

Ю.Г. Левина¹, А.А. Алексеева¹, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии атопического дерматита

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог педиатрического отделения КДЦ Центральной клинической больницы Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: julia.levina@mail.ru

Статья поступила: 3.04.2019 г., принята к печати: 14.05.2019 г.

В обзоре подробно освещены роль и место дисбиоза кожи в патогенезе атопического дерматита. Изменение нормальной микробиоты кожных покровов с массивной колонизацией *Staphylococcus aureus* может играть ключевую роль в заболевании. Результаты исследований показали, что бактерии-комменсалы (например, *Staphylococcus epidermidis*) могут подавлять воспалительный ответ в коже за счет активации продукции антигенпрезентирующими клетками IL10. Описаны новые терапевтические подходы, в том числе применение топических эмолентов с активными веществами, оказывающими иммуномодулирующее действие и положительно влияющих на кожный микробиом детей с атопическим дерматитом.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, эмоленты, микробиота кожи, дисбиоз кожи.

(Для цитирования: Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии атопического дерматита. *Педиатрическая фармакология*. 2019; 16 (2): 97–100. doi: 10.15690/pf.v16i2.2006)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АтД) у детей — хроническое воспалительное заболевание кожи, протекающее с выраженным зудом и чаще всего возникающее в семьях, члены которых страдают и другими атопическими болезнями (бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом и/или аллергическим риноконъюнктивитом и т.д.).

Распространенность атопического дерматита у детей в большинстве стран мира в 2,5–10 раз выше, чем у взрослых, — 20 и 2–8% соответственно [1].

Первые симптомы атопического дерматита обычно проявляются в раннем детстве, но могут отмечаться и во взрослом возрасте (особенно в случае тяжелого течения), значительно снижая качество жизни пациентов. Так, в 45% всех случаев АтД возникает в первые 6 мес,

Yuliya G. Levina¹, Anna A. Alekseeva¹, Kamilla E. Efendiyeva^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Central Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russian Federation

Correction of the skin microbiome dysbiosis as an integral part of causative treatment of atopic dermatitis

The review details the role of the skin microbiome dysbiosis in the pathogenesis of atopic dermatitis. Changes in the normal microbiota of the skin with massive colonization with *Staphylococcus aureus* may play a key role in the disease. Studies have shown that commensal bacteria (for example, *Staphylococcus epidermidis*) can suppress the inflammatory response in the skin by activating production of IL10 by antigen-presenting cells. New therapeutic approaches are described, including the use of topical emollients containing active substances that have an immunomodulatory effect and positively affect the skin microbiome of children with atopic dermatitis.

Key words: atopic exema, children, emollients, skin microbiota, skin dysbiosis

(For citation: Levina Yuliya G., Alekseeva Anna A., Efendiyeva Kamilla E., Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S. Correction of the skin microbiome dysbiosis as an integral part of causative treatment of atopic dermatitis. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2019; 16 (2): 97–100. doi: 10.15690/pf.v16i2.2006)

в 60% — в первый год жизни, в 85% — проявляется до достижения 5-летнего возраста [2].

В последние годы в фокусе внимания исследователей — микробиом человека. Считается, что нормальная микробиота ребенка — главный базис для формирования его здоровья, тогда как изменения микробиоценоза индивидуума лежат в основе развития многих болезней, прежде всего иммуновоспалительных.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Патогенетическими особенностями АтД является сочетание генетических и приобретенных дефектов. При atopическом дерматите повреждены все составляющие защитного барьера кожи. Прежде всего, для АтД характерен дефект барьерной функции кожи («сухая кожа»), который может быть связан с дефектом гена, кодирующего синтез гидрофильного белка эпидермиса — филагрина [1]. Кроме того, имеют место снижение синтеза липидов, неадекватный врожденный иммунный ответ на аллергены и патогены, а также активация Th2-лимфоцитов с повышением продукции иммуноглобулина (Ig) класса E и ингибированием выработки антимикробных пептидов кератиноцитами [3]. Появление описанных изменений и степень их выраженности во многом определяются состоянием микробиома кожи.

В здоровой коже взаимодействие между микробиотой и резидентными клетками, включая кератиноциты, дендритные клетки (клетки Лангерганса) и CD4⁺ T-клетки, способствует поддержанию дермогомеостаза. При atopическом дерматите в коже пациентов обнаруживается значительно большее количество антигенпрезентирующих дендритных клеток в сравнении со здоровой кожей, отражающее течение иммуновоспалительного процесса [4].

