



Инфекционные дерматозы: традиции и инновации

Проблема рационального лечения инфекционных дерматозов обусловлена их распространением во всех возрастных группах, развитием вторичных осложнений и снижением качества жизни. Актуальным подходам к топической терапии дерматозов был посвящен симпозиум «Инфекционные дерматозы: традиции и инновации», состоявшийся при поддержке компании «Гленмарк» в рамках XVI Санкт-Петербургских дерматологических чтений (Санкт-Петербург, 28 октября 2022 г.). Ведущие российские эксперты д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Елена Роальдовна АРАВИЙСКАЯ и заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерологических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Алексей Викторович САМЦОВ определили место препаратов Супироцин и Кандидерм в алгоритмах патогенетической терапии первичных пиодермий и вторично инфицированных дерматозов.

Профессор А.В. Самцов, сделав небольшой экскурс в историю вопроса, напомнил, что на протяжении столетий представление о составе микроорганизмов кожи основывалось на описании, сделанном еще в 1683 г. Антони ван Левенгуком. Усовершенствованные в 50-х годах прошлого века А. Клигманом культуральные методы в дерматологии расширили представления о населяющих кожные покровы бактериях. В 2000 г. Дж. Ледербергом был введен термин «микробиом человека», объединяющий коллективный геном микроорганизмов во всем теле. «Выяснилось, что наши знания касались всего лишь 1% населяющих кожу бактерий, а на самом деле их миллиарды», – пояснил эксперт.

Однако, по словам профессора Е.Р. Аравийской, среди многообразия микроорганизмов в дер-

матологическом плане особый интерес представляют *Propionibacterium* и *Staphylococcus*¹. Не случайно *Staphylococcus aureus* считается ключевым возбудителем пиодермий. Она также отметила актуальность использования термина «микробиота», который означает исторически сложившееся многообразие микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов) во всем макроорганизме, включая кожу, слизистые оболочки рта, носа, верхних дыхательных путей и др. Микробиом, в отличие от микробиоты, есть совокупность микроорганизмов, объединенных одним органом или анатомической зоной².

Профессор А.В. Самцов, в свою очередь, акцентировал внимание участников симпозиума на новой парадигме, которая сводится к тому, что микробы – это не только патогены. Дисбаланс в экоси-

стеме комменсалов может быть причиной дерматозов.

Пиодермии, или гнойничковые заболевания кожи, относятся к инфекционным поражениям кожи, чаще всего вызванным внедрением пиококков (стафило- и стрептококков). Эксперт отметил, что впервые термин «пиодермиты» ввел в 1891 г. Н. Leloir. В дальнейшем стали применять термин «пиодермии», а сегодня за рубежом выделяют инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), к которым относятся и пиодермии.

Инфекции кожи и мягких тканей являются наиболее частой причиной визита в амбулаторию, при этом в последние несколько лет постепенно увеличивается и количество госпитализаций³. Сегодня основной причиной ИКМТ признан *S. aureus*. Важно отметить, что за последние пять лет не было

¹ Chen A.C., Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. J. Am. Acad. Dermatol. 2013; 169 (1): 143–155.

² Аравийская Е.А., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. Вестник дерматологии. 2016; 3: 102–129.

³ Esposito S., Bassetti M., Concia E., et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement: an update. J. Chemother. 2017; 29 (4): 197–214.



Симпозиум компании «Гленмарк»

предложено новых методов диагностики ИКМТ, поэтому в основе лечения лежит эмпирическая терапия антистафилококковыми препаратами.

Несмотря на обилие различных классификаций, наиболее актуальной, по мнению профессора А.В. Самцова, является классификация, предложенная американскими дерматологами J. Bolognia и соавт.⁴ Они выделяют стафилококковые и стрептококковые инфекции кожи, к которым также относятся импетиго, фолликулиты, рожа.

Профессор Е.Р. Аравийская высказала предположение, что традиционно используемая в нашей стране классификация, включающая стафилококковые пиодермии, стрептококковые пиодермии и стрептостафилодермии, по-видимому, немного устарела. Согласно предварительным данным, микробиом кожи в период коронавирусной инфекции менялся: отмечены преобладание *S. aureus*, особенно при хронических воспалительных дерматозах, а также потеря разнообразия микробиома и отрицательный рост грамотрицательных микроорганизмов. В связи с этим возникает вопрос: при назначении антимикробной терапии какому антибиотику следует отдавать предпочтение – широкого спектра или узкого спектра активности?

