

Препараты серебра в лечении пиодермий

О.Б. ТАМРАЗОВА¹

ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, 117198, Российская Федерация

Silver-Containing Drugs in Treatment of Pyoderma

O.B. TAMRAZOVA

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198, Russian Federation

В статье представлены подробные данные об этиологии и патогенезе пиодермий, их клинических проявлениях и тактике ведения больных с гнойничковыми заболеваниями кожи. Основное внимание уделено наружной терапии пиодермий, в частности препаратами серебра. Учитывая широкую распространенность гнойничковых заболеваний кожи среди населения и резкое снижение чувствительности к традиционным антибактериальным препаратам (например, к тетрациклиновой, эритромициновой и линкомициновой мази, средствам, содержащим гентамицин), наружное применение препаратов серебра при инфицированных кожных заболеваниях является наиболее актуальным. Автором подробно разобраны механизмы действия ионов серебра на бактериальную клетку, описано противовоспалительное и регенерирующее действие препаратов серебра при гнойничковых заболеваниях кожи; приведены клинические наблюдения наружной терапии различных форм пиодермий серебросодержащим препаратом — кремом *Аргосульфан* и отмечена его эффективность в терапии данной категории больных.

Ключевые слова: пиодермии, золотистый стафилококк, препараты серебра, механизм действия, *Аргосульфан*.

The article presents detailed information on etiology and pathogenesis of pyodermas, their clinical manifestations and management of patients with pustular skin diseases. Emphasis is placed on external treatment of pyoderma, in particular with silver-containing drugs. Given the prevalence of pustular skin diseases among the population and an abrupt decrease in sensitivity to conventional antimicrobials (e.g., tetracycline, erythromycin, lincomycin ointment, and gentamicin-containing agents), topical application of silver-containing drugs in patients with infectious skin diseases is highly relevant. The author thoroughly discussed the mechanisms of action of silver ions on the bacterial cell, described the anti-inflammatory and regenerative effect of silver-containing drugs in pustular skin diseases. Clinical observations related to external therapy of various forms of pyoderma with silver-containing drugs, namely *Argosulfan* cream, were reported, and the efficacy of this cream in treatment of these patients was observed.

Key words: pyoderma, *Staphylococcus aureus*, silver-containing drugs, mechanism of action, *Argosulfan*.

Пиодермии, или гнойничковые заболевания кожи, представляют собой группу заболеваний кожи, развивающихся при проникновении в кожу гнойных микроорганизмов, главным образом стафилококков и стрептококков, а при снижении защитных сил организма — за счет трансформации собственной условно-патогенной микрофлоры.

Обычно заболевание начинается остро, в дальнейшем нередко принимает хроническое рецидивирующее течение. Заболеваемость пиодермиями очень высока, являясь причиной 10—20% случаев обращения к дерматологу. Среди детей заболеваемость выше, чем у взрослых, и составляет 25—60% от общего числа заболеваний дерматозами в детском возрасте. Несмотря на то что принято считать осенне-зимние месяцы наиболее благоприятными для

развития гнойничковых заболеваний, все же наиболее распространенные и тяжелые формы отмечаются в конце лета (особенно после возвращения пациентов с курортов).

Этиология

Основными возбудителями заболевания являются грамположительные кокки: стафилококки (*Staphylococcus aureus*, *St. epidermidis*) и стрептококки (*Streptococcus pyogenes*). Нередко обнаруживаются оба возбудителя одновременно. Пиодермии могут вызывать и другие возбудители, например пневмококки, синегнойная и кишечная палочки, вульгарный протей.

В развитии острых пиодермий ведущая роль принадлежит стафилококкам и стрептококкам, а

при развитии хронических глубоких пиодермий на первый план выходит смешанная инфекция с соединением грамотрицательной микрофлоры.

Патогенез

Пиококки весьма распространены в окружающей среде, но далеко не во всех случаях инфекционные агенты способны вызвать заболевание. Патогенез пиодермий следует рассматривать как взаимодействие микроорганизма, макроорганизма и внешней среды [1].

Микроорганизмы. Кожа любого человека покрыта многочисленными бактериями и грибами, которые составляют своеобразную микробиотическую систему — биоценоз кожи. Среди многообразия микроорганизмов биоценоза условно выделяют три группы: облигатную (или резидентную, сапрофитную) и факультативную (или транзитную) и патогенную. К облигатной микрофлоре относятся микроорганизмы максимально приспособленные к существованию в организме человека и закономерно встречающиеся на коже. Основными видами сапрофитной микрофлоры являются *Staphylococcus* spp., *St. epidermidis*, *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp. и др. Данные современных исследований продемонстрировали, что здоровое состояние кожи во многом зависит от плотности колоний находящегося на ней эпидермального стафилококка. Последний обладает антагонистическими свойствами по отношению к золотистому стафилококку, селективно ингибирует рост его колоний, а также ослабляет воспаление кожи (блокирует воспалительный цитокин TNF- α) при пиодермиях, вызванных стрептококком группы А. Факультативная микрофлора является временной, необязательной и определяется микробной обсемененностью окружающей среды. Транзитные микроорганизмы (например, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*) не приспособлены к существованию на кожном покрове и быстро исчезают под влиянием бактерицидных свойств кожи. Третья группа микроорганизмов биоценоза кожи — патогенные микроорганизмы, непосредственно вызывающие развитие гнойничковых заболеваний. Основными возбудителями пиодермий являются золотистый стафилококк и гемолитический β -стрептококк.

