

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Л.А. Опрятин¹, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.А. Иванов¹¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Особенности течения и основные подходы к топической терапии пиодермий в детском возрасте

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии НМИЦ здоровья детей; заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 29.11.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Пиодермии — наиболее частая причина обращения детского населения к дерматологам. Устойчивость к развитию пиодермий обусловлена кожным барьером, компонентом которого является кожная микрофлора. Состав микрофлоры кожи человека уникален и зависит от возраста, локализации на различных участках тела, условий окружающей среды. Изменение его качественного и количественного состава предрасполагает к развитию гнойничковых заболеваний кожи, отличающихся клиническим разнообразием, а при неадекватном лечении или его отсутствии — тяжелым течением и развитием осложнений. В этой связи актуальным остается выбор правильной терапии заболевания. В статье проанализированы результаты исследований, в которых изучалась эффективность различных топических антибактериальных средств. Освещены практические аспекты терапии пиодермий у детей с использованием средств для местной терапии.

Ключевые слова: дети, пиодермии, кожный барьер, микробиом кожи, фузидовая кислота, фуцидин.

(Для цитирования: Мурашкин Н. Н., Опрятин Л. А., Епишев Р. В., Материкин А. И., Амбарчян Э. Т., Иванов Р. А. Особенности течения и основные подходы к топической терапии пиодермий в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (6): 478–484. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2069)

КОЖНЫЙ БАРЬЕР

Эпидермис представляет собой проницаемый слой кожи, хотя его строение позволяет ограничивать трансэпидермальную потерю воды, а также предотвращать проникновение потенциально патогенных микроорга-

низмов. Барьерная функция эпидермиса в значительной степени обусловлена состоянием его рогового слоя, в котором богатые белком корнеоциты встроены в липидную матрицу [1]. При этом липиды создают физический барьер, ограничивающий движение молекул

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Leonid A. Opryatin¹, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchyan¹, Roman A. Ivanov¹

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

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

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

Features and Basic Approaches to Pyoderma Topical Treatment in Children

Pyodermas are the most frequent reason for visiting dermatologists among children. The immunity to development of pyodermas is based on skin barrier the part of which is cutaneous microbiome. The microbiome composition is unique and depends on age, localization on various body regions, environment. The change of its qualitative and quantitative composition leads to the development of purulent dermal diseases characterized by clinical diversity and severe course and development of complications (without adequate treatment). In this regard the choice of the correct therapy remains relevant. The results of studies covering the effectiveness of various topic antibacterial agents are analysed. Practical aspects of pyoderma therapy in children using local therapy are illustrated.

Key words: children, pyodermas, skin barrier, cutaneous microbiome, fusidic acid, fucidin.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Opryatin Leonid A., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Ivanov Roman A. Features and Basic Approaches to Pyoderma Topical Treatment in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 478–484. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2069)

воды, электролитов, микроорганизмов и бактериальных токсинов. Но часть из них, такие как жирные кислоты и сфингозин (гидролитический продукт церамида), обладают антибактериальными и противовирусными свойствами [2].

Барьерные липиды, равно как и антимикробные пептиды, секретируются во внеклеточное пространство (главным образом на уровне гранулярного слоя) пластинчатыми телами — внутриклеточными секреторными органеллами, обнаруживаемыми в клетках зернистого и шиповатого слоев эпидермиса [3]. В числе антимикробных пептидов эпидермиса наиболее изучены дефензины, кателицидины, лизоцим, рибонуклеотидаза (РНКаза), элафин, дермцидин, адрномедуллин, ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы и нейтрофильная желатиназа. Пептиды обладают как противомикробной, так и противогрибковой и противовирусной активностью [4]. Механизм их противомикробного действия обусловлен в основном разрушением отрицательно заряженных микробных мембран. Для некоторых антимикробных пептидов показаны множественные механизмы действия [5].