ДИСБИОЗ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Накопленные к настоящему времени научные данные убедительно свидетельствуют о том, что микробиота кожи играет значительную роль в патофизиологии atopического дерматита [5, 6]. Так, метагеномный анализ микробиома здоровой и atopичной кожи выявил, что у пациентов с atopией имеет место достоверное преобладание колоний бактерий *Staphylococcus aureus* [7]. До 90% пациентов с atopическим дерматитом даже при наличии видимо чистой кожи колонизированы золотистым стафилококком. Кожный дисбиоз и *S. aureus* могут играть ключевую роль в заболевании, причем признается также, что уровень кожной колонизации золотистым стафилококком прямо коррелирует с тяжестью заболевания. *S. aureus* можно считать одним из основных триггеров АтД, т.к. именно он способствует формированию воспаления в результате секреции суперантигенов, которые приводят к активации суперантигенспецифических и аллергенспецифических T-клеток, экспрессии IgE антистафилококковых антител и другим эффектам. Действительно, связывая молекулу главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II на дендритных клетках или кератиноцитах и T-клеточный рецептор на Th2-лимфоцитах, суперантиген может индуцировать огромную поликлональную активацию клеток Th2. Величина этого ответа в тысячи раз больше, чем нормального ответа, вызванного специфическим антигеном. Следовательно, это приводит к высвобождению огромного числа интерлейкинов (interleukin, IL) 4, 13 и 31, ответственных за дисфункцию кожного барьера и зуд кожи [8]. Колонизация *S. aureus* способствует увеличению Th2-клеток с ингибирующим эффектом на

продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами и супрессивную активность регуляторных T-клеток (Treg) [9, 10]. В целом эти условия могут создать и поддерживать порочный круг, который способствует появлению и поддержанию воспаления и усугубляет тяжесть заболевания.

В нескольких работах сообщается, что стафилококки-комменсалы, такие как *Staphylococcus epidermidis*, играют важную роль в поддержании гомеостаза кожи и могут обеспечить защиту кожи в результате взаимодействия с резидентными дендритными клетками. Комменсалы подавляют воспалительный ответ и способствуют формированию толерантности посредством множества механизмов, включая секрецию IL10 дендритными клетками и регуляторными T-клетками [11]. Негативное воздействие *S. aureus* на развитие симптомов у пациентов с atopическим дерматитом усиливается дефицитом комменсалов. Более того, недавнее исследование показало, что колонизация кожи новорожденных комменсальными стафилококками, включая *S. epidermidis*, коррелирует со снижением риска развития АтД на первом году жизни [12].

У детей 1–3 лет с atopическим дерматитом, сенситизированных к клещу домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, был проведен анализ состава кожной микробиоты, представлена характеристика маркеров воспаления и иммунного ответа. Проведенное исследование подтвердило, что присутствие *S. aureus* может вызывать и поддерживать воспаление в коже детей с atopическим дерматитом через сопутствующую активацию Th2-лимфоцитов и снижение активности резидентных Treg-клеток. В то же время такой комменсал, как *S. epidermidis*, может противодействовать этим эффектам, индуцируя высвобождение IL10 дендритными клетками кожи [3].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

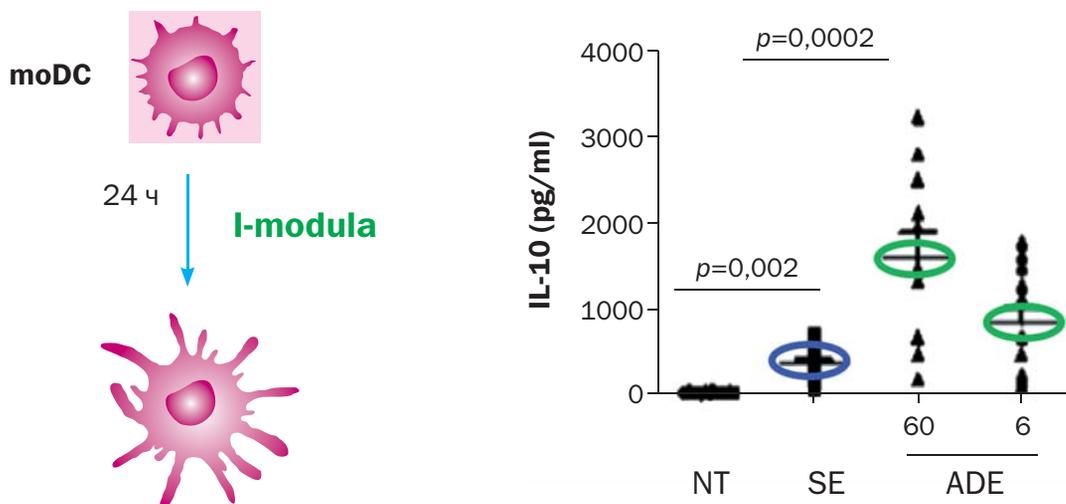
Целью наружной терапии АтД является купирование воспаления и зуда, восстановление водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, а также обеспечение правильного и ежедневного ухода за ней. Эмоленты входят в современный «золотой стандарт» терапии atopического дерматита [13].

