

Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите

А. В. Кудрявцева

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Атопический дерматит (также известный как детская экзема, атопическая экзема) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся интенсивным зудом и непрерывно рецидивирующими экзематозными поражениями. Несмотря на то что заболевание чаще всего начинается в раннем детстве, оно также достаточно широко распространено и среди взрослых. Нередко болезнь сопровождается достаточно тяжелым психоэмоциональным напряжением как у пациентов, так и у членов их семей, увеличивает риск развития сезонного аллергического ринита и астмы. В основе патогенеза атопического дерматита лежит дисбаланс в пролиферации Т-лимфоцитов в сторону пролиферации Т-хелперов 2-го типа с высоким IgE ответом на проникающие в глубокие слои кожи аллергены. Значительную роль отводят колонизации пораженной кожи золотистым стафилококком. В настоящее время о заболевании говорят как о неизлечимом недуге, в котором несостоятельный эпидермальный барьер рассматривают ведущей причиной дебюта заболевания. Предупреждение нарушений со стороны кожного барьера, лечение обострений иммуноопосредованного воспаления кожи кортикостероидами наряду с ингибиторами кальциневрина на второй линии терапии, контроль за инфицированием кожи стафилококком сохраняют свою актуальность.

Ключевые слова: **атопический дерматит, кожный барьер, стафилококк, гормоны, наружное лечение.**

Контактная информация: kudassia@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (4): 82—89.

Breach of skin barrier as a leading factor in the formation of local inflammatory process in atopic dermatitis.

A. V. Kudryavtseva

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

Atopic dermatitis (also known as infantile eczema, atopic eczema) is a chronic inflammatory skin disease, accompanied by intense itching and continuously relapsing eczematous lesions. Despite the fact that the disease most often begins in early childhood, it is also quite widespread among adults. The disease is often accompanied by a fairly severe psychoemotional stress in both patients and their families, increases the risk of seasonal allergic rhinitis and asthma. Pathogenesis of atopic dermatitis is based on an imbalance in the proliferation of T lymphocytes towards the proliferation of Type 2 T helper cells with a high IgE response to allergens penetrating into the deep layers of the skin. A significant role is attributed to the colonization of the affected skin with *Staphylococcus aureus*. At present time, the disease is deemed to be an incurable condition, in which the failure of the epidermal barrier is considered to be the leading cause of onset of the disease. Prevention of breaches of the skin barrier, treatment of exacerbations of immuno-mediated inflammation of the skin with corticosteroids along with calcineurin inhibitors in the second line of therapy, as well as control of *Staphylococcus* skin infections retain their relevance.

Key words: **atopic dermatitis, skin barrier, staphylococcus, hormones, topical treatment.**

■ Атопический дерматит (АтД) — заболевание, которое в настоящее время достаточно хорошо расшифровано. Сегодня мы имеем полное представление о состоянии кожного барьера, формирующемся иммунном воспалении в глубоких слоях кожи, широко обсуждаем особенности колонизации кожи патогенной и условно-патогенной флорой. Ученые расшифровали практически все иммунные процессы, происходящие в коже, сопровождающиеся типичными для этого заболевания клиническими проявлениями — сухостью кожных покровов, гиперемией, зудом, экссудацией, лихенизацией.

Обнаруживаемые при АтД несостоятельные кожный и кишечные барьеры, развитие в дебюте болезни пищевой аллергии, инфицирование различных биотопов организма золотистым стафилококком (ЗС); необходимость проведения дифференциальной диагностики с различными состояниями со сходной клинической картиной диктуют необходимость привлечения к лечению больных АтД различных специалистов: дерматологов, аллергологов, педиатров, гастроэнтерологов и диетологов.

В настоящее время среди основных факторов, влияющих на развитие симптомов АтД, поддержание местного воспалительного процесса и прогрессирование заболевания, рассматривают несостоятельный кожный барьер и инфицирование вследствие этого пораженной кожи ЗС.