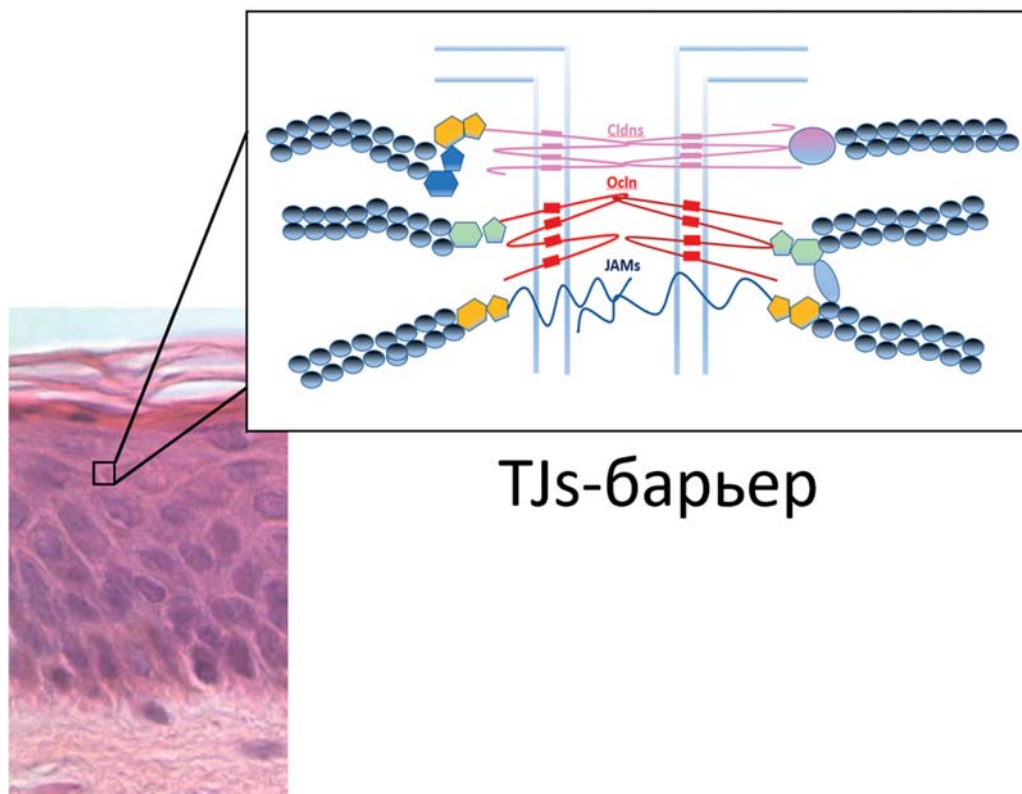
Важной противомикробной составляющей кожи является ее pH, в норме составляющая 4,5–5,0 [6]. Нормальная бактериальная флора хорошо растет при кислой pH, патогенная (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*) — в основной среде [7]. Экзогенные источники, такие как молочная кислота в секрете потовых желез и продукты микробного мета-

болизма, вносят незначительный вклад в поддержание кислой pH. Основными регуляторами pH кожи являются свободные жирные кислоты, образующиеся в результате гидролиза фосфолипидов секреторной фосфолипазой A2; водородные ионы, поступление которых регулируется насосами плазматической мембраны кератиноцитов, а также трансурокановая кислота, синтезируемая из гистидина с участием гистидазы [8]. Кроме противомикробной активности, кислая среда кожи является (за счет способности регулировать активность ферментов рогового слоя) так называемым барьером проницаемости, а также отвечает за прочность сцепления кератиноцитов между собой [9].

Следующей важной структурой кожного барьера является зона плотного контакта эпидермиса, так называемый tight junctions барьер (TJs-барьер) (рис. 1). TJs-барьер представляет собой межклеточные соединения, которые присутствуют в простом многослойном эпителии, а также в эндотелии. Они состоят из трансмембранных белков семейства клаудинов, окклюдина и соединительных молекул адгезии (см. рис. 1). Основной функцией TJs-барьера является герметизация межклеточного пространства для ограничения движения ионов, молекул воды, лекарственных веществ. Кроме того, TJs-барьер участвует в процессах дифференцировки, пролиферации, в сохранении клеточной архитектоники передачи межклеточных сигналов [10].