Стафилококки (от греч. staphyle — виноградная гроздь) имеют форму круглых шаров диаметром 0,6—1 мкм, которые располагаются кучками, напоминая грозди винограда. У некоторых штаммов стафилококков имеется капсула. Под действием пенициллина и других веществ, стафилококки могут образовывать L-формы. Стафилококки хорошо окрашиваются анилиновыми красками, грамположительны, являются факультативными анаэробами [2].

Род стафилококков, согласно классификации Берджи (1974), делят на три вида:

- 1) *St. aureus* (золотистый стафилококк);
- 2) *St. epidermidis* (эпидермальный стафилококк);
- 3) *St. saprophyticus* (сапрофитный стафилококк).

В развитии пиодермий и других воспалительных заболеваний человека основную роль играет золотистый стафилококк, названный так за свою способность вырабатывать золотистый пигмент, а эпидермальный и сапрофитный являются постоянными обитателями кожи и слизистых оболочек.

Патогенные свойства золотистого стафилококка обусловлены способностью вырабатывать экзотоксины и ферменты агрессии. В настоящее время выделяют четыре типа стафилококковых токсинов: альфа (α), бета (β), дельта (δ), гамма (γ). Их называют гемолизинами являясь самостоятельными субстанциями и вызывая лизис эритроцитов, они вызывают цитотоксическое и некротическое действие, обладают антигенными и иммуногенными свойствами. Также установлено, что патогенные стафилококки выделяют вещества, губительно действующие на лейкоциты человека — лейкоцидины. В настоящее время описано четыре вида лейкоцидинов стафилококков и все они обладают антигенными свойствами.

У некоторых патогенных стафилококков найден особый эксфолиативный экзотоксин, который повреждает десмосомы шиповидного слоя и вызывает расслоение эпидермиса, образование щелей и пузырей, что приводит к развитию эпидермолитических пиодермий (например, пузырчатка новорожденных, буллезное импетиго, скарлатиноподобная сыпь). К токсическим субстанциям, выделяемым стафилококками, также относят ферменты агрессии: плазмокоагулазу (вызывает раннюю блокаду лимфатических сосудов, приводя к ограничению распространения инфекции, что клинически проявляется инфильтративно-некротическим типом воспаления), гиалуронидазу, фибринолизин и фосфатазу, дезоксирибонуклеазу и так далее. Интересным является тот факт, что стафилококки могут продуцировать и антибиотические вещества — бактериоцины (стафилоцины), которые не только подавляют рост других штаммов стафилококков, но и оказывают ингибиторное действие на дифтерийные палочки, а также различные виды бацилл и клостридий.

Отличительной особенностью стафилококков является способность быстро приобретать устойчивость к антибиотикам. Особенно распространены штаммы, устойчивые к пенициллину и другим β -лактамам антибиотикам. Это объясняется тем, что стафилококки вырабатывают фермент пенициллиназу. Данная группа антибиотикоустойчивых штаммов получила название MRSA-штаммов (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Отмечается постоянное расширение резистентности к антибиотикам среди микроорганизмов, особенно среди населения в развитых странах [3—6].

Стрептококки — грамположительные микроорганизмы, имеют сферическую форму и располагаются цепочками, не образуют спор, в большинстве своем являются факультативными аэробами. Стрептококки встречаются во внешней среде реже, чем стафилококки. По характеру роста на кровяном агаре стрептококки подразделяются на гемолитические, зеленящие и негемолитические. Патогенность стрептококков во многом обусловлена внеклеточными токсинами: стрептолизинами (гемолизинами), лейкоцидином, некротоксином, летальным токсином, эритрогенными токсинами и многими другими. Помимо этого, у стрептококков обнаружены другие токсические вещества. К основным из них относят следующие ферменты: гиалуронидаза (стрептогиалуронидаза), фибринолизин (стрептокиназа), протеиназа. У больных стрептококковыми инфекциями обнаруживают антитела к стрептогиалуронидазе, стрептокиназе, О-стрептолизину, протеиназе. Антигенные характеристики стрептококков определяются различными нерастворимыми антигенами, связанными с микробной клеткой: субстанция Р, которая способствует сенсибилизации организма, причем защитные антитела к этому антигену не продуцируются, по причине чего при повторном заражении стрептококком сенсибилизация нарастает; групповой антиген С- и М-субстанции, с которым связана вирулентность микроба. В развитии ревматического заболевания играют роль аутоиммунные процессы. Так, при хроническом течении стрептококковой инфекции в организме больного появляются аутоантигены, в ответ на действие которых образуются аутоантитела, приводя к развитию аутоиммунных заболеваний (ревматизм, васкулиты и др.).

