

Влияние топического средства, содержащего эктоин, на микробиом кожи при атопическом дерматите

М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: исследовать влияние крема «Перфэктоин», содержащего 7% эктоина, на клинические симптомы атопического дерматита (АтД), а также таксономическое разнообразие и численность микроорганизмов, колонизирующих кожный покров больных АтД.

Материал и методы: исследование проводили с августа по ноябрь 2019 г. в Москве. Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 16 до 45 лет с диагнозом АтД. Пациенты посещали врача до и после 1 нед. обработки кремом «Перфэктоин». Каждый раз их осматривал врач-аллерголог, брали пробы с кожи на микробиоту. Счет клинических симптомов поражения кожи оценивали в соответствии со шкалой EASI (Eczema Area and Severity Index), оценивающей степень тяжести локального поражения кожи в баллах. Видовую идентификацию и количественную оценку микробиома кожного покрова проводили методом времяпролетной МАСС-спектрометрии (MALDI-TOF).

Результаты исследования: микробиом кожи пациентов с АтД имеет богатое таксономическое разнообразие и представлен микроорганизмами с различными экологическими характеристиками. Воздействие «Перфэктоина» на разные микроорганизмы было неодинаковым. В соответствии с оказанным эффектом все микроорганизмы можно разделить на три группы. В первой группе численность микроорганизмов после применения «Перфэктоина» снижалась. Таких видов было большинство — 59% (31 из 53 видов). Во второй группе, к которой относятся 30% микроорганизмов (16 из 53 видов), численность после недельной обработки «Перфэктоином» нарастала. В третьей группе, составляющей 11% (6 из 53 видов), численность не изменялась. Применение крема «Перфэктоин» уменьшает гиперемию, интенсивность воспаления кожи (уплотнение, папулы/отек) и расчесывание, что влияет на снижение общей суммы баллов тяжести и интенсивности локального воспаления.

Заключение: воздействие «Перфэктоина» на микробиом кожи пациентов с АтД было различным. Около 60% микроорганизмов статистически достоверно снизили численность после контакта в течение недели с кремом «Перфэктоин». У остальных микроорганизмов (около 40%) численность не изменилась или повысилась. По-видимому, эти микроорганизмы либо не участвуют в патогенезе АтД, либо оказывают положительное воздействие на течение АтД (*S. hominis*, *S. epidermidis*), например контролируя численность *S. aureus*.

Ключевые слова: микробиом кожи, атопический дерматит, эктоин, *Staphylococcus aureus*.

Для цитирования: Мокроносова М.А., Желтикова Т.М. Влияние топического средства, содержащего эктоин, на микробиом кожи при атопическом дерматите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;1(*):1–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-**-1-7.

The effect of topical agent containing ectoin on skin microbiome in atopic dermatitis

M.A. Mokronosova, T.M. Zheltikova

I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the effect of “Perfectoin” cream containing 7% ectoin on clinical symptoms of atopic dermatitis (AD) as well as taxonomic diversity and count of skin colonizers in AD patients.

Patients and Methods: this study was performed in August–November 2019 in Moscow. 30 patients with AD aged 16–45 years were enrolled. Patients were examined by allergist before and after 1-week treatment with “Perfectoin” cream (general examination, sampling the skin microbiome). The severity of skin lesions was graded using the EASI (Eczema Area and Severity Index) scoring system. MALDI-ToF mass spectrometry was applied to identify species and to count skin microbiome.

Results: in AD patients, skin microbiome is characterized by taxonomic diversity being represented by microorganisms with various ecological characteristics. “Perfectoin” has different effects on them. All microorganisms were divided into three groups based on this effect. In group 1, microbial count has reduced (31 out of 53 species, 59%). In group 2, microbial count has increased (16 out of 53 species, 30%). In group 3, microbial count has not changed (6 out of 53 species, 11%). “Perfectoin” has improved skin redness, intensity of skin inflammation (skin thickening, papules/edema), and scratching. As a result, the scores of the severity and intensity of local inflammation have reduced.

