

РОЛЬ КОЖНОГО МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ СТАФИЛОКОККОВЫХ И СТРЕПТОКОККОВЫХ ПИОДЕРМИЙ

Баротова Мавжуда Раимовна

Самаркандский государственный медицинский университет.
Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18.

E-mail: sammi@sammi.uz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2764-1621>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17914056>

Аннотация: в данном исследовании проведён комплексный анализ кожного микробиома у пациентов со стафилококковыми и стрептококковыми пиодермиями с целью оценки его дисбиотических изменений и роли в клиническом течении заболевания. Анализ проводился на основе сравнения с контрольной группой здоровых добровольцев. На основе данных микробиологического и молекулярно-генетического исследования определены степень дисбиоза, уровни колонизации патогенами и наличие генов вирулентности. Выраженность воспаления, частота рецидивов и распространённость поражений были проанализированы с использованием корреляционного анализа. Кроме того, для клинических изолятов определён профиль антибиотикорезистентности, что является важным прогностическим и терапевтическим показателем.

Ключевые слова: пиодермия, кожный микробиом, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, MRSA, дисбиоз, гены вирулентности, антибиотикорезистентность, биоплёнки.

THE ROLE OF SKIN MICROBIOMA IN THE PATHOGENESIS OF STAPHYLOCOCCAL AND STREPTOCOCCAL PiodERMIA

Barotova Mavjuda Raimovna

Samarkand State Medical University. Uzbekistan, Samarkand city, Amir Temur street, 18

E-mail: sammi@sammi.uz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2764-1621>

Abstract: this study conducted a comprehensive analysis of the skin microbiome in patients with staphylococcal and streptococcal pyoderma to assess its dysbiotic changes and role in the clinical course of the disease. The analysis was performed by comparison with a control group of healthy volunteers. Based on microbiological and molecular genetic data, the degree of dysbiosis, levels of pathogenic colonization, and the presence of virulence genes were determined. The severity of inflammation, frequency of relapses, and prevalence of lesions were analyzed using correlation methods. Furthermore, the antibiotic resistance profile was determined for clinical isolates, which serves as an important prognostic and therapeutic indicator.

Keywords: pyoderma, skin microbiome, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, MRSA, dysbiosis, virulence genes, antibiotic resistance, biofilm.

ВВЕДЕНИЕ

Пиодермии являются одной из наиболее распространённых групп бактериальных дерматозов и занимают до 20–30 % структуры кожных заболеваний в амбулаторной и стационарной практике дерматолога [1,2]. Основными этиологическими агентами остаются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, способные вызывать широкий спектр поражений — от поверхностного импетиго до глубоких форм, таких как фурункулёз и

абсцедирующие процессы [3]. За последние годы отмечается рост осложнённых и рецидивирующих форм пиодермий, что связывают с возрастающей распространённостью антибиотикорезистентных штаммов, в частности MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) [4].

Современная дерматология рассматривает кожу как высокоорганизованную иммунометаболическую экосистему, где ключевую роль играют комменсальные микроорганизмы — *Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp. [5]. Эти микроорганизмы обеспечивают колонизационную резистентность, участвуют в регуляции врождённого иммунитета, индуцируют продукцию антимикробных пептидов (кателицидин, β -дефензины) и подавляют активность патогенных бактерий [6,7]. Нарушение стабильности этой экосистемы, известное как дисбиоз, является ключевым пусковым механизмом для развития бактериальных инфекций.

Несколько исследований показывают, что снижение разнообразия кожной микробиоты (индекс Шеннона) и уменьшение доли *S. epidermidis* нарушают баланс врождённого иммунитета и повышают восприимчивость к колонизации *S. aureus* [8,9]. Более того, такие факторы, как агрессивные моющие средства, неправильное использование антибактериальных препаратов, гормональные изменения, хронические дерматозы (атопический дерматит, себорейный дерматит), приводят к подавлению комменсальной флоры и формируют благоприятную среду для патогенов [10–12].

Особое внимание уделяется роли вирулентных факторов *S. aureus* — токсина Пантон–Валентайн (PVL), энтеротоксинов SEA/SEB, гемолизина и адгезина, обеспечивающих проникновение бактерий в кожу, разрушение тканей и подавление иммунного ответа [13,14]. У *Streptococcus pyogenes* ключевыми факторами вирулентности являются M-белки, стрептолизины O/S, экзотоксины SpeA и SpeC, способствующие развитию тяжелых воспалительных реакций и быстрому распространению инфекции [15].