Благодаря воздействию токсинов резко повышается проницаемость сосудистой стенки и отмечается выход плазмы в межклеточное пространство, что и приводит к образованию отека, а далее пузырей, наполненных серозным экссудатом. Для стрептодермий характерен экссудативно-серозный тип воспалительной реакции.

Стрептококки, особенно группы А, высокочувствительны к пенициллину и, в отличие от стафилококков, как правило не приобретают к нему устойчивости.

По классификации Шоттмюллера (1903) и Брауна (1915), все стрептококки разделены на три группы (в зависимости от гемолитической активности):

1) *Streptococcus haemolyticus* (гемолитический β-стрептококк) — имеет наибольшее значение в развитии пиодермий;

2) *Streptococcus viridans* (зеленящий α-стрептококк);

3) *Streptococcus anhaemolyticus* (негемолитический γ-стрептококк).

Однако установлено, что заболевания вызываются не только гемолитическими стрептококками. Кроме того, гемолитические стрептококки могут

быть непатогенными. Более совершенной оказалась классификация, которую предложили Ленсфильд (1933) и Гриффитсом (1935), основываясь на антигенной структуре стрептококков. Согласно этой классификации, все стрептококки были разбиты по групповому С-антигену на 17 групп — от А до S. Наибольшее значение имеют группы А, В, С и D. В группу А вошло большинство типов, патогенных для человека. Серологическая группа В включает как сапрофиты, так и патогенные типы.

Макроорганизм. Естественные защитные механизмы макроорганизма во многом определяются морфофункциональными особенностями кожи человека.

1. Непроницаемость для микроорганизмов неповрежденного рогового слоя достигается за счет плотного прилегания друг к другу роговых пластинок. Большое значение имеет постоянное отшелушивание клеток рогового слоя, с которыми удаляется большое количество микроорганизмов.

2. Кислотная мантия кожи образована смесью кожного сала и пота, в которой большую долю составляют органические кислоты — молочная, лимонная и другие. Кислотная мантия на поверхности кожи (рН ≈ 5,5) является неблагоприятным фоном для размножения патогенных микроорганизмов.

3. Кожа и бактериальная клетка имеют положительный электрический заряд, что также способствует удалению микроорганизмов с поверхности эпидермиса.

4. Антимикробные пептиды, вырабатываемые эпидермальными клетками (такие как кателицидин, α- и β-дефензин, лактоферрин, гранулизин, перфорин, RANTES, лизоцим, дермцидин, РНК-аза-7, псориазин, CXCL9, хромогранин В, субстанции Р и другие), защищают кожу от патогенных микроорганизмов. Антимикробные пептиды представляют собой амфипатические молекулы с положительным электрическим зарядом [7, 8].

5. Иммунологические защитные механизмы, осуществляемые клетками Лангерганса и Гринштейна в эпидермисе, базофилами, тканевыми макрофагами, Т-лимфоцитами в дерме.

К факторам, снижающим сопротивляемость макроорганизма, относят следующие:

1) хронические заболевания внутренних органов: эндокринопатии (сахарный диабет, синдром Иценко—Кушинга, ожирение), заболевания желудочно-кишечного тракта, нейропатии, болезни печени, гиповитаминозы, острая почечная недостаточность, периферическая сосудистая недостаточность, онкологические заболевания;

2) хронические интоксикации (курение, алкоголизм, наркомания, профессиональные вредности, дисбактериоз и др.);

3) хронические инфекционные заболевания (например, тонзиллит, кариес, инфекции урогенитального тракта);

4) врожденный или приобретенный иммунодефицит (первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция и др.); иммунодефицитные состояния способствуют длительному течению бактериальных процессов в коже и частому развитию рецидивов;

5) длительное и нерациональное применение (как общее, так и наружное) антибактериальных средств приводит к нарушению биоценоза кожи, а кортикостероидных и иммуносупрессивных препаратов — к снижению иммунологических защитных механизмов в коже;

6) возрастные особенности пациентов: детский и пожилой возраст.

Внешняя среда. К негативным факторам внешней среды относятся:

1) загрязнение и массивность инфицирования патогенными микроорганизмами при нарушении санитарно-гигиенического режима;

2) воздействие физических факторов:

— высокая температура и повышенная влажность приводят к мацерации кожи (нарушению целостности рогового слоя), расширению устьев потовых желез, а также к быстрому гематогенному распространению инфекционного процесса по расширенным сосудам;

— при низких температурах отмечается сужение кожных капилляров, уменьшение скорости обменных процессов в коже, сухость рогового слоя и появления микротрещин на его поверхности;

3) нарушение целостности кожного покрова; установлено, что адгезия *St. aureus* возможна только при повреждении кератиноцитов в присутствии компонентов клеточной стенки фибронектина в результате:

— травм (порезы, укусы, ожоги и так далее);

— микротравматизации кожи, нередко появляющейся в процессе производственной деятельности (уколы, порезы, расчесы, потертости, прижоги, отморожения);

— состояний, при которых происходит истончение рогового слоя кожи, что также «открывает» входные ворота для кокковой микрофлоры;

— зудящие дерматозы (например, атопический дерматит, чесотка).