Индукция толерантности к аллергену при atopическом дерматите должна быть основана одновременно на анергии Th2-клеток и активации/индукции Treg-клеток. Новые терапевтические подходы заключаются в наружном применении эмолентов, в составе которых есть вещества, способные противодействовать эффектам золотистого стафилококка через активацию иммунных клеток-резидентных, продуцирующих противовоспалительные цитокины, такие как IL10.

НОВЫЕ ЭМОЛЕНТЫ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В последние годы появился новый класс эмолентов, так называемые эмоленты-плюс, с активными компонентами, содержащими, например, бактериальные лизаты из *Aquaphilus dolomiae*, которые положительно влияют на кожный микробиом при atopическом дерматите [1, 14, 15]. l-modulia — новый активный компонент, состоящий из сахаров, липополисахаридов клеточной стенки, аминокислот, синтезируемых *A. dolomiae* — эндемиком источника с термальной водой Авен, компенсирующий дисбаланс микробиоты кожи, наблюдаемый у пациентов с АтД. В исследовании была изучена потенциальная

Рис. 1. Выработка цитокинов IL10 дендритными клетками в присутствии I-modulia
Fig. 1. The production of IL10 cytokine by dendritic cells in the presence of I-modulia



иммуносупрессивная активность экстракта *A. dolomiae*, в частности влияние экстракта микроорганизмов на пролиферацию клеток Т CD4⁺, индуцированных секретом *S. aureus*.

Водный экстракт *A. dolomiae* (ADE, 60 мкг/мл) добавляли к дендритным клеткам, полученным из моноцитов человека (MoDC), на 24 ч. Оценивали экспрессию HLA-DR, CD86 и CD83 методом проточной цитофлуориметрии, а содержание цитокинов (IL10, IL12) — цитометрическим анализом с использованием частиц СВА (cytometric bead array). Пролиферацию аллогенных, меченных флуоресцентной меткой CFSE CD4⁺ Т-клеток, стимулированных ADE-обработанными MoDC и секретом золотистого стафилококка, анализировали с помощью проточной цитометрии. MoDC, подвергнутые воздействию экстракта *A. dolomiae*, экспрессировали более низкие уровни HLA-DR и CD86, чем необработанные клетки; CD83 отсутствовали и отмечалось едва детектируемое количество IL12 и высокое — IL10 ($n=12$, $p<0,0002$). Пролиферативный эффект секрета *S. aureus* на CD4⁺ Т-клетки был снижен ($p<0,001$) в присутствии дендритных клеток, обработанных экстрактом *A. dolomiae*. Что касается секреции IL10, то экстракт *A. dolomiae* индуцировал выработку огромного количества цитокинов, даже на более высоких уровнях, чем те, которые наблюдались у *S. epidermidis*. Эти результаты указывают на мощные иммуномодулирующие свойства *A. dolomiae* [16] (рис. 1).

Приведенные данные *in vitro*-эффективности нового иммуномодулирующего средства подкрепляются результатами исследований с участием пациентов, в том числе детского возраста. Так, в международном мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 54 детей в возрасте от 1 года до 4 лет с легким течением atopического дерматита (SCORAD 5–20 баллов) изучалась эффективность эмолента-бальзама Ксеракалм АД Авен (Пьер Фабр, Франция), содержащего экстракт I-modulia, в отношении различных клинических характеристик (SCORAD, ксероз кожи, зуд), функции кожного барьера, микрофлоры кожи, баланса *S. aureus* и *S. epidermidis*. Пациенты наносили стандартный эмолент ($n=26$) или эмолент-плюс ($n=28$) 2 раза в день в течение 28 дней. В группе, где пациенты использовали бальзам на основе экстракта I-modulia, уже через 15 дней применения

отмечалось значительное и очень быстрое снижение степени выраженности симптомов АД (на 36% через 15 дней, на 48% через 28 дней) и зуда (на 49% через 15 дней, на 75% через 28 дней); стабильно высокий результат в отношении снижения выраженности симптомов АД и зуда сохранялся и после одного месяца применения. Клинически значимое улучшение в отношении SCORAD ($p<0,001$), зуда ($p=0,06$) и ксероза кожи ($p=0,06$) отмечалось в группе пациентов, получавших эмолент-плюс, в сравнении со стандартным эмолентом в группе контроля.

