

Л.Д. Калюжная, А.В. Петренко

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Обоснование антибактериальной терапии атопического дерматита

Кожа является самым большим органом организма человека, она колонизирована миллионами микроорганизмов, большинство из которых безвредны и даже полезны для их хозяина. Врожденный и приобретенный иммунитет кожи может приспосабливаться к микробиоте кожи, но и микробиота влияет на иммунную систему. Микробиота кожи состоит из двух групп: с одной стороны, это стойкий состав микроорганизмов, а с другой — представители окружающей среды, пребывающие на коже определенный отрезок времени вплоть до исчезновения. С бактериологической точки зрения кожа рассматривается как культуральная среда. Состав микробиоты кожи зависит от наследственности, диеты, стиля жизни, региона проживания. Кроме того, определенное значение, не всегда позитивное, имеет противовоспалительная топическая терапия атопического дерматита и псориаза. Частое мытье рук приводит к нарушению барьерной функции кожи, вследствие чего возникает воспаление и изменяется микробиом кожи рук. Разнообразие микробиоты кожи в очагах поражения при атопическом дерматите также значительно снижено в сравнении со здоровыми лицами. Нарушение регуляции иммунного ответа кожи является очевидным при некоторых заболеваниях кожи, например, при псориазе, атопическом дерматите. В случаях наличия сопутствующей инфекции или при хроническом течении может быть использован антимикробный подход к терапии. Эффективность лечения коррелирует со снижением относительного количества *S. aureus*. Из клинического опыта известно, что обострение атопического дерматита, в большой степени связанное с перестройкой микробиоты, требует периодического включения в алгоритм лечения антимикробных средств. Под нашим наблюдением находились 18 больных атопическим дерматитом в возрасте старше 18 лет. Пациентам установлен диагноз «атопический дерматит, осложненный поверхностной стрептодермией». Проведено лечение препаратом «Бетадерм®» на протяжении 7–10 дней, которое имело очевидный терапевтический эффект. Терапия была проведена в соответствии с последним европейским протоколом лечения атопического дерматита.

Ключевые слова

Микробиом кожи, атопический дерматит, антибактериальная терапия.

Термин «микробиом человека» первым ввел в научный оборот нобелевский лауреат Joshua Lederberg в 2000 г. для обозначения коллективного генома местных микроорганизмов (микрофлора), колонизирующих на теле человека. Кожа человека представляет собой сложный барьерный орган, осуществляющий взаимоотношения между микробным комплексом и организмом хозяина путем реализации сигналов врожденного и приобретенного иммунитета. При этом происходят достаточно незаметные изменения состава микробиоты, который свойственен здоровой коже [2, 3, 6]. Самые разнообразные эндогенные и экзогенные факторы влияют на баланс этой системы. Такие специфические факторы «хозяина», как возраст, место проживания, пол, определяют варибельность

состава микробной флоры кожи. Несовершенные компенсаторные механизмы могут стать причиной воспалительных изменений, таких как аллергические заболевания, инфекции, аутоиммунные заболевания. Установлено наличие в организме человека около 200 патогенных микроорганизмов, а остальные представлены комменсалами и факультативными патогенами. Таким образом, микробиом кожи является геномом микроорганизмов, присутствующих на коже и влияющих на поддержание здоровья [7, 14].

Кожа плода колонизирована микроорганизмами матери. При вагинальных родах кожа новорожденного покрыта вагинальной флорой, а при кесаревом сечении — микрофлорой кожи живота матери. Процесс колонизации кожи в течение раннего неонатального периода заключа-

ється в формуванні імунної толерантності к комменсальним мікроорганізмам. Этот процесс обсеменения комменсалами продолжается и на протяжении лактации. Одновременно на коже, особенно на перигенитальном и периоральном участках, постепенно происходит колонизация микроорганизмов из окружающей среды. На протяжении пубертатного периода изменения продукции кожного сала одновременно влияют на содержание липофильных бактерий на коже. У взрослого человека устанавливается достаточно стойкое соотношение этих микроорганизмов.

Физиологические и анатомические различия между мужским и женским организмом, а именно химизм пота и кожного сала, особенности продукции гормонов определяют состав микробиоты кожи. Следует учитывать и факторы окружающей среды, такие как место проживания, выбор одежды и применение антибиотиков, что также влияет на микробный состав поверхности кожи. Косметика, моющие средства, продукты гигиены и увлажнители, несомненно, определяют состав микрофлоры кожи. Показано, что высокая температура окружающей среды и повышенная влажность приводят к увеличению количества микроорганизмов на спине, в подмышечных складках, на стопах [10, 11, 15].