Таким образом, в развитии пиодермий большую роль играют изменение реактивности макроорганизма, патогенность микроорганизмов и неблагоприятное влияние внешней среды.

Ведение больных с пиодермией только на первый взгляд кажется простым, так как для успеха терапии дерматологу необходимо решить вопрос о том, какие патогенетические факторы для каждого больного являются наиболее значимыми в развитии инфекционного процесса.

Так, у больных с острыми пиодермиями наибольшее значение имеет патогенность кокковой флоры и раздражающие факторы внешней среды.

Данные заболевания зачастую являются контагиозными, особенно для маленьких детей (например, буллезное импетиго, эпидемическая пузырчатка новорожденных). Нередко они носят распространенный характер и сопровождаются фебрильной лихорадкой и лейкоцитозом [1].

Особое внимание дерматологам следует уделять больным со вторичными формами гнойничковых заболеваний, развивающимися на измененной коже. У данной группы больных основным патогенетическим фактором является нарушение целостности кожного барьера, что создает входные ворота для инфекции. Хорошо описано инфицирование кожи у больных с ксерозом. У пациентов с зудящими дерматозами (например, атопический дерматит, экзема) в развитии заболевания могут быть значимы как нарушение целостности кожного покрова вследствие наличия трещин, эксфолиаций, так и снижение местных защитных механизмов, например при длительном использовании больными кортикостероидных средств или топических ингибиторов кальциневрина. Давно отмечено, что при таких паразитарных заболеваниях, как чесотка и педикулез, вылечить пиодермию без терапии основного заболевания невозможно. Нередко именно этот факт заставляет пересмотреть первоначальный диагноз и начать лечение акарицидными или противопедикулезными средствами с последующим подключением антимикробной терапии.

В развитии хронических рецидивирующих, особенно глубоких, пиодермий основную роль играет изменение реактивности организма, ослабление его защитных свойств (иммуносупрессия, соматические заболевания, хронические интоксикации). В большинстве случаев причиной таких пиодермий является смешанная флора (часто выделяют условно-патогенные микроорганизмы и MRSA). В околоочаговой зоне при хроническом течении пиодермии происходит селекция штаммов стафилококков с высокими персистентными свойствами и антибиотикорезистентностью [9].

Контагиозность больных с хроническими пиодермиями значительно ниже, чем при острых гнойничковых поражениях кожи. Успешная терапия данной категории больных невозможна без коррекции основного заболевания: сахарного диабета, сосудистой недостаточности, иммунодефицита.

Классификация

Единой классификации пиодермий нет.

По **этиологическому фактору** пиодермий делят на стафилококковые (стафилодермии) и стрептококковые (стрептодермии), а также смешанные.

Стафилококковые пиодермии, как правило, связаны с придатками кожи (волосяные фолликулы,

апокриновые и эккриновые потовые железы). Морфологическим элементом стафилодермий нередко является фолликулярная пустула конической формы, в центре которой формируется полость, заполненная гноем. По периферии расположена зона эритематозно-отечной воспалительной кожи с выраженной инфильтрацией. При инфицировании *St. aureus*, вырабатывающим эксфолиативный токсин, морфологическим элементом становится плоский пузырь (буллезное импетиго).

Стрептококковые пиодермии чаще развиваются на гладкой коже, вокруг естественных отверстий (полости рта и носа). Морфологическим элементом стрептодермии является *фликтена* (плоская пустула) — поверхностно расположенный пузырек с сухой покрывкой и серозно-гнойным содержимым. Имея тонкие стенки, фликтена быстро вскрывается, и содержимое ссыхается с образованием медово-желтых слоистых корочек.

Определение возбудителя пиодермий производится посевом гноя от отделяемого с последующим микроскопированием.

По *глубине поражения* кожи выделяют поверхностные и глубокие пиодермии. Следует отметить возможность формирования рубца при разрешении воспаления.

По *длительности течения* пиодермии могут быть острые и хронические.

Кроме того, важно отличать пиодермии первичные, возникающие на неизменной коже, и вторичные, развивающиеся как осложнения уже существующих дерматозов (например, чесотка, атопический дерматит, болезнь Дарье, экзема).

По *клинико-морфологической картине* выделяют следующие формы:

— фолликулярная коническая пустула (остеофолликулит, фолликулит, фурункул, карбункул); поверхностная плоская пустула (импетиго):

а) буллезное импетиго (эпидемическая пузырчатка новорожденных, эксфолиативный синдром Риттера, собственно буллезное импетиго);

б) небуллезное импетиго (заеда, простой лишай, интертригинозное импетиго, паронихий);

— глубокая плоская пустула (эктима);

— воспаление потовых желез (гидраденит, везикулопустулез, псевдофурункулез Фингера);

— лифангоиты (рожа, болезнь кошачих царапин);

— шанкриформная язва, флегмона, абсцессы, некротические фасцииты и другие.