Conclusions: the effect of “Perfectoin” on skin microbiome in AD patients is different. The count of almost 60% of microbial species has significantly reduced after 1-week treatment. The count of other microorganisms (about 40%) has not changed or increased. These microorganisms are probably not involved in AD pathogenesis or have a positive impact on AD course (*S. hominis*, *S. epidermidis*), e.g., by controlling *S. aureus* count.

Keywords: skin microbiome, atopic dermatitis, ectoin, *Staphylococcus aureus*.

For citation: Mokronosova M.A., Zheltikova T.M. The effect of topical agent containing ectoin on skin microbiome in atopic dermatitis. Russian Medical Review. 2020;1(*):1–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-**-1-7.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — заболевание, для которого характерно нарушение эпителиального барьера кожи, через который различные белки и токсины бактерий проникают в глубь дермы. Нормальную кожу человека колонизируют полимикробные сообщества. Однако при многих кожных заболеваниях эти микроорганизмы активно участвуют в патофизиологических процессах. Известно, что при АтД среди всего видового разнообразия микробиома кожи негативную патогенетическую роль играют грамположительные бактерии рода *Staphylococcus* и липофильные дрожжи рода *Malassezia*. Эти микроорганизмы относятся к представителям облигатной условно-патогенной микрофлоры теплокровных животных и человека. Особый интерес эти микроорганизмы вызывают как триггерный фактор развития АтД, что связано с их способностью индуцировать высокий уровень IgE-антител к своим продуктам жизнедеятельности у пациентов с АтД. Поиск эффективных средств для терапии таких пациентов начинается, помимо базисной терапии, с подбора топических средств, которые обеспечивают защиту эпителия и поддерживают микробиом кожи в состоянии гомеостаза. Средства, увлажняющие кожу и создающие на ней защитный слой, имеют приоритетное значение при АтД. К таким кремам относится «Перфэктоин», содержащий эктоин. «Перфэктоин» — крем для наружного применения, в состав которого входит эктоин. Предназначен для борьбы с сухостью кожи и такими симптомами, как зуд, покраснение, шелушение, воспаление кожи. Активным компонентом крема является уникальное вещество эктоин в 7% концентрации — натуральный компонент, обладающий способностью удерживать большое количество молекул воды, что формирует своеобразный «ектоин-гидрокомплекс» на поверхности кожи, который защищает кожу от повышенной потери влаги, а также препятствует воздействию на нее раздражающих факторов и аллергенов. Эктоин был впервые выделен из микроорганизмов, обитающих в экстремально неблагоприятных условиях окружающей среды (гейзеры, соляные озера, пустыни). Также в состав крема «Перфэктоин» входит липооптимум-комплекс, который восстанавливает оптимальный уровень увлажнения путем естественного восстановления водно-липидного баланса. Компонентами комплекса являются керамиды, сквалан, липиды натуральных масел (оливкового и масла ши), кардиоспермум халикакабский, триглицериды каприновой и каприловой кислот и др.

Эктоин — природный циклический тетрагидропиримидин, осмолит, активно связывающий молекулы воды. Согласно международным исследованиям, эктоин при топическом нанесении улучшает гидратацию кожного покрова и восстанавливает его барьерную функцию [1]. Сведения о влиянии эктоина на микробиом кожи пациентов с АтД ограничены.

Цель работы: исследовать влияние крема «Перфэктоин» на клинические симптомы АтД, а также таксономическое разнообразие и численность микроорганизмов, колонизирующих кожный покров больных АтД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проводили с августа по ноябрь 2019 г. в Москве. Под наблюдением находились 30 пациентов, в возрасте от 16 до 45 лет, с диагнозом АтД. Согласно общепринятым стандартам диагностики обследова-

дование включало: сбор анамнеза, анкетирование, кожные пробы с основным набором ингаляционных аллергенов, определение IgE-антител в сыворотке крови.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ♦ соответствии диагностическим критериям АтД по Hanifin;
- ♦ SCORAD не более 50 баллов;
- ♦ отсутствие в терапии топических стероидных средств и иммуносупрессантов;
- ♦ поражение кожи в типичных для АтД местах: на сгибательных поверхностях рук и ног, шеи.