Микробиота кожи представлена двумя группами микроорганизмов: с одной стороны, это облигатная микрофлора, а с другой — представители окружающей среды, пребывающие на коже определенный отрезок времени вплоть до исчезновения. Итак, это основные типы микроорганизмов: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroides*. Наиболее распространенные роды микроорганизмов следующие: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus*. В некоторых случаях ученые стали идентифицировать на поверхности кожи такие микроорганизмы, как *Malassezia*, — полиморфные дрожжи, иногда классифицируемые как грибы. Так, на волосистой части головы обнаруживают 80% грибов кожи. Наличие *Demodex*, паразитарных антропоидов определяют на нормальной коже, хотя их роль как комменсальных микроорганизмов незначительна. С бактериологической точки зрения кожа рассматривается как культуральная среда. Состав микробиоты кожи зависит от генетики, диеты, стиля жизни, региона проживания. Поэтому можно утверждать, что кожа каждого человека уникальна и, кроме того, имеет отличительные особенности на разных участках тела. Сальные фолликулы являются анаэробными с выраженным липидным преобладанием, что создает благоприятные условия для адаптации *Propionibacterium*, а в подмышечных впадинах

размножаются *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*. Кроме индивидуальных анатомических особенностей, состав микробиоты кожи варьирует в зависимости от пола, возраста, сезона, этнической принадлежности, реагирует на стресс, включая физиологические особенности и психологическую напряженность, а также на метаболические изменения. Однако на микробиом влияют не только внешние факторы. Это может быть pH и температура различных участков кожи. Определенное влияние, не всегда позитивное, также оказывает противовоспалительная топическая терапия атопического дерматита и псориаза. Частое мытье рук приводит к нарушению барьерной функции кожи, что может стать причиной воспаления и изменений микробиома кожи рук. Безусловно, определенное значение имеет антибиотикотерапия при бактериальных инфекциях, вследствие которой может развиваться антибиотикорезистентность.

Кожа является не только физическим, но и иммунологическим барьером. Иммунологическая реакция кожи проявляет себя в случаях повреждения или инфицирования и, соответственно, также влияет на колонизацию кожи. Кератиноциты реагируют на изменение микробиоты кожи через такие PRP (pattern recognition receptors), как TLRs (toll-like receptors), рецепторы маннозы и NOD-like рецепторы. Эти рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные образцы, включая флагеллин и нуклеиновые кислоты, а также липополисахариды грамотрицательных бактерий, маннан и зимосин стенки грибковых клеток, пептидогликан и липотейхоевую кислоту грамотрицательных бактерий. Активация ими PRP и PAMP (Pathogen associated molecular pattern) кератиноцитов немедленно инициирует иммунный ответ, результатом чего является секреция антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. В случае эффективного иммунного ответа антимикробные пептиды уничтожают бактерии, грибы и разрушают оболочку вирусов.

Несмотря на то что на коже присутствует большое количество микроорганизмов, она имеет свойство различать вредные и безвредные бактерии [13, 15]. Механизм реализации этого процесса не вполне выяснен. Нарушение регуляции иммунного ответа кожи является очевидным при некоторых заболеваниях кожи, например, при псориазе, атопическом дерматите (под диагнозом атопического дерматита порой скрываются и экзема, и контактный дерматит). Взаимодействие между членами микробиоты обеспечивает устойчивость микробного сообщества и предупреждает колонизацию патогенных бак-

терий в процесі становлення «устойчивой колонизации». Вместе с тем позитивные по отношению к организму хозяина бактерии могут становиться патогенными. Многие распространенные заболевания кожи связаны с нарушением микробиоты, которое именуется дисбиозом [9, 12]. Этот дисбиоз часто реализуется типичными видами комменсальной микрофлоры, что прослеживается при акне, экземе, хронических язвах. В культуре, полученной с поверхности кожи больных атопическим дерматитом, обычно получают *S. aureus*, поэтому можно заключить, что состав микробиоты играет решающую роль в патогенезе заболевания [5].