По *методу выбранной терапии* пиодермии делят на септические распространенные состояния, требующие общего лечения (например, антибиотикотерапия), и гнойничковые заболевания, в терапии которых можно ограничиться только местной противомикробной терапией.

Терапия пиодермий

К общему лечению относят:

— антибиотикотерапия — при длительном хроническом течении процесса, большой его распространенности, наличии общих явлений (например, лихорадка, головная боль) и регионарных осложнений (лимфаденит, лимфангоит), при локализации глубоких форм пиодермии на коже лица; перед назначением антибактериального препарата желательно производить посев гноя с определением чувствительности выделенного микроорганизма к различным антибиотикам;

— иммунотерапия (стафилококковый анатоксин, стафилококковый антифагин, аутогемотерапия, пирогенал, продигозан, метилурацил и др.);

— витаминотерапия и так далее.

К наружным средствам относят:

— антисептики (анилиновые красители, фурациллин, хлоргексидин, мирамистин, растворы перманганата калия, бензойной и борной кислоты);

— дегти и дегтеподобные средства (дегтярная паста, ихтиол, нафталанская нефть, АСД);

— протеолитические ферменты — для ускорения очищения язв от некротических масс (трипсин, хемотрипсин);

— антибактериальные препараты;

— растительные средства (например, сангвиритрин, раствор хлорофиллипт, цитросепт);

— препараты йода (например, йодопирон, йодинол);

— препараты серебра.

Серебро (лат. — *Argentum*) по своему химическому строению относится к группе благородных металлов и является самым сильным естественным антибиотиком из существующих на земле [10]. Доказано, что серебро способно уничтожать более чем 650 видов бактерий и патогенных микроорганизмов, причем бактерицидные свойства серебра известны с глубокой древности. Оно используется человеком для уничтожения различных микроорганизмов на протяжении тысячелетий, что свидетельствует о стабильном бактерицидном эффекте серебра.

Одной из важных сфер его применения являлась алхимия, тесно связанная с медициной. Уже за 3 тыс. лет до н.э. в Китае, Персии и Египте были известны лечебные свойства самородного серебра. Древние египтяне, например, прикладывали серебряную пластину к ранам, добиваясь их быстрого заживления. О способности этого металла долгое время сохранять воду пригодной для питья также знали с древних времен. Например, персидский царь Кир в военных походах перевозил воду только в серебряных сосудах. Ибн-Сина рекомендовал серебряную окалину для лечения трещин в прямой кишке и язв в носу, в особенности, когда язвы соединялись с опухолями [11]. В русской же православной церкви святую воду для прихожан всегда выдерживали

вали в серебряных сосудах. Средневековый врач-алхимик Ангелус Сала впервые описал признаки хронического избытка серебра в организме, *аргирию*, и первый же заметил, что для людей с избытком серебра в тканях характерна большая сопротивляемость к инфекциям [12].

Парацельс и другие врачи-алхимики в средние века лечили многие болезни «лунным» камнем — азотнокислым серебром (*ляпис*). Данное наружное средство в медицине применяется и сейчас, так же как и другие «серебряные» препараты: *колларгол* (коллоидное серебро с альбумином), *протаргол* (протеинат серебра), *аммарген* (комплексное соединение серебра с аммиаком) и так далее [13—15].

Сегодня серебро используют для изготовления противогрибковой и противомикробной гигиеничной одежды (например, нижнее белье и носки), для чего тонкие нити серебра склеивают с полимерными волокнами, вплетающимися в хлопковую ткань.

До настоящего времени считается не только престижным, но и гигиеничным использование серебряных столовых приборов. В быту серебро можно использовать для консервирования напитков, соков, компотов; для замачивания семян перед посадкой, полива комнатных растений и длительного сохранения срезанных садовых цветов; для дезинфекции посуды, овощей, фруктов; при очистке воды в бассейнах (серебро не раздражает слизистые оболочки и более эффективно в качестве антисептика); с помощью серебра очищают воздух и питьевую воду. Научное обоснование и изучение антимикробных свойств серебряной воды, ее применения для обеззараживания питьевой воды и пищевых продуктов было сделано в 1930 г. акад. АН УССР Л.А. Кульским [16].