Роль кожного барьера при АтД велика. В последние годы представление о нем радикально изменилось. Мнение, что кожный барьер представляет собой простую мантию, отделяющую внутреннюю среду организма от окружающей среды, в настоящее время пересмотрено [1]. До 1960-х годов считалось, что барьер кожи в верхней его части содержит гранулированный слой, а не образован роговым слоем. Научные исследования Е. Cristopher и А. Kligman впервые раскрыли информацию о структуре рогового слоя и о его способности сопротивляться внешним воздействиям [2]. Исследования I. Blank и R. Scheuplein показали особенности его проницаемости, описав толщину слоя и дав химические характеристики молекулам, инфильтрирующим барьер кожи [3, 4]. В дополнение к этому J. Sato и соавт. (2002) сообщили о необходимом уровне влажности [5]. Открытие G. Odland органелл, пластинчатых тел, в состав которых входят церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты, названные в его честь, позволило понять, как устроена липидная мантия [6]. Органеллы играют важную роль в формировании липидного комплекса, участвующего в устойчивости рогового слоя. В 1975 г. А. Michaels и соавт. предложили схематическую модель, объясняющую особенности проницаемости этого слоя, назвав его "brick & mortar" и представив корнеоциты кирпичиками, а эпидермальные липиды — их скрепляющим раствором [7]. Эта модель была поддержана учеными

М. Jonhson и соавт. в 1997 г. [8]. Сегодня она считается наиболее подходящей для понимания расположения клеток с особой структурой проницаемости кожи, залитой «цементом», который, закрепляя клетки между собой, затрудняет проникновение в глубокие ее слои различных веществ, бактерий и вирусов (рис. 1).

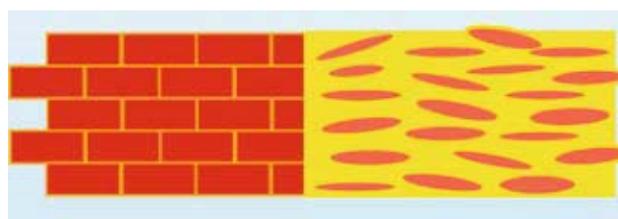
Роговой слой является метаболически активным. Он находится в тесной связи с подстилающими его слоями эпидермиса.

В настоящее время определены причины нарушения кожного барьера при АтД. Среди них основное влияние в последнее время, наряду с сухостью кожных покровов, повышенной трансэпидермальной потерей воды, высокой чувствительностью рецепторов кожи, нарушением потоотделения, отводят выявленной мутации гена, кодирующего белок филаггрин.

Изменения экспрессии филаггрина обнаружены при заболеваниях с нарушением кератинизации, одним из которых и является АтД. Филаггрин — ключевой белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса, когда профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кД) протеолитически разрезается на молекулы филаггрина массой около 37 кД, состоящие из 324 аминокислот. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом, что приводит к «сжатию» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой слой является барьером, который предотвращает не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов.

Ген, кодирующий филаггрин, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса. Последний является группой структурно и эволюционно связанных генов, при тесном сотрудничестве которых протекает сложный механизм дифференцировки эпидермиса, при нарушении которого возникает АтД [9].

Вследствие несостоятельности кожного барьера — сухости кожных покровов, отсутствия натуральной



Корнеоциты "brick" и эпидермальные липиды "mortar"

Рис. 1. Кожный барьер "brick & mortar" [7]

защитной гидролипидной пленки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем, становится возможным проникновение аллергенов в кожу. Аллергены могут проникать также через желудочно-кишечный тракт. Поглощение их дендритными клетками слизистой оболочки пищеварительного тракта с последующим «запуском» сенсибилизации организма возможно у детей первых лет жизни, дошкольного и младшего школьного возраста. Известно, что развитие пищевой аллергии у детей раннего возраста, сопровождающейся поражением желудочно-кишечного тракта, лишь в 30—40% случаев является значимым фактором, ведущим к появлению клинических симптомов АтД. Однако участие ее в обострении заболевания для детей старше 5 лет нехарактерно. Это надо учитывать при составлении пищевых рационов у данной группы больных, так как назначение необоснованных ограничительных режимов приводит к значительному снижению качества жизни у детей с АтД.

