

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹, М.А. Леонова¹, Л.А. Опрятин¹, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА, Москва, Российская Федерация

Особенности чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам при atopическом дерматите у детей

Контактная информация:

Материкин Александр Игоревич, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: al_m86@bk.ru

Статья поступила: 05.07.2023, принята к печати: 10.10.2023

Обоснование. При atopическом дерматите (АтД) наблюдается избыточная колонизация кожи различными бактериями и грибами и доля распространенности осложненных вторичной инфекцией форм составляет 30–48%. По данным некоторых исследований, колонизация золотистым стафилококком составляет от 60 до 100% у пациентов с АтД по сравнению с 5–30% у здоровых людей из контрольной группы. Более того, по оценкам специалистов, частота встречаемости изолятов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) составляет до 10–30% из культур кожи при АтД. Терапия АтД, осложненного вторичной инфекцией, является одной из важных задач современной дерматологии. Среди топических антибактериальных средств, используемых для этиотропной терапии инфекционных осложнений АтД, можно выделить мупироцин как одно из наиболее эффективных в сравнении с другими, что было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. **Заключение.** Золотистый стафилококк является наиболее частым триггером обострения АтД. MRSA при АтД, осложненном вторичной инфекцией, тяжело поддаются лечению и становятся устойчивыми ко многим видам антибактериальных средств, при этом демонстрируют сохраняющуюся чувствительность к мупироцину. Наружное средство на основе мупироцина 2% является наиболее эффективным, безопасным и предпочтительным средством лечения АтД, осложненного вторичной инфекцией в детском возрасте.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, золотистый стафилококк, метициллинрезистентные штаммы, мупироцин

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Епишев Р.В., Леонова М.А., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Савелова А.А. Особенности чувствительности золотистого стафилококка к антибиотикам при atopическом дерматите у детей. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(5):400–405. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2640>

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alexander I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹, Maria A. Leonova¹, Leonid A. Opryatin¹, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

Features of *Staphylococcus Aureus* Antibiotic Sensitivity in Children with Atopic Dermatitis

Background. Excessive colonization of the skin by various bacteria and fungi can be noted in patients with atopic dermatitis (AD), and the prevalence of secondary infection complications 30–48%. Several studies have shown that *Staphylococcus aureus* colonization is 60–100% in patients with AD compared to 5–30% in healthy persons from the control group. Moreover, the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates is up to 10–30% in skin cultures at AD, according to experts. Therapy of AD complicated by secondary infection is one of the crucial challenges of modern dermatology. Mupirocin can be considered as one of the most effective topical antibiotic among others used for etiologic therapy of infectious complications in AD patients, and it has been confirmed by numerous clinical studies. **Conclusion.** *Staphylococcus aureus* is the most common trigger of AD aggravation. MRSA in AD complicated by secondary infection is difficult to manage as it becomes resistant to many types of antibiotics; however, it shows persistent sensitivity to mupirocin. Mupirocin-based (2%) external agent is the most effective, safe, and preferred therapy variant for AD complicated by secondary infection in pediatrics.

Keywords: atopic dermatitis, children, *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant strains, mupirocin

For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Leonova Maria A., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Savelova Alena A. Features of *Staphylococcus Aureus* Antibiotic Sensitivity in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):400–405. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2640>

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой воспалительное заболевание, которым в первую очередь страдают дети. Клинические признаки и симптомы включают мокнутие, нарушения сна, зуд и ряд других. Генетические, иммунологические, экологические и микробиологические факторы связаны с патогенезом АтД [1]. В связи с выраженным зудом и экскориированием кожного покрова при этом дерматозе увеличивается колонизация кожи различными бактериями и грибами, что приводит к высокому риску осложнения вторичной инфекцией. Согласно мнению различных авторов, частота инфицирования при АтД варьирует от 30 до 48% [2].