Механизм антимикробного, противовоспалительного и регенеративного действия серебра

Основоположителем научного изучения механизма действия серебра на микробную клетку стал швейцарский ботаник К. Нигели, который в 80-е годы XIX века установил, что взаимодействие не самого металла, а растворенных ионов серебра вызывает гибель бактерий. Данное явление он назвал олигодинамией (от греч. «олигос» — малый, следовой, и «динамос» — действие, т.е. действие следов). В.С. Брызгунов в научных исследованиях доказал, что в растворенном (ионизированном) виде серебро обладает более мощным антимикробным эффектом, чем пенициллин, биомоцины и другие антибиотики, и оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий [17, 18]. Рядом исследователей также было установлено, что ионы серебра обладают выраженной способностью инактивировать не только кокковую флору, но и кишечные бактерии (эшерихии, сальмонеллы, шигел-

лы), а также грибы, вирусы осповакцины, гриппа штаммов А-1 и В, энтеро- и аденовирусов, ВИЧ и др. [19—23].

За всю историю медицины были предложены сотни теорий антимикробного действия серебра на бактериальную клетку. Некоторые исследователи особое значение придают физико-химическим процессам, проходящим с участием серебра, например, окислению протоплазмы бактерий и ее разрушению кислородом, растворенным в воде, где серебро играет роль катализатора. Вораз и Тоферн (1957) объясняли антимикробное олигодинамическое действие серебра выведением из строя ферментов, содержащих SH- и COOH- группы, а К. Тонли и Н. Вилсон — нарушением ее осмотического равновесия.

Одной из теорий является адсорбционная, согласно которой клетка теряет жизнеспособность в результате взаимодействия электростатических сил, которые возникают между отрицательно заряженными клетками бактерий с положительно заряженными ионами серебра при адсорбции последних бактериальной клеткой [24].

Несмотря на то что клетка остается жизнеспособной, отмечается нарушение ее деления (бактериостатический эффект). Дальнейшее проникновение серебра с поверхности микробной клетки внутрь приводит к ингибированию ферментов дыхательной цепи, а также разобщению процессов окисления и окислительного фосфорилирования в микробных клетках, в результате чего они гибнут [25].

Имеются данные, свидетельствующие об образовании комплексов нуклеиновых кислот с тяжелыми металлами, вследствие чего нарушается стабильность ДНК и соответственно жизнеспособность бактерий. Некоторые исследователи, наоборот, предполагают, что серебро не оказывает прямого воздействия на ДНК клеток, а действует косвенно, увеличивая количество внутриклеточных свободных радикалов, повреждающих ДНК.

Еще одной причиной широкого противомикробного действия ионов серебра рассматривают ингибицию транс-мембранного транспорта Na^+ и Ca^{++} , вызываемую ионами серебра.

Современные представления об основных механизмах воздействия ионов серебра на микроорганизмы многогранны и заключаются в поражении различных систем жизнедеятельности микроорганизма [23, 25]:

- клеточная мембрана: нарушение транспорта K^+ и Na^+ , повреждение рецепторного аппарата клетки;
- блокирование основных ферментных систем (нарушение транспорта питательных веществ через клеточную мембрану);
- дыхание (повреждение транспорта электронов в дыхательном цикле микроорганизмов);

— протеины (образование нерастворимых белковых соединений с солями серебра, поражение жизненно важных органелл, что приводит к смерти клетки);

— нуклеиновые кислоты (повреждение ДНК и угнетение размножения клеток).

Интересным фактом является разрушающее действие ионов серебра преимущественно патогенных бактерий. Подавление резидентной сапрофитной флоры при назначении препаратов серебра незначительно и требует значительно более высоких концентраций. Одним из объяснений данного феномена является тот факт, что в отличие от клеток микрофлоры организма, болезнетворные бактерии и вирусы отличаются высокой интенсивностью обменных процессов, а значит, они гораздо быстрее адсорбируют (поглощают) ионы серебра.

В настоящее время исследователи выделяют не только антимикробное действие серебра при лечении инфекционных заболеваний человека, но все больше обращаются к уникальным противовоспалительным свойствам данного металла. При проведенном исследовании с изотопами серебра (меченые атомы), ученые выяснили, что они концентрируются исключительно в очагах воспалительного процесса, т.е. накапливаются и перераспределяются с помощью лейкоцитов, защищая от возбудителей инфекции. При применении препаратов серебра в очагах воспаления на коже было отмечено снижение активности матриксных металлопротеиназ, усиление апоптоза воспалительных клеток, стимуляция ангиогенеза в пораженном очаге. Также установлено, что ионы серебра в малых концентрациях способствуют повышению общей сопротивляемости организма к инфекционным заболеваниям. В последние годы в литературе появились сведения о том, что серебро является мощным иммуномодулятором, сравнимым со стероидными гормонами [26, 27]. Установлено, что в зависимости от дозы, серебро может как стимулировать, так и подавлять фагоцитоз. Под влиянием серебра повышается количество иммуноглобулинов классов А, М, G, увеличивается процентное содержание абсолютного количества Т-лимфоцитов [28].

По мнению лауреата Нобелевской премии доктора Р. Сейнера, «...действие серебра на организм человека при ежедневном приеме очень напоминает приобретение человеком второй иммунной системы».

