

## Альтернативный подход к топической терапии atopического дерматита, осложненного стафилококковой инфекцией

Т.А. Тихомиров<sup>1</sup>, Н.И. Федорова<sup>2</sup>, И.Р. Баскакова<sup>3</sup>, А.А. Тихомиров<sup>1</sup>, А.В. Таганов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ РДКБ МЗ РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ»

<sup>4</sup> РАЕН, Москва, Россия

## An alternative approach to topical therapy of atopic dermatitis complicated by staphylococcal infection

T. Tikhomirov<sup>1</sup>, N. Fedorova<sup>2</sup>, I. Baskakova<sup>3</sup>, A. Tikhomirov<sup>1</sup>, A. Taganov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pirogov russian national research medical university

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital

<sup>3</sup> Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology

<sup>4</sup> Russian Academy of Natural Sciences

### Аннотация

**Цель:** оценить клиническую эффективность наружных форм препарата микросеребра в комплексной терапии atopического дерматита, осложненного стафилококковой инфекцией.

**Материалы и методы:** объектом исследования стали стационарные больные (n=60) в возрасте от 2-17 лет, страдающие atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести. При поступлении в стационар участникам проведено бактериологическое исследование пораженной кожи. Идентификация видов проводилась с помощью баканализатора Phoenix (США). Участники были разделены на основную группу (n=30) и группу сравнения (n=30). Основная группа получала наружную терапию 2 раза в день в течение 7 дней препаратами микросеребра. Группа сравнения получала традиционную системную, наружную и физиотерапию. На 7 день проведено контрольное бактериологическое обследование. Клиническое состояние пациентов до, во время, и после лечения оценивалось с помощью индекса SCORAD.

**Результаты:** бактериологическое исследование детей основной группы определило колонизацию *S. aureus* пораженной кожи 30 (100%) больных, из них у 11 (36,6%) - обильный рост, у 18 (60%) - умеренный, у 1 (3,3%) - скудный. Тогда как в группе сравнения *S. aureus* колонизировано 26 (86,6%) участников, из них у 13 (43,3%) обильный рост, 13 (43,3%) - умеренный. Получены данные о терапевтической эффективности препаратов микросеребра (не содержащих глюкокортикостероиды и антибиотики) по сравнению с традиционной наружной терапией. В

### Summary

**Objective:** to evaluate the clinical efficacy of topical forms of the microsilver drug in the complex therapy of atopical dermatitis complicated by staphylococcal infection.

**Materials and methods:** the patients (n=60) aged 2-17 years, suffering from atopical dermatitis average and heavy severity. When admitted to hospital, participants conducted bacteriological examination of the affected skin. Species identification was carried out using analyzer Phoenix (USA). The participants were divided into the main group (n=30) and control group (n=30). The main group received topical therapy with microsilver drug 2 times a day for 7 days. The comparison group received traditional systemic, topical and physical therapy. On the 7th day control bacteriological examination was held. The clinical condition of patients before, during, and after treatment was assessed using the SCORAD index.

**Results:** bacteriological study of children of the main group determined the colonization of *S. aureus* affected skin of 30 (100%) patients, 11 (36.6%) - high growth, 18 (60%) - moderate, 1 (3.3%) - low. While 26 (86.6%) participants of the comparison group were colonized by *S. aureus*, 13 (43.3%) of them had a high growth, 13 (43.3%) - moderate. Data on the therapeutic efficacy of microsilver drugs (free of glucocorticosteroids and antibiotics) in comparison with traditional topical therapy were obtained. In the main and the comparison group there was a decrease in SCORAD by 33.57% and 32.27%, respectively. The differences were statistically insignificant  $p=0.1924$ , ( $p>0.05$ ). The control bacteriological study demonstrated in the main group a decrease in *S. aureus* colonization in 96.6% of children, in

основной и группе сравнения отмечалось снижение SCORAD на 33,57% и 32,27%, соответственно. Различия были статистически незначимы  $p=0,1924$ , ( $p>0,05$ ). Контрольное бактериологическое исследование продемонстрировало в основной группе снижение колонизации *S. aureus* у 96,6% детей, у 23,3% была достигнута элиминация *S. aureus*. В группе сравнения снижение колонизации *S. aureus* отмечалось у 60% пациентов, элиминации *S. aureus* не наблюдалось.

