

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 миллионы микроорганизмов, большинство из которых безвредны и даже полезны для их хозяина. Врожденный и приобретенный иммунитет кожи может приспособиться к микробиоте кожи, но и микробиота влияет на иммунную систему. Микробиота кожи состоит из двух групп: с одной стороны, это стойкий состав микроорганизмов, с другой — представители окружающей среды, пребывающие на коже определенный отрезок времени вплоть до исчезновения. С бактериологической точки зрения кожа пресмыкается к культуральной среде. Состав микробиоты кожи зависит от наследственности, диеты, стиля жизни, региона проживания. Кроме того, определенное значение, не всегда позитивное, имеет противовоспалительная топическая терапия топического 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 топическом дерматите значительно снижено в сравнении со здоровыми лицами. Нарушение регуляции иммунного ответа кожи является очевидным при некоторых заболеваниях кожи, например, при псориазе, топическом 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 топического дерматита, в большой степени связанное с перестройкой микробиоты, требует периодического включения в алгоритм лечения антимикробных средств. Под наблюдением находились 18 больных топическим дерматитом в возрасте старше 18 лет. Пациентом установлено диагноз «топический дерматит, осложненный поверхностной стрептодермией». Проведено лечение препаратом «Бет дерм®» на протяжении 7–10 дней, которое имело очевидный терапевтический эффект. Терапия была проведена в соответствии с последним европейским протоколом лечения топического дерматита.

Ключевые слова

Микробиом кожи, топический дерматит, антибактериальная терапия.

Термин «микробиом человека» первым ввел в научный оборот нобелевский лауреат Joshua Lederberg в 2000 г. для обозначения коллективного генома местных микроорганизмов (микробиоты), колонизирующих тело 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 заметные изменения состава микробиоты, который свойственен здоровой коже [2, 3, 6]. Смысл разнообразия эндогенных и экзогенных факторов влияют на баланс этой системы. Такие специфические факторы «хозяина», как возраст, место проживания, пол, определяют в первую очередь

состав 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 различных микроорганизмов, остальные представлены комменсалами и факультативными патогенами. Таким образом, микробиом кожи является геномом микроорганизмов, присутствующих на коже и влияющих на поддержание здоровья [7, 14].

Кожа плодотворно колонизирована микроорганизмами. При рождении родная кожа новорожденного покрыта в гнильной флорой, при кесаревом сечении — микробиотой кожи живота матери. Процесс колонизации кожи в течение раннего неонатального периода — ключ-

ется в формировании иммунной толерантности к комменсальным микроорганизмам. Этот процесс обсеменения комменсалов продолжается и на протяжении жизни. 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 усиливается достаточно стойкое соотношение этих микроорганизмов.

Физиологические и анатомические различия между мужским и женским микроорганизмом, именно химизм пота и кожного сала, особенности продукции гормонов определяют состав микробиоты кожи. Следует учитывать тип и факторы окружающей среды, типичные для места 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. Однако, 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, с другой – представители окружающей среды, пребывающие на коже определенный отрезок времени вплоть до исчезновения. Итого, это основные типы микроорганизмов: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroides*. Наиболее распространенные роды микроорганизмов следующие: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus*. В некоторых случаях ученые смогли идентифицировать на поверхности кожи типичные микроорганизмы, к которым *Malassezia*, – полиморфные дрожжи, иногда классифицируемые как грибы. Также, на волосистой части головы обнаруживаются 80% грибов кожи. Наличие *Demodex*, паразитических нитчатых клещей 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 анатомическими с вырванным липидным преобладанием, что создает благоприятные условия для развития *Propionibacterium*, в подмышечных впадинах