Критерии исключения:

- ♦ наличие очагов мокнутия и экзематозного поражения в локусах забора биоматериала;
- ♦ психиатрическая патология;
- ♦ использование топических стероидных и других противовоспалительных кремов.

Дизайн исследования

Визит 1. Заполнение регистрационной карты. Забор биоматериала с пораженных симметрично расположенных участков кожи. Обучение методике обработки пораженных участков кожи кремом «Перфэктоин».

Визит 2 (через 7 дней). Забор биоматериала с обработанных участков кожи кремом «Перфэктоин» и симметрично расположенных необработанных участков кожи.

Счет клинических симптомов. Поражение кожи в местах забора проб на микробиом оценивали в баллах в соответствии со шкалой EASI (Eczema Area and Severity Index — индекс распространенности и тяжести экземы): 0 — симптом отсутствует; 1 — легкая степень; 2 — средняя степень; 3 — сильная степень [2]. Оцениваются следующие параметры: 1) гиперемия кожи; 2) интенсивность воспаления кожи (уплотнение, папулы/отек); 3) интенсивность расчесывания; 4) интенсивность лихенификации.

Забор проб с кожного покрова на микрофлору. Пробы с кожи 30 пациентов с АтД брали 2 раза: до использования и через неделю после ежедневного (2 раза в день) использования крема. Во время 1-го визита соскобы брали с 2 симметрично расположенных участков поврежденной кожи площадью 2×2 см. В течение недели пациенты обрабатывали только один участок кожи. На 2-м визите пробы брали с этих же участков кожи: с того, который обрабатывали в течение недели, и с необработанного. Пробы для выделения микробиоты, в т. ч. *Staphylococcus spp.*, помещали в стерильный контейнер с угольной средой.

MALDI-TOF масс-спектрометрия. Видовую идентификацию и количественную оценку микробиома кожного покрова проводили методом времяпролетной МАСС-спектрометрии (MALDI-TOF ООО «Мобил Медикал Лаб»).

Статистическую обработку количественных данных выполняли с помощью статистических формул для расчета средней арифметической, ошибки средней, доверительного интервала программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С кожного покрова пациентов с АтД выделялась богатая по разнообразию микробиота — всего было идентифицировано 53 вида из 28 родов. До обработки кожного покрова кремом «Перфэктоин» было выявлено 44 вида. После

Таблица 1. Видовое разнообразие и численность микробиома кожного покрова пациентов с АтД