Кожный барьер у детей имеет свои особенности. Он является менее зрелым, что приводит к повышенной

Рис. 1. Локализация TJs-барьера в эпидермисе и схематичное изображение его молекулярной структуры
Fig. 1. The localisation of TJs-barrier in epidermis and it's molecular structure scheme



TJs-барьер

Примечание. Cldns (claudin) — клаудины, Ocld (occludin) — окклюдина, JAMs (junctional adhesion molecules) — соединительные молекулы адгезии. Источник: Н.Н. Мурашкин и соавт., 2019.

Note. Cldns — claudin, Ocld — occludin, JAMs — junctional adhesion molecules. Source: Murashkin N.N. et al., 2019.

трансэпидермальной потере воды и высокому риску развития ксероза [11]. Кроме того, толщина рогового слоя у детей меньше, чем у взрослых [12]. Более того, до начала полноценного функционирования сальных желез кожа детей отличается меньшим содержанием липидов [13]. Перечисленные особенности детской кожи обуславливают ее подверженность кожным инфекциям. Переломным моментом ее структурной и функциональной перестройки является период полового созревания [13].

МИКРОБИОМ КОЖИ

Комменсальная флора кожи человека также является составляющей барьерной функции кожи. Гармоничное взаимодействие между микроорганизмами и организмом человека определяется балансом между вирулентностью первых и зрелостью и состоянием защитных систем макроорганизма, ограничивающих колонизацию кожи. При определенных условиях комменсальным организмам удается преодолеть защитные свойства кожи. В совокупности вся микрофлора на поверхности кожи составляет микробиом — сложную и разнообразную биосистему [14].

Кожный микробиом в норме характеризуется присутствием на поверхности кожи, ее придатков и слизистых оболочек большого количества микроорганизмов — около 1 млн бактерий на квадратный сантиметр [15]. Топографическое разнообразие микробиома определяет его популяционный состав, зависящий от микроокружения (температура, возраст, количество кожного сала, пота) [14]. Себорейные участки кожи (волосистая часть головы, ушные раковины, лицо, грудь, верхняя треть спины, интертригинозные складки) в основном заселены липофильными микроорганизмами *Cutibacterium* (ранее *Propionibacterium*), тогда как во влажных ареалах кожного покрова в большем количестве присутствуют *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [15]. На коже туловища и верхних конечностей в основном обитают грибы *Malassezia* [15].

Микробиом кожи вместе с иммунной системой препятствует развитию инфекционных дерматозов [16]. Так, например, *Staphylococcus epidermidis* продуцируют ряд пептидов (эпидермин, Рер5 и эпиланцин К7), облада-

ющих бактерицидной активностью в отношении других бактерий [17]. *Cutibacterium acnes* использует липиды кожи для синтеза короткоцепочечных жирных кислот, обладающих противомикробным действием [18, 19]. *Cutibacterium* и *Corynebacterium* снижают численность *Staphylococcus aureus*, синтезируя порфирин — соединив с антибактериальной активностью [14].

ГНОЙНИЧКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Изменения барьерной функции кожи, обусловленные структурными и иммунологическими нарушениями, а также состава микробиома способствуют развитию пиодермий — гнойничковых заболеваний кожи. Пиодермии являются одной из самых распространенных причин обращения к дерматологу в педиатрической практике. По данным А. Vowen и соавт., пиодермиями одновременно страдают более 162 млн детей в странах с низким и средним уровнем дохода, при этом медианная распространенность составляет 12,3% [20]. В соответствии с результатами 89 исследований за 45 лет заболеваемость составляла от 5 до 10% ежегодно [21].

