

<https://doi.org/10.25208/vdv14873>



Особенности колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*

© Николаева М.Ю.* , Монахов К.Н., Соколовский Е.В.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Видовые характеристики комменсальных и патогенных микроорганизмов рода *Staphylococcus*, их вклад в течение воспалительного процесса у пациентов с атопическим дерматитом и псориазом остаются недостаточно изученными.

Цель исследования. Выявление особенностей колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*.

Методы. В исследование были включены пациенты с атопическим дерматитом и псориазом. Материал для исследования был получен с пораженной и видимо неизменной кожи волосистой части головы и гладкой кожи. Дальнейшая оценка производилась при помощи культуральных и молекулярно-биологических методов исследования. Полученные данные были статистически обработаны.

Результаты. Среднее значение индекса SCORAD у пациентов — носителей токсин-продуцирующих штаммов *S. aureus* (2) составило $57,43 \pm 9,75$; у носителей нетоксигенных штаммов *S. aureus* (1) — $37,90 \pm 8,63$; разница была статистически значимой ($p = 0,054$). Среднее значение индекса SCORAD в группе пациентов — носителей *S. epidermidis*, токсин-продуцирующих и непродуцирующих штаммов *S. aureus* (3), составило $51,3 \pm 12,75$; статистически значимой разницы между группами 2 и 3 не обнаружено ($p = 0,18$). Среднее значение индекса PASI у пациентов — носителей *S. aureus* составило $27,1 \pm 11,35$; а у пациентов — носителей *S. epidermidis* — $20,9 \pm 9,07$; разница была статистически незначима ($p = 0,42$). Все идентифицированные изоляты золотистого стафилококка являлись носителями факторов патогенности, при этом до 90% были токсин-продуцирующими.

Заключение. При выполнении исследования выявлены особенности колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*, а также взаимосвязь тяжести течения кожного процесса с характеристиками выделенного изолята.

Ключевые слова: атопический дерматит; псориаз; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Николаева М.Ю., Монахов К.Н., Соколовский Е.В. Особенности колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):51–59. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14873>



<https://doi.org/10.25208/vdv14873>

Features of skin colonization with *Staphylococcus spp.* in atopic dermatitis and psoriasis patients

© Marina Yu. Nikolaeva*, Konstantin N. Monakhov, Evgeny V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint Petersburg, Russia

Background. Characteristics of commensal and pathogenic species of *Staphylococcus spp.* and their contribution in atopic dermatitis (AD) and psoriasis pathogenesis remains to be understudied.

Aims. The aim of our study was identification of *Staphylococcus spp.* skin colonization in patients with AD and psoriasis.

Methods. The study included 34 patients with AD and 35 patients with psoriasis. The material was taken from lesional and normal skin of body and scalp. We used cultural and molecular biological research methods for further evaluation. The data were statistically processed.

Results. Mean SCORAD for AD patients who carries toxigenic *S. aureus* strains (2) was 57.43 ± 9.75 , in group without toxigenic *S. aureus* strains (1) mean SCORAD was lower — 37.90 ± 8.63 ($p = 0.054$). Mean SCORAD for AD patients who carries *S. epidermidis* strains, toxigenic and non-toxigenic *S. aureus* strains (3) was 51.3 ± 12.75 , difference between group 2 and 3 was insignificant ($p = 0,18$). Mean PASI for psoriasis patients-carriers *S. aureus* strains was 27.1 ± 11.35 , mean PASI for psoriasis patients-carriers *S. epidermidis* strains was 20.9 ± 9.07 . Difference between this groups was statistically insignificant ($p = 0.42$). All strains of *S. aureus* were carriers of pathogenicity factors, about 90% of strains being able to produce secreted toxins.

Conclusion. This study reveals some aspects of skin colonization by *Staphylococcus spp.* in patients with AD and psoriasis. We identify some correlations between severity of inflammatory disease and characteristics of microorganism's strain.

Keywords: atopic dermatitis; psoriasis; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*

Conflict of interest: the authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Funding source: through funding at the place of work of the authors.

For citation: Nikolaeva MYu, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. Features of skin colonization with *Staphylococcus spp.* in atopic dermatitis and psoriasis patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):51–59.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14873>



Обоснование

Изменения микробиоты кожи у пациентов с atopическим дерматитом продолжают активно изучаться. Согласно современным представлениям, нарушение баланса микробного сообщества кожи вносит значительный вклад в патогенез заболевания [1]. К характерным чертам микробиоты кожи при atopическом дерматите относят: потерю разнообразия микробного сообщества, избыточную колонизацию кожи *Staphylococcus aureus*, снижение количества коагулаз-негативных стафилококков [2].