Профессор А.В. Самцов отметил, что является приверженцем теории сопутствующего ущерба, согласно которой неоправданное применение антибиотиков широкого спектра сопровождается

высоким риском селекции антибиотикорезистентных штаммов патогенов и сапрофитной микрофлоры, а также более высоким риском развития других нежелательных реакций⁵. Современный подход к антибактериальной терапии предполагает выбор антибиотика узкого спектра активности, способного подавить наиболее актуальных возбудителей заболевания.

Среди многочисленных антибактериальных средств для наружного применения препаратом выбора является мупироцин в форме 2%-ной мази (Супироцин).

По данным исследований, представленным профессором Е.Р. Аравийской, штаммы *S. aureus* обладают минимальной резистентностью к мупироцину по сравнению с растущей резистентностью к большинству антибиотиков (эритромицин, цiproфлоксацин, линкомицин, клиндамицин, тетрациклин, гентамицин)⁶. Более того, высокую чувствительность к мупироцину (98%) демонстрируют штаммы метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA)⁷. Таким образом, мупироцин, в отличие от многих антибиотиков, обладает максимально высоким антибактериальным потенциалом против *S. aureus* и MRSA.

По мнению профессора А.В. Самцова, высокая активность мупироцина в отношении грамположительной микрофлоры обусловлена его уникальным механизмом действия, отличным от всех остальных известных

противомикробных веществ. Антибиотик связывается с ферментом изолейцил-тРНК-синтетазой и блокирует синтез тРНК комплекса «изолейцил – тРНК». Мупироцин активно тормозит синтез белка и РНК, что приводит к гибели бактериальной клетки^{5, 8, 9}.

Активность мупироцина увеличивается при снижении pH среды, что является большим преимуществом при лечении инфекций кожи и мягких тканей, учитывая низкие значения pH кожи⁹.

Мупироцин демонстрирует стабильный бактерицидный эффект, поскольку при наличии повреждений создает стабильные высокие концентрации, сопоставимые с системными антибиотиками. В проведенных исследованиях мупироцин не уступал и даже превосходил по эффективности такие пероральные антибиотики, как эритромицин, ампициллин, цефалексин, при лечении пациентов с локальными поражениями кожи^{5, 8, 10}.

Метаанализ показал, что самыми эффективными топическими антибиотиками в терапии импетиго у детей являются мупироцин, который оказывает бактерицидное действие, и фузидиевая кислота, характеризующаяся бактериостатическим действием. При этом не рекомендуется использовать бацитрацин, эритромицин, неомицин, рифампицин из-за отсутствия достаточной доказательной базы.

Мупироцин следует применять два-три раза в день в течение

⁴ Bolognia J., Schaffer J., Cherroni L. Dermatology. 4th ed. Vol. 2. Elsevier, 2017; 2027–2037.

⁵ Самцов А.В. Топическая терапия пиодермий. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (5): 60–64.

⁶ Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 3 (7): 256–270.

⁷ Мурашкин Н.Н. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 88 (1): 66–74.

⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Супироцин. ЛСР-00059209 от 29.01.2009.

⁹ Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупироцин: уникальный антибиотик для местного применения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999; 1 (1): 24–29.

¹⁰ Rist T., Parish L.C., Capin L.R., et al. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalixin in the treatment of secondarily infected eczema. Clin. Exp. Dermatol. 2002; 27 (1): 14–20.



семи – десяти дней, его также можно наносить под окклюзионную повязку.

Профессор Е.Р. Аравийская сделала акцент на уникальных характеристиках мупироцина (Супироцина). Мупироцин является препаратом природного происхождения, первоначально выделенным из культуры *Pseudomonas fluorescens*, и представляет собой смесь псевдомониевых кислот. Благодаря уникальной структуре и механизму бактерицидного действия перекрестная резистентность мупироцина с другими классами антимикробных препаратов отсутствует. Важной особенностью мупироцина является низкая *in vitro* активность против представителей нормальной микрофлоры (*Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp.), которые осуществляют естественные защитные функции кожи^{9,11}.