Было проведено большое количество исследований, посвященных тому, почему *Staphylococcus aureus* так распространен среди пациентов с АтД. В одном исследовании было продемонстрировано, что колонизация кожи больных АтД *S. aureus* в 2 раза выше по сравнению со здоровыми людьми [3]. Другие исследования показали, что у 60–100% пациентов с АтД при бактериологическом исследовании выявляется рост колоний *S. aureus* по сравнению с 5–30% здоровых людей из контрольной группы [4]. Другие авторы отмечали снижение роста комменсальных штаммов стафилококка на фоне АтД. Так, в проспективном когортном исследовании R. Meylan и соавт. было отмечено, что частота колонизации *S. hominis* у младенцев, у которых развился АтД, была ниже, чем у тех, у кого заболевание не развилось [5].

В отличие от исследований, посвященных *S. aureus*, работы, освещающие роль коагулазонегативных стафилококков (CoNS) в развитии АтД, все еще немногочисленны. T. Nakatsuji и соавт. сообщили, что группа взрослых американцев, страдающих АтД, имела более низкую частоту колонизации изолятами CoNS, способными ингибировать *S. aureus*, чем взрослые без АтД [6]. Сообщалось также о высокой экспрессии протеазы, продуцируемой *S. epidermidis*, колонизирующих кожу пациентов с АтД, что может усугубить заболевание [7]. Таким образом, точная роль CoNS в измененной коже при АтД до конца не известна.

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что выработка эндогенных антимикробных пептидов человека, таких как кателицидины и дефенсины, снижена у пациентов с АтД [8]. Кроме того, было показано, что фибронектин и фибриноген являются важными факторами в связывании *S. aureus* [9]. Увеличение количества экскориированных, открытых участков кожи при АтД приводит к перераспределению большего количества фибронектина в роговой слой, чем в здоровой коже, способствуя росту колоний *S. aureus* [9]. Было показано, что *S. aureus* усугубляет течение АтД за счет продукции токсинов, которые действуют как суперантигены, вызывая сильный иммунный ответ, который стимулирует Т-клетки, макрофаги и эозинофилы [10]. *S. aureus* может стать патогенным при определенных условиях, таких как нарушение кожного барьера или снижение иммунитета [10]. Следовательно, люди с АтД более восприимчивы к развитию инфекций, чем здоровые люди [10]. Примерно 40–66% пациентов с АтД в течение жизни переносят серьезные инфекции *S. aureus* [8].

Кожный патоген *S. aureus*, в частности метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA), вносит свой вклад в течение АтД, продуцируя факторы вирулентности, которые усиливают иммунную активацию и дисфункцию кожного барьера [11]. Более того, по оценкам V. Petry и соавт., до 10–30% изолятов *S. aureus* из культур кожи при АтД являются MRSA, и распространенность инфекции MRSA в коже увеличивается [8].

Колонизация золотистым стафилококком кожи усугубляет течение АтД и может способствовать дисбактериозу, активации Т-хелперов (Th) типа 2 и Th17, развитию «атопического марша» и пищевой аллергии у пациентов с АтД [12]. Также сообщалось о наличии генов вирулентности среди стафилококковых изолятов, выделенных от пациентов с АтД, что может быть связано с запуском, поддержанием и усилением воспалительного процесса [13]. Так, характерный для MRSA-штаммов лейкоцидин Пантона – Валентайна (PVL), например, связан с некротическими кожными инфекциями и некротизирующей пневмонией, он был обнаружен в 75% случаев изолятов *S. aureus* из носовых ходов и инфицированной кожи детей с АтД в исследовании, проведенном F.S. Cavalcante и соавт. [14]. Кроме того, сообщалось о колонизации устойчивыми к метициллину штаммами, связанными с высоким вирулентным потенциалом, например, из клональных комплексов 1 и 30, несущих стафилококковую хромосомную кассету SCC mec IV, PVL и другие гены вирулентности [15].