Влияние изменений микробиоты кожи на течение псориаза изучено в меньшей степени. По данным H.W. Chang, в пределах пораженной кожи корпуса, верхних и нижних конечностей («dry anatomic sites») у пациентов с псориазом наблюдается увеличение разнообразия микробного сообщества, в то время как на коже подмышечных впадин и межъягодичной складки («moist anatomic sites») значительной разницы не обнаружено [3]. В пределах высыпаний увеличена колонизация кожи микроорганизмами видов *S. aureus* и *S. pettenkoferi*, в то время как микроорганизмы вида *S. epidermidis* встречаются значительно реже. Обнаружены антагонистические взаимоотношения между *S. aureus* и *S. epidermidis*: колонизация кожи *S. aureus* ассоциирована со снижением уровня *S. epidermidis* [3].

Недостаточно изученным остается влияние токсин-продуцирующих штаммов патогенных микроорганизмов на тяжесть течения кожного процесса у пациентов с atopическим дерматитом и псориазом.

Цель исследования — выявление особенностей колонизации кожи пациентов с atopическим дерматитом и псориазом микроорганизмами рода *Staphylococcus*: идентификация наиболее часто встречающихся факторов патогенности микроорганизмов видов *S. aureus*, *S. epidermidis*, взаимосвязи изменений микробиоты кожи с тяжестью течения заболевания.

Методы

Дизайн исследования

Исследование одноцентровое наблюдательное проспективное. В исследование были включены совершеннолетние пациенты, страдающие atopическим дерматитом ($N = 34$) и псориазом ($N = 35$). Тяжесть течения кожного процесса у пациентов с atopическим дерматитом оценивалась при помощи индекса SCORAD, у пациентов с псориазом — при помощи индекса PASI. Пациенты не использовали топическую терапию в течение 7 дней до получения материала, системную антибактериальную терапию — в течение месяца до начала исследования. Период включения пациентов составил 3 месяца.

Материал для исследования был получен с пораженной и видимо неизменной кожи предплечья (кожа медиальной поверхности предплечья для пациентов с atopическим дерматитом, кожа над разгибательной поверхностью локтевого сустава — для пациентов с псориазом), а также пораженной и видимо неизменной кожи волосистой части головы. Выбор данной локализации обусловлен особенностями течения дерматозов: зоной типичной локализации высыпаний для пациентов с atopическим дерматитом является кожа сгибательной поверхности предплечья, а для пациентов с псориазом — кожа над разгибательной поверхностью локтевого сустава.

Для получения материала использовалась селективная питательная среда (маннитол-солевой агар), нанесенная на стерильные контейнеры для получения материала («бакпечатки»).

Материал был посеян на селективную питательную среду маннитол-солевой агар, методом штрих с площадью, культивирование производилось при 37 °C 24–48 ч. Выделенные культуры идентифицировали по морфотинкториальным, культуральным свойствам: микроорганизмы вида *S. aureus* при росте в данной среде придают ей желтое окрашивание, рост коагулаз-негативных стафилококков оставляет среду неизменной. Наличие высокой концентрации хлорида натрия ингибирует рост микроорганизмов, не входящих в состав рода *Staphylococcus*.

Выделенные изоляты хранились на среде, содержащей 70% L-бульона и 30% глицерина и разлитой в пробирки для криоконсервации при –80 °C в низкотемпературном холодильнике. Для проведения исследований штаммы микроорганизмов выращивали на среде маннитол-солевой агар и L-бульон.

Процесс выделения нуклеиновых кислот производился следующим образом: штаммы *Staphylococcus spp.* культивировали на среде L-бульон в течение 24–48 ч. Хромосомную ДНК выделяли кипячением: микробиологическую петлю культуры суспензировали в 100 мкл дистиллированной воды, инкубировали при 98 °C 15 мин, затем осаждали центрифугированием при 13 000 g в течение 2 мин.

Генетический материал предварительно идентифицированных на основе культуральных свойств микроорганизмов был исследован при помощи метода ПЦР. Для этого применялись гены «домашнего хозяйства» (позволяющие идентифицировать изоляты *S. aureus* и *S. epidermidis*) и гены вирулентности (табл. 1). Режим амплификации ПЦР: цикл начальный — 95 °C на протяжении 5 мин; 30 циклов амплификации — денатурация 95 °C, 30 с; отжиг — 55/57/60 °C, 2 мин; синтез — 2 мин, 72 °C и заключительный этап — 5 мин, 72 °C. Выявление ПЦР-продуктов производили методом электрофореза в 1,5%-м геле из агарозы с применением этидия бромида в TAE-буфере. Использовали 100 п.н. DNA маркер для определения молекулярной массы ПЦР-продуктов, а также заведомо положительные и отрицательные контроли. Детекцию проводили в геле-документирующей системе Bio-Rad Molecular Imager Gel Doc XR+ для верификации результатов электрофореза при длине волны 365 нм [4, 5].