До настоящего времени были предложены многочисленные классификации инфекций кожи и мягких тканей, однако ни одна из них не является общепринятой. Любая из выдвинутых схем определяет патологический процесс относительно какой-либо переменной (глубина, распространенность, характер течения и т.д.). Каждая классификация может быть в определенной степени полезной, однако цель данных разработок для клиницистов одна — правильная постановка диагноза и выбор наиболее рационального ведения кожного патологического процесса. Так, Американским обществом инфекционных заболеваний уже давно принята систематизация инфекций кожи и мягких тканей на основании трех критериев [22]. В соответствии с первым выделяют неосложненные (импетиго, эктима, целлюлит, фолликулиты, фурункулы, неглубоко расположенные абсцессы) и осложненные (глубокое поражение мягких тканей, требующее хирургического лечения) пиодермии. Второй критерий указывает на остро возникшие и хронические пиодермии, третий — на некротизирующий характер течения пиодермии либо его отсутствие [22].

Рис. 2. Классификация пиодермий (на основе сведений из [23])

Fig. 2. Pyodermas classification (according to the data from [23])



В настоящее время в России используется классификация, подразделяющая различные бактериальные поражения на коже в зависимости от этиологии дерматоза (стафилококковые, стрептококковые, смешанные), глубины поражения (поверхностные, глубокие), течения (острые, хронические), происхождения (первичные, вторичные). Первичные пиодермии характеризуются возникновением инфекционного процесса на первоначально здоровой коже, вторичные возникают в результате присоединения бактериального процесса к уже существующему кожному патологическому процессу (атопический дерматит, буллезные дерматозы и пр.) (рис. 2) [23].

Характер патологического процесса при пиодермиях обусловлен степенью распространения возбудителя, а именно его количеством на единицу площади поверхности кожи, и определяет интенсивность воспаления, его тяжесть [24]. Глубина поражения может определяться инфицируемыми структурами. В частности, для стафилодермий, как правило, характерно поражение волосяного аппарата кожи, что приводит к более глубокому проникновению возбудителя, нежели для стрептодермий, когда поражаются лишь поверхностные слои кожи [25]. Распространению инфекционного процесса на дерму и гиподерму способствуют такие факторы, как повреждение эпидермиса и наличие очагов хронического воспаления [24]. Преморбидный фон (ожирение, наличие сахарного диабета, иммунные, васкулярные нарушения) приводит к более тяжелому течению гнойничковых заболеваний [26].

ЛЕЧЕНИЕ ПИОДЕРМИЙ

Общие подходы к терапии пиодермий сводятся к назначению лечебно-охранительного режима, диеты, лечению сопутствующих заболеваний, системной и/или местной терапии (вскрытие пустул, использование анилиновых красителей, чистого ихтиола, а также ихтиолсодержащих мазей, мазей и кремов с антибиотиками или антисептическими средствами), физиотерапевтическим процедурам [27].

Несмотря на очевидные успехи в разработке методов терапии пиодермий, актуальным вопросом остается подбор антибактериальных препаратов. Отчасти это связано с тем, что в последние годы отмечается рост резистентности *S. aureus* к применяемым антимикробным препаратам [28]. Но если для системной терапии стафилококковых инфекций арсенал высокоэффективных препаратов широк, то спектр препаратов, доступных в формах для местного применения, ограничен. Более того, к большинству препаратов довольно часто развивается резистентность [29]. По данным российского многоцентрового исследования [28], в котором сравнивали активность антибактериальных препаратов в лекарственных формах для местного применения, чувствительность *S. aureus* к такой терапии сильно варьирует: от максимальной к фузидовой кислоте, умеренной — к мупироцину, низкой — к хлорамфениколу (табл.).