### **Ключевые слова**

Атопический дерматит, *S. aureus*, микросеребро

### **Введение**

Атопический дерматит – это мультифакториальное, хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание кожи, являющееся результатом взаимодействия генетических, иммунных и внешних факторов окружающей среды [1]. В большинстве случаев проявления АД манифестируют в раннем детском возрасте, характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, с типичной локализацией элементов [2].

Распространенность атопического дерматита (АД) достигает 15-20% детской и 1-3% взрослой популяции: в США составляет 17,2%, в странах Евросоюза – 15,5%, в Японии - 24%, в России – 30-35%, и сохраняет тенденцию к дальнейшему росту [3,4]. Генетическая природа АД четко прослеживается в закреплении патологических признаков атопии у последующих поколений. Наблюдения показывают, что при наличии атопических признаков у матери, наследование данных признаков отмечается у 60-70% детей, тогда как при наличии синдрома атопии у отца, только в 40-50% случаев. Наиболее высокая вероятность передачи патологических генов достигает 80-90% и отмечается в случаях носительства генов атопии у обоих родителей [5]. АД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии под воздействием провоцирующих-триггерных факторов. В качестве наиболее распространенных триггеров выступают алиментарные факторы и аэроаллергены, бактериальные и вирусные инфекции, медикаментозные препараты и вакцины, нейрострессорные факторы, климатические и сезонные факторы окружающей среды.

В основе современных представлений о патогенезе АД лежат: генетические дефекты адаптивного иммунного ответа, а также нарушения барьерно-защитных свойств кожи, с последующим присоединением патогенной бактериальной флоры. Нарушение кожного барьера является

23.3% *S. aureus* elimination was achieved. In the comparison group, the decrease of colonization of *S. aureus* was observed in 60% of patients, the elimination of *S. aureus* was not observed.

### **Keywords**

Atopic dermatitis, *S. aureus*, microsilver

собираемым термином, объединяющим в себе патологические процессы в эпидермисе, связанные с дефектом гена, кодирующего белок филаггрин, повышением трансэпидермальной потерей воды и нарушением терминальной дифференцировки кератиноцитов, приводящей к уменьшению секреции церамидов и антимикробных пептидов [6, 7].

По-видимому, одним из наиболее значимых бактериальных агентов, влияющих на патогенез и тяжесть клинического течения АД, является *S. aureus*. Первое упоминание о влиянии данного микроорганизма на течение АД появилось в 70-е годы XX века, когда и была подтверждена связь колонизации *S. aureus* с обострениями АД [8]. По данным исследователей, колонизация *S. aureus* кожи больных АД достигает 80-100%, тогда как у здорового этого показателя значительно ниже и составляет 5-30% [9]. Золотистый стафилококк является широко распространенным госпитальным и внебольничным патогеном, вызывающим инфекции кожи, мягких тканей, дыхательных путей и сепсиса, а также обладающим способностью вырабатывать резистентность к вводимым в медицинскую практику антибактериальным препаратам [10].

Золотистый стафилококк обладает обширным арсеналом факторов патогенности, ведущими из которых являются:

- 1) адгезины (протеин А, сиалопротеин-связывающий протеин фибронектин-связывающие протеины А и В), участвующие в колонизации макроорганизма;
- 2) инвазины (гиалуронидаза, нейраминидаза, стафилокиназа), обеспечивающие микроорганизму проход через мукозные и соединительно-тканые оболочки и мембраны;
- 3) Мембраноповреждающие токсины:
  - а)  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемолизин, обладающие дерматонекротическими свойствами, а также лизирующие эритроциты, тромбоциты, моноциты/

макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты, пневмоциты и эндотелиоциты;

б)  $\gamma$ -гемолизин и двухкомпонентные лейкотоксины, вызывающие лизис эритроцитов, полиморфноядерных лейкоцитов и фагоцитов;

с) Фенолрастворимые модулины и  $\delta$ -гемолизин, лизирующие лейкоциты и обладающие дерматонекротическими свойствами, соответственно.