Полученные данные были статистически обработаны при помощи программного обеспечения SPSS.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов:

- согласие на участие в исследовании;
- подтвержденные диагнозы «atopический дерматит», «псориаз»;
- отсутствие системной терапии (антибактериальные, противогрибковые, иммуносупрессивные препараты) в предшествующий месяц;
- отсутствие топической терапии (антибиотики, антисептики, шампуни с цинком, противогрибковые шампуни и кремы) за 7 дней до начала исследования;
- наличие высыпаний на коже волосистой части головы, а также на гладкой коже в типичных местах —

Таблица 1. Используемые для диагностики праймеры
Table 1. Primers used for diagnostics

Ген	Температура отжига, °С	Функция	Прямой праймер	Обратный праймер
<i>Gmk2</i>	57	Ген «домашнего хозяйства» <i>S. epidermidis</i>	CAAAGGAAGAATTTGAGGCG	GTTCCTCTACCAACAAGACG
<i>SESB</i>	55	Поверхностный белок, участвующий в образовании биопленки <i>S. epidermidis</i>	AAATAGTGGTGGCAATCCG	GGTAAAGTGAATGAAACCAG
<i>pta</i>	57	Ген «домашнего хозяйства» <i>S. epidermidis</i>	TCTCTTGCTTCTAAACACGC	ACTGCAATTCAGCAAGTCC
<i>Se-fib</i>	60	Фибриноген-присоединяющий белок — адгезин <i>S. epidermidis</i>	AGTACAGAACCGTTATGCCTGGT	TGATGAGTCAATTCGTGCTCCCGT
<i>icaB</i>	60	Адгезин, участвует в формировании биопленки <i>S. epidermidis</i>	ATGGCTTAAAGCACACGACGC	TATCGGCATCTGGTGTGACAG
<i>FnBp</i>	60	Поверхностный белок — адгезин фибронектин-связывающий белок <i>S. aureus</i>	AGCACAAAGGACCAGTCGAGGAAAT	TCTTCTTTGGCAGGTGGTACTGGT
<i>Nuc</i>	60	Видовой ген <i>S. aureus</i>	GTGCTGGCATATGTATGGCAATTGT	TCTTTGACCTTTGTCAAACCTCGA
<i>clfA</i>	60	Белок-адгезин <i>S. aureus</i>	ATTGGCGTGGCTTCAGTGCT	CGTTTCTCCGTTAGTTGCATTTG
<i>hla</i>	60	Гемолизин-альфа, секретлируемый токсин <i>S. aureus</i>	CTGATTACTATCCAAGAAATTCGATTG	CTTTCCAGCCTACTTTTTTATCAGT
<i>hlg</i>	57	Гемолизин-гамма, секретлируемый токсин <i>S. aureus</i>	GTCAYAGAGTCCATAATGCATTTAA	CACCAAATGTATAGCCTAAAGTG
<i>lukS-PV</i>	60	Лейкоцидин Пантона–Валентайна, секретлируемый токсин <i>S. aureus</i> , ассоциирован с MRSA-штаммами	ATCATTAGGTAATAATGTCTGGACATGATCCA	GCATCAASTGTATTGGATAGCAAAGC

кожа локтевого сгиба при atopическом дерматите, кожа разгибательной поверхности локтевого сустава при псориазе.

Критерии исключения пациентов:

- отказ от участия в исследовании;
- отсутствие высыпаний на коже волосистой части головы, в области локтевых сгибов при atopическом дерматите, коже разгибательной поверхности локтевого сустава при псориазе;
- прием пероральных антибиотиков в течение 1 месяца до начала исследования, топическая терапия (антибиотики, антисептики, шампуни с цинком, противогрибковые шампуни и кремы) за 7 дней до начала исследования;
- активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция кожи;
- наличие видимых нарушений целостности кожного покрова — расчесы, открытые раны в точке получения материала (диаметр зоны без видимого повреждения кожи — не менее 5 см);
- тяжелые сопутствующие соматические заболевания.

Условия проведения

Исследование проведено в условиях клиники дерматовенерологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Лабораторный этап исследования проводился на базе отдела молекулярной биологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Продолжительность исследования

Период включения пациентов составил 3 месяца.

Этическая экспертиза

Протокол исследования проверен и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России от 24 апреля 2023 г. Выписка из протокола № 272 от 24 апреля 2023 г. Члены этического комитета путем консенсуса постановили: одобрить научное исследование по протоколу «Изменения микробиома кожи у пациентов с atopическим дерматитом и псориазом» (кафедра дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова).

Статистический анализ

Расчет размера выборки производился при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics, v. 26. Для проведения статистического анализа данных применялся пакет статистических программ IBM SPSS Statistics, v. 26 (IBM Corp., США). Используемые статистические методы: описательная статистика, точный критерий Фишера и критерий Манна–Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании было включено 34 совершеннолетних пациента, страдающих atopическим дерматитом, и 35 пациентов, страдающих псориазом. Возраст пациентов составил от 18 до 52 лет, распределение по полу м:ж составило 1,3:1,0 (19 мужчин, 15 женщин) в группе пациентов с atopическим дерматитом и 3,4:1,0 (27 мужчин и 8 женщин) в группе пациентов с псориазом. Пациенты не имели сопутствующих воспалительных и инфекционных заболеваний кожи, не использовали топическую терапию в течение 7 дней до получения материала, системную терапию антибактериальными и противогрибковыми препаратами, иммуносупрессивными препаратами, фототерапию в течение месяца до начала исследования. Тяжесть течения кожного процесса у пациентов с atopическим дерматитом оценивалась при помощи индекса SCORAD и составила от 25,0 до 65,1 (среднее значение — $51,59 \pm 12,75$); у пациентов с псориазом — при помощи индекса PASI и составила от 7,2 до 52,0 (среднее значение — $25,17 \pm 14,2$).