Table 1. Taxonomic diversity and skin microbiome count in AD patients

№	Вид Species	Суммарная численность, КОЕ/см ² Total count, CFU/cm ²		№	Вид Species	Суммарная численность, КОЕ/см ² Total count, CFU/cm ²	
		до применения крема before treatment	после применения крема after treatment			до применения крема before treatment	после применения крема after treatment
1	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	3 431 000	13 420 000**	28	<i>Macrococcus caseolyticus</i>	0	10 000**
2	<i>Acinetobacter schindleri</i>	0	100 000**	29	<i>Malassezia globosa</i>	100 000	100 000-
3	<i>Acinetobacter johnsonii</i>	201 000	2 010 000**	30	<i>Microbacterium oxydans</i>	0	100 000**
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 000 000	200 000*	31	<i>Micrococcus luteus</i>	154 000	1 453 100**
5	<i>Acinetobacter ursingii</i>	1100 000	100 000*	32	<i>Moraxella osloensis</i>	3 632 100	1 510 000*
6	<i>Aureobasidium pullulans</i>	1000	141 100**	33	<i>Neisseria flava perflava/ subflava</i>	10 000	1000*
7	<i>Bacillus altitudinis/pumilus</i>	0	100**	34	<i>Paenibacillus pabuli</i>	110 100	10 000*
8	<i>Bacillus cereus</i>	12 300 000	1 101 000*	35	<i>Pantoea agglomerans</i>	1 010 000	0*
9	<i>Bacillus megaterium</i>	11200	0*	36	<i>Pseudesccherichia vulneris</i>	1 000 000	100 000*
10	<i>Bacillus subeillis/amylo- liquefaciens/vallismortis</i>	1000	0*	37	<i>Pseudomonas luteola</i>	300 000	100 000*
11	<i>Bacillus simplex</i>	0	1000**	38	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 000	0*
12	<i>Brevibacterium casei</i>	0	100**	39	<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	2 410 000	11 210 000**
13	<i>Brevundimonas diminuta</i>	0	200 000**	40	<i>Pseudomonas putida</i>	0	1 010 000**
14	<i>Candida albicans</i>	200	0*	41	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	200 000	200 000-
15	<i>Candida parapsilosis</i>	102 200	11 000*	42	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	112 200	10 200*
16	<i>Candida zeylanoides</i>	1000	0	43	<i>Sacharomyces erevisiae</i>	100	0*
17	<i>Candida pulcherrima</i>	0	1000**	44	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 224 800	11 04 100*
18	<i>Candida silvicola</i>	100	0*	45	<i>Staphylococcus hominis</i>	122 100	1 210 200**
19	<i>Corynebacterium auris</i>	1000	0*	46	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	179 600	175 100-
20	<i>Cryptococcus albidus</i>	1000	200*	47	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2300	3100-
21	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 000 000	0*	48	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	10 000	0*
22	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 100	222 000**	49	<i>Staphylococcus warneri</i>	1000	0*
23	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	10 000	0*	50	<i>Staphylococcus capitis</i>	10 100	0*
24	<i>Escherichia coli</i>	10 000	1000*	51	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 110 000	0*
25	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1000	1000-	52	<i>Streptococcus mitis oralis</i>	10 200	0*
26	<i>Lactococcus lactis</i>	0	100**	53	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	100	0*
27	<i>Lactococcus curvatus</i>	10 000	0*				

* Численность микроорганизмов после применения крема «Перфэктоина» снизилась, - численность не изменилась, ** численность увеличилась.

* Microbial count has reduced after 1-week treatment with "Perfectoin"; - microbial count has not changed; ** microbial count has increased.

лечения видовое разнообразие микробиома уменьшилось до 36 видов (табл. 1). Численность микроорганизмов варьировала от $1,0 \times 10^2$ до $1,1 \times 10^7$ КОЕ/см². Наиболее многочисленными были 6 видов: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas oryzihabitans* и *Stenotrophomonas maltophilia*, численность которых на коже пациента достигала 10^7 КОЕ/см². Все эти бактерии регулярно выделяют из различных биотопов человека и других теплокровных, особенно *Enterobacter cloacae*.

Воздействие «Перфэктоина» на разные микроорганизмы было неодинаковым. В соответствии с оказанным эффектом все микроорганизмы можно разделить на три группы. В первой группе численность микроорганизмов после применения «Перфэктоина» снижалась.

Таких видов было большинство — 59% (31 из 53 видов). Во второй группе, к которой отнесены 30% микроорганизмов (16 из 53 видов), численность после недельной обработки «Перфэктоином» нарастала. В третьей группе, составляющей 11% (6 из 53 видов), численность не изменялась (рис. 1). Анализ биологии и экологии микроорганизмов второй и третьей групп свидетельствовал, что в большинстве своем это все те же широко распространенные эврибионтные виды, которые не связаны с АтД, за некоторым исключением.