4) Суперантигены (энтеротоксины SEA-SEG, энтеротоксин-подобные токсины SEL-I, SEL-M, SEL-N, SEL-O, SEL-U, Токсин синдрома токсического шока TSST-1), способные стимулировать неспецифическую активацию Т-лимфоцитов без предварительной презентации на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК), вызывать лихорадку, неменструальный токсический шок.

5) Эксфолиативные токсины (ETA, ETB и ETD), разрушающие связи между клетками эпидермиса [11].

На сегодняшний день проведен ряд исследований, в которых установлена четкая корреляционная связь между колонизацией *S. aureus* и тяжестью течения, а также частотой обострений АД [12, 13, 14, 15]. Помимо отягощения *S. aureus* клинического течения основного заболевания у больных АД задокументированы случаи тяжелых осложнений стафилококкового генеза, представленных: инфекционным эндокардитом клапанов, цереброваскулярной эмболией, медиастенитом, остеомиелитом, септическим артритом, дисцитом, некротизирующей пневмонией, абсцессом легких, бактеремией и септическим шоком [16].

Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте колонизации *S. aureus* пораженной кожи больных АД, выраженном негативном влиянии *S. aureus* на патогенез заболевания, развитии тяжелых осложнений при длительном персистировании, а также о необходимости его элиминации с пораженной кожи больных АД.

Санация патогенного микроорганизма достигается с помощью этиотропной системной и/или топической терапии. Системная терапия проводится антибактериальными, иммуномодулирующими (стафилококковый анатоксин, пирогенал), общеукрепляющими препаратами. Системная терапия показана при тяжелом длительном хроническом распространенном течении процесса, сопровождающегося проявлениями общей интоксикации, лихорадки, регионарными осложнениями и т.д. Назначение системной антибиотикотерапии требует предварительного определения антибиотикорезистент-

ности. В топической терапии наиболее широко используются антисептики, антибактериальные средства, противовоспалительные препараты, растительные вещества (хлорфиллипт), протеолитические ферменты, препараты серебра, йода, серы и т.д. [17].

По мнению Lyons JJ и других авторов на сегодняшний день ведущим терапевтическим подходом в лечении вторичного инфицирования при АД является этиотропная топическая терапия монокомпонентными или комбинированными антибактериальными препаратами, проводимая на основании предварительного определения чувствительности [18, 19, 20]. Наружное использование антибактериальной терапии, особенно в комбинации с глюкокортикостероидами (ГКС), демонстрирует высокую клиническую эффективность, однако, сопряжено с рядом недостатков. Наиболее значимым недостатком такой терапии является неуклонно растущая резистентность, вырабатываемая *S. aureus* к группе антибактериальных препаратов, вынуждающая устанавливать строгое курсовое применение средств данной группы. Темпы роста устойчивости *S. aureus* зачастую не уступают в скорости разработкам новых препаратов для борьбы с ним. Проведенные исследования демонстрируют высокие значения устойчивости *S. aureus* к бацитрацину (100%), неомицину (42,6%) [21], эритромицину (21%), клиндамицину (21%), триметоприм/сульфаметаксазолу (23%), левофлоксацину (23%) [22].

Согласно действующим европейским рекомендациям по лечению кожных инфекций от 2014 года, топическими препаратами выбора являются мупироцин и фузидовая кислота, к которым отмечается наиболее высокая чувствительность *S. aureus* [23]. Однако, нельзя не отметить, что широкое применение данных препаратов в дальнейшем может быть сопряжено с развитием у *S. aureus* устойчивости к ним, как это было в Новой Зеландии, где с 1993 года наблюдается неуклонный рост резистентности к фузидовой кислоте, достигающий 29% к 2014 году [24]. Помимо развития устойчивости к *S. aureus*, продолжительность использования комбинированных наружных средств ограничивается длительностью использования и побочными эффектами глюкокортикостероидного компонента (атрофия, гипопигментация, гипертрихоз, телеангиоэктазии и др.). Применение топических антибактериальных препаратов или их комбинаций, не всегда позволяет добиваться ожидаемого результата, а в большинстве случаев позволяет лишь достичь временной элиминации *S. aureus* с пораженной

кожи, и не исключает реинфицирование после окончания наружной антибиотикотерапии [25].