Основные результаты исследования

При выполнении исследования идентифицировано 112 изолятов *S. aureus* ($n = 73$ в группе пациентов с atopическим дерматитом, $n = 39$ в группе пациентов с псориазом) и 87 изолятов *S. epidermidis* ($n = 23$ в группе пациентов с atopическим дерматитом, $n = 64$ в группе пациентов с псориазом).

У пациентов, страдающих atopическим дерматитом, *S. aureus* идентифицирован в 100% случаев, при этом микроорганизм колонизировал пораженную и видимо неизмененную кожу. При выполнении ПЦР у обнаруженных микроорганизмов были идентифицированы следующие факторы патогенности: у 63,0% изолятов ($n = 46$) обнаружен адгезин *CfIA*; у 63,0% ($n = 46$) — гемолизин-альфа; у 45,2% ($n = 33$) — фибронектин-связывающий белок; у 17,8% ($n = 13$) — лейкоцидин Пантона–Валентайна. Носительства генов, кодирующих гемолизин-гамма, в выборке наших пациентов обнаружено не было.

S. epidermidis был идентифицирован у 16 пациентов, страдающих atopическим дерматитом, носительства генов вирулентности (отвечающих за формирование биопленки, а также факторов патогенности золотистого стафилококка) у микроорганизмов вида *S. epidermidis* обнаружено не было.

После идентификации токсинов появилась возможность разделить пациентов на три группы: 1) носители золотистого стафилококка, не являющегося носителем генов, обуславливающих образование секретиремых токсинов; 2) носители токсин-продуцирующих штаммов золотистого стафилококка; 3) носители золотистого (токсин-продуцирующих и непродуцирующих штаммов) и эпидермального стафилококка. К микроорга-

низмам — носителям токсин-продуцирующих штаммов нами были отнесены микроорганизмы — носители генов, кодирующих образование хотя бы одного из исследуемых токсинов (гемолизин-альфа, гемолизин-гамма, лейкоцидин Пантона–Валентайна).

У носителей нетоксигенных штаммов *S. aureus* среднее значение индекса SCORAD составило $37,90 \pm 8,63$. У пациентов — носителей токсин-продуцирующих штаммов *S. aureus* среднее значение индекса SCORAD составило $57,43 \pm 9,75$. Разница показателя SCORAD между группами 1 и 2 оказалась статистически значимой ($p = 0,054$).

У пациентов — носителей *S. epidermidis* и *S. aureus* (токсин-продуцирующих и непродуцирующих штаммов) среднее значение индекса SCORAD составило $51,30 \pm 12,75$. Разница показателя SCORAD между группами 1 и 3 оказалась статистически незначимой ($p = 0,057$). Разница показателя SCORAD между группами 2 и 3 также оказалась статистически незначимой ($p = 0,18$).

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 2.

При выполнении исследования у 48,5% пациентов с псориазом обнаружен *S. aureus* ($n = 17$). Все идентифицированные микроорганизмы были способны к образованию различных факторов патогенности: у 100% изолятов ($n = 39$) обнаружен *CfIA*; у 89,7% ($n = 35$) — гемолизин-альфа; у 61,5% ($n = 24$) — фибронектин-связывающий белок; у 10,2% ($n = 4$) — лейкоцидин Пантона–Валентайна.

Микроорганизмы вида *S. epidermidis* были идентифицированы у 51,4% пациентов ($n = 18$). Среднее значение индекса PASI у пациентов — носителей *S. aureus* составило $27,10 \pm 11,35$; у пациентов, являющихся носителями *S. epidermidis*, — $20,90 \pm 9,07$. Статистически значимой разницы показателя индекса PASI между группами не установлено ($p = 0,42$).

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 3.

Нежелательные явления

Нежелательные явления не зарегистрированы.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Согласно результатам нашего исследования, колонизация кожи токсин-продуцирующими штаммами *S. aureus* обнаруживается у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями atopического дерматита. Наличие штаммов золотистого стафилококка, продуцирующего гемолизин-альфа и лейкоцидин Пантона–Валентайна, ассоциировано с более высокими показателями индекса SCORAD.