Также предполагается, что колонизация *S. aureus* кожи при АтД связана с изменениями состава липидов кожного барьера, а также что *S. aureus* вызывает aberrантные липидные профили и дисфункцию кожного барьера [16]. Хотя известно, что рост колоний *S. aureus* обычно увеличивается при обострении АтД [17], неясно, отличается ли состав микробиома кожи, колонизированной MRSA, от такового в случае колонизации метициллин-чувствительным золотистым стафилококком (MSSA). Важно понимать потенциальные различия в составе кожных комменсальных бактерий, поскольку они играют решающую роль в снижении роста патогенного *S. aureus* и, следовательно, риска развития обострения АтД [6].

MRSA представляет собой штамм *S. aureus*, устойчивый к многочисленным бета-лактамам антибактериальным препаратам. Некоторые исследования показали, что MRSA по своей природе более вирулентный, поскольку специфические факторы вирулентности, такие как лейкоцидин Пантона – Валентайна, способствуют лизису клетки [18]. Кроме того, исследования, проведенные среди пациентов без АтД, демонстрируют, что у больных с обнаруженным MRSA более вероятно развитие гнойных инфекций кожи [19].

Пациентам с АтД обычно требуется более частое применение местных и системных антибактериальных средств; по этой причине было высказано предположение, что они подвержены повышенному риску развития микробиологической резистентности и связанной с этим колонизации MRSA [20]. Однако согласно данным отчетов о MRSA-штаммах при АтД, которые были опубликованы с 2005 г., нет никаких доказательств, подтверждающих гипотезу антибиотикорезистентности [10]. Кросс-секционные исследования, проведенные по всему миру, демонстрируют, что распространенность MRSA в группах АтД варьирует от 0 до 31% [21]. Обнаруженный большой разброс показателей свидетельствует о том, что реальная распространенность MRSA сильно различается между странами. Данные заметные вариации могут быть частично связаны с локальными схемами назначения антибиотиков. Однако это трудно поддается количественной оценке и обычно не выявляется в существующих исследованиях. Некоторые исследования демонстрируют высокую распространенность MRSA у детей с АтД. Однако они ограничены отсутствием адекватного контроля. L. Suh и соавт. провели кросс-секционное исследование 54 пациентов с АтД в Филадельфии и сообщили о распространенности MRSA на уровне 13%, который

превышал средний мировой показатель, равный 1–3% [8]. Кроме того, в данном исследовании было обнаружено, что у лиц мужского пола, а также имеющих в анамнезе госпитализации в различные стационары, MRSA-штаммы выявлялись чаще. H.J. Chung и соавт. провели аналогичное исследование в Южной Корее, продемонстрировав, что у 18% из 115 пациентов с АД были обнаружены MRSA [22]. Это исследование показало, что инфекция MRSA при экземе усугубляет тяжесть заболевания и, следовательно, требует стационарного лечения. P.L. Gomes и соавт. провели в Шри-Ланке исследование 100 пациентов с экземой и обнаружили, что 14% пациентов с АД были колонизированы MRSA [23].

Однако ряд других исследований, напротив, демонстрируют низкую распространенность MRSA среди детей с АД. Проспективное перекрестное исследование 200 пациентов с АД в Торонто показало распространенность MRSA на уровне 0,5% [20].

C. Matiz и соавт. провели ретроспективное исследование всех изолятов кожи и мягких тканей, положительных на *S. aureus*, в амбулаторных отделениях и отделениях неотложной помощи в Сан-Диего (Калифорния) и обнаружили, что показатели MRSA были ниже у пациентов с АД по сравнению с теми, у кого АД не было [24].

Аналогичным образом исследование, проведенное J.T. Huang и соавт., показало, что в Чикаго распространенность *S. aureus* MRSA (7% *S. aureus*-положительных культур кожи) была намного ниже, чем в общей популяции (75–85%) [25]. Было высказано предположение, что присутствие MSSA каким-то образом защищает от MRSA и что MSSA лучше развивается на atopичной коже, чем MRSA [24].

P.E. Vaudaux и соавт. продемонстрировали, что хромосомная вставка элемента *tes*, который придает *S. aureus* устойчивость к метициллину, отрицательно влияет на функциональную активность фибронектина и адгезинов фибриногена [26]. Кроме того, бактериоцины (белковые

токсины, вырабатываемые для подавления роста аналогичных бактериальных штаммов) кожной флоры предотвращают чрезмерный рост патогенных бактерий, таких как штамм *S. aureus* 502A, который подавляет рост других стафилококков, возможно, включая MRSA [24].

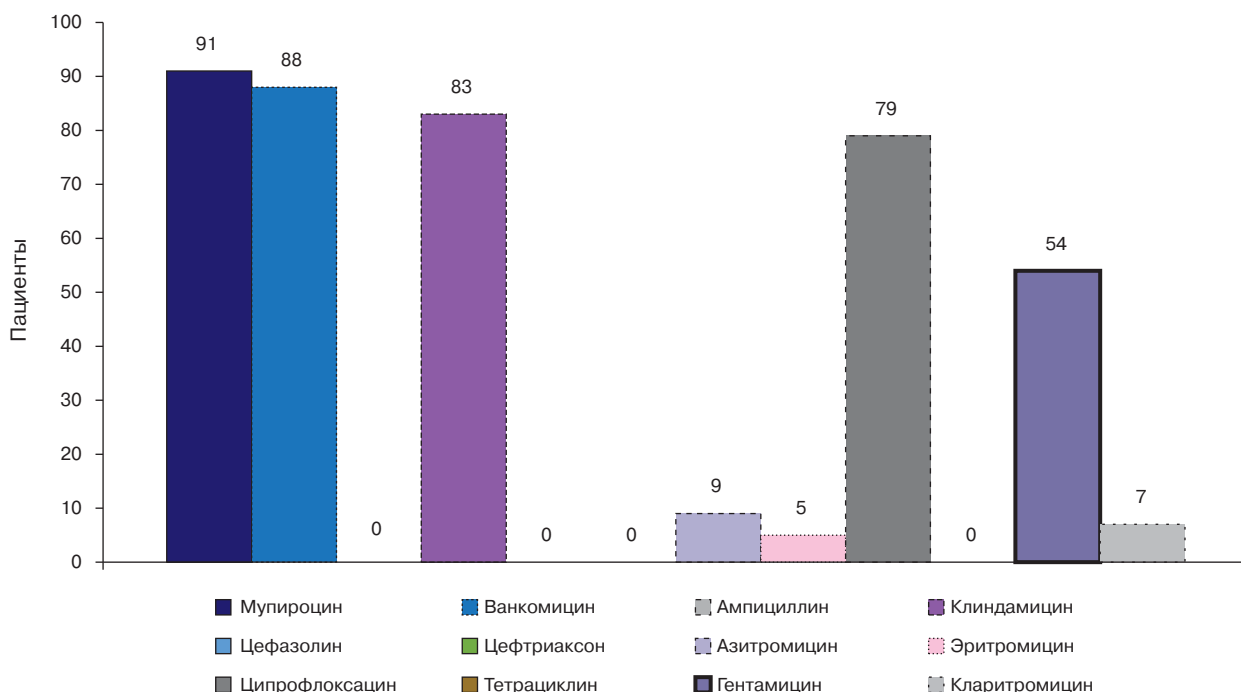
Австралийская группа по изучению устойчивости к противомикробным препаратам (Australian Group on Antimicrobial Resistance; AGAR) вела наблюдения за устойчивостью к *S. aureus* более 20 лет [27]. В 2011 г. изоляты *S. aureus* были собраны у всех стационарных пациентов, включая детей и взрослых ($n = 2358$) [28]. Положительные изоляты MRSA были обнаружены в 30% из числа всех изолятов *S. aureus* в Австралии и в 22% в Южной Австралии. [28]. В общей сложности 29% изолятов *S. aureus* кожи и мягких тканей в Австралии были MRSA [27]. В 2012 г. изоляты *S. aureus* были собраны у амбулаторных пациентов больниц и пациентов общей практики ($n = 2844$) [27]. 18% всех изолятов *S. aureus* в Австралии и 15% в Южной Австралии были MRSA [27]. Аналогично: 18% всех изолятов *S. aureus* кожи и мягких тканей в Австралии имели MRSA-положительный результат [27].