Одним из перспективных способов преодоления антибиотикорезистентности может стать применение серебра – самого сильного природного антибиотика [26].

История терапевтического использования серебра исчисляется тысячелетиями. В лечебных целях серебро успешно применялось в Древнем Египте, Индии и Китае. Серебро использовалось для обеззараживания ран и воды. Серебряная посуда позволяла длительно сохранять качество продуктов питания. Помимо медицинской отрасли, в которой из серебра производят средства для лечения ожоговых ран, наружной терапии, хирургических, ортопедических конструкций, серебро активно применяется в косметологии, космической индустрии, клининговой отрасли и экологической промышленности [27]. Тем не менее, описанное в литературе длительное употребление серебросодержащих препаратов может способствовать развитию побочных эффектов, таких как: аргирия, аргироз, диабет, гипертензия, гипертрофия простаты, заболевания ЖКТ [28]. В настоящее время наиболее распространенными формами серебра являются соли (нитрат серебра, сульфадиазин серебра, ацетат серебра), коллоидные растворы, микросеребро и наносеребро. Соли серебра активно применяются в наружной и ожоговой терапии, благодаря выраженным противомикробным эффектам, однако, имеют определенные недостатки. Нитрат серебра неустойчив, быстро инактивируется и опасен развитием метгемоглобинемии, из-за восстановления бактериями нитрата до нитрита [29]. Комбинированные формы серебра и сульфаниламидов способны развивать аллергические реакции и лейкопению при длительном применении. Исследования коллоидных форм серебра в различных концентрациях продемонстрировало отсутствие его активности в отношении бактериальных патогенов [30]. На сегодняшний день одной из наиболее востребованной формой серебра является – наносеребро. Выраженные бактерицидные свойства вещества и технологический прогресс, позволяют внедрить данную форму, представленную частицами, размером 10-9 м, в любую отрасль производства. Однако, на основании результатов ряда исследований, посвященных изучению свойств наносеребра, была установлена кумулятивная токсичность данной формы металла. Так, в исследовании Paddle-Ledinek JE и соавторов было показано, что при лечении ран повязками, в состав кото-

рых входят нанокристаллы серебра, наблюдается цитотоксический эффект к кератиноцитам и фибробластам [31]. Aroga S. и соавторы описали развитие ацидоза и некроза опухолевых клеток человека при воздействии наносеребра, а также в другом исследовании обнаружили миграцию наночастиц с повреждением ДНК и развитием апоптоза гепатоцитов [32]. Установлено токсичное воздействие наносеребра на легкие, печень, головной мозг, репродуктивную систему [33]. Наиболее эффективной и безопасной формой серебра для наружного применения является микросеребро. В состав наружной формы (лосьон и крем) входит высокоочищенный металлический серебряный порошок, состоящий из микрочастиц серебра диаметром 6-10 микрометров, не проникающих в кожу и формирующих сеть на ее поверхности [34]. При взаимодействии с кислородом и продуктами экскреции кожи происходит окисление микросеребра с выделением свободных ионов серебра, обладающих антибактериальными свойствами. Свободные ионы серебра связываются с белками бактерий, инактивируют и разрушают их трехмерную структуру, вызывая гибель микроорганизма [35].

Для решения проблемы реколонизации *S. aureus*, пролонгирования периода ремиссий, восстановления барьерно-защитных свойств кожи и ее естественного микробиома, был предложен альтернативный подход к наружной терапии больных атопическим дерматитом, осложненным стафилококковой инфекцией. В качестве ведущего средства топической терапии была использована наружная форма микросеребра.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность наружных форм препарата микросеребра в комплексной терапии атопического дерматита, осложненного стафилококковой инфекцией.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено клиническое исследование, одобренное локальным этическим комитетом Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова.

Критериями включения в программу клинического исследования являлись:

1. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании, подписанное родителями или опекунами участников;
2. Возраст от 2 до 17 лет включительно;
3. Подтвержденный диагноз АД;



4. Отсутствие противопоказаний к использованию препаратов микросеребра;

5. Соблюдение оговоренных условий, рекомендаций, их выполнение вплоть до окончания исследования.

В период с 01.2015 по 02.2017 года было обследовано 60 пациентов (29 мальчиков и 31 девочка) с АД средней и тяжелой степени тяжести, находящихся на лечении в отделении дерматовенерологии Российской Детской Клинической Больницы. Клиническое обследование включало в себя: осмотр, сбор анамнеза, оценку характера воспалительного процесса, определение степени тяжести и клинико-морфологической формы заболевания (эритематозно-сквамозная и эритематозно-сквамозная с лихенификацией). Оценка степени клинической тяжести проводилась с помощью международного стандартизованного индекса SCORAD, учитывающего распространенность поражений, их интенсивность и оценку субъективных признаков.

Всем участникам исследования в первые 48 часов с момента поступления в стационар было проведено бактериологическое исследование с поверхности пораженной кожи. Посевы осуществляли на дифференциально-диагностические питательные среды стандартными методами. Видовая идентификация микроорганизмов проводилась на платформе автоматического баканализатора Phoenix, (Becton Dickinson, США). Количественная оценка результатов бактериологического исследования, в соответствии с Приказом №535 от 22.04.1985 МЗ СССР, проводилась по критериям интенсивности роста на плотной питательной среде: скудный (0-10 колоний), умеренный (10-100 колоний), обильный (>100 колоний). Были сформированы основная группа – 30 человек (13 мальчиков и 17 девочек) и группа сравнения – 30 человек (16 мальчиков и 14 девочек).

Участники получали базовую системную терапию, включающую: гипоаллергенную диету, десенсибилизирующую, седативную (по показаниям), антигистаминную, иммуномодулирующую (по показаниям) терапию. В составе физиотерапии участники двух групп получали лазерную терапию и бальнеотерапию. Наружная терапия участников основной группы была лишена ГКС, антибактериальных препаратов, эмоленов и состояла только из препаратов микросеребра, тогда как участники группы сравнения получали традиционную наружную терапию (ГКС, эмоленов, противовоспалительные препараты). Участники основной группы наносили на пора-

женную кожу препараты микросеребра в форме лосьона – при эритематозно-сквамозной форме; и в форме крема – при эритематозно-сквамозной с лихенификацией. Аппликации препарата проводились 2 раза в день в течение 7 дней. На 7 день было проведено контрольное клиническое и бактериологическое обследование участников обеих групп. Бактериологическое обследование включало посев мазков с поверхности пораженной кожи, полученных из очагов, обследованных при поступлении. Клиническое обследование состояло из осмотра и контрольного определения тяжести состояния. Оценка эффективности терапии проводилась по динамике клинической картины, показателей SCORAD, и результатов бактериологического исследования. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы STATISTICA 10 for Windows. Проверку статистической значимости различий проводили с использованием параметрических критериев: t-критерий Стьюдента (сравнение независимых групп). Данные считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

### Результаты

При поступлении в стационар среднее значение SCORAD у представителей основной и группы составило  $62.8 \pm 13,2$  и  $56,6 \pm 12,7$ , доверительный интервал 95% CI (57,9-67,79) и (51,86-61,33), соответственно, различия статистически незначимы  $p = 0,0669$ , ( $p > 0,05$ ).

На 7 день исследования средние значения SCORAD в основной и группе сравнения составляли  $41.7 \pm 10,25$  и  $38,33 \pm 9,77$ , соответственно, различия в группах статистически незначимы  $p = 0,1924$ , ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в основной группе отмечалось снижение тяжести состояния на 33,57%, тогда как в группе сравнения снижение тяжести составило 32,27% (Рис. 1).

По результатам первичного бактериологического исследования пораженной кожи, суммарно было выявлено 9 видов микроорганизмов (Табл. 1). У всех 30 (100%) пациентов основной группы исследования на пораженной коже был высеян *S. aureus*. Тогда как, в группе сравнения он был обнаружен на пораженной коже 26 (86,6%) детей.

При оценке степени микробной обсемененности *S. aureus* пораженной кожи на момент поступления у 11 (36,6%) детей основной группы отмечался обильный рост, у 18 (60%) – умеренный, у 1 (3,3%) – скудный. В группе сравнения у 13 (43,3%) пациентов отмечался обильный рост, также у 13 (43,3%) – скудный (Рис. 2).



**Рис. 1.** Динамика изменения тяжести клинического состояния участников основной и контрольной групп по среднему значению SCORAD

**Таблица 1.** Виды микроорганизмов, высеянных с пораженной кожи детей с АД

Род	Вид	№ детей, колонизированных микроорганизмом (%)
Staphylococcus	aureus	56 (93,3)
	epidermidis	3 (5)
	capitis	3 (5)
	hominis	3 (5)
	haemolyticus	2 (3,3)
Streptococcus	crystatus	1 (1,6)
Acinetobacter	Iwoffi	1 (1,6)
Enterobacter	cloacae	1 (1,6)
Corinebacterium	species	1 (1,6)

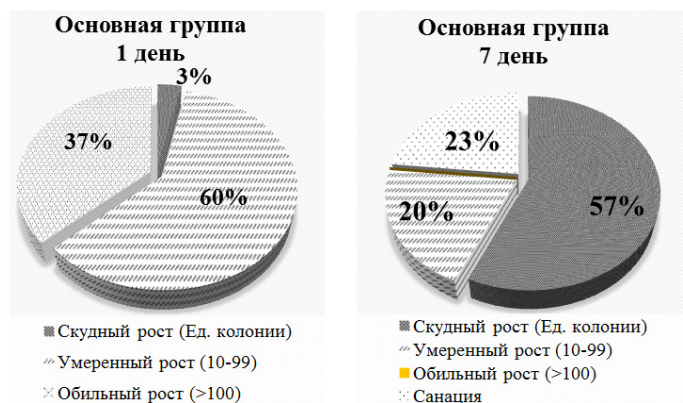
При контрольном бактериологическом исследовании у 96,6% детей основной группы отмечалось значительное снижение колонизации *S. aureus*. У 6 (20%) детей отмечался умеренный рост *S. aureus*, у 17 (56,6%) – скудный, тогда как у 7 (23,3%) детей была достигнута санация *S. aureus* с пораженной кожи. В группе сравнения у 5 (16,6%) детей наблюдался обильный рост, у 11 (36,6%) – умеренный, у 10 (33,3%) – скудный. Санации *S. aureus* в группе сравнения не наблюдалось (Рис. 2) При клиническом осмотре участников основной и группы сравнения отмечалось разрешение эритемы и инфильтрации очагов поражения, наблюдалась эпителизация экскориаций, отсутствие сухости, субъективно участники отмечали уменьшение зуда (Рис. 3,4).

### Обсуждение

Проблема лечения стафилококковой инфекции у детей с АД была и продолжает оставаться актуальной, в связи с широкой распространенностью и значительной ролью бактериальных инфекций в патогенезе заболевания. Еди-

новременная санация *S. aureus* с поверхности атопической кожи антибактериальными или комбинированными препаратами занимает пограничное положение между патогенетической и симптоматической терапией. Купирование воспалительного процесса и санация возбудителя является временным эффектом лечения, в силу генетической несостоятельности кожи синтезировать антимикробные пептиды и компоненты естественного-увлажняющего фактора. Ключом к решению данной проблемы может стать базовая терапия, направленная на поддержание водно-липидного барьера кожи и защищающая от колонизации бактериальных патогенов. Включение антибактериальных средств в состав базовой терапии может спровоцировать стремительный рост резистентности к данной группе препаратов, а использование традиционных антисептических веществ, обладающих пачкающими свойствами, спиртовой основой может способствовать снижению эффективности увлажняющей терапии и комплаентности в целом. Альтернатив-