В 2013 г. опубликовано сравнительное исследование эффективности фузидовой кислоты при местном применении в терапии эритразмы (рис. 3). Уровень терапевтического ответа оценивали по интенсивности свечения патологического очага под лучами лампы Вуда [30]. Значительное снижение интенсивности свечения отмечено на фоне применения перорального кларитромицина и фузидовой кислоты местно над пероральным эритромицином, кремом и таблетками плацебо за 48 ч наблюдения. Разница между показателями эффективности кларитромицина и эритромицина исчезла на 7-е сут, в то время как фузидовая кислота оказалась наиболее эффективным средством лечения. На 14-е сут было отмечено, что фузидовая кислота значительно более эффективна, чем системный кларитромицин и эритромицин [30].

Фузидовая кислота — это антибиотик, выделенный из культуры грибов *Fusidium coccineum*. Химически она является тетрациклиновым тритерпеноидом. Структурное кольцо молекулы аналогично структуре глюкокортикоидов, но фузидовая кислота лишена стероидной активности [31]. Фузидовая кислота отличается от других антибактериальных средств своей молекулярной

Таблица. Чувствительность *S. aureus* к антибиотикам (по данным [28])

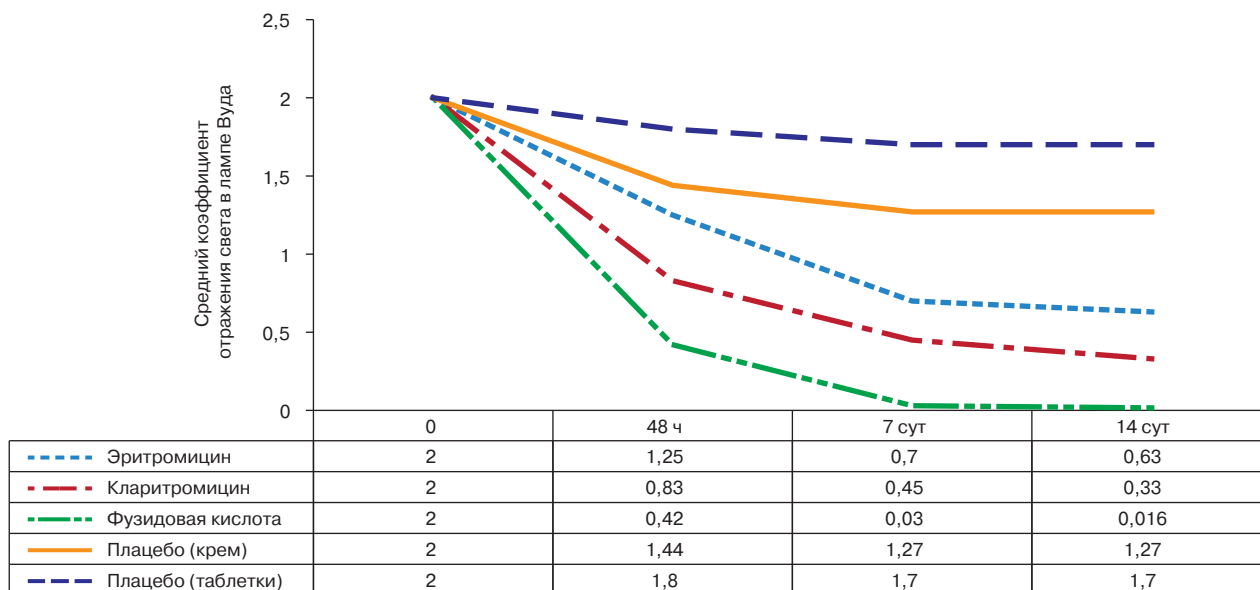
Table. *S. aureus* antibiotic sensitivity (according to the data from [28])

Антибиотик	Чувствительность	Резистентность	МПК ₉₀
Гентамицин	69,3	31,7	128
Клиндамицин	72,8	27,2	256
Линкомицин	-	-	256
Мупироцин	99,7	0,3	0,25
Тетрациклин	62,9	37,1	128
Фузидовая кислота	100	0	0,25
Хлорамфеникол	43,1	56,9	128
Ципрофлоксацин	86,9	13,1	4
Эритромицин	60,4	39,6	256

Примечание. Чувствительность — процент выделенных бактериальных штаммов, оказавшихся неустойчивыми к антибактериальному препарату. Резистентность — процент выделенных бактериальных штаммов, сохранивших жизнеспособность в присутствии антибактериальных препаратов. МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов. **Note.** Sensitivity — percentage of isolated bacterial strains that were unstable to the antibacterial agent. Resistance — percentage of isolated bacterial strains that have maintained viability in the presence of antibacterial agent. МПК₉₀ — minimal inhibitory concentration for 90% of the studied strains.