Применение бальзама Ксеракалм АД привело к снижению трансэпидермальной потери воды через 15 дней от начала использования, что свидетельствует о восстановлении барьерной функции кожи.

В 0-й и 28-й дни проводился микробиологический и бактериологический анализ кожи: пробы брали в области локтевого сгиба — там, где чаще всего отмечается обострение atopического дерматита. В 0-й день в исследуемой области *S. aureus* был обнаружен у 8 (29%) пациентов в группе, получавших препарат на основе экстракта I-modulia, и у 7 (27%) в контроле, а *S. epidermidis* — в 100% случаев. На 28-й день использования средства наблюдалось значительно меньшее количество колоний *S. aureus* у пациентов, применявших эмолент, по сравнению с контрольной группой (в 6,5 раз, $p=0,01$). Бальзам-эмолент не оказывал влияния на рост и развитие *S. epidermidis* — основную бактерию микробиома кожи. Применение препарата 2 раза в день у детей с легким atopическим дерматитом защищало кожу от пролиферации *S. aureus* и сохраняло профиль микробиоты здоровой кожи [17] (рис. 2).

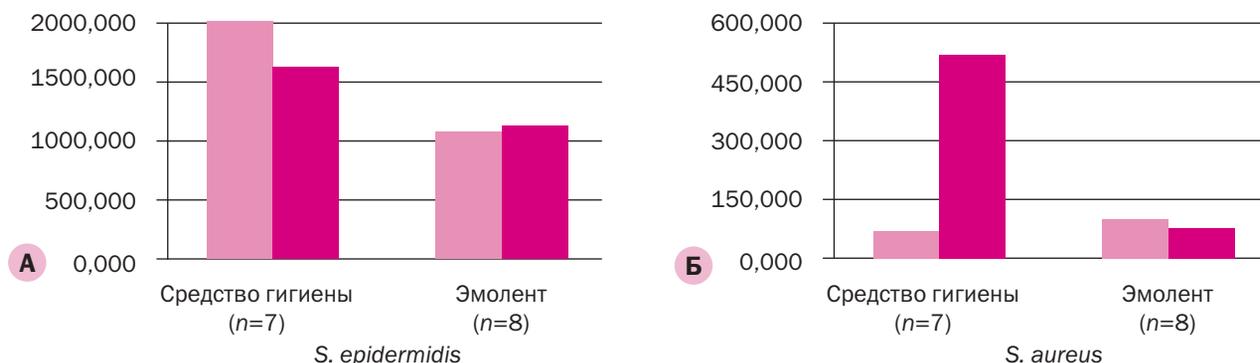
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях кожного дисбиоза у пациентов с atopическим дерматитом, характеризующимся преобладанием в коже *S. aureus*, экстракт *A. dolomiae* может компенсировать дефицит противовоспалительных компонентов и помочь снизить тяжесть заболевания, значительно уменьшить выраженность зуда. I-modulia имеет высокий потенциал для коррекции состояния кожи при atopическом дерматите.

Исследование микробиома кожи открывает перспективы для развития новых подходов к лечению atopического дерматита.

Рис. 2. Профиль микробиоты кожи

Fig. 2. Skin microbiota profile



Примечание. Влияние средств гигиены на рост и развитие *S. epidermidis* (А) и *S. aureus* (Б).

Note. The impact of hygiene products on growth of *S. epidermidis* (A) and *S. aureus* (B).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EADV [Internet]. Consensus based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children. Part I. EDF-Guidelines; 2018. Available from: <http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EDF-guideline-Atopic-Eczema-update%202018.pdf>.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1483–1494. doi: 10.1056/nejmra074081.
3. Laborel-Préneron E, Bianchi P, Boralevi F, et al. Correction: effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4⁺ T cell activation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0144323. doi: 10.1371/journal.pone.0144323.
4. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолон ацепоната в наружной терапии atopического дерматита у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2017. — Т.14. — №6. — С. 520–526. [Levina YG, Alekseeva AA, Vishneva EA, et al. The role of topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate in external therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(6):520–526. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v14i6.1836.
5. Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm-15 producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):260–265. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8627.
6. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(11):65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
7. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111.
8. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):426–433. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.042.
9. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):688–695. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.037.
10. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1344–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012.
11. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, et al. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature*. 2015;520(7545):104–108. doi: 10.1038/nature14052.
12. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166–172. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.029.
13. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т.15. — №3. — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
14. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Nature*. 2015;520(7545):104–108. doi: 10.1038/nature14052.
15. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318. doi: 10.1684/ejd.2017.2994.
16. Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4⁺ T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. doi: 10.3109/13880209.2016.1173069.
17. Bianchi P, Theunis J, Casas C, et al. Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):165–171. doi: 10.1111/pde.12786.