Более чем у 90 % больных атопическим дерматитом имеется колонизация *S. aureus* как пораженных, так и непораженных участков кожи в сравнении с кожей здоровых лиц, у которых удельный вес этих микроорганизмов составляет < 5%. Установлено, что атопический дерматит регулярно инфицируется патогенами, что, безусловно, требует антимикробного лечения. Лечение атопического дерматита предусматривает использование эмоментов, поддерживающих барьерную функцию кожи, и иммуносупрессивную терапию стероидами. В случаях, когда инфекция и заболевание персистируют, следует использовать антимикробный подход к их лечению. Эффективность такой терапии должна коррелировать с уменьшением относительного избытка *S. aureus* [3, 8]. Показана корреляция *S. aureus* с особенностями течения атопического дерматита.

В настоящее время протоколы лечения заболевания включают системные и топические антибиотики и стероиды. Преимуществом схем лечения в дерматологии является реальная возможность отдавать предпочтение топической терапии [1, 8]. Итак, прежде всего лечение упорного средней тяжести или тяжелого атопического дерматита представлено топическими кортикостероидами. Существует достаточный «портфель» наружных кортикостероидных средств, однако дерматолог должен до принятия решения относительно наружной противовоспалительной терапии вполне квалифицированно оценить как позитивные, так и нежелательные свойства этих препаратов, ориентироваться в последовательности проведения наружной терапии в зависимости от степени тяжести воспалительной реакции.

Топические кортикостероиды классифицируют по происхождению, продолжительности действия, потенциальной активности. По происхождению кортикостероиды подразделяют на природные и синтетические. В свою очередь

синтетические кортикостероиды могут быть фторсодержащими и нефторсодержащими. К нефторсодержащим относят клобетазола пропионат («Кловейт®») и мометазона фуруат («Момедерм®»). По продолжительности действия различают топические кортикостероиды короткого действия, средней продолжительности и длительного действия. К кортикостероидам длительного действия (36–54 ч) относят мометазона фуруат (мазь «Момедерм®»). За счет атома хлора в молекулярной структуре препарата мометазона фуруата он удерживается в верхних слоях эпидермиса. По потенциальной активности различают 4 класса кортикостероидов: 4 класс — высокой активности (клобетазола пропионат 0,05 %), 3 класс — выраженной активности (бетаметазона дипропионат 0,025 % и 0,05 % и мометазона фуруат), 2 класс — умеренной активности и 1 класс — низкой активности.

Таким образом, выраженной активностью характеризуются клобетазола пропионат («Кловейт®»), мометазона фуруат («Момедерм®») и бетаметазона дипропионат, молекула которых обладает высокой липофильностью и, как результат, легко проникает в кожу, а также является пролекарством. Активное противовоспалительное действие бетаметазона дипропионат оказывает только в очаге воспаления под действием эстераз, а продукты метаболизма в меньшей степени могут вызывать дополнительную сенсибилизацию [15].

Особое внимание следует обратить на «Бетадерм®», который реализует не только противовоспалительное действие кортикостероида, но и нормализует нарушенный микробный пейзаж кожи у больных атопическим дерматитом. Антибактериальный компонент — гентамицина сульфат, который входит в состав мази «Бетадерм®», активен в отношении *S. aureus* (коагулазоположительных, коагулазоотрицательных и некоторых штаммов, продуцирующих пенициллиназу) и грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* і *Klebsiella pneumoniae*). На основе клинического опыта можно заключить, что обострение клинической картины атопического дерматита часто сопряжено с возникновением очагов поверхностной стрептодермии, отдельными проявлениями стафилодермии.

В последних (2018 г.) европейских протоколах лечения атопического дерматита, разработанных с учетом современных представлений о микробиоте кожи таких пациентов, особый акцент сделан на обязательном периодическом антибактериальном наружном лечении. Эксперты указывают на обоснованную необходимость

такої терапії даже при длительном использовании эмоленгов, которые изменяют микробный ландшафт в сторону оживления кокковой флоры. Из клинического опыта известно, что обострение атопического дерматита, в большей степени связанное с перестройкой микробиоты, требует периодического включения в алгоритм лечения антимикробных средств. Таким препаратом является мазь «Бетадерм®» (1 г мази содержит активный топический стероид — бетаметазона дипропионат 0,5 мг и 1 мг гентамицина сульфата).