К особенностям бактериальной колонизации кожи пациентов с псориазом можно отнести более частое обнаружение микроорганизмов вида *S. aureus* в пределах пораженной кожи тела и волосистой части головы. До 90% штаммов, колонизирующих кожу пациентов с псориазом, являются токсин-продуцирующими: образование токсинов может поддерживать воспаление в пределах пораженной кожи. Статистически значимой разницы в тяжести течения кожного процесса у пациентов — носителей золотистого стафилококка и носителей эпидермального стафилококка обнаружено не было.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с atopическим дерматитом
Table 2. Characteristics of groups of patients with atopic dermatitis

Параметр	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 10)	Группа 3 (n = 16)
Возраст, годы	29,7 ± 10,3	28,3 ± 5,6	27,6 ± 8,7
SCORAD, среднее значение*	37,90 ± 8,63	57,43 ± 9,75	51,3 ± 12,75
Колонизация кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> в пределах высыпаний (предплечье, количество/см ²)	126,7 ± 40,5	150,4 ± 52,3	129,8 ± 44,8
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (предплечье, количество/см ²)	10,3 ± 8,3	54,6 ± 12,5	51,5 ± 14,9
Колонизация кожи в пределах высыпаний микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	150,2 ± 46,7	99,8 ± 21,7	79,9 ± 32,7
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	26,6 ± 10,2	84,8 ± 13,3	51,8 ± 16,4

*Обнаружена статистически значимая разница по величине среднего значения SCORAD между группами 1 и 2 ($p = 0,054$). Статистически значимой разницы по величине среднего значения SCORAD между группами 1 и 3 не установлено ($p = 0,057$). Статистически значимой разницы по величине среднего значения SCORAD между группами 2 и 3 не установлено ($p = 0,18$).

*The difference in the mean SCORAD value between groups 1 and 2 was statistically significant ($p = 0.054$). There was no statistically significant difference in the mean SCORAD value between groups 1 and 3 ($p = 0.057$). There was no statistically significant difference in the mean SCORAD value between groups 2 and 3 ($p = 0.18$).

Таблица 3. Характеристика групп пациентов с псориазом
Table 3. Characteristics of groups of patients with psoriasis

Параметр	Группа 1 (n = 17)	Группа 2 (n = 18)
Возраст, годы	36,4 ± 14,70	36,6 ± 17,80
PASI, среднее значение*	27,1 ± 11,35	20,9 ± 9,07
Колонизация кожи в пределах высыпаний микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (разгибательная поверхность локтевого сустава, количество/см ²)	49,4 ± 23,10	80,6 ± 65,80
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (разгибательная поверхность локтевого сустава, количество/см ²)	27,5 ± 13,2	49,6 ± 28,9
Колонизация кожи в пределах высыпаний микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	78,5 ± 22,3	129,7 ± 88,9
Колонизация неизменной кожи микроорганизмами рода <i>Staphylococcus</i> (кожа волосистой части головы, количество/см ²)	31,7 ± 14,9	64,7 ± 14,6

*Статистически значимой разницы по величине среднего значения PASI между группами не установлено ($p = 0,42$).

*There was no statistically significant difference in the value of mean PASI between the groups ($p = 0.42$).

Обсуждение основного результата исследования

Изменения микробиоты кожи пациентов с atopическим дерматитом находятся в фокусе внимания исследователей более 40 лет [6]. По данным метаанализа, включавшего 95 исследований, у 70% пациентов, страдающих atopическим дерматитом, в пределах пораженной кожи обнаруживается *S. aureus* [7]. К факторам, способствующим росту микроорганизма, следует отнести дефекты кожного барьера, нарушение структуры водно-липидной мантии кожи, изменение pH, aberrантный иммунный ответ. По данным ряда исследований, плотность колонизации кожи *S. aureus* пропорциональна тяжести течения atopического дерматита [2, 7]. Наличие *S. aureus* также ассоциировано с повышенным риском формирования аллергической сенсибилизации [8]. По результатам нашего исследования *S. aureus* был обнаружен в 100% случаев. Более высокая частота обнаружения микроорганизма может быть связана с особенностями отбора пациентов: в исследование были включены пациенты, проходящие

стационарное лечение, со среднетяжелым и тяжелым течением кожного процесса (среднее значение индекса SCORAD составило $51,59 \pm 12,75$; среднее значение индекса PASI — $23,72 \pm 14,14$). В проведенных ранее работах отечественных авторов, посвященных изучению особенностей стафилококковой колонизации кожи детей с atopическим дерматитом, обнаружена взаимосвязь тяжести течения кожного процесса с показателями обсемененности кожи стафилококковой флорой [9]. Также в работе Ф.С. Флуера и соавт. проводились исследования взаимосвязи тяжести течения atopического дерматита с обнаружением энтеротоксинов золотистого и эпидермального стафилококка в надосадочной жидкости методом ИФА: более тяжелое течение atopического дерматита обнаруживалось у пациентов — носителей энтеротоксин-продуцирующих штаммов золотистого стафилококка [10]. К основным ограничениям данных работ следует отнести: включение в исследование пациентов детского возраста, что не позволяет перенести результаты на взрослых пациентов; исполь-

зование в качестве контрольной точки оценку уровня общего IgE, так как его продукция может быть в пределах нормальных значений в 20% случаев atopического дерматита [11].