Рис. 3. Сравнительная эффективность кларитромицина (таблетки), эритромицина (таблетки), фузидовой кислоты (крем), а также плацебо (таблетки, крем) при лечении эритразмы (на основании сведений из [30])

Fig. 3. Comparative efficacy of clarithromycin (tablet), erythromycin (tablet), fusidic acid (cream), and placebo (tablet, cream) in treatment of erythrasma (according to the data from [30])



структурой, что предотвращает развитие перекрестной устойчивости [32]. Антимикробная активность фузидовой кислоты направлена на наиболее распространенные патогенные микроорганизмы кожи, включая золотистый стафилококк, по отношению к которому она является одним из наиболее сильных антибиотиков [33]. Применяется фузидовая кислота в дерматологии при лечении инфекций кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести, например импетиго, фолликулита, эритразмы, фурункулеза, абсцессов и инфицированных травматических ран. Комбинации фузидовой кислоты с бетаметазоном или гидрокортизоном применимы при лечении вторично-инфицированных дерматозов с хроническим течением [31]. Фузидовая кислота липофильна, однако натриевая соль свободно растворяется в воде, что позволяет производить лекарственные препараты в форме крема или мази [34].

Фузидовая кислота проникает в эпидермис подобно глюкокортикостероидам, создавая депо препарата в слое корнеоцитов [31]. Спектр активности кислоты сравнительно узок, но очень специфичен при применении в случае кожных инфекций. Отмечается высокая активность по отношению к *S. aureus*. Чувствительными являются штаммы стафилококка, устойчивые к пенициллину, ампициллину. Также фузидовая кислота эффективна в отношении разновидностей *Corinebacterium* и *Clostridium*, что позволяет ее применять при эритразме. Различные виды стрептококков в 100 раз менее чувствительны к препаратам с фузидовой кислотой, однако ее концентрации при аппликационном применении все же достаточно для развития положительного терапевтического эффекта [35]. Минимальная ингибирующая концентрация к *S. aureus* и *S. pyogenes* варьирует от 0,04 до 0,16 и от 4,2 до 16 нг/мл соответственно [36]. Подобно глюкокортикостероидам фузидовая кислота свободно проникает как через интактный, так и через поврежденный эпидермис. Это позволяет применять препарат при глубоких дерматозах

(паронихия, фурункул) [37]. Препарат свободно проникает также и через корки и чешуйки. Таким образом, достигается ускоренное развитие клинического эффекта [34].

Фузидовая кислота была открыта в 60-х годах XX века. Однако лекарственное средство даже при известной высокой тропности в отношении стафилококка в клинической практике широко не применялось [38]. Вместе с тем несомненным преимуществом, продемонстрированным M. Pfaller и соавт., является эффективность фузидовой кислоты в случаях развития множественной лекарственной устойчивости *S. aureus* к другим препаратам [39]. Кроме того, S. Lemaire и соавт. показали, что активность фузидовой кислоты повышается в кислой среде (pH здоровой кожи, напомним, составляет 4,2–5,9) [40]. Препарат активно накапливается в эукариотических (бактериальных) клетках, его эффективность сравнима с линезолидом, в том числе в отношении изолята, устойчивого к метициллину, ванкомицину и даптомицину [40].