### А. Основная группа



### Б. Группа сравнения

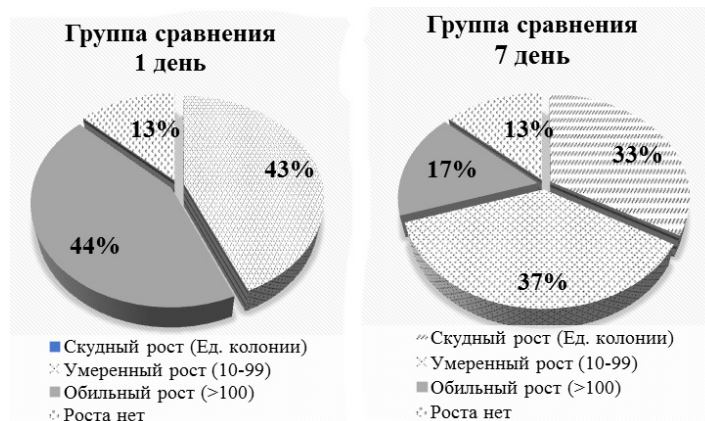


Рис. 2. Показатели колонизации *S. aureus* пораженной кожи детей с АД.



Рис. 3. Клинические результаты применения препаратов микро серебра (День 1, день 7)



**Рис. 4. Клинический результат применения препаратов микросеребра (День 1, день 7)**

ным подходом к пролонгированию ремиссий, профилактике инфицирования и лечению стафилококковой инфекции у больных АД может стать включение в базовую терапию препаратов микросеребра. Отсутствие ГКС и антибактериальных веществ в составе препарата микросеребра открывают возможность длительного применения данного средства.

### **Заключение**

Настоящее исследование продемонстрировало высокую эффективность наружных форм препарата микросеребра в топической терапии стафилококковой инфекции у больных АД. Отсутствие побочных эффектов, а также ограничений к применению препарата может значительно пролонгировать стадию ремиссии у больных АД.

### **Литература**

1. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66:8-16. doi: 10.1159/000370220. Epub 2015 Apr 24. Review.
2. Короткий Н. Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., и соавт. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. Под ред. Н. Г. Короткого. — Тверь: Триада, 2003. — 238.
3. Cipriani F., Dondi A., Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014; 25(7):630–638.
4. Williams H. C. Epidemiology of human atopic dermatitis — seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. *Vet Dermatol.* 2013; 2(1): 3–9.
5. Мазитова Л.П. Современные аспекты патогенеза и лечения аллергодерматозов у детей. *Русский медицинский журнал* 2001; 9(11): 457–461.
6. Cork M.J., Danby S.G., Vasilopoulos Y., et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1892–908.
7. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1151–60.
8. Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525–530.
9. Breuer K., Kapp A., Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56: 1034–1041.
10. Дмитренко О.А. Токсины золотистого стафилококка и их токсины: роль в патогенезе и профилактике стафилококковой инфекции. *Молекулярная медицина*; 2016, т.14, №4; 10-19.
11. Брусина Е.Б., Дмитренко О.А., Глазовская Л.С., и соавт. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка. Федеральные клинические рекомендации. – М. 2014. – 50.
12. Lipnharski C., d'Azevedo P.A., Quinto V.P., et al. Colonization by *S. aureus* increases the EASI and the number of appointments by patients with atopic dermatitis: cohort with 93 patients. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(4): 518-21. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132046.
13. Ong P.Y., Leung D.Y. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30(3):309-21. doi: 10.1016/j.iac.2010.05.001. Epub 2010 Jul 1.
14. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity.* 2015; 42(4):756-66. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
15. Rojo A., Aguinaga A., Monecke S., et al. *Staphylococcus aureus* genomic pattern and atopic dermatitis: may factors