Таким образом, ведение больных атопическим дерматитом предполагает довольно гибкую тактику наружной топической терапии. При тяжелом течении заболевания с выраженным воспалением используют «Кловейт®» кратким курсом (3–7 дней), затем «Момедерм®» с последующим уменьшением кратности применения, в любом случае при появлении очагов микробной инфекции — «Бетадерм®».

Под нашим наблюдением находились 18 больных атопическим дерматитом, осложненным поверхностной стрептодермией, в возрасте старше 18 лет. В анамнезе выяснено, что первые признаки заболевания манифестировали в раннем детском возрасте (от 1 года до 2 лет), проявлялись гиперемией лица с периодическим мокну-

тием. Со временем (в возрасте 4–9 лет) клиническая картина заболевания несколько изменилась, проявляясь гиперемией, лихенификацией кожи шеи, локтевых и коленных сгибов, сухостью и муковидным шелушением кожи туловища, появились участки шелушения в очагах крупнофестончатых очертаний, местами с наличием чешуйко-корок.

Пациентам установлен диагноз атопического дерматита, осложненного поверхностной стрептодермией. Больные получили лечение мазью «Бетадерм®» на протяжении 7–10 дней с очевидным терапевтическим эффектом. Терапия проведена в соответствии с последним европейским протоколом лечения атопического дерматита.

Препаратом выбора в лечении хронических дерматозов является мазь «Бетадерм®» — двухкомпонентная фиксированная комбинация бетаметазона дипропионата и гентамицина. Сочетание этих двух действующих веществ дает возможность устранить два патогенетических звена — аллергический и инфекционный компоненты воспаления. Таким образом, использование мази «Бетадерм®» у пациентов с хроническим течением дерматозов обеспечивает купирование основных симптомов (зуд, жжение) и улучшает качество жизни пациента.

Список литературы

1. Кутасевич Я.Ф., Мангушева В.Ю. Оптимизация наружной терапии больных экземой // World Science.— 2017.— Т. 4.— № 11 (27).— С. 33–37.
2. Кутасевич Я.Ф., Джораева С.Л., Мангушева В.Ю. Исследование состава микробиоты кожи и анализ ее антибиотикорезистентности у больных алергодерматозами // Экспериментальна і клінічна медицина.— 2018.— № 1 (78).— С. 101–107.
3. Bjerre R.D., Bandier J., Skov L. et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review // Br. J. Dermatol.— 2017.— Vol. 177 (5).— P. 1272–1278. doi: 10.1111/bjd.15390.
4. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J. The human skin microbiome // Microbiology.— 2018.— Vol. 16.— P. 143–155.
5. Byrd A.L. et al. Staphylococcus aureus and staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis // Sci. Transl. Med.— 2017.— Vol. 9.— P. 4651. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
6. Dreno B., Araviiskaia E., Berardesca G. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists // JEADV.— 2016.— Vol. 30.— P. 2038–2047. doi: 10.1111/jdv.13965.
7. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome // Nature Rev. Microbiol.— 2011.— Vol. 9.— P. 244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537.
8. Huang J.T., Abrams M., Tloughan B. et al. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity // Pediatrics.— 2009.— Vol. 123.— P. 808–814. doi: 10.1542/peds.2008-2217.
9. Iebba V. et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of microbiota // New Microbiol.— 2016.— Vol. 39.— P. 1–12.
10. James A.G., Austin C.J., Cox D.S. et al. Microbiological and biochemical origins of human axillary odour // FEMS Microbiol. Ecol.— 2013.— Vol. 83.— P. 527–540. doi: 10.1111/1574-6941.12054.
11. Jo J.H., Kennedy E.A., Kong H.H. Topographical and physiological differences of the skin microbiome in health and disease // Virulence.— 2016.— Vol. 8.— P. 324–333. doi: 10.1080/21505594.2016.1249093.
12. Kobayashi T. et al. Dysbiosis and staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis // Immunity.— 2015.— Vol. 42.— P. 756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
13. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward // J. Invest. Dermatol.— 2012.— Vol. 132.— P. 933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417.
14. Ladizinski B., McLean R., Lee K.C. et al. The human skin microbiome // Int. J. Dermatol.— 2014.— Vol. 53.— P. 1177–1179. doi: 10.1111/ijd.12609.
15. Zeeuwen P.L. et al. Gram-positive anaerobocci are underrepresented in microbiome of filaggrin-deficient human skin // J. Allergy Clin. Immunol.— 2017.— Vol. 139.— P. 1368–1371. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.017.