размножаются *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*. Кроме индивидуальных анатомических особенностей, состав микробиоты кожи варьирует в зависимости от пола, возраста, сезона, этнической принадлежности, беременности и стресса, включая физиологические особенности и психологическую напряженность, также имеют количественные изменения. Однако микроорганизмы влияют не только внешние факторы. Это может быть pH и температура различных участков кожи. Определенное влияние, не всегда позитивное, также оказывает противомикробная топическая терапия топического дерматита и псориаза. Частое мытье рук приводит к нарушению барьерной функции кожи, что может стать причиной воспаления и изменений микробиоты 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 проявляется в случаях повреждения или инфицирования и, соответственно, также влияет на колонизацию кожи. Кератиноциты реагируют на изменение микробиоты кожи через типичные PRP (pattern recognition receptors), как TLRs (toll-like receptors), рецепторы митозы и NOD-like рецепторы. Эти рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные образцы, включая флэгеллин и нуклеиновые кислоты, также липополисахариды грамотрицательных бактерий, мембранные липиды грибовых клеток, пептидогликан и липотейхоевую кислоту грамположительных 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 насчитывается 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, топическом дерматите (поддигнозом топического дерматита порой скрываются и экзема, и контактный дерматит). Взаимодействие между членами микробиоты обеспечивает устойчивость микробного сообщества и предупреждает колонизацию патогенных бак-

терий в процессе становления «устойчивой колонизации». Вместе с тем позитивные по отношению к орг низму хозяин бактерии могут становиться патогенными. Многие пространные 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 язв х. В культуре, полученной с поверхности кожи больных топическим дерматитом, обычно получают *S. aureus*, поэтому можно заключить, что состав микробиоты играет решающую роль в патогенезе заболевания [5].

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

В настоящее время протоколы лечения заболеваний включают системные и топические антибиотики и стероиды. Преимуществом схем лечения в дерматологии является возможность отдалить предпочтение топической терапии [1, 8]. Итого, прежде всего лечение упорного средней тяжести или тяжелого топического 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, ориентируясь в последовательности проведения наружной терапии в зависимости от степени тяжести воспалительного процесса.

Топические кортикостероиды классифицируются 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 клобетазол пропионат («Кловейт®») и мометазон фурилат («Момадерм®»). По продолжительности действия различают топические кортикостероиды короткого действия, средней продолжительности и длительного действия. К кортикостероидам длительного действия (36–54 ч) относят мометазон фурилат («Момадерм®»). За счет того, что хлор в молекулярной структуре препарата мометазон фурилат удерживается в верхних слоях эпидермиса. По потенциальной активности различают 4 классы кортикостероидов: 4 класс — высокой активности (клобетазол пропионат 0,05%), 3 класс — выраженной активности (бетаметазон дипропионат 0,025% и 0,05% и мометазон фурилат), 2 класс — умеренной активности и 1 класс — низкой активности.

Тем не менее, выраженной активностью характеризуются клобетазол пропионат («Кловейт®»), мометазон фурилат («Момадерм®») и бетаметазон дипропионат, молекул которых обладает высокой липофильностью и, как результат, легко проникает в кожу, тем самым являясь пролекарством. Активное действие бетаметазон дипропионата оканчивается только в очаге воспаления под действием эстеразы, продукты метаболизма в меньшей степени могут вызывать дополнительную сенситизацию [15].

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

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

т кой тер пии д же при длительном использо- в нии эомолентов, которые изменяют микробный л ндш фт в сторону оживления кокковой фло- ры. Из клинического опыт известно, что обо- стрение топического дерм тит , в большей сте- пени связ нное с перестройкой микробиоты, требует периодического включения в лгоритм лечения нтимикробных средств. Т ким преп - р том является м зь «Бет дерм®» (1 г м зи содержит ктивный топический стероид — бет - мет зон дипропион т 0,5 мг и 1 мг гент мицин сульф т).

Т ким обр зом, ведение больных топиче- ским дерм титом предпол г ет довольно гиб- кую т ктику н ружной топической тер пии. При тяжелом течении з болев ния с выр женным восп лением используют «Кловейт®» кр тким курсом (3—7 дней), з тем «Момедерм®» с после- дующим уменьшением кр тности применения, в любом случ е при появлении оч гов микроб- ной инфекции — «Бет дерм®».