Проникновение аллергенов через барьеры кожи, захват их антигенпредставляющими клетками, клетками Лангерганса приводит к развитию иммуноопосредованного воспаления с участием многих иммунокомпетентных клеток.

Воспаление кожи при АтД является следствием активации Т-лимфоцитов в дерме, оно сопровождается повышением активности кератиноцитов и эндотелиальных клеток и приводит к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, способных рекрутировать в кожу воспалительные клетки и хемокины. Важную роль в поддержании аллергического воспаления в коже отводят также отсутствию регулирующей роли $\text{INF-}\gamma$ эффекта апоптоза кератиноцитов, приводящего к экзематизации кожных покровов.

Пролиферация и высокая активность Т-клеток у этих пациентов увеличивает число расположенных в коже активных лимфоцит-ассоциированных антиген (CLA)-продуцирующих Т-клеток и число сывороточных L-селектинов. Выраженность активности Т-лимфоцитов коррелирует с тяжестью течения АтД. При гистологическом исследовании клеточного инфильтрата в основном обнаруживаются CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты с CD4/CD8 сходным соотношением в коже и в периферической крови с доминированием CD4+ лимфоцитов. Причем количество CD8+ Т-супрессоров при этом заболевании снижается [10]. Выраженность дисбаланса между CD4+ и CD8+ лимфоцитами коррелирует с тяжестью течения АтД, которое напрямую связывают с пролиферацией CD4+ клеток.

В активации Т-лимфоцитов могут участвовать различные аллергены: пищевые, аэроаллергены, суперантигены и аутоаллергены. Аллергенспецифический Т-клеточный ответ может быть получен и при воздействии на Т-лимфоциты бактериями. В эксперименте было показано, в частности, что ответ Т-лимфоцитов

на бактериальную стимуляцию связан не только с CD4+ Т-лимфоцитами, но и с CD8+ Т-лимфоцитами и даже с CD4-CD8- Т-клетками, которые также могут отвечать на воздействие суперантигенов [11].

В настоящее время ЗС отводят значительную роль в развитии АтД. Несостоятельность многих защитных механизмов со стороны барьера кожи не позволяет организму препятствовать колонизации грамположительной бактерии на ее поверхности. Значительное перераспределение соотношений числа и разнообразия бактерий нормофлоры, формирующих микробиоту кожи, и ЗС с преобладанием последнего ведет к поддержанию иммунного воспаления, снижению чувствительности клеток иммунной системы к воздействию гормонов с развитием стероидрезистентности [12].

Механизмы, защищающие внутренние среды организма от вторжения бактерий, хорошо изучены. Это и антибактериальные пептиды, выбрасываемые кератиноцитами в ответ на бактериальную стимуляцию, и поддержание определенного уровня pH кожи, и создание липидной пленки на ее поверхности.

К факторам, способствующим повышению колонизации микроорганизмами кожи больных с этим заболеванием, относят снижение барьерной функции кожи, связанное с нарушением сальной и потовой секреции, снижение уровня секреторного иммуноглобулина (Ig)A на поверхности кожи, влияние провоспалительных цитокинов, действующих как адгезины для стафилококков. Установлена важная роль в повышении связывания стафилококков с кожей провоспалительных цитокинов, интерлейкинов-4 и -13, защелачивания кожи. Дефект, связанный с дефицитом β -дефензина, кателицидина, может объяснить не только высокую колонизацию кожи ЗС, но и отсутствие защиты против вирусной и грибковой инфекции. В настоящее время проводится научная работа для создания наружных препаратов, содержащих β -дефензин 2. Их использование в дальнейшем позволит контролировать колонизацию ЗС без риска появления у него антибиотикорезистентных свойств [13].

