

<https://doi.org/10.25208/vdv1167-2020-96-5-59-64>

Топическая терапия пиодермий

© Самцов А.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Статья носит обзорный характер. Приводятся различные классификации пиодермий и инфекций кожи и мягких тканей, эпидемиологические данные о пиодермиях в нашей стране и за рубежом, подробно рассматриваются локальные и системные факторы риска развития заболевания, факторы риска окружающей среды. Большое внимание уделяется сравнительным исследованиям по эффективности и безопасности применения мупироцина (Супироцина) в сравнении с системными антибиотиками и топическими антибактериальными средствами, свидетельствующим о преимуществе мупироцина.

Ключевые слова: пиодермии, классификации, топическая терапия, мупироцин.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Гленмарк Импекс».

Для цитирования: Самцов А.В. Топическая терапия пиодермий. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(5):59–64. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1167-2020-96-5-59-64>

Topical therapy for pyoderma

© Aleksey V. Samtsov

Federal state budgetary educational institution of higher military education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Russian Ministry of Defense
Akademika Lebedeva str., bldg 6, Saint Petersburg, 194044, Russia

The article is of an overview nature. It provides various classifications of pyoderma and infections of the skin and soft tissues, epidemiological data on pyoderma in our country and abroad, discusses in detail local and systemic risk factors for the development of the disease, environmental risk factors. Much attention is paid to comparative studies on the efficacy and safety of mupirocin (Supirocin) in comparison with systemic antibiotics and topical antibacterial agents, indicating the benefits of mupirocin.

Keywords: pyoderma, classifications, topical therapy, mupirocin.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of "Glenmark Impex".

For citation: Samtsov AV. Topical therapy for pyoderma. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(5):59–64.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1167-2020-96-5-59-64>

■ Пиодермии, или гнойничковые заболевания кожи (pyodermae от греч. *pyon* — гной, *derma* — кожа) — инфекционные поражения кожи, чаще всего вызванные внедрением пиококков (стафило- и стрептококков) [1].

Впервые термин «пиодермиты» ввел в 1891 г. Н. Leloir. В дальнейшем стали применять термин «пиодермии», а в настоящее время за рубежом выделяют инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), к которым относят пиодермии, а также инфекции подкожной клетчатки и нижележащих тканей [2].

По данным Lorette и соавт., в развитых странах наиболее частой причиной пиодермий является *S. aureus* (56,8%), существенно реже выявляются *Enterobacteriaceae* (23,6%), *Streptococcus* (6,2%), *Pseudomonas* (2,7%), на другие возбудители приходится 10,8% [3]. Esposito и соавт. в обзорной статье также сообщают, что *S. aureus* — наиболее частая причина ИКМТ, при этом отмечается рост процента метциллин-резистентных золотистых стафилококков (MRSA) [4]. В развитых странах ИКМТ составляют 1/3 всех инфекционных заболеваний [5], а инфекции кожи являются наиболее частой причиной обращения к врачу [2]. По сообщениям отечественных авторов, пиодермии занимают 1-е место среди всех дерматозов, составляя от 17 до 60% [2]. Esposito и соавт. также приводят данные, что ИКМТ — самая часто встречающаяся инфекция как среди амбулаторных, так и среди стационарных больных. На долю госпитализаций ИКМТ в США приходится 10% от всех инфекций, при этом отмечается 14,2 млн амбулаторных посещений в год [4]. Вместе с тем следует отметить, что точных данных о заболеваемости пиодермиями нет, поскольку некоторые нозологические формы (остиофолликулиты, фолликулиты, импетиго) протекают легко, достаточно быстро и не требуют обращения к врачу.

В отечественной дерматологии традиционно выделяют стафило- и стрептодермии. Однако в зарубежной литературе встречаются иные подходы. Так, согласно классификации общества инфекционистов США, различают поверхностные и глубокие ИКМТ, острые и хронические, с некрозом или без некроза [6]. В классификации FDA выделяют инфекции без некроза (импетиго, фурункулы и карбункулы), а также инфекции с некрозом (пиомиозит, некротизирующий фасциит, клостридиальный мионекроз, гангрена Фурнье) и осложненные инфекции кожи и мягких тканей (рожа, целлюлит, хирургические инфекции, абсцессы кожи) [7].