Факторы патогенности золотистого стафилококка оказывают влияние на целостность кожного барьера и поддерживают воспаление в коже пациентов с atopическим дерматитом. Гемолизин-альфа способствует избыточному образованию IL-1b моноцитами и поддержанию хронического воспаления в очаге [12]. Клампинг-фактор-альфа (*ClfA*) — поверхностный фибриноген-связывающий белок *S. aureus*, выступающий в роли адгезина и способствующий успешной колонизации кожи. В исследованиях *in vitro* обнаружена способность белка к подавлению фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами [13, 14]. Другой адгезин золотистого стафилококка — фибронектин-связывающий белок (*FnBp*) — может вызывать аллергическую сенсибилизацию и стимулировать гиперэргический воспалительный ответ [15]. Лейкоцидин Пантона–Валентайна — двухкомпонентный токсин, способный образовывать поры в мембране лейкоцитов и их лизис, что обеспечивает высокую вирулентность продуцирующих его штаммов [16, 17]. Повреждение лейкоцитов приводит к высвобождению воспалительных ферментов и цитокинов, поддерживающих воспаление в пораженных тканях [18].

Проводившиеся ранее исследования были в большей степени ориентированы на энтеротоксины, являющиеся суперантигенами, при этом секретируемые токсины с цитотоксическим действием также способны поддерживать воспаление у пациентов с atopическим дерматитом [19, 20].

Согласно данным нашего исследования, колонизация кожи штаммами *S. aureus*, способными к образованию гемолизина-альфа и лейкоцидина Пантона–Валентайна, была ассоциирована с более тяжелым течением atopического дерматита (среднее значение индекса SCORAD в группе носителей токсин-продуцирующих штаммов было выше). Среди идентифицированных факторов патогенности наиболее часто выявлялась экспрессия белков-адгезинов (*ClfA*, *FnBp*) и секретируемого токсина гемолизина-альфа.

Вклад комменсальных микроорганизмов в патогенез atopического дерматита продолжает активно изучаться. По данным Т. Nakatsuji, коагулаз-негативные стафилококки способны ограничивать рост *S. aureus* у пациентов с atopическим дерматитом *in vivo* [21]. Апликация на кожу пациентов с atopическим дерматитом *S. epidermidis* и *S. hominis* приводила к уменьшению колонизации кожи *S. aureus* в течение 24 ч после нанесения [21]. По данным S.M. Edslev, колонизация кожи *S. epidermidis* и другими коагулаз-негативными стафилококками, увеличение разнообразия микробного сообщества кожи ассоциировано с меньшим значением индекса SCORAD [22]. В нашем исследовании протективного влияния колонизации кожи эпидермальным стафилококком на тяжесть течения atopического дерматита обнаружено не было, что может быть ассоциировано с более редкой встречаемостью штаммов коагулаз-негативных стафилококков с антагонистическими по отношению к золотистому стафилококку свойствами в данной группе пациентов.

При выполнении исследования *S. aureus* был обнаружен в 100% случаев, поэтому изолированно оценить возможную ассоциацию *S. epidermidis* с тяжестью

течения кожного процесса не представлялось возможным. Среднее значение индекса SCORAD в группе пациентов — носителей штаммов *S. aureus* (способных к образованию токсинов и непродуцирующих токсины) и *S. epidermidis* (группа 3) было выше, чем в группе пациентов — носителей нетоксигенных штаммов *S. aureus* (группа 1). Вероятной причиной данных различий может являться колонизация кожи пациентов группы 3 штаммами золотистого стафилококка, образующими секретируемые токсины.

Роль микробиома кожи в патогенезе псориаза активно изучается. В ряде исследований обнаружено влияние *S. aureus* на течение воспалительных процессов в пределах пораженной кожи. Так, золотистый стафилококк способен поддерживать воспаление путем активации иммунного ответа по Th17-типу [23]. Протеогликан *S. aureus* индуцирует экспрессию эндотелиального фактора роста (VEGF) и кателецидина LL37, что, в свою очередь, приводит к активации Th1-лимфоцитов и повышению уровня провоспалительного цитокина IL-13 [24, 25]. Колонизация кожи токсин-продуцирующими штаммами золотистого стафилококка ассоциирована с повышением уровня IL-22 в сыворотке пациентов с псориазом [26]. По данным метаанализа восьми исследований, проведенного С.У. Ng, золотистый стафилококк обнаруживается в пределах высыпаний у 36,6% пациентов с псориазом, в то время как в контрольной группе частота колонизации кожи *S. aureus* не превышает 5,1%. При этом вероятность колонизации пораженной кожи *S. aureus* в 19 раз выше, чем видимо неизменной [27].