В настоящее время известно, что при АтД опасность негативного влияния на течение этого заболевания исходит не от непосредственной колонизации штаммами ЗС пораженной кожи, а от токсинов, которые стафилококк продуцирует. Известно, что стафилококки выделяют 18 иммунологически различных типов энтеротоксинов [14]. По данным литературы, основную роль при АтД отводят стафилококковым энтеротоксинам А, В и ТСТШ-1 (токсин синдрома токсического шока 1). Тяжесть течения АтД ассоциировали со способностью стафилококка продуцировать ТСТШ-1 и СЭВ (стафилококковый энтеротоксин В) [15]. Известно, что суперантигены могут индуцировать кортикостероидрезистентность, снижающую эффективность проводимой наружной терапии. Так, ЗС,

изолированный от больных со стероидрезистентным АтД, отличался повышенной продукцией энтеротоксинов в сравнении со стафилококком, выделенным у пациентов контрольной группы [16]. Показано, что стафилококковый токсин — α -токсин — может играть роль в инфицировании организма вирусом простого герпеса с развитием грозного осложнения — экземы Капоши [17].

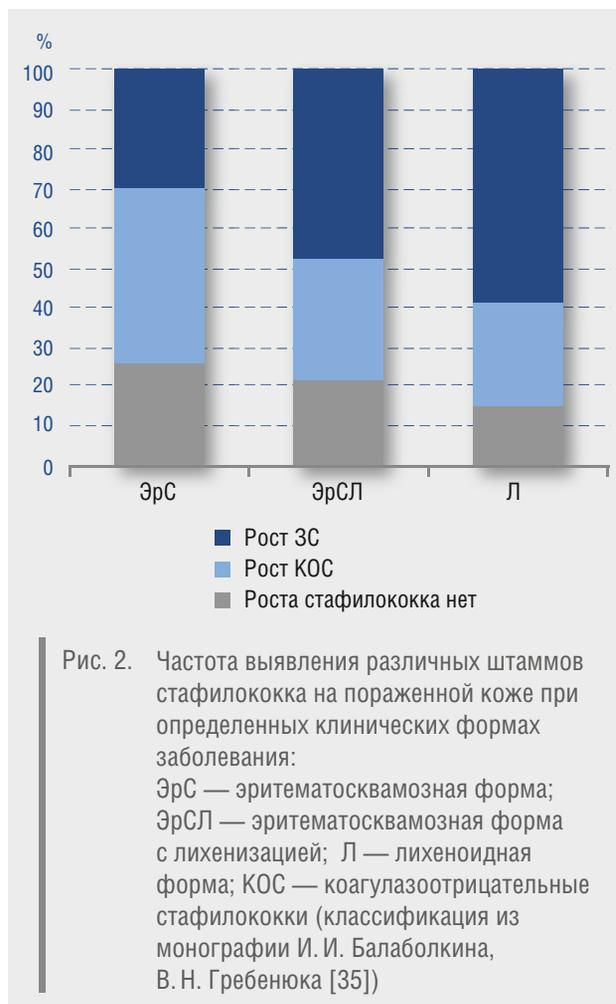
Большое число исследований последних лет доказало способность бактериальных суперантигенов вызывать обострение АтД и поддерживать аллергическое воспаление [17]. Найдены специфические IgE антитела к бактериальным энтеротоксинам, обладающие свойствами суперантигенов и способные стимулировать пролиферацию Т-клеток и макрофагов, являясь по своей природе протеинами с молекулярной массой 24—30 кД, достаточной, чтобы выступать в качестве аллергенов [15]. К энтеротоксинам, способным индуцировать продукцию специфических к ним IgE, относятся энтеротоксины А, В и С, эксфолиативный токсин и ТСТШ-1.

Исследования последних лет доказывают участие в подавлении роста ЗС коагулазонегативных штаммов бактерии. Так, было, например, обнаружено, что коагулазонегативные штаммы стафилококка, включая эпидермальный стафилококк и стафилококк хоминис, выделяют ранее не известный ученым антимикробный пептид (AMPs). Этот белок обладает способностью селективно и направленно убивать ЗС. Исследования механизмов антимикробной защиты коагулазонегативными стафилококками провели на моделях мышей и доказали, что выделенные у людей с кожи штаммы микроорганизмов способны подавлять на коже мышей рост условно-патогенной флоры. При этом повторное нанесение этих же бактерий на пораженную кожу больных АтД приводило к эрадикации с ее поверхности ЗС. Этот факт был положен в основу создания нового наружного препарата, в состав которого вошли полезные бактерии, обладающие способностью выделять этот антимикробный пептид [18].