Развитие инфекционного заболевания связано с вирулентностью возбудителя, путями передачи инфекции и состоянием макроорганизма.

Вирулентность *S. aureus* и *S. pyogenes* зависит от следующих факторов: адгезия, антифагоцитарная активность, внеклеточные ферменты, токсины, активатор плазминогена [2].

Золотистый стафилококк и стрептококки гр. А передаются в основном при контакте с больными пиодермиями, реже — воздушно-капельным путем при носительстве.

На восприимчивость организма влияют как локальные, так и системные факторы риска. К локальным факторам относятся грибковая инфекция, инфицированные раны, воспалительные дерматозы (дерматит, atopический дерматит, псориаз), лимфостаз, нарушение гигиены, постоянная травматизация

(шеи, головы), инфекция мочевыводящих путей, перинанальная инфекция, сосудистые язвы [8].

Среди системных факторов риска ведущую роль играют алкоголизм, курение, хроническая почечная недостаточность, цирроз, пожилой возраст, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия, нейропатия, ожирение, периферическая сосудистая недостаточность, опухоли.

Кроме того, выделяют факторы риска окружающей среды: раны от укусов собак, кошек, крыс, пауков, рептилий; инвазивные медицинские процедуры (липосакция, эндоскопия, катетеризация); тесный контакт с больными ИКМТ, пирсинг. Следует отметить, что адгезия *S. aureus* возможна только на поврежденных кератиноцитах в присутствии компонента клеточной стенки — фибронектина [8].

Пиодермии разделяют на первичные, развившиеся на фоне неизменной кожи, и вторичные, проявившиеся на поврежденной коже или осложнившие течение дерматоза. По данным Lorette и соавт., доля первичной инфекции составляет 61,3% (наиболее часто встречаются фолликулиты, импетиго, фурункулы), доля вторичной инфекции — 38,7% [3].

В настоящее время в основе лечения пиодермий остается эмпирическая терапия антистафилококковыми препаратами [4].

Наружная терапия показана при поверхностных пиодермиях. При этом топические антибактериальные средства имеют преимущество перед системными, так как непосредственно на пораженных участках кожи создают высокие концентрации. Согласно основному положению антимикробной терапии, при прочих равных условиях следует выбирать антибактериальный препарат, обладающий наиболее узким спектром активности, так как неоправданное применение антибиотиков широкого спектра сопровождается высоким риском селекции антибиотикорезистентных штаммов патогенов и сапрофитной микрофлоры (теория сопутствующего ущерба), а также более высоким риском развития других нежелательных реакций [9]. Идеальный антибиотик для местного применения должен обладать следующими свойствами [10]:

- избирательно воздействовать на один или несколько возбудителей того же класса, что приводит к минимизации развития перекрестной устойчивости к другим микроорганизмам;
- не вызывать аллергических реакций или потенциальной перекрестной аллергии с другими лекарственными средствами того же класса или отдельными их компонентами, такими как консерванты;
- быть безопасным, эффективным и хорошо всасываться через кожу, создавая достаточно высокие концентрации для оказания бактерицидного эффекта;
- иметь различные лекарственные формы для повышения эффективности терапии в зависимости от характера воспаления, а также удовлетворения предпочтений и потребностей пациентов, что будет оказывать влияние на улучшение приверженности к лечению.

Среди многочисленных антибактериальных лекарственных средств для наружного применения одним из наиболее востребованных является мупироцин в форме 2% мази; мупироцин также является препаратом выбора при лечении импетиго у детей от 2 месяцев [11].

Мупироцин — антибиотик, первоначально выделенный из культуры *Pseudomonas fluorescens*, представляет собой производное бутеноилнонановой кислоты, смесь псевдомониевых (монокарбохиновых) кислот с преобладанием псевдомониевой кислоты А (90%), а также кислот В, С и D. Механизм действия мупироцина отличен от всех остальных известных противомикробных веществ. Терминальная часть молекулы мониевой кислоты имеет структурное сходство с аминокислотой изолейцином. Антибиотик связывается с ферментом изолейцил-тРНК-синтетазой и блокирует синтез тРНК комплекса изолейцил-тРНК. Мупироцин активно тормозит синтез белка и РНК, в то время как влияние на ДНК и образование клеточной стенки выражено в гораздо меньшей мере. В низких концентрациях действие препарата бактериостатическое, при высоких концентрациях, соответствующих рекомендованному режиму применения 2% мази мупироцина, развивается бактерицидный эффект [12]. Мупироцин практически не всасывается с поверхности здоровой кожи ($\leq 0,24\%$), однако всасывание увеличивается при наличии повреждений, при этом мупироцин создает высокие и стабильные концентрации в поверхностных слоях кожи. Важной особенностью мупироцина является низкая *in vitro* активность против представителей нормальной микрофлоры кожи (*Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.*), которые осуществляют защитные функции кожи. Эффективность мупироцина повышается в кислой среде [12–14].