По данным, полученным нами при проведении исследования, у 55% пациентов с псориазом был обнаружен *S. aureus*, при этом все идентифицированные штаммы обладали способностью к образованию факторов патогенности — токсинов и адгезинов, а более 90% штаммов являлись токсин-продуцирующими. Штаммы *S. aureus* были обнаружены преимущественно в пределах пораженной кожи верхней конечности и волосистой части головы. Колонизация пораженной кожи токсин-продуцирующими штаммами *S. aureus* может поддерживать воспалительные изменения в пределах пораженной кожи. Статистически значимой разницы значений уровня PASI между группами носителей золотистого стафилококка и носителей эпидермального стафилококка обнаружено не было. Возможной причиной является включение в исследование только пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением кожного процесса.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования стоит отнести наличие одного центра для проведения исследования, были включены пациенты, наблюдавшиеся в условиях стационара, — тяжесть течения кожного процесса была преимущественно среднетяжелой и тяжелой. Полученные данные не могут быть в полной мере перенесены на генеральную совокупность, так как выборка пациентов была ограничена только одним исследовательским центром, средняя тяжесть течения кожного процесса была выше популяционной (не включены пациенты в ремиссии, с легким течением кожного процесса). Также определенным ограничением исследования является выбор точек для получения материала — для проведения анализа нами были выбраны зоны типичной локализации высыпаний: для пациентов с atopическим дерматитом

такой областью является кожа сгибательной поверхности предплечья, а для пациентов с псориазом — кожа над разгибательной поверхностью локтевого сустава.

Заключение

Изменения микробиома кожи у пациентов с хроническими воспалительными дерматозами — активно изучаемая проблема. В настоящее время известно, что *S. aureus* способен поддерживать хроническое воспаление в коже пациентов с атопическим дерматитом и псориазом.

Согласно полученным нами данным, к особенностям бактериальной колонизации кожи пациентов с ато-

пическим дерматитом стоит отнести следующие: золотистый стафилококк обнаруживается в 100% случаев; наличие штаммов, продуцирующих токсины с цитотоксическим действием, ассоциировано с более тяжелым течением атопического дерматита.

У пациентов с псориазом микроорганизмы вида *S. aureus* обнаруживаются преимущественно в пределах пораженной кожи, при этом до 90% штаммов являются токсин-продуцирующими. Статистически значимой разницы между тяжестью клинических проявлений заболевания у пациентов — носителей *S. aureus* и пациентов — носителей *S. epidermidis* обнаружено не было. ■

Литература/References

1. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
2. Park DH, Kim JW, Park HJ, Hahm DH. Comparative Analysis of the Microbiome across the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4228. doi: 10.3390/ijms22084228
3. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome.* 2018;6(1):154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1
4. Gostev V, Kruglov A, Kalinogorskaya O, Dmitrenko O, Khokhlova O, Yamamoto T, et al. Molecular epidemiology and antibiotic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* circulating in the Russian Federation. *Infect Genet Evol.* 2017;53:189–194. doi: 10.1016/j.meegid.2017.06.006
5. Хохлова О.Е., Перьянова О.В., Боброва О.П., Сергеева В.К., Модестов А.А., Еремеева О.Г., и др. Молекулярно-генетические особенности метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) — возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний у онкологических больных. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017;6:15–20. [Khokhlova OE, Peryanova OV, Bobrova OP, Sergeeva VK, Modestov AA, Eremeeva OG, et al. Molecular and genetic features of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) — causative agents of purulent diseases at cancer patients. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2017;6:15–20. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2017-6-15-20
6. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525–530. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x
7. Tótté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):687–695. doi: 10.1111/bjd.14566
8. Lunjani N, Hlela C, O'Mahony L. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):328–333. doi: 10.1097/ACI.0000000000000542
9. Текучева Л.В., Зайцева Е.В., Арзуманян В.Г., Темпер Р.М. Мониторинг стафилококковой микрофлоры у больных атопическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2006;5:69–72. [Tekucheva LV, Zaitseva EV, Arzumanyan VG, Temper RM. Monitoring of staphylococcal microflora in patients with atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2006;5:69–72. (In Russ.)]
10. Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Прохоров В.Я., Котосова Л.К., Лазарева А.В., Вертиева Е.Ю. Влияние энтерокинов *Staphylococcus aureus* и *epidermidis* на течение атопического дерматита у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2009;88(2):43–48. [Kudryavtseva AV, Fluier FS, Prohorov VYa, Kotosova LK, Lazareva AV, Vertieva EYu. Pediatría n.a. G.N. Speransky. 2009;88(2):43–48. (In Russ.)]
11. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70(1):3–11. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.001
12. Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, Oguma R, Wakabayashi S, Nygaard T, et al. *Staphylococcus aureus* virulent PSMA peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. *Cell Host Microbe.* 2017;22(5):667–677.e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008
13. Rungelrath V, DeLeo FR. *Staphylococcus aureus*, Antibiotic Resistance, and the Interaction with Human Neutrophils. *Antioxid Redox Signal.* 2021;34(6):452–470. doi: 10.1089/ars.2020.8127
14. Higgins J, Loughman A, van Kessel KP, van Strijp JA, Foster TJ. Clumping factor A of *Staphylococcus aureus* inhibits phagocytosis by human polymorphonuclear leucocytes. *FEMS Microbiol Lett.* 2006;258(2):290–296. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00229.x
15. Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Dorna J, et al. *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):82–91.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.034
16. Galia L, Ligozzi M, Bertoncelli A, Mazzariol A. Real-time PCR assay for detection of *Staphylococcus aureus*, Pantón–Valentine Leucocidin and Methicillin Resistance directly from clinical samples. *AIMS Microbiol.* 2019;5(2):138–146. doi: 10.3934/microbiol.2019.2.138
17. Monecke S, Aamot HV, Stieber B, Ruppelt A, Ehricht R. Characterization of PVL-positive MRSA from Norway. *APMIS.* 2014;122(7):580–584. doi: 10.1111/apm.12181
18. Jung J, Song EH, Park SY, Lee SR, Park SJ, Sung H, et al. Emergence of Pantón–Valentine leucocidin-positive ST8-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (USA300 clone) in Korea causing healthcare-associated and hospital-acquired bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(8):1323–1329. doi: 10.1007/s10096-016-2668-y
19. Флуер Ф.С., Максимущин А.Ю., Кудрявцева А.В., Морозова О.А. Энтеротоксигенная активность разных видов стафилококков, выделенных при атопическом дерматите у детей (Часть 1). Аллергология и иммунология в педиатрии. 2012;4(31):8–10. [Fluier FS, Maximushkin AYU, Kudryavtseva AV, Morozova OA. Enterotoxigenic activity of different types of staphylococci, isolated from children with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2012;4(31):8–10. (In Russ.)]
20. Schlievert PM, Strandberg KL, Lin YC, Peterson ML, Leung DY. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant

and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and its relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):39–49. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.039

21. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680

22. Edslev SM, Olesen CM, Nørreslet LB, Ingham AC, Iversen S, Lilje B, et al. Staphylococcal Communities on Skin Are Associated with Atopic Dermatitis and Disease Severity. *Microorganisms.* 2021;9(2):432. doi: 10.3390/microorganisms9020432

23. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, et al. Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms.* 2021;9(3):543. doi: 10.3390/microorganisms9030543

24. Chen H, Zhang J, He Y, Lv Z, Liang Z, Chen J, et al. Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* in Inflammatory Diseases. *Toxins (Basel).* 2022;14(7):464. doi: 10.3390/toxins14070464

25. Namazi MR. Paradoxical exacerbation of psoriasis in AIDS: Proposed explanations including the potential roles of substance P and gram-negative bacteria. *Autoimmunity.* 2004;37(1):67–71. doi: 10.1080/08916930310001637986

26. Ruiz-González V, Cancino-Diaz JC, Rodríguez-Martínez S, Cancino-Diaz ME. Keratinocytes treated with peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* produce vascular endothelial growth factor, and its expression is amplified by the subsequent production of interleukin-13. *Int J Dermatol.* 2009;48(8):846–854. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03924.x

27. Fouad N, Mostafa F, Soltan M, Zaki A, Hassan RA. Skin colonization of *Staphylococcus aureus* harboring superantigen toxin genes and its correlation with serum IL-22 level in psoriasis patients. *Egypt J Immunol.* 2022;29(4):94–105

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Поисково-аналитическая работа, обоснование рукописи, дизайн, написание статьи, набор пациентов для участия в исследовании, проведение лабораторного этапа исследования, направление рукописи на публикацию — М.Ю. Николаева; обоснование рукописи, анализ литературных данных, написание статьи, одобрение рукописи и направление рукописи на публикацию — К.Н. Монахов; анализ литературных данных, написание и одобрение рукописи — Е.В. Соколовский.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Search and analytical work, justification of the manuscript, design, writing of the article, recruitment of patients, conducting the laboratory stage of the study, sending the manuscript for publication — Marina Yu. Nikolaeva; justification of the manuscript, analysis of literature, writing of the article, approval of the manuscript and sending the manuscript for publication — Konstantin N. Monakhov; analysis of literature, writing and approval of the manuscript — Evgeny V. Sokolovskiy.

Информация об авторах

***Николаева Марина Юрьевна** — ассистент; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>; eLibrary SPIN: 8072-7935; e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Монахов Константин Николаевич — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Information about the authors

***Marina Yu. Nikolaeva** — MD; address: 6–8 Lev Tolstoy street, 197022 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8677-4167>; eLibrary SPIN: 8072-7935; e-mail: lavrukhina.mary@yandex.ru

Konstantin N. Monakhov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8211-1665>; eLibrary SPIN: 1837-2098; e-mail: knmonakhov@mail.ru

Evgeny V. Sokolovskiy — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>; eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 03.09.2023
 Принята к публикации: 13.07.2024
 Опубликовано онлайн: 22.07.2024

Submitted: 03.09.2023
 Accepted: 13.07.2024
 Published online: 22.07.2024