В наших исследованиях также показан высокий уровень колонизации ЗС поверхности пораженной кожи, особенно у детей с тяжелым течением АтД и при экссудативных процессах, выявлено увеличение частоты обнаружения у него токсинпродуцирующих свойств при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и вытеснение при хроническом течении болезни ЗС эпидермального стафилококка и других коагулазонегативных штаммов (рис. 2) [19—22].

Лечение АтД направлено на купирование иммуноопосредованного воспаления кожи, восстановление несостоятельного кожного барьера и контроль колонизации пораженных кожных покровов ЗС.

В первую очередь задача терапии этого заболевания заключается в купировании аллергическо-



го воспаления кожи применением гормональных наружных средств. Крайне редко восстановление несостоятельного кожного барьера путем нанесения на кожу средств лечебной косметики и/или подавление роста ЗС на поверхности кожи назначением наружных антисептиков или антибиотиков приводит к хорошим результатам. Клинические руководства рекомендуют начинать лечение с использования наружных препаратов, содержащих глюкокортикостероиды. При этом на первом этапе диагностики и лечения больных с поражением кожи при наличии пищевой аллергии в случаях хорошего ответа на наружную гормональную терапию не предполагается проведение каких-либо дополнительных обследований после уточнения анамнеза болезни и исключения наличия у больного острых аллергических реакций к пищевым аллергенам [23, 24] (см. схему). Это очень важный момент в лечении АтД, так как отвлечение специалиста на поиск причин обострения заболевания без контроля наружной терапией местного воспаления — ожидание улучшения состояния больного в течение дли-



тельного времени (более 4 нед.) после назначения ему элиминационных пищевых режимов, проведение монотерапии бактериофагами для эрадикации ЗС из кишечника — приводит к прогрессированию поражения кожи. Отсутствие направленного противовоспалительного наружного лечения способствует также массивной колонизации пораженной кожи ЗС, что грозит больному осложненным течением АтД вплоть до развития тяжелых пиодермий.

Золотой стандарт лечения АтД — использование наружных глюкокортикостероидных препаратов, уменьшающих воспаление и облегчающих симптомы заболевания. В медицине глюкокортикостероиды используют более 50 лет. За это время накоплен достаточный опыт их применения. Первые кортикостероидные препараты изменились, увеличилась их липофильность (путем этерификации при С-17 и/или С-21), что способствовало улучшению проникновения через кожу, увеличилось сродство связывания с глюкокортикоидными рецепторами (метилирование и/или галогенирование при С-6 и С-9).

Сегодня на фармацевтическом рынке имеется большой выбор гормональных наружных средств, различающихся по выраженности противовоспалительного действия. Сильные глюкокортикостероидные препараты, галогенированные кортикостероиды,

имея более выраженный противовоспалительный эффект, при длительном применении способны снижать уровень кортизола в плазме крови, отрицательно влияя на нормальный циркадный ритм высвобождения кортизола. В связи с чем они ограничены в применении у детей. Попытка исключить негативное влияние сильных препаратов назначением больным с АтД наружных гормональных препаратов с низкой биологической активностью нередко приводит к плохому контролю симптомов заболевания и снижению качества жизни ребенка.

Современные негалогенированные кортикостероиды оказывают незначительное влияние на уровень эндогенного кортизола и сохраняют циркадный ритм секреции кортизола. Применение препаратов четвертого поколения с высокой степенью безопасности, таких как метилпреднизолон ацепонат (адвантан), позволяет контролировать течение АтД не только у детей старшего возраста, но и у больных раннего возраста, имеющих высокий риск появления системных побочных эффектов при наружном гормональном лечении из-за более высокой общей площади поверхности, отнесенной к массе тела.