Согласно данным НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, доля MRSA-штаммов *S. aureus*, выявленных у детей с АД в период 2015–2022 гг., составила 6,4% (96 случаев).

Согласно нашим данным, у всей совокупности штаммов *S. aureus*, относящихся к MRSA, выделенных с кожи пациентов в период обострения АД, за 7 лет выявлена наибольшая чувствительность к антибактериальному препарату мупироцин, которая составила 94,8% (91 случай) (см. рисунок). По нашему мнению, у пациентов с торпидными к терапии формами АД следует подозревать наличие колонизации кожного покрова штаммами MRSA, поддерживающими выраженность воспалительных проявлений в коже и тяжесть кожного патологического процесса. Таким больным следует назначать топиче-

Рисунок. Чувствительность к различным антибиотикам MRSA-штаммов *S. aureus*, выделенных у пациентов с АД детского возраста в период 2015–2022 гг.

Figure. MRSA strains sensitivity to various antibiotics (strains were isolated from pediatric patients with AD between 2015 and 2022)



ческие антибактериальные препараты, действующие прежде всего на MRSA, в качестве препаратов первой линии терапии.

Терапия АтД, осложненного вторичной инфекцией, у детей является одной из важных задач современной дерматологии и педиатрии. Среди топических антибактериальных средств, используемых для этиотропной терапии инфекционных осложнений АтД, можно выделить мупироцин как один из наиболее эффективных в сравнении с другими антибактериальными средствами, что было подтверждено большим числом клинических исследований [29–31]. Мупироцин включен в Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с пиодермиями (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств — 1).

Мупироцин представляет собой антибиотик, выделенный из ферментационного бульона бактерии *Pseudomonas fluorescens* NCIMB 10586, который производится в виде смеси четырех псевдомоновых кислот (А, В, С и D) с основной структурой мономоновой кислоты (гептакетида), содержащей пирановое кольцо, присоединенное к 9-гидроксинановой кислоте (короткая боковая цепь жирной кислоты) через сложноэфирную связь [32]. Путем мутагенеза *P. fluorescens* были получены 3 метаболита — аналога псевдомоновой кислоты: мупироцин W (антибиотическая активность аналогична псевдомоновой кислоте А), Н и F (антибиотическая активность требует дополнительных исследований) [33]. Этот местный антибиотик, используемый для лечения поверхностных инфекций, особенно вызванных грамположительными бактериями, структурно отличается от других антибиотиков и действует путем ингибирования синтеза белка в бактериях.

Основной механизм действия мупироцина заключается в ингибировании фермента изолейцил-тРНК-синтетазы путем конкурентного блокирования: ввиду сходства между изолейцином и эпоксидной боковой цепью антибиотика мупироцин может связываться с активным центром изолейцил-тРНК-синтетазы, предотвращая формирование комплекса изолейцил-тРНК, и таким образом снижает ее внутриклеточный уровень, вызывая гибель бактерий [34]. В связи с уникальностью данного механизма и уникальностью формулы мупироцина его перекрестная резистентность с другими классами антибактериальных препаратов отсутствует [34]. Важно отметить, что бактерицидный эффект мупироцина реализуется даже в отношении бактериальных патогенов, резистентных к большинству антибиотиков.