В проведенном специалистами кафедры кожных и венерологических болезней ВМА им. С.М. Кирова исследовании была продемонстрирована высокая эффективность топической терапии 2%-ной мазью Супироцин пациентов с пиодермиями¹². Выраженное бактерицидное действие 2%-ной мази Супироцин позволяло сократить сроки лечения, поскольку уже на пятые сутки применения Супироцина клинического выздоровления достигли 77,5% пациентов, на 10-е сутки – 91,7%.

Поэтому высокая клиническая эффективность Супироцина позволяет рекомендовать его для эмпирической терапии пиодермий.

В международном сравнительном исследовании мупироцин (Супироцин) и фузидиевую кислоту применяли три раза в день в течение семи дней¹³. Было показано, что мупироцин, наряду с лучшей переносимостью, обладает и более высокой микробиологической эффективностью по сравнению с фузидиевой кислотой (97 против 87%).

Профессор А.В. Самцов, в свою очередь, привел данные, согласно которым 27% стафилококков нечувствительны или умеренно чувствительны к фузидиевой кислоте¹⁴. Поэтому следует отдавать предпочтение мупироцину, к которому стафилококки показывают минимальную резистентность.

По словам профессора Е.Р. Аравийской, высокая клиническая эффективность и безопасность мупироцина при первичных инфекциях кожи подтверждены в целом ряде российских и международных исследований. Так, например, в исследовании Дж. Басс и соавт. клиническая эффективность мупироцина (Супироцина) была в три раза выше по сравнению с бацитрацином, что позволяло значительно сократить сроки лечения импетиго¹⁵.

В исследовании Ю.А. Бельковой и соавт. с участием пациентов с ИКТМ местная терапия 2%-ной

мазью мупироцина была более эффективной по сравнению с местной терапией 0,75%-ной мазью хлорамфеникола и позволила значительно сократить сроки выздоровления. Клиническая эффективность мупироцина (Супироцина) и хлорамфеникола при оценке на седьмой – девятый день терапии составила 97 и 80% соответственно¹⁶.

Профессор А.Р. Аравийская отметила еще одно значимое преимущество мази Супироцин – ее гидрофильную (нежирную) основу, благодаря которой мазь легко проникает и удаляется с поверхности кожи при смывании. Особый состав мазевой основы позволяет наносить Супироцин на очаги с экссудативным воспалением, при эрозивных поражениях кожи.

Таким образом, Супироцин (мупироцин) обладает выраженным бактерицидным действием в отношении всех возбудителей пиодермий, не воздействуя на микробиоту кожи. Высокие клиническая эффективность и безопасность Супироцина в лечении поверхностных инфекций кожи, подтвержденные в многочисленных российских и международных исследованиях, позволяют рассматривать его в качестве стандарта местной терапии пиодермий. Мупироцин включен в федеральные клинические рекомендации РОДВК с высоким уровнем убедительности и достоверности доказательств А1+.

¹¹ Fuller A.T., Mellows G., Woodford M., et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature*. 1971; 234: 416–417.

¹² Самцов А.В. Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази Супироцин. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 3: 86–90.

¹³ Гилберт М. Местное применение 2% мази мупироцина по сравнению с 2% мазью фузидиевой кислоты при лечении первичных и вторичных кожных инфекций. *Журнал Американской академии дерматологии*. 1989; 20 (6): 1083–1086.

¹⁴ Сергеев А.Ю., Бурцева Г.Н., Сергеева М.А. Новые концепции и поиски решения проблемы стафилококковых инфекций в дерматологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2019; 3: 48–52.

¹⁵ Басс Д. Сравнение применения перорального цефалексима, местного применения мупироцина и бацитрацина для лечения импетиго. *Педиатрический журнал инфекционных заболеваний*. 1997; 14 (7): 708–710.

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. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2007; 1: 57–65.



Симпозиум компании «Гленмарк»

Установлено, что *S. aureus*, *Malassezia spp.* утяжеляют течение основного заболевания посредством стимуляции выброса тимического стромального лимфопоэтина кератиноцитами¹⁷.

Профессор А.В. Самцов напомнил, что при дерматозах увеличивается обсемененность кожи различными микроорганизмами и грибами, что приводит к высокому риску осложнения вторичной инфекцией¹⁸. При дерматозах инфицированность кожи *Candida albicans* достигает 77%, *S. aureus* – 60%.