Как и другие кортикостероиды четвертого поколения, адвантан (метилпреднизолон ацепонат) быстро абсорбируется в кожу из-за своей повышенной липофильности. Он метаболизируется в очаге воспаления с помощью воспалительных эстераз до активного метаболита метилпреднизолон пропионата. Последний активно связывается с глюкокортикоидным рецептором и подвергается в дальнейшем быстрой деактивации, исключающей попадание активного метаболита в системное кровообращение. Адвантан классифицируется как сильный кортикостероид [25]. В настоящее время накоплен большой опыт, свидетельствующий о высокой безопасности его применения в детской практике с 4-месячного возраста [25—28]. Получены данные о преимущественном эффекте адвантана при сравнении его с ингибиторами кальциневрина, к терапии которыми прибегают в случаях среднетяжелого и тяжелого течения АтД на втором этапе лечения этого заболевания [29]. Наличие лекарственной формы препарата в виде эмульсии позволяет использовать его на коже лица и в кожных складках у детей [30].

Выбор определенной лекарственной формы наружного гормонального препарата должен быть адаптирован к клиническому варианту течения АтД и возрасту пациента. Лекарственные формы с высоким содержанием воды, изопропанола, глицерина — кремы, эмульсии — используют при остро протекающем воспалительном процессе; формы с низким содержанием воды и безводные формы, содержащие вазелин, жидкий парафин, пальмитаты, — мази, жирные мази — при хроническом воспалении, сопровождающемся развитием инфильтрированных,

лихеноидных поражений. Мази имеют окклюзионные свойства, они улучшают проникновение действующего вещества в глубокие слои кожи и гидратируют роговой слой.

Влияние на колонизацию ЗС пораженных кожных покровов при АД занимает одну из ведущих позиций в терапии этого заболевания. До начала противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами рекомендуют наносить различные антисептические средства, чаще всего используют 1% водный раствор метиленового синего. Необходимость постоянного длительного применения комбинированных препаратов, в состав которых, наряду с гормонами, входят антибактериальные средства, оспаривается из-за опасности появления метициллинрезистентных штаммов стафилококка. Интересно наблюдение снижения колонизации пораженной кожи ЗС после использования некоторых наружных глюкокортикостероидных средств. Влияние противовоспалительного наружного лечения на инфицирование кожи стафилококком позволяет предположить факт восстановления во время лечения нормальных конкурентных взаимоотношений между условно-патогенной флорой и нормофлорой микробиоты кожи на фоне нормализующегося кожного барьера [31]. Рекомендации по использованию при АД резервного антибиотика мупироцина через нанесение его на слизистую носа для предотвращения повторной колонизации ЗС поверхности кожи вряд ли будут поддержаны большинством врачей, принимающих участие в лечении больных с этим заболеванием [32]. Для предупреждения инфицирования эскориаций и поддержания барьерных свойств кожи обсуждается целесообразность использования наружных средств, в состав которых входят антисептики, такие как, например, Бепантен плюс.

Использование увлажняющих кремов позволяет поддерживать достигнутую ремиссию заболевания и даже контролировать легкое течение АД без назначения высокоактивных противовоспалительных наружных препаратов. Современные увлажняющие средства используют для борьбы с ксерозом и трансэпидермальной потерей воды, они содержат различное количество смягчающих, окклюзионных и/или увлажняющих ингредиентов. Такие смягчающие средства, как гликоль и глицерилстеарат, смазывают и смягчают кожу, окклюзионные агенты — вазелин, диметикон, а увлажнители — глицерин, молочная кислота и мочевины привлекают и удерживают воду [33].

Создание хорошо функционирующего эпидермального барьера играет важную роль в предупреждении прогрессирования болезни. Большинство исследований показано, что увлажняющие кремы безопасны для детей. Они указаны во всех мировых клинических рекомендациях на первом этапе лечения и для поддержания нормального состояния кожных покровов пациентов с этим заболеванием после проведенного наружного лечения [32—34].