Позитивное влияние содержащих серебро препаратов на процессы репаративной регенерации обусловлено как прямым действием серебра на пролиферацию кератиноцитов и скорость эпителизации раневой поверхности, на функциональную активность фибробластов грануляционной ткани, так и способностью улучшать кровообращение в пораженных тканях [29—32]. Серебро при местном при-

менении повышает содержание кальция на поверхности раны, который, в свою очередь, повышает скорость реэпителизации [33].

Широкий спектр противомикробного действия серебра, отсутствие устойчивости к нему у большинства патогенных микроорганизмов, низкая токсичность, отсутствие данных об аллергенных свойствах серебра, а также хорошая переносимость больными способствовали повышенному интересу к этому веществу во многих странах мира. С открытием антибиотиков и сульфаниламидов в середине прошлого столетия интерес к препаратам серебра несколько снизился, но в последнее время его противомикробные свойства вновь стали привлекать к себе внимание, что вызвано ростом аллергических осложнений антибактериальной терапии, токсическим действием, развитием дисбактериоза, а также появлением устойчивых штаммов возбудителей к используемым препаратам.

Учитывая широкую распространенность гнойничковых заболеваний кожи среди населения и резкое снижение чувствительности к традиционным антибактериальным препаратам (например, к тетрациклиновой, эритромициновой и линкомициновой мази, гентамицинсодержащим средствам), наружное применение препаратов серебра при инфекционных кожных заболеваниях является наиболее эффективным и безопасным.

Хорошо известным препаратом серебра, применяемым в медицине уже более 30 лет, является крем *Аргосульфан*. Крем *Аргосульфан* — уникальный антибактериальный препарат с двумя активными компонентами: серебром и сульфаниламидным препаратом. Входящий в состав крема сульфаниламид — сульфатиазол серебра — является противомикробным средством, обладающим широким спектром антибактериального бактериостатического действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Механизм противомикробного действия сульфатиазола основан на конкурентном антагонизме с парааминобензойной кислотой и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и в конечном итоге ее активного метаболита — тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов микробной клетки. Уникальность данной комбинации лекарственных компонентов в *Аргосульфане* заключается в том, что отмечается синергизм действия лекарственных компонентов: ионы серебра усиливают антибактериальное действие сульфаниламида.

Показаниями к назначению крема *Аргосульфан* являются пиодермии, вторичное инфицирование кожи при различных дерматозах, гнойные раны и ссадины, ожоги и отморожения, а также трофические язвы и пролежни. Препарат наносится на очаг 2 раза в день либо под повязку, либо открытым спо-

собом. При поверхностных ограниченных пиодермиях крем *Аргосульфан* рекомендуют назначать в виде монотерапии, а при распространенных глубоких формах — в сочетании с общей терапией. Небольшая растворимость сульфатаиозола серебра обеспечивает длительное поддержание стабильной концентрации препарата в очаге воспаления. От других «серебряных» средств препарат *Аргосульфан* отличается минимальная резорбция препарата, гарантирующая отсутствие токсического действия. Препарат удобен больным в использовании: он не окрашивает

одежду, а также не требует использования перевязочного материала.

Многочисленные клинические исследования крема *Аргосульфан* показали высокую антибактериальную активность препарата, а также хорошую переносимость больных при различных инфекционных поражениях кожи [34—36].