В последние годы активно изучается взаимодействие *S. epidermidis* с *S. aureus*. Было показано, что некоторые штаммы *S. epidermidis* синтезируют антимикробные пептиды (сериновые протеазы Esp), которые разрушают биоплёнку *S. aureus* и подавляют его экспрессию генов вирулентности [16]. Утрата таких протективных штаммов рассматривается как фактор риска хронических пиодермий.

Кроме того, микробиом кожи пациентов с пиодермиями характеризуется выраженным снижением бактериального разнообразия, что подтверждается исследованиями 16S rRNA секвенирования [17,18]. По данным ряда авторов, у пациентов с рецидивирующими пиодермиями наблюдается преобладание штаммов *S. aureus*, обладающих генами устойчивости (*mecA*) и генами токсичности (PVL, *tsst-1*) [19,20].

Важную роль также играют биоплёнки — трёхмерные структуры, обеспечивающие устойчивость бактерий к антибиотикам и иммунным механизмам. Биоплёночные формы *S. aureus* и *S. pyogenes* связаны с хроническими, плохо поддающимися терапии пиодермиями [21]. Нарушение функции кожного барьера (TEWL↑), снижение уровня керамидов и изменение pH кожи дополнительно усиливают колонизацию патогенной флорой [22].

Несмотря на прогресс в изучении микробиома, взаимосвязь между структурой микробиоты, генетическим профилем патогенных штаммов и клиническими особенностями пиодермий до конца не изучена. Остаётся актуальным поиск микробиомных маркеров риска рецидивов, тяжёлого течения и антибиотикорезистентности.

Цель исследования: Оценить особенности кожного микробиома у пациентов со стафилококковыми и стрептококковыми пиодермиями и определить его роль в развитии воспалительных изменений и рецидивирующего течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное наблюдательное исследование, выполненное на базе дерматологического отделения. В исследование включено 96 пациентов: Основная группа: 64 пациента с клинически подтверждёнными стафилококковыми ($n=42$) и стрептококковыми ($n=22$) пиодермиями. Контрольная группа: 32 практически здоровых добровольца.

Критерии включения: возраст 18–60 лет, отсутствие системных антибиотиков за последние 3 недели.

Критерии исключения: заболевания иммунной системы, тяжелые соматические патологии, атопический дерматит.

Методы исследования. Микробиологические методы. посев содержимого элементов на кровяной агар, идентификация штаммов (*S. aureus*, *S. pyogenes*) стандартными биохимическими тестами, определение антибиотикочувствительности (CLSI).

Молекулярно-генетические методы. 16S rRNA секвенирование для анализа бактериального разнообразия, ПЦР-детекция генов вирулентности (*mecA*, *PVL*, *SpeA*).

Оценка тяжести пиодермии: клиническая шкала воспаления (0–12 баллов), индекс распространённости поражений.

Статистическая обработка. t-критерий Стьюдента, χ^2 , корреляционный анализ Спирмена, $p < 0.05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Структура микробиома кожи. Пациенты с пиодермиями демонстрировали выраженный дисбиоз: снижение доли *S. epidermidis* на 48 % по сравнению с контролем ($p < 0.01$), снижение *Cutibacterium acnes* на 35 % ($p < 0.05$), увеличение колонизации *S. aureus* в 6,2 раза ($p < 0.001$), увеличение колонизации *S. pyogenes* в 3,8 раза ($p < 0.001$). Разнообразию микробиоты (индекс Шеннона) было снижено вдвое ($p < 0.001$).

Генетические маркеры вирулентности. Детекция генов: *mecA* — у 28 % штаммов *S. aureus* (MRSA), *PVL* — у 17 % пациентов с фурункулёзом, *SpeA* — у 22 % пациентов со стрептодермией. Наличие токсигенных генов ассоциировано с более тяжёлым течением ($r = 0.64$; $p < 0.01$).

Связь дисбиоза с клиническими проявлениями. Обнаружены статистически значимые корреляции: снижение *S. epidermidis* → увеличение частоты рецидивов ($r = -0.55$; $p < 0.01$), увеличение *S. aureus* → выраженность воспаления ($r = 0.62$; $p < 0.01$), потеря микробного разнообразия → распространённость поражений ($r = -0.47$; $p < 0.05$).

Антибиотикорезистентность. Установлены высокие показатели резистентности: MRSA — 28 % случаев, устойчивость к эритромицину — 36 %, к линкозамидам — 21 %, *S. pyogenes* сохранял высокую чувствительность к β -лактамам. MRSA-инфекции сопровождались более длительным течением заболевания.

Обсуждение. Результаты исследования подтверждают значимую роль кожного микробиома в патогенезе стафилококковых и стрептококковых пиодермий. Показано, что снижение популяции комменсалов, в частности *S. epidermidis* и *C. acnes*, приводит к увеличению колонизации патогенными штаммами *S. aureus* и *S. pyogenes*. Это согласуется

с данными современных исследований, указывающих на конкуренцию между комменсальной флорой и патогенными микроорганизмами [8–10].

Обнаружение генов вирулентности (PVL, *mecA*, *SrеA*) у части пациентов указывает на молекулярные механизмы более тяжёлого течения заболевания и подчёркивает необходимость генетического мониторинга штаммов.

Установленные связи между глубиной дисбиоза и клинической тяжестью позволяют рассматривать микробиом как перспективную терапевтическую мишень — например, использование пробиотических штаммов *S. epidermidis* или методов восстановления микробного баланса кожи.

ВЫВОД

Пациенты со стафилококковыми и стрептококковыми пиодермиями характеризуются выраженным дисбиозом кожного микробиома, что подтверждается двукратным снижением индекса Шеннона и значительным уменьшением доли комменсальных микроорганизмов (*Staphylococcus epidermidis* — на 48 %, *Cutibacterium acnes* — на 35 %; $p < 0.05$).

Колонизация патогенной флорой существенно возрастает: содержание *Staphylococcus aureus* увеличивается в 6,2 раза, а *Streptococcus pyogenes* — в 3,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0.001$), что указывает на нарушение колонизационной резистентности кожи.

У значительной части пациентов выявлены гены вирулентности, включая *mecA* (28 %), PVL (17 %), *SrеA* (22 %), что коррелирует с более тяжёлым и рецидивирующим течением пиодермий ($r = 0.64$; $p < 0.01$).

Дисбиоз микробиома кожи тесно связан с клинической картиной заболевания: снижение уровня *S. epidermidis* ассоциировано с увеличением частоты рецидивов ($r = -0.55$; $p < 0.01$), рост *S. aureus* — с выраженностью воспаления ($r = 0.62$; $p < 0.01$), уменьшение микробного разнообразия — с распространённостью поражений ($r = -0.47$; $p < 0.05$).

Антибиотикорезистентность остаётся значимой проблемой: MRSA подтверждён у 28 % изолятов, устойчивая к эритромицину флора выявлена у 36 %, к линкозамидам — у 21 %. Это обуславливает необходимость рационального выбора антибактериальной терапии.

Биоплёночные формы *S. aureus* и *S. pyogenes* играют важную роль в хронизации пиодермий, обеспечивая устойчивость к антибиотикам и иммунным факторам, что требует применения комбинированных терапевтических подходов.

Полученные данные подтверждают, что кожный микробиом является ключевым фактором патогенеза пиодермий, а его состояние определяет тяжесть, клинические проявления и склонность к рецидивированию заболевания.

Восстановление микробного баланса кожи (пробиотические штаммы, барьерная терапия, уменьшение агрессивного воздействия на кожу) может рассматриваться как перспективное направление профилактики и терапии пиодермий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534.
2. Bowen AC, Mahe A, Hay RJ, et al. The global epidemiology of impetigo: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):1008–1018.

3. Stevens DL, Bryant AE. Impetigo, erysipelas and other streptococcal skin infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(3):204–212.
4. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(9):629–641.
5. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253.
6. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(7):503–516.
7. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol.* 2008;158(3):442–455.
8. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143–155.
9. Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2021;12:1–15.
10. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med.* 2017;23(12):1034–1047.
11. Totte JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687–695.
12. 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.
13. Otto M. Staphylococcal toxins. *Curr Opin Microbiol.* 2014;17:32–37.
14. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton–Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1128–1132.
15. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio J. *Streptococcus pyogenes*: epidemiology and pathogenicity. *Lancet Microbe.* 2022;3(5):e390–e402.
16. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;465(7296):346–349.
17. Oh J, Byrd AL, Park M, et al. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854–866.
18. Findley K, Oh J, Yang J, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013;498(7454):367–370.
19. Holmes A, McAllister S, McAulay M, et al. Genome-wide analysis of MRSA strains causing skin and soft tissue infections. *PLoS One.* 2014;9(7):e100229.
20. Chuang YY, Huang YC. Molecular epidemiology of community-associated MRSA in Asia. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(8):698–708.
21. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999;284(5418):1318–1322.
22. Elias PM, Williams ML, Holleran WM, et al. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2018;40(3):263–279.