Мупироцин высокоактивен в отношении грамположительной микрофлоры (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus agalactiae*, *Staphylococcus sanguis*), включая метициллин-резистентный *S. aureus*, который является одной из основных причин смерти у госпитализированных пациентов, получающих системную антибактериальную терапию [15]. Ограниченный спектр в отношении основных возбудителей поверхностных, неосложненных инфекций кожи является большим преимуществом мупироцина. Некоторые часто применяемые топические антибиотики (хлорамфеникол, гентамицин и др.) обладают достаточно широким спектром антибактериальной активности в отношении не только грамположительных микроорганизмов, но также и грамотрицательных, что при лечении неосложненных поверхностных пиодермий приводит к риску селекции антибиотикорезистентных штаммов.

Отсутствие лекарственных форм для системного введения и структурного сродства с другими антибиотиками значительно уменьшает риск развития устойчивости к мупироцину, резистентность к *S. aureus* не превышает 1,5–2%, активность препарата в отношении *S. pyogenes* также остается высокой [16].

Высокая клиническая эффективность и безопасность мупироцина при первичных инфекциях кожи были подтверждены во многих российских и международных исследованиях.

В исследовании Ю.А. Бельковой и соавт. с участием 150 взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей местная терапия 2% мазью мупироцина была значимо более эффективна по сравнению с местной терапией 0,75% мазью хлорамфеникола и позволила значительно сократить сроки выздоровления. Клиническая эффективность хлорамфеникола и мупироцина

при оценке на 7–9-й день составила 80 и 97% соответственно, средние сроки наступления выздоровления — $7 \pm 2,2$ дня в группе хлорамфеникола и $4,4 \pm 1,87$ дня в группе мупироцина [16]. В лечении инфицированной экземы мупироцин превосходил перорально назначаемый цефалексин по клинической эффективности и безопасности. Двойное слепое рандомизированное исследование по сравнению эффективности мупироцина и системного цефалексина при инфицированной экземе показало, что бактериологическое излечение наступило у 50% в группе больных, получавших мупироцин, и у 28% в группе пациентов, принимавших цефалексин ($p = 0,05$). При этом наблюдались отсутствие побочных эффектов в первой группе и высокая частота диареи и тошноты — во второй [17].

Рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности при лечении импетиго мупироцином по сравнению с эритромицином, назначаемым внутрь, показало, что через 4 дня после начала лечения клиническое улучшение было достигнуто у 24 из 30 больных, получавших мупироцин, и у 14 из 32 ($p < 0,01$) принимавших эритромицин. Бактериологическое излечение было достигнуто у 29 из 30 пациентов первой группы и у 27 из 32 — второй. Побочных эффектов при применении мупироцина зарегистрировано не было, в то время как у детей, получавших эритромицин, отмечалась легкая диарея. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что наружное применение мупироцина эффективно и безопасно у пациентов с импетиго и превосходит по этим показателям эритромицин, назначаемый *per os* [18].

В сравнительном исследовании эффективности 2% мази мупироцина и 3% тетрациклиновой мази приняли участие 60 пациентов с первичными пиодермиями, разделенные на равные группы. Результаты исследования показали, что терапия пиодермий 2% мазью мупироцина более эффективна, чем 3% мазью тетрациклина. В первой группе наступило клиническое излечение у 100% больных, во второй — у 80%. Использование 2% мази мупироцина позволяет существенно уменьшить сроки лечения больных с пиодермиями по сравнению с применением 3% мази тетрациклина ($8,1 \pm 1,8$ и $12,2 \pm 3,2$ суток соответственно, $p < 0,01$) [19].