Подн шим н блюдением н ходились 18 боль- ных топическим дерм титом, осложненным поверхностной стрептодермией, в возр сте ст рше 18 лет. В н мнеше выяснено, что первые при- зн ки з болев ния м нифестиров ли в р ннем детском возр сте (от 1 год до 2 лет), проявля- лись гиперемией лиц с периодическим мокну-

тием. Со временем (в возр сте 4—9 лет) клини- ческ я к ртин з болев ния несколько измени- л сь, проявляясь гиперемией, лихенификац ией кожи шеи, локтевых и коленных сгибов, сухо- стью и муковидным шелушением кожи тулови- щ , появились уч стки шелушения в оч г х крупнофестонч тых очерт ний, мест ми с н ли- чием чешуйко-корок.

П циент м уст новлен ди гноз топическо- го дерм тит , осложненного поверхностной стрептодермией. Больные получили лечение м зью «Бет дерм®» н протяжении 7—10 дней с очевидным тер певтическим эффектом. Тер - пия проведен в соответствии с последним европейским протоколом лечения топического дерм тит .

Преп р том выбор в лечении хронических дерм тозов является м зь «Бет дерм®» — двух- компонентн я фиксиров нн я комбин ция бе- т мет зон дипропион т и гент мицин . Со- чет ние этих двух действующих веществ д ет возможность устр нить дв п тогенетических звен — ллергический и инфекционный компо- ненты восп ления. Т ким обр зом, использов - ние м зи «Бет дерм®» у п циентов с хрониче- ским течением дерм тозов обеспечив ет купиро- в ние основных симптомов (зуд, жжение) и улущ ет к чество жизни п циент .

Список литературы

1. Кут севич Я.Ф., М нгушев В.Ю. Оптимиз ция н руж- ной тер пии больных экземой // World Science.— 2017.— Т. 4.— № 11 (27).— С. 33—37.
2. Кут севич Я.Ф., Джор ев С.Л., М нгушев В.Ю. Иссле- дование сост в микробиоты кожи и н лиз ее нтибио- тикорезистентности у больных ллергодерм тоз ми // Эксперимент льн і клінічн медицин .— 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., Tloutan 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 microbiom: 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 underrepresentatied 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

Национальна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупик МОЗ України, Київ

Обґрунтування антибактеріальної терапії атопічного дерматиту

Шкіра — найбільший орган тіла людини, вона колонізована мільйонами мікроорганізмів, більшість з яких нешкідливі та навіть корисні для їх хазяїн. Вроджений та набутий імунітет шкіри може пристосовуватися до мікробіоти шкіри, але її мікробіот вплив є на імунну систему. Мікробіот шкіри складається з двох груп: з одного боку, це стійкий склад мікроорганізмів, 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, незважаючи на позитивне, має протизпалення терапія атопічного дерматиту та псоріазу. Часте миття рук призводить до порушення бар'єрної функції шкіри, внаслідок чого виникає запалення та змінюється мікробіот шкіри рук. Різноманітність мікробіоти шкіри в осередках ураження при атопічному дерматиті та псоріазі значно знижена порівняно зі здоровими особами. Порушення регуляції імунної відповіді шкіри є очевидним при деяких захворюваннях шкіри, наприклад, при псоріазі, атопічному дерматиті. У випадку 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 час спостереження перебували 18 хворих на атопічний дерматит у віці від 18 років. Під час лікування введено діючий препарат «Бетдерм» протягом 7–10 днів, яке мало очевидний терапевтичний ефект. Терапію проведено відповідно до останнього європейського протоколу лікування атопічного дерматиту.

Ключові слова: мікробіот 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. Богтирська, 32

Тел. (044) 413-53-52

E-mail: derma-nmapo@ukr.net

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