По словам профессора Е.Р. Аравийской, выделяют экзогенные (высокая обсемененность, расчесы, нарушение барьерных свойств кожи) и эндогенные факторы (очаги хронической инфекции, эндокринные заболевания, прием цитостатиков и др.), предрасполагающие к вторичному инфицированию кожных покровов. Так, например, при атопическом дерматите, себорейном дерматите, экземе, аллергическом контактном дерматите имеют место зуд, нарушение барьерных функций, субклиническое воспаление, что обуславливает высокий риск развития вторичного кожного инфицирования.

Профессор А.В. Самцов подчеркнул, что рациональная фармакотерапия вторично инфицированных дерматозов предусматривает подавление воспаления и инфекции. С этой целью наиболее обоснованным является применение глюкокортикостероидов (ГКС) в комбинации с антимикотиками и антибиотиками. В настоящее время новым является положение о том, что топические

кортикостероиды нормализуют микробиом кожи как в очагах поражения, так и в здоровой на вид коже¹⁹.

По мнению эксперта, всем необходимым требованиям отвечает Кандидерм – таргетный лекарственный препарат, компоненты которого способны «перебирать», находить и прочно связывать мишень действия. Препарат содержит беклометазона дипропионат 0,025%, клотримазол 1% и гентамицина сульфат 0,1%. Мишенью беклометазона являются рецепторы глюкокортикостероидов, клотримазола – фермент 14-альфа-деметилаза, гентамицина – 30S-субъединица бактериальных рибосом.

Профессор Е.Р. Аравийская, в свою очередь, отметила, что Кандидерм представляет собой уникальную комбинацию трех активных компонентов: гентамицин – антибиотик с широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, клотримазол – антимикотик с широким спектром противогрибкового действия, беклометазона дипропионат – современный сильный нефторированный ГКС.

Беклометазона дипропионат был запатентован еще в 1962 г., в 1972 г. впервые применен у больных с астмой, в 1976 г. одобрен FDA (Food and Drug Administration), в 2014 г. включен ВОЗ в перечень необходимых для здравоохранения эффективных и безопасных лекарств.

Беклометазона дипропионат – классическое пролекарство. Благодаря механизму биоактивации беклометазон обладает выраженным и скорым противовос-

палительным действием только в очаге воспаления. Беклометазона дипропионат под действием эстераз превращается в свой активный метаболит – беклометазона 17-монопропионат, который имеет сродство к глюкокортикоидному рецептору, в 30 раз превышающее исходное соединение (беклометазона дипропионат).

Беклометазона дипропионат, в отличие от бетаметазона, не содержит фтора, а содержит хлор. Хлор – макроэлемент, фтор – микроэлемент. По словам профессора А.В. Самцова, хлор (в виде хлорида) – это основной анион внеклеточной жидкости, суточная потребность организма в нем составляет 28–56 мг/кг веса. Фтор (в виде фторида) уже в дозе более 35 мг/кг веса может вызывать острые токсические реакции. Избыток фтора в организме является причиной флюороза и отравления, реминерализации костной ткани²⁰.

Как отметила профессор Е.Р. Аравийская, хлор биосовместим и используется в природных органических соединениях, а фтор существует только в синтетических молекулах. Хлорированные ГКС безопасны в плане системной адсорбции по сравнению с фторированными ГКС. Так, например, беклометазон, в отличие от бетаметазона, характеризуется низким потенциалом атрофогенности и отсутствием заметного системного действия²¹.

Кандидерм, благодаря свойствам входящих в его состав молекул, демонстрирует высокую эффективность в сочетании с лучшим профилем безопасности.

¹⁷ Jagielski T., Rup E., Ziolkowska A., et al. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. BMC Dermatol. 2014; 14: 3.

¹⁸ Агафонова Е.Е., Дворянкова Н.В., Добряня З.Ф., Корсунская И.М. Терапия хронических дерматозов, осложненных Candida-инфекцией. Terra Medica Nova. 2006; 1: 34–35.

¹⁹ Gonzales M.E., Schaffer J.V., Schaffer J.V., et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 75: 481–493.

²⁰ Dhar V., Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. Indian J. Dent. Res. 2009; 20 (3): 350–355.

²¹ Самцов А.В. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2018; 94 (2): 78–83.