В исследовании J. Bass и соавт. дети с импетиго были разделены на 3 группы: 7 пациентов наносили 2% мазь мупироцина 3 раза в день, 7 пациентов получали цефалексин в дозе 50 мг/кг/день в три приема и 9 пациентов — бацитрацин мазь 3 раза в день. Лечение проводилось в течение 10 дней. Результаты исследования показали сопоставимую высокую эффективность наружной терапии 2% мазью мупироцина с пероральным антибиотиком (90%), в то время как наружная терапия бацитрацином была наименее эффективна (33,3%) [20].

Многочисленные исследования сравнительной эффективности мупироцина и фузидиевой кислоты при лечении поверхностных инфекций кожи не выявили статистически достоверных преимуществ одного препарата над другим, хотя в ряде исследований наблюдалась несколько большая эффективность мупироцина наряду с его лучшей переносимостью [21–23].

В последние десятилетия отмечается рост резистентности ко многим антибактериальным препаратам, что обусловлено их нерациональным и бесконтрольным применением [2]. Н. Мурашкин и соавт. при обследовании 63 пациентов, больных атопическим дерматитом,

в возрасте от 3 до 18 лет в 58,2% случаев обнаружили патогенные штаммы метициллинрезистентного золотистого стафилококка. При этом выявлена высокая частота встречаемости полирезистентных штаммов к целому ряду антибиотиков, за исключением мупироцина, ванкомицина, клиндамицина и ципрофлоксацина (в общей группе MRSA распространенность устойчивых штаммов к этим антибиотикам колебалась от 2% у мупироцина до 18% у ципрофлоксацина). Авторы предложили эффективную комбинированную наружную терапию с использованием средств на основе мупироцина (мазь Супироцин, мазь Супироцин Б), позволившую добиться стойкой клинической ремиссии в 100% случаев [24].

Высокая безопасность мупироцина позволяет использовать его у детей с 2 месяцев, кроме того, у препарата нет ограничений по применению у пожилых пациентов, у беременных возможно назначение при оценке соотношения пользы для матери и риска для плода. Нефротоксическое действие, описанное в инструкции, у больных с обширными открытыми поражениями кожи или ожогами у пациентов с нарушенной функцией почек обусловлено всасыванием полиэтиленгликоля,

нежели мупироцина. В редких случаях возможно возникновение реакции повышенной чувствительности или выраженной реакции раздражения. В таком случае требуется прекратить лечение, по возможности удалить препарат с обрабатываемой поверхности и назначить альтернативную терапию.

Мупироцин обладает выраженным бактерицидным действием в отношении всех возбудителей пиодермий, в том числе MRSA-штаммов, при этом характеризуется отсутствием перекрестной резистентности с другими антибиотиками и низкой активностью против представителей нормальной флоры человека. Супироцин мазь не применяется интраназально для лечения носительства *S. aureus*.

Приведенный обзор литературы свидетельствует о высокой эффективности и безопасности мупироцина в лечении поверхностных инфекций кожи, в том числе вызванных MRSA-штаммами, что позволяет рассматривать его в качестве стандарта местной терапии пиодермий. Мупироцин включен в Федеральные клинические рекомендации РОДВК с высоким уровнем убедительности и достоверности доказательств А1+.

Литература/References

1. Соколовский Е.В., Михеев Г.Н., Красносельских Т.В. и др. / Под ред. Е.В. Соколовского. Дерматовенерология: Учебник для студентов учреждений высш. проф. мед. образования. Глава 4. Пиодермии. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017;687 с. [Sokolovskiy EV, Miheev GN, Krasnosel'skikh TV, et al. / Edited by Sokolovskiy EV. Dermatovenereology: a textbook for students of institutions of higher professional medicine. education. Chapter 4. Pyoderma. St. Petersburg: SpetsLit, 2017;687 p. (In Russ.)]
2. Белькова Ю. Пиодермии в амбулаторной практике. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005;7:255–270. [Bel'kova YU. Pyoderma in outpatient practice. Wedge microbiol antimicrobial chemother 2005;7:255–270 (In Russ.)]
3. Lorette G, Beaulieu P, Allaert FA, Mahmoudi A, Jarlier V. Superficial community-acquired skin infections: prevalence of bacteria and antibiotic susceptibility in France. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(12):1423–6.
4. Esposito, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update, Journal of Chemotherapy, doi: 10.1080/1120009X.2017.1311398.
5. Новоселов В.С., Плиева Л.Р. Пиодермии. РМЖ 2004;12:327–335. [Novoselov VS, Plieva LR. Pyoderma. RMJ 2004;12:327–335 (In Russ.)]
6. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.2014;59:147–59.
7. FDA/US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. Silver Spring (MD): US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2013.
8. Tognetti L, Martinelli C, Berti S, Hercogova J, Lotti T, Leoncini F, Moretti S. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectivologists. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Aug;26(8):931–41.
9. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекоменда-