Таким образом, крем *Аргосульфан* является современным эффективным средством в терапии инфекционных поражений кожи различного генеза и давности, безопасным и комфортным для больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чеботарев В.В., Тамразова О.Б., Чеботарева Н.В., Одинец А.В. Дерматовенерология (учебник). М 2013.
2. Фирсов Н. Н. Микробиология: словарь терминов. М 2006.
3. Tacconelli E.; De Angelis G.; Cataldo MA.; Pozzi E.; Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 1: 26—38.
4. David M.Z., Daum R.S. Community-Associated Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. Clinical microbiology reviews. Am Soc Microbiol 2010; 23: 6: 616—687.
5. Gray J.W. MRSA: the problem reaches paediatrics. Arch Dis Child 2004; 89: 4: 297—298.
6. Lowy F.D. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. J Clin Invest 2003; 111: 9: 1265—1273.
7. Schneider J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. Human defensins. J Mol Med 2005; 83: 8: 587—595.
8. Tran D., Tran P., Roberts K., Osapay G., Schaal J., Ouellette A., Selsted M.E. Microbicidal properties and cytotoxic selectivity of rhesus macaque theta defensins. Antimicrob Agents Chemother 2007; 52: 3: 944—953.
9. Поршина О.В. Микробный биоценоз кожи и его роль в течение пиодермии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург 2006.
10. Lansdown A.B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. Curr Prob Dermatol 2006; 33: 17—34.
11. Wesley A.J. History of the Medical Use of Silver. Surg Infect 2009; 10: 3: 289—292.
12. Hill W.R., Pillsbury S.M. Argyria and the pharmacology of silver. New York 1939.
13. Копейкин В.В. Лекарственные серебросодержащие препараты и их медико-биологические свойства. Применение препаратов серебра в медицине. Новосибирск 1993.
14. Бабенко Г.А. О применении микроэлемента серебра в медицине. Микроэлементы в медицине. Киев 1977.
15. Нежинская Г.И., Копейкин В.В., Гмиро В.Е. Иммунотропные свойства высокодисперсного металлического серебра. Применение препаратов серебра в медицине и технике. Новосибирск: ИКИ СО РАМН 1995; 4: 151—153.
16. Кульский Л.А. Серебряная вода. Киев 1987.
17. Брызгунов В.С., Липин В.Н. Очерк свойств серебра и его соединений. Применение препаратов серебра в медицине. Новосибирск 1994.
18. Брызгунов В.С., Липин В.Н., Матросова В.Р. Сравнительная оценка бактерицидных свойств серебряной воды и антибиотиков на чистых культурах микробов и их ассоциациях. Научные труды Казанского мед ин-та. Казань 1964; 14: 121—122.
19. Голубович В.Н., Работнова И.Л. Кинетика подавления роста Candida utilis ионами серебра. Микробиология 1974; 43: 1115—1117.
20. Обухов А.В. Перспективы применения препаратов серебра для лечения ВИЧ-инфекции. Применение препаратов серебра в медицине. Препринт №3. Институт клинической иммунологии РАМН. Сиб. отд. РАН. Новосибирск 1994.
21. Григорьева Л.В., Потапенко Н.Г., Савлук О.С. Устойчивость к серебру и антибиотикам у патогенных эшерихий, выделенных из окружающей среды. Гиг и сан 1988; 8: 22—23.
22. Копычев А.В., Корешкина Т.А., Кокорин К.В. Использование ионного раствора серебра при лечении гнойных заболеваний. Материалы совместной II республиканской и всероссийской конференции, посвященной 15-летию кафедры амбулаторно-хирургии Военно-медицинской академии «Актуальные проблемы амбулаторной хирургии». СПб 1999.
23. Radzic M.A., Nadtochenko V.A., Koksharova O.A., Kiwi J., Lipasova V.A., Khmel I.A. Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action. Coll Surf B-Biointerfac 2013; 102: 300—306.
24. Богданчикова Н.Е., Зайковский В.И., Коломийчук В.Н. Физико-химическое исследование препаратов, содержащих коллоидное серебро. Хим-фарм журн 1992; 1112: 68—72.
25. Bragg P.D., Rainnie D.J. The effect of silver ions on the respiratory chain of Escherichia coli. Can J Microbiol 1974; 20: 881—889.
26. Вольский Н.Н., Селедцов В.И., Любимов Г.Ю. Иммуномодулирующие свойства препаратов коллоидного серебра. Коллоидное серебро. Физико-химические свойства. Применение в медицине. Препринт №1. Институт катализа им.Борескова Г.К. Сиб.отд. РАН. Новосибирск 1992.
27. Нежинская Г.И., Копейкин В.В., Гмиро В.Е. Иммунотропные свойства высокодисперсного металлического серебра. Серебро в медицине, биологии и технике. Препринт №4. Сиб.отд.РАМН. Новосибирск 1995.
28. Bhol K.C., Alroy J., Schechter P.J. Anti-inflammatory effect of topical nanocrystalline silver cream on allergic contact dermatitis in a guinea pig model. C and E. Dermatology 2004; 29: 3: 282—287.
29. Edwards-Jones V. Nanocrystalline silver: Use in Wound Care: Current Advances in the Medical Application of Nanotechnology 2012.
30. Edwards-Jones V. The benefits of silver in hygiene, personal care and healthcare. Lett Appl Microbiol 2009; 49: 2: 147—152.
31. Carter M.J., Tingley-Kelley K., Warriner R.A. 3rd. Silver treatments and silver-impregnated dressings for the healing of leg wounds and ulcers: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2010; 63: 4: 668—679.
32. Lo S.F., Chang C.J., Hu W.Y., Hayter M, Chang Y.T. The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. J Clin Nurs 2009; 18: 5: 16—28.
33. Kjolseth D., Frank J.M., Barker J.H. et al. Comparison of the effects of commonly used wound agents on epithelialization and neovascularization. J Am Coll Surg 1994; 179: 3: 305—312.
34. Самцов А.В., Теличко И.Н., Стаценко А.В., Хайрутдинов В.Р. Применение наружных средств, содержащих соединения серебра, в терапии больных с пиодермиями. Вестн дерматол венерол 2014; 1: 75—80.
35. Зиновьев Е.В., Барташевич Е.В., Прохоренко А.В., Жарков А.В. Применение серебросодержащих кремов и раневого покрытия как пути улучшения системы местного лечения ран у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Вестн Новгород гос ун-та 2010; 59: 42—48.
36. Резникова М.М. Корсунская И.М., Трофимова И.Б., Тамразова О.Б. Опыт применения аргосульфана в местной терапии язвенных дефектов кожи разного генеза. Клин дерматол венерол 2004; 4: 89—91.