Системная адсорбция входящего в его состав беклометазона в два раза ниже таковой у бетаметазона. Немаловажно, что на фоне топической терапии беклометазоном уровень кортизола сохраняется в пределах нормы²². Значимым преимуществом крема Кандидерм является возможность его применения на деликатных участках кожи (лицо, подмышки, крупные складки кожи, паховая область).

По словам профессор А.В. Самцова, клотримазол, входящий в состав препарата Кандидерм, относится к антимикотическим средствам, чье действие определяется воздействием на эргостерол. По механизму действия топические антимикотики делятся на полиеновые антимикотики и азолы. Контактный механизм действия полиеновых антимикотиков заключается в «вынимании» эргостерола из мембраны: одна молекула антимикотика «вынимает» одну молекулу эргостерола из мембраны. Принцип действия азолов, представителем которых является клотримазол, заключается в их способности выключать синтез эргостерола за счет избирательного действия на фермент 14-альфа-деметилазу. В этом, возможно, заключается их преимущество.

Гентамицин является антибиотиком широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Аминогликозиды характеризуются способностью подавлять биосинтез белков и повреждать цитоплазматическую мембрану. Благодаря этому гентамицин, проявляющий хороший бактерицидный эффект, преодолевает резистентность микроорганизмов.

Профессор Е.Р. Аравийская представила результаты исследований, в которых были подтверждены высокая эффективность и хороший профиль безопасности препарата Кандидерм, содержащего комбинацию трех активных, взаимно дополняющих друг друга компонентов.

Благодаря уникальной структуре и механизму бактерицидного действия перекрестная резистентность мупироцина с другими классами антимикробных препаратов отсутствует. Важной особенностью мупироцина является низкая *in vitro* активность против представителей нормальной микрофлоры (*Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp.), которые осуществляют естественные защитные функции кожи

В открытом исследовании Е.В. Матушевской и соавт. (2009) сравнивали эффективность и безопасность применения топических комбинированных препаратов у больных atopическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией²². На фоне терапии топическими комбинированными препаратами у пациентов обеих групп отмечено сопоставимое двукратное снижение индекса тяжести симптомов, однако в группе Кандидерма выявлено более быстрое и значимое снижение интенсивности симптомов (шелушение и сухость кожи, зуд). По окончании лечения все пациенты, получавшие терапию Кандидермом, оценили результат лечения как «отлично» и «хорошо». Высокая эффективность крема Кандидерм была подтверждена результатами дерматоскопии, согласно которым трехнедельная терапия Кандидермом способствовала полному разрешению высыпаний.

В другом исследовании оценивали эффективность топической терапии препаратом Кандидерм у больных экземой и atopическим дерматитом, осложненными вторичной инфекцией²¹. Результаты исследования показали высокую клиническую эффективность крема Кандидерм у этой категории пациентов. Согласно полученным данным, к концу лечения у 96% пациентов с экземой в пять раз снизилась тяжесть ее течения и в три раза – интенсивность зуда, у 95% больных atopическим дерматитом в пять раз снизилась тяжесть сим-

птомов atopического дерматита и в четыре раза – интенсивность зуда.

Накоплен успешный клинический опыт применения крема Кандидерм у больных инфицированными дерматозами. Профессор А.В. Самцов привел пример эффективного лечения препаратом большого микробной экземой: уже через пять дней применения крема Кандидерм два раза в день отмечалось значимое уменьшение зуда и тяжести течения заболевания, через 10 дней терапии острое воспаление перешло в подострое.

Резюмируя вышесказанное, эксперты отметили, что при инфицированных воспалительных дерматозах показаны комбинированные препараты, содержащие оптимальную комбинацию компонентов с беклометазоном (Кандидерм). Однако такие комбинированные препараты не следует назначать без диагноза и в режиме проактивной или интермиттирующей терапии.

В заключение эксперты подчеркнули, что широкое распространение пиодермий, вторично инфицированных дерматозов в популяции обуславливает интерес практических врачей к выбору современных лекарственных средств, отвечающих оптимальному соотношению эффективность/безопасность. Препараты Супироцин и Кандидерм нашли широкое применение в рутинной практике врача при лечении инфекционных заболеваний кожи. ●

²² Матушевская Е.В., Масюкова С.А. Топические комбинированные кортикостероидные препараты в лечении atopического дерматита. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009; 2: 14–19.