10. Barry H Long. Fusidic acid in skin and soft-tissue infections. Acta Derm Venereol 2008; Suppl 216:14–20.
11. Guideline for diagnosis and management of skin and soft tissue infection. Clin Infect Dis 2005;41:1373–1406.
12. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Мупироцин: клиническое применение Consilium-Medicum. Дерматология. 2011;4:8–14. [Okovityj SV, Ivkin DYu. Mupirocin: Clinical Application of Consilium-Medicum. Dermatology. 2011;4:8–14 (In Russ.)]
13. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупироцин: уникальный антибиотик для местного применения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 1999;1:24–29. [Bogdanovich TM, Strachunskij LS. Mupirocin: Unique Topical Antibiotic Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 1999;1:24–29 (In Russ.)]
14. Fuller AT, Mellows G, Woodford M, et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. Nature. 1971;234:416–417.
15. Haslund P, Bangsgaard N, Jarlov JO, et al. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. Br J Dermatol 2009;161:772–777.
16. Белькова Ю.А., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Сравнительная эффективность 0,75% мази хлорамфеникола и 2% мази мупироцина при лечении в амбулаторных условиях взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей. Клин микробиол антимикроб химиотер 2007;1:57–65. [Bel'kova YuA, Strachunskij LS, Krechikova OI, et al. Comparative efficacy of 0.75% chloramphenicol ointment and 2% mupirocin ointment in outpatient treatment of adult patients with skin and soft tissue infections. Wedge microbiol antimicrobial chemother 2007;1:57–65 (In Russ.)]
17. Rist T, Parish LC, Capin LR, et al. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalexin in the treatment of secondary infected eczema. Clin Exp Dermatol. 2002;27(1):14–20.

18. Goldfarb J, Crenshaw D, O'Horo J, et al. Randomized clinical trial of topical mupirocin versus oral erythromycin for impetigo. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;32:1780–1783.
19. Самцов А.В., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р. и др. Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази Супирицин в терапии пиодермий. *Вестник дерматологии и венерологии* 2012;3:86–90. [Samtsov AV, Statsenko AV, Khayrutdinov VR, et al. Comparative study of the clinical efficacy of 3% tetracycline ointment and 2% Supirocin ointment in the treatment of pyoderma. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2012;3:86–90 (In Russ.)]
20. Bass JW, Chan DS, Creamer KM, et al. Comparison of oral cephalixin, topical mupirocin and topical bacitracin for treatment of impetigo. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997;6(7):708–709.
21. Langdon CG, Mahapatra KS. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in acute skin sepsis. *Current Ther Research* 1990;48:174–179.
22. Jasuja K, Gupta S, Arora D, Gupta V. Bacteriology of primary pyodermas and comparative efficacy of topical application of mupirocin and sodium fusidate ointments in their treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001;67:132–134.
23. Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(6):1083–1087. doi:10.1016/s0190-9622(89)70137-7.
24. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Скобликов Н.Э. и соавт. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2012;88(1):66–74. [Murashkin NN, Gluzmin MI, Skoblikov NE, et al. The role of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* in the pathogenesis of severe forms of atopic dermatitis in childhood. Ways to achieve remission. *2012;88(1):66–74* (In Russ.)]

Информация об авторе

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: avsamtsov@mail.ru; тел.: +7 (812) 271-87-81

Information about the author

Alexey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamtsov@mail.ru; tel.: +7 (812) 271-87-81

Статья поступила в редакцию: 01.09.2020
Принята к публикации: 23.10.2020
Дата публикации: 02.12.2020

Submitted: 01.09.2020
Accepted: 23.10.2020
Published: 02.12.2020