- other than superantigens be involved? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33(4):651-8. doi: 10.1007/s10096-013-2000-z. Epub 2013 Oct 27.
16. Patel D., Jahnke M.N. Serious complications from *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32(6):792-6. doi: 10.1111/pde.12665. Epub 2015 Sep 4.
17. Тамразова О.Б. Препараты серебра в лечении пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014; №3; с. 46-43.
18. Lyons J.J., Milner J.D., Stone K.D. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(1):161-83. doi: 10.1016/j.iaac.2014.09.008. Epub 2014 Nov 21.
19. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., и соавт. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2001; 3: 61-73.
20. Короткий Н.Г., Тихомиров Т.А., Таганов А.В., и соавт. Атопический дерматит. Справочное пособие для врачей. М.: ООО «Прондо», 2016. – 516 стр.
21. Bessa G.R., Quinto V.P., Machado D.C., et al. *Staphylococcus aureus* resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2016; 91(5):604-610. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164860.
22. Niebuhr M., Mai U., Kapp A. 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.
23. van Bijnen E.M., Paget W.J., den Heijer C.D., et al. Primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. *BMC Fam Pract.* 2014;15:175. doi: 10.1186/s12875-014-0175-8.
24. Williamson D.A., Monecke S., Heffernan H., et al. High usage of topical fusidic acid and rapid clonal expansion of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus*: a cautionary tale. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(10):1451-4. doi: 10.1093/cid/ciu658. Epub 2014 Aug 18.
25. Boguniewicz M., Leung D.Y. Recent Insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(1):4-13; quiz 14-5. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027. Review.
26. Lansdown A.B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Prob Dermatol* 2006; 33: 17-34.
27. Тамразова О.Б. Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014; №6; с. 64-73.
28. Зейналов О.А., Комбарова С.П., Баргов Д.В., и соавт. О влиянии наночастиц серебра на физиологию живых организмов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии;* 2016; 14; 4 с. 42-51.
29. Noronha C., Almeida A. Local burn treatment - topical antimicrobial agents. *Annals of Burns and Fire Disasters.* Dec. 2000, vol. XIII, N.4, p.236.
30. Van Hasselt P., Gashe B.A., Ahmad J. Colloidal silver as an antimicrobial agent: fact or fiction? *J Wound Care.* 2004; 13(4):154-5.
31. Paddle-Ledinek J.E., Nasa Z., Cleland H.J. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117:110-118;
32. Arora S., Jain J., Rajwade J.M. et al. *Toxicol. Lett.*, 2008, 179, 93-100.
33. Pulit J., Banach M., Kowalski Z. Nanosilver - making difficult decisions. *Ecological chemistry and engineering;* vol. 18, 2; 2011; 185-196
34. Daniels R., Mempel M., Ulrich M., et al. MicroSilver – An old active substance in new clothes. *Pharmaceutical Journal* – 4; 2009.
35. Feng Q.L., Wu J., Chen G.Q., et al. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Biomed Mater Res.* 2000; 52(4):662-8.

#### Сведения об авторах:

Тихомиров Тимур Александрович – клинический аспирант кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. timur-tihomirov@mail.ru +79175402484

Федорова Наталия Игоревна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической бактериологии ФГБУ РДКБ, ассистент кафедры хирургических инфекций ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Fedorova\_n\_i@rdkb.ru +79262571424

Баскакова Инесса Рудольфовна – заведующая филиалом «Черемушкинский» ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, врач-дерматовенеролог первой категории. cubsalex@mail.ru, +79161380459

Тихомиров Александр Александрович - доктор медицинских наук, профессор, кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. tikhal@mail.ru +79166850697

Таганов Алексей Викторович - доктор медицинских наук, отделение фундаментальной косметологии и дерматовенерологии Российской Академии Естественных наук matis87177@yandex.ru +79167008968

Поступила 13.02.2018 г.