Л.Д. Калюжна, А.В. Петренко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Обґрунтування антибактеріальної терапії атопічного дерматиту

Шкіра — найбільший орган організму людини, вона колонізована мільйонами мікроорганізмів, більшість з яких не шкідливі та навіть корисні для їх хазяїна. Вроджений та набутий імунітет шкіри може пристосовуватись до мікробіоти шкіри, але й мікробіота впливає на імунну систему. Мікробіота шкіри складається з двох груп: з одного боку, це стійкий склад мікроорганізмів, а з іншого — представники зовнішнього середовища, наявні на шкірі певний відривок часу до їх зникнення. З бактеріологічної точки зору шкіру розглядають як культуральне середовище. Склад мікробіоти шкіри залежить від спадковості, дієти, стилю життя, регіону проживання. Крім того, певне значення, не завжди позитивне, має протизапальна топічна терапія атопічного дерматиту та псоріазу. Часте миття рук призводить до порушення бар'єрної функції шкіри, внаслідок чого виникає запалення та змінюється мікробіом шкіри рук. Різноманітність мікробіоти шкіри в осередках ураження при атопічному дерматиті також значно знижена порівняно зі здоровими особами. Порушення регуляції імунної відповіді шкіри є очевидним при деяких захворюваннях шкіри, наприклад, при псоріазі, атопічному дерматиті. У випадках наявності супутньої інфекції та при хронічному перебігу захворювання може бути використаний антимікробний підхід до терапії. Ефективність лікування корелює зі зниженням відносної кількості *S. aureus*. Із клінічного досвіду відомо, що загострення атопічного дерматиту, яке більшою мірою пов'язане з перебудовою мікробіоти, потребує періодичного включення в алгоритм лікування антимікробних засобів. Під нашим спостереженням перебували 18 хворих на атопічний дерматит у віці від 18 років. Пацієнтам встановлено діагноз «атопічний дерматит, ускладнений поверхневою стрептодермією». Проведено лікування препаратом «Бетадерм®» протягом 7–10 днів, яке мало очевидний терапевтичний ефект. Терапію проведено відповідно до останнього європейського протоколу лікування атопічного дерматиту.

Ключові слова: мікробіом шкіри, атопічний дерматит, антибактеріальна терапія.

L.D. Kaliuzhna, A.V. Petrenko

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Justification of antibacterial therapy for atopic dermatitis

Skin is the largest organ of the human body, colonized by millions of microorganisms, most of which are harmless and even beneficial to their host. Congenital and acquired skin immunity can adapt to the skin's microbiota, but the microbiota also affects the immune system. The skin microbiota consists of two groups: on the one hand, it is a stable composition of microorganisms, and on the other — representatives of the external environment that are present on the skin for a certain period of time before their disappearance. From a bacteriological point of view, the skin is considered as a culture medium. The composition of the skin microbiota depends on heredity, diet, lifestyle, region of residence. In addition, anti-inflammatory topical therapy for atopic dermatitis and psoriasis is of some importance. Frequent hand washing causes a break in the skin's barrier function, which causes inflammation and changes in the microbiome of hand skin. The diversity of skin microbiota in lesions in atopic dermatitis is also significantly reduced compared to healthy individuals. Impaired regulation of the immune response of the skin is evident in some skin diseases, such as psoriasis, atopic dermatitis. In cases of concomitant infection and chronic disease, an antimicrobial approach to therapy may be used. The effectiveness of treatment correlates with a decrease in the relative amount of *S. aureus*. From the clinical experience, it is known that exacerbation of atopic dermatitis, which is more related to the restructuring of the microbiota, requires periodic inclusion of antimicrobial agents into the algorithm of treatment. We observed 18 patients with atopic dermatitis aged from 18 years. Patients were diagnosed with atopic dermatitis complicated by superficial streptoderma. Treatment with *Betaderm*® was used for 7–10 days which had a clear therapeutic effect. The therapy was performed according to the latest European protocol for the treatment of atopic dermatitis.

Key words: skin microbiome, atopic dermatitis, antibacterial therapy. □

Дані про авторів:

Калюжна Лідія Денисівна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології

04295, м. Київ, вул. Богатирська, 32

Тел. (044) 413-53-52

E-mail: derma-nmapo@ukr.net

Петренко Анастасія Вадимівна, к. мед. н., асист. кафедри дерматовенерології