В числе побочных эффектов фузидовой кислоты описано развитие гипербилирубинемии и желтухи, что связывают с особенностью фармакокинетики препарата и структурой молекулы действующего вещества [41]. Побочные эффекты регистрировали при системном применении лекарственного средства, однако следует избегать местного применения фузидовой кислоты у младенцев с гипербилирубинемией. Осторожность также следует проявлять при нанесении препарата фузидовой кислоты на большие площади кожного покрова у детей с желчнокаменной болезнью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокой распространенностью кожных инфекций в детской популяции для дерматологов важным остается вопрос о выборе антибактериальной терапии. Вместе с тем развитие антибиотикорезистентности сужает круг препаратов, применимых при данных состояниях. Клинический опыт отечественных и зару-

бежных авторов показывает, что препараты с фузидовой кислотой отличаются наименьшим уровнем резистентности при достаточно высокой чувствительности. Особенности ее химической структуры исключают развитие перекрестной устойчивости, что на практике в лечении пиодермий демонстрирует высокую эффективность лекарственного препарата в форме мазей, кремов, сопоставимую с использованием системных антибактериальных средств.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании «Лео Фарма».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by «LEO Pharma».

КОНФЛИКТ 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, Leofarma, Pfizer, AbbVie, ООО «Зелдис-Фарма»

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis.

Э. Т. Амбарчян получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, Jansen.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bosko CA. Skin barrier insights: from bricks and mortar to molecules and microbes. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1s):s63–67.
2. Norlen L. Skin barrier structure and function: the single gel phase model. *J Invest Dermatol*. 2001;117(4):830–836. doi: 10.1038/jid.2001.1.
3. Elias P, Feingold K, Fluhr J. In: IM Friedberg, AZ Eisen, K Wolff, et al., eds. The skin as an organ of protection. In dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 2003. Pp. 107–118.
4. Boman HG. Antibacterial peptides: basic facts and emerging concepts. *J Intern Med*. 2003;254(3):197–215. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01228.x.
5. Harder J, Schroder JM. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol*. 2005;77(4):476–486. doi: 10.1189/jlb.0704409.
6. Gunathilake R, Schurer NY, Shoo BA, et al. pH-regulated mechanisms account for pigment-type differences in epidermal barrier function. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1719–1729. doi: 10.1038/jid.2008.442.
7. Korting HC, Hubner K, Greiner K, et al. Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(5):429–431.
8. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):345–353. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x.
9. Gunathilake R. The human epidermal antimicrobial barrier: current knowledge, clinical relevance and therapeutic implications. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2015;10(2):84–97. doi: 10.2174/1574891x10666150623093446.
10. Basler K, Bergmann S, Heisig M, et al. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *J Control Release*. 2016;242:105–118. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.08.007.
11. Saijo S, Tagami H. Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum. *Pediatr Dermatol*. 1991;8(2):155–159. doi: 10.1111/j.1525-1470.1991.tb00308.x.

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

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderna, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Zeldis Pharma LLC companies.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epihev — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis companies.

Eduard T. Ambarchyan — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, Jansen companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

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

Р. В. Епишев

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

А. И. Материкин

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

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Л. А. Опрятин

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

Р. А. Иванов

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

12. Derraik JG, Rademaker M, Cutfield WS, et al. Effects of age, gender, BMI, and anatomical site on skin thickness in children and adults with diabetes. *PLoS One*. 2014;9(1):e86637. doi: 10.1371/journal.pone.0086637.
13. Akutsu N, Ooguri M, Onodera T, et al. Functional characteristics of the skin surface of children approaching puberty: age and seasonal influences. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):21–27. doi: 10.2340/00015555-0548.
14. Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190–1192. doi: 10.1126/science.1171700.
15. Marples M. *The ecology of the human skin*. Springfield IL; 1965. 970 p.
16. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(46):17994–17999. doi: 10.1073/pnas.0807920105.
17. Agarwal S, Sharma G, Dang S, et al. Antimicrobial peptides as anti-infectives against *Staphylococcus epidermidis*. *Med Princ Pract*. 2016;25(4):301–308. doi: 10.1159/000443479.
18. Bibel DJ, Miller SJ, Brown BE, et al. Antimicrobial activity of stratum corneum lipids from normal and essential fatty acid-deficient mice. *J Invest Dermatol*. 1989;92(4):632–638. doi: 10.1111/1523-1747.ep12712202.
19. Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol*. 1992;98(3):269–273. doi: 10.1111/1523-1747.ep12497842.
20. Bowen AC, Mahe A, Hay RJ, et al. The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136789. doi: 10.1371/journal.pone.0136789.
21. WHO reference number: WHO/FCH/CAH/05.12. Epidemiology and Management of common skin diseases in children in developing countries. Geneva: World Health Organisation; 2005. 54 p.
22. 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(2):e10–52. doi: 10.1093/cid/ciu444.
23. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 896 с. [*Dermatovenerologiya. Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye*. Ed by YuS Butov, YuK Skripkin, OL Ivanov. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 896 p. (In Russ).]
24. Johnson T, Gomez B, McIntyre M, et al. The cutaneous microbiome and wounds: new molecular targets to promote wound healing. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9). pii: E2699. doi: 10.3390/ijms19092699.
25. Canesso MC, Vieira AT, Castro TB, et al. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol*. 2014;193(10):5171–5180. doi: 10.4049/jimmunol.1400625.
26. Sukumaran V, Senanayake S. Bacterial skin and soft tissue infections. *Aust Prescr*. 2016;39(5):159–163. doi: 10.18773/austprescr.2016.058.
27. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. *Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavayemyye polovym putem*. 5th ed. revised and updated. Moscow: Delovoy ekspress; 2016. 768 p. (In Russ).]
28. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Бельков Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2002. — Т. 4. — № 2. — С. 157–163. [Strachunsky LS, Dekhnich AV, Belkova JuA, et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* from hospitalised patients to topical antimicrobials in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2002;4(2):157–163. (In Russ).]
29. Perera G, Hay R. A guide to antibiotic resistance in bacterial skin infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):531–545. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01296.x.
30. Avci O, Tanyildizi T, Kusku E. A comparison between the effectiveness of erythromycin, single-dose clarithromycin and topical fusidic acid in the treatment of erythrasma. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(1):70–74. doi: 10.3109/09546634.2011.594870.
31. Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol*. 1998; 139 Suppl 53:37–40. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s3037.x.
32. Godtfredsen W, Roholt K, Tybring L. Fucidin A new orally active antibiotic. *Lancet*. 1962;1(7236):928–931. doi: 10.1016/s0140-6736(62)91968-2.
33. Sobyе P. [Cutaneous staphylococcus aureus infection treated with fucidin ointment. (In Danish)]. *Ugeskr Laeger*. 1966; 128(7):204–206.
34. Schofer H, Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):6–15. doi: 10.1684/ejd.2010.0833.
35. Stuttgarten G, Bauer E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenical formulation. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(5):730–735.
36. Koning S, van Suijlekom-Smit L, Nouwen J, et al. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2002;324(7331): 203–206. doi: 10.1136/bmj.324.7331.203.
37. Vickers CF. Percutaneous absorption of sodium fusidate and fusidic acid. *Br J Dermatol*. 1969;81(12):902–908. doi: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb15972.x.
38. Alexander WD, Hutshinson JG. Staphylococcal septicaemia treated successfully with methicillin, fusidic acid, and penicillin G in combination. *Lancet*. 1963;1(7271):55–56. doi: 10.1016/s0140-6736(63)91184-x.
39. Pfaller MA, Castanheira M, Sader HS, Jones RN. Evaluation of the activity of fusidic acid tested against contemporary Gram-positive clinical isolates from the USA and Canada. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):282–287. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.023.
40. Lemaire S, van Bambeke F, Pierard D, et al. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 7:S493–503. doi: 10.1093/cid/cir165.
41. Kutty KP, Nath IV, Kothandaraman KR, et al. Fusidic acid-induced hyperbilirubinemia. *Dig Dis Sci*. 1987;32(8):933–938. doi: 10.1007/bf01296717.