Мупироцин является эффективным средством в лечении инфекционных процессов на коже в связи с особенностями его фармакокинетики. Уровень всасывания с поверхности здоровой кожи составляет $\leq 0,24\%$, однако наличие повреждений увеличивает уровень резорбции препарата, что создает высокие и стабильные концентрации мупироцина в верхних слоях кожи [35]. Также мупироцин обладает направленным действием и практически не влияет на рост представителей нормальной флоры на поверхности кожи (*Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp. и *Propionibacterium* spp.), которые являются комменсалами [35].

Исследование мупироцина у пациентов с пиодермией показало, что на 5-е сут терапии мазью мупироцин 2% регресс высыпаний и выздоровление наступили у 77,5% больных, к 15-м сут — у 100% пациентов, что подтверждает высокую эффективность данного препарата [29].

Также существуют сравнительные исследования, демонстрирующие лучшую эффективность мупироцина в форме

мази среди большинства наружных антибактериальных средств (неомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, полимиксин В, хлортетрациклин) при лечении импетиго и даже его превосходство по эффективности над отдельными пероральными антибиотиками (эритромицин, ампициллин, цефалексин) у пациентов с бактериальными инфекциями кожи [34–36]. По данным некоторых исследований активность мупироцина в отношении *S. aureus* выше, чем у фузидиевой кислоты почти в 2 раза [37].

В открытом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность применения 0,75% мази хлорамфеникол ($n = 50$) и 2% мази мупироцин ($n = 100$) 3 раза в день при лечении инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) легкой или средней тяжести у взрослых (17–80 лет) пациентов в амбулаторных условиях [38]. На 7–9-й день от начала терапии выздоровление наступило у 80 и 97% пациентов ($p = 0,01$), а на 15–17-й день — у 96 и 100% ($p = 0,1$) в группах хлорамфеникола и мупироцина соответственно. Средний срок наступления выздоровления при лечении мупироцином был значительно короче в сравнении с хлорамфениколом и составил $4,4 \pm 1,8$ дня в сравнении с $7 \pm 2,2$ дня ($p < 0,0001$) [37].

Бактериологическое исследование раневого отделяемого и содержимого пиодермических элементов показало, что основными возбудителями ИКМТ были *S. aureus* (61,4%) и *S. pyogenes* (35,7%). При этом к хлорамфениколу были чувствительны только 66,9% штаммов *S. aureus* и 81% штаммов *S. pyogenes*, в то время как к мупироцину — 100% всех протестированных штаммов. Таким образом, результаты исследования показали, что местная терапия 2% мазью мупироцин обладает значительно более высокой клинической эффективностью в сравнении с местной терапией 0,75% мазью хлорамфеникол при амбулаторном лечении ИКМТ у взрослых пациентов, что позволяет существенно сократить сроки наступления выздоровления. Эти данные наряду с продемонстрированной *in vitro* высокой активностью мупироцина в отношении основных возбудителей пиодермий позволяют рекомендовать данный препарат для эмпирической монотерапии ИКМТ легкой и средней тяжести.