Таким образом, эффективное использование наружных препаратов, обладающих выраженным противовоспалительным свойством, создание и использование уже имеющихся на рынке новых наружных средств (Staphitekt SA.100), способных контролировать колонизацию ЗС, восстановление кожного барьера при помощи средств наружной косметики позволяют предотвратить прогрессирование болезни и ограничить использование при неконтролируемом течении АД системного лечения иммуносупрессивными препаратами и биологической терапии, активно внедряющейся в последнее время при лечении среднетяжелых и тяжелых форм этого заболевания. ■

Литература

1. Flavia Alvim, Valeria Aoki. Skin barrier in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2010; 85 (2): 184—194.
2. Cristopher E., Kligman A.M. Visualization of the cell layers of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1964; 42: 406—407.
3. Blank I. H., Cutaneous barriers. *J Invest Dermatol*. 1965; 45: 249—256.
4. Scheuplein R. J., Blank I. H. Permeability of he skin. *Physiol Rev* 1971; 51: 702—747.
5. Sato J., Denda M., Chang S., Elias P. M., Feingold K. R. Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 900—904.
6. Odland G., Reed T. Epidermis. In: Zelickson A., ed. *Ultrastructure of normal and abnormal skin*. Philadelphia: Lea & Fabiger; 1967: 54—75.
7. Michaels A. S., Chandrasekaran S. K., Shaw J. E. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *Am Inst Chem Eng J* 1975; 21: 985—996.
8. Johnson M. E., Blankschtein D., Langer R. Evaluation of solute permeation through the stratum corneum: lateral bilayer diffusion as the primary transport mechanism. *J Pharm Sci* 1997; 86: 1162—1172.
9. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12; 387 (10023): 1109—1122.
10. Kurchenko A. I. Sravnitel'naya harakteristika immunogistohimicheskoj kartiny ochagov porazhenij kozhi u bol'nyh s IgE-zavisimoj i IgE-nezavisimoj formami atopicheskogo dermatita. *Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2006; 1 (51): 114—117. [Kurchenko A. I. Сравнительная характеристика иммуногистохимической картины очагов поражений кожи у больных с IgE-зависимой и IgE-независимой формами atopического дерматита. *Украинский медицинский журнал* 2006; 1 (51): 114—117.]
11. Cho S. H., Strickland I., Tomkinson A. et. al. Preferential bin ding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2 mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 658—663.

12. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017 Feb 22; 10: 51—56.
13. Wang B., McHugh B.J., Qureshi A., Campopiano D.J., Clarke D.J., Fitzgerald J.R., Dorin J.R., Weller R., Davidson D.J. IL-1 β -Induced Protection of Keratinocytes against *Staphylococcus aureus*-Secreted Proteases Is Mediated by Human β -Defensin 2. *J Invest Dermatol* 2017 Jan; 137 (1): 95—105.
14. Dinges M.M., Orwin P.M., Schlievert P.M. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol Rev* 2000; 13 (1): 16—34.
15. Breuer K., Wittmann M., Bosche B. et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55: 551—555.
16. Schlievert P.M., Case L.C., Strandberg K.L. et al. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin. Infect. Dis* 2008; 46: 1562—1567.
17. Ong P.Y., Leung D.Y. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016 Dec; 51 (3): 329—337.
18. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A., Two A.M., Yun T., Shafiq F. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017 Feb 22; 9 (378). pii: eaah4680. doi:10.1126/scitranslmed.aah4680.
19. Kudryavceva A.V., Savvina YU. A., Morozova O.A. Vydelenie razlichnykh vidov stafilocokka s porazhennoj kozhi u detej i podrostkov s atopicheskim dermatitom. *Ross allergol zhurn* 2015; (3): 41—46. [Кудрявцева А. В., Саввина Ю. А., Морозова О. А. Выделение различных видов стафилококка с пораженной кожи у детей и подростков с atopическим дерматитом. *Росс аллергол журн* 2015; (3): 41—46.]
20. Kudryavceva A.V., Katosova L.K., Balabolkin I.P., Aseeva V.G. Rol' zolotistogo stafilocokka pri atopicheskom dermatite u detej. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2003; 82 (6): 32—36. [Кудрявцева А. В., Катосова Л. К., Балаболкин И. П., Асеева В. Г. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского* 2003; 82 (6): 32—36.]
21. Kudryavceva A.V., Fluer F.S., Balabolkin I.I., Prohorov V. YA., Katosova L.K., Lazareva A.V., Ponomarenko O.A. Zavisimost' tyazhesti techeniya atopicheskogo dermatita u detej ot toksinproducirovuyushchih svojstv shtammov zolotistogo stafilocokka. *Ross pediater zhurn* 2009; 3: 31—35. [Кудрявцева А. В., Флюер Ф. С., Балаболкин И. И., Прохоров В. Я., Катосова Л. К., Лазарева А. В., Пономаренко О. А. Зависимость тяжести течения atopического дерматита у детей от токсинпродуцирующих свойств штаммов золотистого стафилококка. *Росс педиатр журн* 2009; (3): 31—35.]
22. Kudryavtseva A., Savvina J., Nescorodova K., Morozova O. Staphylococci and acute / chronic form of atopic dermatitis in children. *Allergy* 2016; 71 (102): 118.
23. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F. et al. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Dec; 126 (6): 1105—1118.
24. Ebisawa M. Menegement of food allergy in Japan, 2008. *Allergology International* 2009; 58: 475—483.
25. Blume-Peytavi U., Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 May; 25 (5): 508—515.
26. Torrelo A. Methylprednisolone aceponate for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2017 Mar 4. doi: 10.1111/ijd.13485.
27. Korotkij N.G., Taganov A.V., Tihomirov A.A. Rezul'taty mnogocentrovogo nesravnitel'nogo issledovaniya ehffektivnosti chetyrekh lekarstvennykh form advantana u detej s atopicheskim dermatitom. *Vestn dermatol i venerol* 2002; 1: 43—46. [Короткий Н. Г., Таганов А. В., Тихомиров А. А. Результаты многоцентрового несравнительного исследования эффективности четырех лекарственных форм адвантана у детей с atopическим дерматитом. *Вестн дерматол и венерол* 2002; (1): 43—46.]
28. Lyan N.A., Smolkin YU. S. Metilprednizolona aceponat (Advantan) — ser'eznyj shag k progressu v lechenii atopicheskogo dermatita u detej. *Allergologiya, immunologiya v pediatrii* 2007; 2 (11): 17—21. [Лян Н. А., Смолкин Ю. С. Метилпреднизолон ацепонат (Адвантан) — серьезный шаг к прогрессу в лечении atopического дерматита у детей. *Аллергология, иммунология в педиатрии* 2007; 2 (11): 17—21.]
29. Bieber T., Vick K., Fölster-Holst R., Belloni-Fortina A., Städtler G., Worm M., Arcangeli F. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007 Feb; 62 (2): 184—189.
30. Hamaganova I.V. Advantan v lechenii kon taktnyh allergicheskikh dermatitov, obuslovlennykh primeneniem dekorativnoj kosmetiki. *Vestn dermatol venerol* 2000; 5: 58—59. [Хамаганова И. В. Адвантан в лечении контактных аллергических дерматитов, обусловленных применением декоративной косметики. *Вестн дерматол венерол* 2000; (5): 58—59.]
31. Lin Y.T., Wang C.T., Chiang B.L. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007 Dec; 33 (3): 167—77.
32. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. Elena Galli, Iria Neri, Giampaolo Ricci et al. *Ital J Pediatr*. 2016;42:26p
33. Sajić D., Asiniwasis R., Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Therapy Lett* 2012; 17 (7): 6—9.
34. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K., Bergman J.N., et al. *J Am Acad Dermatol* 2014 Jul; 71 (1):116—132.
35. Balabolkin I.I., Grebenyuk V.N. Atopicheskij dermatit u detej. M.: Medicina, 1999, 238. [Балаболкин И. И., Гребенюк В. Н. Atopический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999, 238.]

об авторе: 

А. В. Кудрявцева — д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье