

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.В. Епишев¹, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян⁴,
Л.А. Опрятин¹, Р.А. Иванов¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Механизмы формирования и возможности терапевтической коррекции стероидрезистентности у пациентов с атопическим дерматитом

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, 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: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 23.06.2021, принята к печати: 22.10.2021

Кожа является естественной средой обитания сложных сообществ (экосистем) бактерий, грибов и вирусов. Микробиом этих сообществ находится в тесной взаимосвязи с геномом хозяина, а формирование экосистем происходит под воздействием как морфофизиологических и иммунологических характеристик кожи (концентрация сальных желез, содержание влаги и температура), так и факторов окружающей среды. Метагеномные исследования демонстрируют значительное разнообразие в экосистемах кожи. При этом роль комменсальных микроорганизмов в модуляции иммунного ответа кожи на различные агенты и, таким образом, связь с патогенезом кожных заболеваний уже не вызывает сомнений. На основе этих знаний разработаны новые пробиотические и противомикробные средства, используемые для наружного лечения, в т.ч. стероидрезистентные формы болезни.

Ключевые слова: атопический дерматит, микробиом, *Staphylococcus aureus*, дети, стероидрезистентность

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Опрятин Л.А., Иванов Р.А. Механизмы формирования и возможности терапевтической коррекции стероидрезистентности у пациентов с атопическим дерматитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):370–375. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2309

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchyan⁴,
Leonid A. Opryatin¹, 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, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Mechanisms of Development and Variants of Therapeutic Management of Steroid Resistance in Patients with Atopic Dermatitis

Skin is the natural habitat for complex bacterial, fungal, and viral communities (ecosystems). The microbiome of such communities is always in close relationship with the host genome, and the development of these ecosystems happens under the effects of morpho-physiological and immunological characteristics of the skin (sebaceous glands concentration, humidity, and temperature) and environmental factors. Metagenomic studies have shown significant diversity in skin ecosystems. Moreover, the role of commensal microorganisms in skin immune response modulating to various agents and, thus, its correlation with skin diseases pathogenesis is no longer in doubt. New probiotic and antimicrobial agents for external treatment have been developed according to these knowledges.

Keywords: atopic dermatitis, microbiome, *Staphylococcus aureus*, children, steroid resistance

For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Ambarchyan Eduard T., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A. Mechanisms of Development and Variants of Therapeutic Management of Steroid Resistance in Patients with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):370–375. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i5.2309

РОЛЬ МИКРОБИОМА КОЖИ

Приблизительно 1 млн бактерий различных видов населяет каждый квадратный сантиметр кожи человека [1]. Более того, метагеномные исследования демонстрируют значительное разнообразие микробных сообществ, ареалом которых являются эпителиальные поверхности человеческого организма [2]. Эти сообщества влияют на физиологию человека, иммунную систему и развитие болезней, в т.ч. неинфекционных, таких как атопический дерматит, псориаз, розацеа и акне [3–5]. Обоснована новая парадигма того, как микробы вызывают заболевания, когда не столько патогены, сколько дисбаланс в комменсальной экосистеме реализуется в патологию кожи [3–5]. При этом остается нерешенным ряд вопросов. В частности, по-прежнему неясно, является ли дисбаланс в комменсальной экосистеме первичным или вторичным, вызванным изменениями в коже хозяина и иммунными диссоциациями. Не установлено также и то, как этот дисбаланс усиливает эпителиальную дисфункцию, иммунную дисрегуляцию или чрезмерный рост патогенных микробов [6–8]. Ответы на эти вопросы необходимы не только для лучшего понимания патогенеза кожных болезней, но и для разработки новых методов и средств их терапии, а также борьбы со стероидрезистентностью, формирующейся у отдельных пациентов.

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОМА КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, которым страдает примерно 15% детей во всем мире [9]. Было выдвинуто множество гипотез о патогенезе АтД, включая дефицит белка эпителиального барьера филагрина, колонизацию *Staphylococcus aureus* и гиперергический характер иммунных реакций [10–14]. По некоторым данным, обострения АтД могут быть связаны с изменениями микробиома кожи [8].

Использование методов культивирования показало, что при АтД имеет место избыточная колонизация кожи *S. aureus*. Кроме того, метагеномное исследование продемонстрировало, что во время обострения заболевания количество видов стафилококков увеличивалось с 35 до 90% от всего микробиома кожи [15]. Интересно и то, что степень колонизации кожи как *S. aureus*, так и *S. epidermidis* возрастала почти одинаково [15]. Известно, что *S. epidermidis* может продуцировать вещества, которые избирательно ингибируют *S. aureus*, выступая, таким образом, в роли антагониста последнего [16]. В кишечнике патогенные микроорганизмы могут быстрее (в сравнении с кожей) колонизировать слизистую оболочку, несмотря на присутствие значительного количества комменсальных видов бактерий [16]. Этот факт позволяет предположить, что различные виды стафилококка могут существовать на коже в мутуалистическом (взаимовыгодном) симбиозе [17].

Вместе с тем многое в колонизации кожи стафилококками при АтД все еще остается неясным. Имеет ли место взаимное увеличение колонизации *S. aureus* и *S. epidermidis* или же активный рост *S. epidermidis* является результатом антагонистического ответа на увеличивающуюся популяцию *S. aureus*? Помимо очевидного изменения количества *S. aureus* и *S. epidermidis*, многие неродственные виды бактерий, не относящиеся к стафилококкам, тоже активно определяются во время обострения АтД [15]. В связи с этим важно выяснить, сопровождаются ли изменения на коже при АтД сначала изменениями состава видов микробиома, что приводит к чрезмерному увеличению количества стафилококков,

или, напротив, первичен рост количества стафилококков [16]. Понимание того, как *S. aureus* соотносится с изменениями количественных и структурных параметров микробиома кожи, необходимо для разработки новых методов лечения обострений АтД с целью восстановления баланса и повторной диверсификации микробиома кожи. Так, уменьшение пропорций *S. aureus* в микробиоме кожи и восстановление микробного разнообразия наблюдалось при соблюдении поддерживающей терапии в течение длительного времени, что приводило к уменьшению тяжести и наступлению ремиссии заболевания [15].

Интересно наблюдать, что *S. aureus* и *S. epidermidis* являются доминирующими видами микробиома кожи пациентов с АтД, в то время как у здоровых индивидуумов данные виды представляют лишь незначительную часть от всех бактериальных сообществ [16]. Считается, что значительное увеличение *S. epidermidis* во время обострения АтД представляет собой компенсаторный механизм, направленный на ограничение колонизации *S. aureus* [16]. Действительно, *S. epidermidis* является наиболее распространенным производителем внеклеточных сериновых протеаз (ESP), которые предотвращают поверхностную адгезию *S. aureus* к эпителию [16]. *S. epidermidis* может также продуцировать серин, цистеин и металлопротеазы, которые специфически ингибируют и разрушают биопленку *S. aureus* [18]. Более того, *S. aureus* полагается на коммуникационную систему «чувство кворума» для выделения определенных токсинов и протеаз, которые могут вызвать повреждение эпидермального барьера. Однако коагулазонегативные стафилококки (CoNS: *S. epidermidis*, *S. cohnii*, *S. hominis* и др.) секретируют аутоиндуцирующие пептиды, которые ингибируют чувство кворума у *S. aureus*, подавляя тем самым секрецию факторов вирулентности [19]. Исходя из вышеперечисленного, можно сделать вывод, что рост комменсальных бактерий на коже хозяина является защитным фактором от колонизации кожи патогенными бактериями [18].

Все это доказывает важность поддержания нормального микробиома кожи и демонстрирует, как комменсальные бактерии могут способствовать поддержанию нормального гомеостаза эпидермального барьера [18].

Как упоминалось ранее, в настоящее время имеется немало доказательств того, что колонизация или инфицирование кожи *S. aureus* являются факторами, усугубляющими течение АтД [20–22]. Многочисленные исследования показали, что суперантигены, вырабатываемые стафилококками и стрептококками, участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний кожи, усиливают воспалительную реакцию, вместе с тем нивелируя ответ на применение топических глюкокортикостероидов (тГКС), а также противодействуют активации факторов врожденного иммунитета в коже [15, 20–22]. В пораженных АтД участках кожи преимущественно определяются инфильтративные Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги, которые могут активироваться суперантигенными токсинами этих микробов [20].

На сегодняшний день определены три основных механизма действия стафилококковых суперантигенов [16]. Во-первых, они проникают даже через неповрежденную кожу и вступают в реакцию с активированными кератиноцитами, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, включая IL-1 и TNF- α , которые активируют молекулы адгезии на эндотелиальных клетках сосудов и инициируют процессы экстравазации воспалительных клеток в кожу [22]. Во-вторых, суперантигены вызывают истощение в эпителиальных тканях клеток

Лангерганса, после миграции которых в региональные лимфатические узлы продуцируется IL-12, избирательно регулирующий экспрессию CLA (кожный лимфоидный антиген) на Т-лимфоцитах. Последний считается рецептором, контролирующим сродство Т-клеток к коже [22, 23], а также связывание Т-лимфоцитов с эндотелием посткапиллярных венул кожи и переходом в дерму [23, 24]. Этот процесс, вероятно, увеличивает миграцию иммунных клеток в кожу, в результате чего в коже происходит усиление воспалительной реакции [22, 24]. Наконец, в-третьих, у многих пациентов с хроническим присутствием на поверхности кожного покрова *S. aureus*, продуцирующего суперантиген, развивается специфический IgE-ответ на суперантигены [22, 23] с вовлечением тучных клеток, их дегрануляцией и высвобождением гистамина [22]. Последствием этих процессов может стать обострение и усугубление клинических проявлений АтД [22, 23]. К. Breuer и соавт. обнаружили, что тяжесть АтД по индексу SCORAD у 28 пациентов с положительным IgE-ответом на стафилококковый энтеротоксин В была значительно выше, чем у 43 пациентов, у которых этот вид сенсибилизации отсутствовал [25].

ПРОБЛЕМА СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Применение тГКС для уменьшения выраженности клинических проявлений АтД широко распространено в клинической практике. С появлением комбинированных препаратов (тГКС + антибактериальные средства) эффективность наружной терапии повысилась [8, 26]. Одним из первых исследований, посвященных изучению результатов применения тГКС в сравнении с комбинацией тГКС + антибактериальное средство, было исследование J.J. Leyden и A.M. Kligman, которые обнаружили, что комбинированный препарат более эффективно уменьшает выраженность воспаления кожи [26]. Аналогичные результаты были получены при использовании комбинации фузидиевой кислоты со стероидом [27]. Возможной причиной этого наблюдения может быть то, что стафилококки производят суперантигены, которые аннулируют действие тГКС, направленное на подавление воспаления в коже [28].

тГКС достаточно эффективно подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов [28]. Однако суперантигены, такие как стафилококковый энтеротоксин В, стафилококковый энтеротоксин Е и токсин синдрома токсического шока 1 (TSST-1), вызывают существенное снижение чувствительности лимфоцитов к тГКС [28]. Таким образом, суперантигены являются мощными ингибиторами действия тГКС на Т-лимфоциты человека, что и приводит к механизмам формирования стероидрезистентности у пациентов с АтД.

Один из других механизмов стероидрезистентности может быть связан с активностью человеческого глюкокортикоидного рецептора (hGR) α и β [29]. β -Форма рецептора не связывает тГКС [29]. Однако сверхэкспрессия hGR- β может снижать выраженность действия тГКС [29]. Действительно, hGR- β преобладает в Т-лимфоцитах, подвергшихся действию стафилококкового суперантигена [29]. Однако даже при очень высокой экспрессии hGR- β полного подавления ответа на тГКС не происходит, что может быть связано с действием протеинкиназ, в частности MAPK/ERK. MAPK (mitogen-activated protein kinases) относят к классу серинтреониновых протеинкиназ; они активируются в ответ на многочисленные внешние воздействия и передают сигналы от поверхности клеток к клеточному ядру [29]. Киназы MAPK подразделяются на 3 основных семейства: ERK (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal protein kinases) и киназы p38 [29]. ERK1 и ERK2 являются ключевыми участника-

ми сигнального каскада Ras/ERK/MAPK, отвечающего за клеточный рост и дифференцировку [30]. Стимуляция стафилококковым энтеротоксином В вызывает быстрое фосфорилирование ERK [29]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что ERK может, в свою очередь, фосфорилировать рецептор тГКС, что, как известно, ингибирует его ядерную транслокацию [29, 30]. Действительно, ядерная транслокация рецептора тГКС в Т-лимфоцитах ингибируется после стимуляции суперантигеном в присутствии дексаметазона [29]. Ингибирование MAPK/ERK восстанавливает ядерную транслокацию рецепторов ГКС и, следовательно, уменьшает резистентность к тГКС [29].

РОЛЬ *S. AUREUS* У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

S. aureus продуцирует широкий спектр факторов вирулентности [31]. *S. aureus in vitro* быстрее колонизирует непораженную кожу у пациентов с АтД, чем кожу здоровых людей [31]. По мнению S.H. Cho, повышенное сродство *S. aureus* обусловлено Th₂-опосредованным типом воспалительной реакции кожи [31]. На мышинной модели АтД связывание *S. aureus* с участками воспаленной кожи зависело от IL-4 [32]. В коже пациентов, страдающих АтД, имеется повышенное количество фибронектина, с которым легко связывается *S. aureus* [32]. Способствуют этому нарушение барьерной функции кожи, зуд и провоцируемые ими экскориации, часто встречающиеся при АтД [32].

Дефекты врожденных механизмов иммунологической защиты кожи также во многом объясняют быструю колонизацию кожи *S. aureus* при АтД [33]. В связи с этим важная роль принадлежит антимикробным пептидам — эффекторным молекулам врожденного иммунитета, участвующим в реакциях иммунной системы на микробные патогены [33]. Наряду с этим антимикробные пептиды оказывают иммуномодулирующее действие, вызывая миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток, регулируя выработку цитокинов/хемокинов, стимулируя ангиогенез и заживление ран, а также поддерживая барьерную функцию кожи [34, 35]. Показано также, что антимикробные пептиды, такие как кателицидин LL-37, человеческий β -дефенсин 1 (hBD-1), hBD-3 и белок S100A7, повышают количество белков, связанных с белками плотных контактов эпителия, и способствуют восстановлению функций эпидермального барьера [36–38].

Каждый антимикробный пептид обладает определенным антимикробным действием, что дает группе широкий спектр влияния против бактерий, грибов и вирусов. Такие антимикробные пептиды, как β -дефенсин 2 человека (hBD-2) и алармин (LL-37), обладают синергичной цитотоксической активностью в зависимости от их уровня экспрессии в ответ на присутствие *S. aureus*. При АтД наблюдается уменьшение экспрессии данных пептидов [39, 40].

Так, при проведении анализа биоптатов пораженной кожи пациентов с АтД с помощью технологии микроочипов (microarrays) показана экспрессия широкого спектра эффекторных молекул врожденного иммунитета, но не hBD-2, IL-8 и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), уровень экспрессии которых был снижен в сравнении с анализом биоптатов пораженной кожи пациентов с псориазом, для которых характерно усиление экспрессии антимикробных пептидов [41].

hBD-3, по-видимому, специфичен для *S. aureus*, проявляя дозозависимую цитотоксическую активность, независимую от других антимикробных пептидов [42]. Иммунохимический анализ показал, что количество hBD-3 в коже пациентов с АтД значительно ниже, чем

в коже пациентов с псориазом [42]. Можно предполагать, что существует врожденная неспособность кожи при АД реагировать на присутствие *S. aureus* увеличением продукции hBD-3 [42]. Вместе с тем не исключено, что это свойство приобретено в результате Th₂-воспалительного ответа, наблюдаемого при атопии. Известно, например, что синтез hBD-2 и hBD-3 индуцируется цитокинами Th₁ и подавляется цитокинами Th₂ [42]. Снижение Th₁- и усиление Th₂-воспалительного ответа при АД увеличивают адгезию *S. aureus* и снижают врожденный иммунный ответ, тем самым способствуя распространению микробной инфекции [42]. Таким образом возникает порочный круг вовлечения *S. aureus* в патогенез АД. Первый шаг — генетическая предрасположенность к нарушению кожного барьера, за которой следует усиленная колонизация кожи *S. aureus*. Затем суперантигены *S. aureus* запускают иммунологический каскад с высвобождением медиаторов воспаления, возникает воспалительное экзематозное поражение кожи на фоне нарушения врожденного иммунного ответа и по этой причине невозможности контроля чрезмерного роста *S. aureus*. Кроме того, формирование другого порочного круга, «зуд–расчесывание», усугубляет течение АД. Процесс расчесывания провоцируется хроническим зудом, что приводит к повреждению эпидермального барьера, облегчению колонизации кожи микроорганизмами и прохождению аллергенов через кожу, заставляя кератиноциты высвобождать провоспалительные цитокины (IL-1, TNF-β, IL-4), что ведет к усилению зуда [43]. Также большое значение в формировании чувства зуда при АД играет рецептор PAR2 (активируемый протеазой 2). Он широко экспрессируется в разных типах клеток кожи и играет многогранную роль в эпидермальном гомеостазе, формировании кожного барьера, обеспечении иммунного ответа, а также участвует в ощущении боли и зуда. Нарушение эпидермального барьера у пациентов с АД делает возможным проникновение внешних аллергенов и протеаз, в т.ч. протеаз агонистов PAR2, от пылевых клещей, которые являются одним из основных триггеров обострения АД [44]. Дефицит барьера дополнительно усиливает активность агонистов эндогенных эпидермальных протеаз PAR2, таких как калликреин-5 и -14, катепсины и триптаза тучных клеток. PAR2 высоко экспрессируется в кератиноцитах и иммунных клетках кожи, где он индуцирует воспалительные медиаторы IL-6, ICAM-1 и TSLP, которые усиливают инфильтрацию и активацию лейкоцитов.

Таким образом, для прерывания этих патологических процессов требуется комбинированная терапия, которая включает использование средств, способных восстановить барьерную функцию и микробиом кожи, уменьшить воспаление, чувство зуда и подавить инфекционный процесс, вызванный *S. aureus*.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Для снижения степени колонизации кожи *S. aureus* и преодоления связанной с этим торпидности к ГКС эффективным может быть применение средств, влияющих на микробиом кожи. Это эмоленты с активными компонентами, такими как лизаты бактерий (*Aquaphilus dolomiae*), сапонины, флавоноиды, обладающими противомикробным действием, которые получили название «эмоленты плюс». Одним из таких средств является увлажняющий комплекс XeraCalm A.D. (Avene, Франция). Активные ингредиенты этого комплекса способны прервать порочный круг АД, опосредованный влиянием

S. aureus, и устранить клинические проявления воспаления, зуда с возможностью восстановления микробиома кожи. В состав этих средств входит новейший биоактивный компонент I-modulia, оказывающий антимикробное, противовоспалительное и противозудное действие и позволяющий восстановить микробиом кожи [45–47]. Линейка этих средств представлена средствами для ухода (липидовосполняющий крем и бальзам) и для гигиены (очищающее масло). Они содержат успокаивающий концентрат с удвоенным содержанием I-modulia и ультраконцентрированными растительными маслами, содержащими Cer-Omega-липиды, которые состоят из ω-6 (линолевая, линоленовая) жирных кислот и «церамидоподобных» молекул, схожих с естественными липидами эпидермиса, входящими в состав естественных увлажняющих факторов кожи. Важно отметить, что успокаивающий концентрат рекомендован как средство экстренной помощи при появлении очагов воспаления, чувстве зуда и повышении сухости кожи [48]. Механизм противозудного действия основан на влиянии I-modulia на негистаминергический механизм зуда, опосредуемый активируемым протеазами PAR2 [49]. Кроме того, I-modulia снижает экспрессию генов медиаторов воспаления и зуда в кератиноцитах и лимфоцитах, включая тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) и рецепторы IL-4 [50]. Снижение иммуноопосредованного аллергического воспалительного процесса в коже и, как следствие, выраженности зуда на фоне использования I-modulia было продемонстрировано в ряде исследований [50, 51]. Результаты других работ указывают на способность I-modulia снижать колонизацию *S. aureus* в результате восстановления естественных факторов (антимикробные пептиды) системы антимикробной защиты кожи [52, 53]. Этот фактор способствует снижению выработки суперантигенов *S. aureus* [52, 53], тем самым преодолевается стероидрезистентность.

Переносимость, удовлетворительный профиль безопасности и эффективность вышеуказанной косметической продукции были подтверждены при применении у добровольцев как на нормальной коже, так и на коже с экспериментально индуцированным повреждением при условиях, благоприятствующих появлению реакций непереносимости [45, 54], а также у пациентов с АД, в т.ч. с участием детей в возрасте от 1 до 4 лет [51, 54, 55]. Важно также отметить, что благодаря специальной упаковке, была реализована концепция «стерильной косметики», которая исключает содержание в соответствующих средствах парабенов, консервантов и заменителей консервантов, гарантирует абсолютную безопасность состава и сохранение стерильности на протяжении всего срока применения, что особенно важно при использовании на участках кожи, колонизированных *S. aureus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что колонизация или инфицирование кожи *S. aureus* усугубляет течение АД. Многочисленные исследования показали, что суперантигены, вырабатываемые стафилококками и стрептококками, участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний кожи. Поражения кожи пациентов с АД содержат преимущественно инфильтрирующие Т-лимфоциты и моноциты/макрофаги, которые могут активироваться суперантигенными токсинами патогенных микроорганизмов. Преодоление последствий воспаления кожи и резистентности к ГКС, вызванных суперантигенами, а также неспособности

врожденной иммунной системы кожи при АД противодействовать колонизации и инфицированию *S. aureus* является необходимым условием успешного лечения и достижения клинической ремиссии. Применение современных средств базисной терапии АД помогает устранить влияние суперантигенов стафилококков и стрептококков на формирование резистентного к ТГКС профиля кожного покрова, достичь быстрой и долгосрочной медикаментозной ремиссии, а также обеспечить поддержание целостности эпидермального барьера. Применение современных инновационных формул эмоленов дает возможность нормализовать состояние микробиома кожи и служит инструментом контроля и поддержания ремиссии АД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Пьер Фабр».

FINANCING SOURCE

The article has been funded by Pierre Fabre.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

Р.А. Иванов подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Janssen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene, Mölnlycke Health Care AB, Zeldis Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev, Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Janssen, Pfizer, Celgene. Scientific consultants of Mölnlycke Health Care AB.

Leonid A. Opryatin — scientific consultant of Eli Lilly, Janssen.

Roman A. Ivanov confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

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

Р.В. Епишев

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

А.И. Материкин

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

Э.Т. Амбарчян

<https://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>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008;18:1043–1050
- Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):143–155.
- Till AE, Goulden V, Cunliffe WJ, Holland KT. The cutaneous microflora of adolescent, persistent and late-onset acne patients does not differ. *Br J Dermatol.* 2000;142:885–892.
- Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2933–2941.
- Roth RR, James WD. Microbial ecology of the skin. *Annu Rev Microbiol.* 1988;42:441–464.
- Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: Looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;132:933–939.
- Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1204–1208.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:244–253.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387:1109–1122.
- Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:9–19.
- Cramer C, Link E, Horster M, Koletzko S, Bauer CP, Berdel D, et al. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: Results from the 2 birth cohort studies LISAplus and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1254e5–1260e5.
- Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol.* 2007;127:564–567.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:214–219.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441–446.
- Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22:850–859.
- Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;465:346–349.
- Stecher B, Chaffron S, Kappeli R, Hapfelmeier S, Friedrich S, Weber TC, et al. Like will to like: Abundances of closely related species can predict susceptibility to intestinal colonization by pathogenic and commensal bacteria. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000711.
- Jung Eun Kim, Hei Sung Kim. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(4):444. doi: 10.3390/jcm8040444
- Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, Gallo RL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine.* 2019;11(490). doi: 10.1126/scitranslmed.aat8329
- Tanaka A, Amagai Y, Oida K, Matsuda H. Recent findings in mouse models for human atopic dermatitis. *Exp Anim.* 2012;61:77–84.
- Matsuda H, Watanabe N, Geba GP, Sperl J, Tsudzuki M, Hiroi J, et al. Development of atopic dermatitis-like skin

- lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int Immunol*. 1997;9:461–466.
22. Leung DY. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:399–404.
23. Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю., Иванов А.М., Гумилевская О.П., Сухарев А.В., Сухина И.А. Роль CLA+Т-клеток в развитии кожных заболеваний. *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2018. — Т. 94. — № 3. — С. 20–29. [Patrushev AV, Samtsov AV, Nikitin VY, Ivanov AM, Gumilevskaya OP, Sukharev AV, Sukhina IA. Origin, function and role in the development of skin diseases CLA+T-lymphocytes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):20–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-20-29>
24. Clark RA, Chong B, Mirchandani N. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunology*. 2006;176:4431–4439.
25. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, Kapp A, Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000;55:551–555.
26. Leyden JJ, Kligman AM. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol*. 1977;96:179–187.
27. Ramsay CA, Savoie JM, Gilbert M, Gidon M, Kidson P. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996;7(Suppl 1):S15–S22.
28. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DYM. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:782–787.
29. Li L, Goleva E, Leung DYM. Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK-ERK) pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1059–1069.
30. Лянова А.А., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Кутилин Д.С., Енгибарян М.А. Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами // *Злокачественные опухоли*. — 2017. — Т. 7. — № 4. — С. 77–87. [Lyanova AA, Vladimirova LY, Frantsiyants EM, Kutilin DS, Engibaryan MA. Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa with monoclonal antibodies. *Malignant Tumours*. 2017;7(4):77–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>
31. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:269–274.
32. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, Fehring AP, Gelfand EW, Leung DY. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol*. 2001;116:658–663.
33. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:823–831.
34. Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: Natural activators of immune systems. *Curr Pharm Des*. 2009;15:2393–2413.
35. Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*. 2017;26:989–998.
36. Akiyama T, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Nguyen TT, Ushio H, Fujimura T, Ueno T, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function. *J Innate Immun*. 2014;6:739–753.
37. Goto H, Hongo M, Ohshima H, Kurasawa M, Hirakawa S, Kitajima Y. Human beta defensin-1 regulates the development of tight junctions in cultured human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2013;71:145–148.
38. Kiatsurayanon C, Niyonsaba F, Smithrithee R, Akiyama T, Ushio H, Hara M, Okumura K, Ikeda S, Ogawa H. Host defense (antimicrobial) peptide, human β -defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2163–2173.
39. Hattori F, Kiatsurayanon C, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Okamoto K, Niyonsaba F. The antimicrobial protein S100A7/psoriasin enhances the expression of keratinocyte differentiation markers and strengthens the skin's tight junction barrier. *Cutan Biol*. 2014;171:742–753.
40. Ong-Peck Y, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1151–1160.
41. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171:3262–3269.
42. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human β -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem*. 2001;276:5707–5713.
43. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(Suppl 1):S1–S12.
44. Barr TP, Garzia Ch, Guha S, Fletcher EK, Nguyen N, Wieschhaus AJ, Ferrer L, Covic L, Kuliopulos A. PAR2 Peptide-Based Suppression of Inflammation and Itch in Atopic Dermatitis Models. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2019;139(2): 412–421.
45. Aries MF, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421–434. eCollection 2016.
46. Bade I, et al. Sensory analysis of 4 medical spa spring waters containing various mineral concentrations. *Int J Dermatol*. 1999;38:784–786.
47. Boisnic S, et al. Inhibitory effect of Ave'ne spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23:89–95.
48. Wollenberg A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682.
49. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 1):S42–S49.
50. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, et al. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318.
51. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoul s D. Activit s immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolrog nique induites par I-modulia®, un extrait issu de culture d'*Aquaphilus dolomiae*, dans les mod les pharmacologiques de dermatite atopique: Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia®, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 1):S42–S49.
52. Martin H, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. Epub 2016 May 14.
53. Laborel-Preron E, et al. Effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Secretomes Isolated from the Skin Microbiota of Atopic Children on CD4+ T Cell Activation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0144323.
54. Nocera T, Fabre P, Rossi AB, Mengeaud V. Clinical development program of a new dermocosmetic range of products containing I-modulia (*Aquaphilus dolomiae* extract) in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5Suppl 1):AB62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.257>
55. Bianchi P, et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):165–171.