Следует также отметить, что лекарственная форма, в которой выпускается мупироцин, — это мазь, в ней, помимо действующего вещества, полученного путем ферментации бактериального бульона *P. fluorescens*, присутствуют вспомогательные субстанции, составляющие основу: макрогол или полиэтиленгликоль. В составе мази мупироцин 2% содержится 2 вида полиэтиленгликоля: полиэтиленгликоль 400, который является бесцветной вязкой прозрачной жидкостью, и полиэтиленгликоль 4000, являющийся плотной водорастворимой массой белого цвета [23]. Смешивание 2 видов полиэтиленгликоля с различной молекулярной массой и разными физическими свойствами позволяет получить мягкую нежирную основу, благодаря чему мазь не образует плотной пленки на поверхности кожи, легко проникает и удаляется с поверхности кожи при смывании [22–24]. Также полиэтиленгликоль обеспечивает такое свойство, как гидрофильность, что позволяет наносить мупироцин 2% на очаги с экссудативным воспалением. В НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для пациентов с АтД, у которых при бактериологическом исследовании были выявлены штаммы MRSA, в качестве антибактериального средства в комплексной терапии использовалась мазь мупироцин 2% (Супироцин), при этом клиническая ремиссия у таких пациентов наступала в среднем через $5,2 \pm 2$ дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, золотистый стафилококк является наиболее частым триггером обострения АТД. MRSA-штаммы тяжело поддаются лечению и становятся устойчивыми ко многим видам антибактериальных средств, но при этом демонстрируют сохраняющуюся чувствительность к мупироцину. Мазь мупироцин 2% является наиболее эффективным, безопасным и предпочтительным методом лечения АТД, осложненного вторичной инфекцией, в детском возрасте.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Гленмарк Импэкс».

FINANCING SOURCE

The article was published with the financial support of "Glenmark Impex" LLC.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, ООО «Зелдис-Фарма», ООО «Гленмарк Импэкс».

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma, "Glenmark Impex" LLC.

Leonid A. Opyatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from company Mölnlycke Health Care AB.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
- Котрехова Л.П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии // *Consilium Medicum. Дерматология*. — 2010. — № 4. — С. 6–11. [Kotrehova LP. Diagnostika i ratsional'naya terapiya dermatozov sochetannoi etiologii. *Consilium Medicum. Dermatologiya*. 2010;(4):6–11. (In Russ).]
- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):eaal4651. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>
- Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions between atopic dermatitis and staphylococcus aureus infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. doi: <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.5.593>
- Meylan P, Lang C, Mermoud S, et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2497–2504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.834>
- Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(378):eaah4680. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>
- Cau L, Williams MR, Butcher AM, et al. Staphylococcus epidermidis protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):955–966.e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.024>
- Suh L, Coffin S, Leckerman KH, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(5):528–534. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00768.x>
- Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, et al. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):269–274. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117455>
- Petry V, Lipnarski C, Bessa GR, et al. Prevalence of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus and antibiotic resistance in patients with atopic dermatitis in Porto Alegre, Brazil. *Int J Dermatol*. 2014;53(6):731–735. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12020>
- Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, et al. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):39–49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.039>
- Shi B, Leung DYM, Taylor PA, Li H. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization is associated with decreased skin commensal bacteria in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1668–1671. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.022>
- Cavalcante FS, Saintive S, Carvalho Ferreira D, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus from infected skin lesions present several virulence genes and are associated with the CC30 in Brazilian children with atopic dermatitis. *Virulence*. 2021;12(1):260–269. doi: <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1869484>
- Cavalcante FS, Abad ED, Lyra YC, et al. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among Staphylococcus aureus isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with

atopic dermatitis. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(7):588–594. doi: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20154221>

15. Fleury OM, McAleer MA, Feuillie C, et al. Clumping factor B promotes adherence of *Staphylococcus aureus* to corneocytes in atopic dermatitis. *Infect Immun.* 2017;85(6):e00994-16. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.00994-16>

16. Li S, Villarreal M, Stewart S, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):e125–e127. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15409>

17. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1233–1236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.053>

18. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, et al. Is methicillin resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillinsusceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003;37(11):1453–1460. doi: <https://doi.org/10.1086/379321>

19. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, et al. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):971–979. doi: <https://doi.org/10.1086/423965>

20. Balma-Mena A, Lara-Corrales I, Zeller J, et al. Colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Int J Dermatol.* 2011;50(6):682–688. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04751.x>

21. Chaptini C, Quinn S, Marshman G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis from 1999 to 2014: A longitudinal study. *Australas J Dermatol.* 2015; 57(2):122–127. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.12371>

22. Chung HJ, Jeon HS, Sung H, et al. Epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with eczematous atopic dermatitis lesions. *J Clin Microbiol.* 2008;46(3):991–995. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00698-07>

23. Gomes PL, Malavige GN, Fernando N, et al. Characteristics of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic dermatitis in Sri Lanka. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(2):195–200. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03962.x>

24. Matiz C, Tom WL, Eichenfield LF, et al. Children with atopic dermatitis appear less likely to be infected with community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the San Diego experience. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(1):6–11. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01293.x>

25. Huang JT, Abrams M, Tloutan B, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics.* 2009;123(5):e808–e814. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2217>

26. Vaudaux PE, Monzillo V, Francois P, et al. Introduction of the mec element (methicillin resistance) into *Staphylococcus aureus* alters in vitro functional activities of fibrinogen and fibronectin adhesins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(3):564–570. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.42.3.564>

27. Coombs GW, Daly DA, Pearson JC, et al. Community-onset *Staphylococcus aureus* Surveillance Programme annual report, 2012. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2014;38(1):E59–E69.

28. Coombs GW, Nimmo GR, Pearson JC, et al. Australian Group on Antimicrobial Resistance Hospital-onset *Staphylococcus aureus* Surveillance Programme annual report, 2011. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2013;37(3):E210–E218.

29. Самцов А.В., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р., Чаплыгин А.В. Сравнительное исследование клинической эффективности 3% тетрациклиновой мази и 2% мази мупироцина в терапии пиодермий // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2012. — Т. 88. — № 3. — С. 86–90. [Samtsov AV, Statsenko AV, Hairutdinov VR, Chaplygin AV. Comparative research of clinical efficiency of 3% tetracycline ointment and 2% of mupirocin ointment in pyoderma therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2012;88(3):86–90. (In Russ).]

30. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Скобликов Н.Э. и др. Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2012. — Т. 88. — № 1. — С. 66–74. [Murashkin NN, Gluzmin MI, Skoblikov NE, et al. Role of MRSA strains in the pathogenesis of severe atopic dermatitis in childhood. The ways of remission achievement. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2012;88(1):66–74. (In Russ).]

31. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2005. — Т. 7. — № 3. — С. 255–270. [Belkova YuA. Pyoderma in Outpatients. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2005;7(3):255–270. (In Russ).]

32. Khoshnood S, Heidary M, Asadi A, et al. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109:1809–1818. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.131>

33. Sengupta S, Kim HJ, Cho KS, et al. Highly stereoselective synthesis of mupirocin H. *Tetrahedron.* 2017;73(8):1182–1189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.017>

34. Аравийская Е.Р., Самцов А.В. Лечение первичных пиодермий и хронических дерматозов, осложненных вторичной инфекцией: выбор эффективного препарата // *Consilium Medicum.* — 2021. — Т. 23. — № 8. — С. 682–689. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201302> [Araviiskaia ER, Samtsov AV. Treatment of primary pyoderma and chronic dermatoses complicated by secondary infection: choice of an effective drug. *Consilium Medicum.* 2021;23(8):682–689. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.8.201302>]

35. Fuller AT, Mellows G, Woodford M, et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature.* 1971; 234(5329):416–467. doi: <https://doi.org/10.1038/234416a0>

36. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1(1):CD003261. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003261.pub3>

37. Stefanaki C, Ieronymaki A, Matoula Th, et al. Six-year retrospective review of hospital data on antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections from a single institution in Greece. *Antibiotics (Basel).* 2017; Dec 20; 6(4):39. doi: 10.3390/antibiotics6040039.

38. 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. — Т. 9. — № 1. — С. 57–65. [Belkova YA, Strachounski LS, Kretchikova OI, et al. Comparative Efficacy of 0.75% Chloramphenicol Ointment and 2% Mupirocin Ointment in the Treatment of Community-Acquired Skin and Soft Tissue Infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2007; 9(1):57–65. (In Russ).]