В первой группе микроорганизмов, численность которых снизилась после обработки кожи «Перфэктоином», наибольший интерес представляют бактерии рода *Staphylococcus* и дрожжи рода *Malassezia*, которые нами были выявлены только у одного пациента. Стафилококки были выявлены

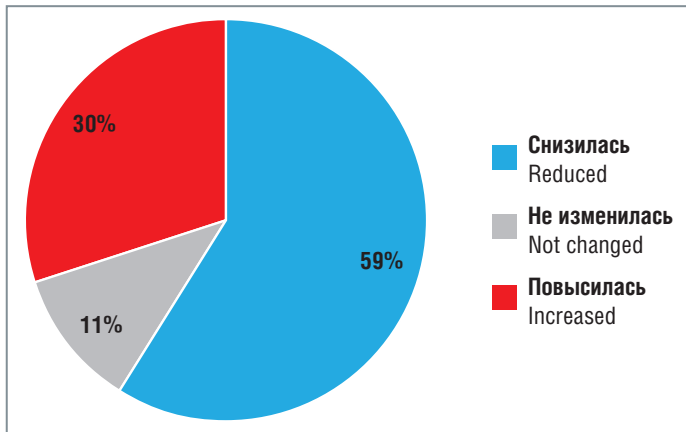


Рис. 1. Соотношение микроорганизмов с различной динамикой численности после применения крема «Перфэктоин»

Fig. 1. The proportion of microorganisms with various count dynamics after applications of “Perfectoin”

у 90% пациентов (27 из 30). До терапии было выявлено 7 видов стафилококков. После обработки «Перфэктоином» число видов стафилококков уменьшилось до 4 (табл. 1, рис. 2). Наиболее многочисленным видом среди стафилококков был *S. aureus* (см. рис. 2), печально известный своим участием в развитии тяжелого АтД. Его численность достигала 10^6 КОЕ/см². Однако его удельное обилие (доля от общей численности всех стафилококков) после применения «Перфэктоина» уменьшилась. *S. aureus* обнаружили у 15 (50%) из 30 пациентов (рис. 3). Причем у 11 (73%) из 15 численность золотистого стафилококка снизилась, у 3 (20%) осталась неизменной и только у одного пациента увеличилась после использования «Перфэктоина» (рис. 4).

Численность *S. epidermidis* после недельной обработки «Перфэктоином» достоверно не изменилась, оставшись на уровне 10^5 КОЕ/см², как и удельное обилие — 11,3–12,7%. Однако этот вид доминировал по встречаемости: его наиболее часто выявляли у пациентов (см. рис. 3).

Доля *S. hominis* от общей численности всех стафилококков, как упоминалось выше, увеличилась. Удельное обилие, а значит, и численность остальных видов стафилококков, в т. ч. и *S. haemolyticus*, не превышала 1% (см. рис. 2). *S. hominis* выявляли у трети пациентов, а *S. haemolyticus* — у 23%. Остальные виды обнаружены только у 1–2 пациентов.

Еще одна группа микроорганизмов, представляющая определенный интерес при АтД, — это дрожжи рода *Candida*, которых было выделено 5 видов (см. табл. 1). Дрожжи рода *Candida* выявляли нечасто (рис. 5). Среди рода *Candida* по частоте выявления и численности абсолютно доминирует *C. parapsilosis*, тогда как все остальные виды, в т. ч. и *C. albicans*, по обилию не превышают 1% от численности всех *Candida spp.* (рис. 6), а встречаемость варьирует от 3% до 6% (см. рис. 5). Все *Candida spp.*, кроме *C. pulcherrima*, снизили численность после недельного контакта с «Перфэктоином» (см. табл. 1).

Rhodotorula mucilaginosa последние годы привлекает к себе внимание аллергологов. В наших исследованиях этот вид выявляли нечасто — у 20% пациентов (6 из 30), уровень численности достигал 10^4 КОЕ/см². После применения «Перфэктоина» численность *Rh. mucilaginosa* снизилась на порядок (см. табл. 1).

Клинические симптомы оценивали в соответствии со шкалой EASI. На рисунке 7 представлены данные средних

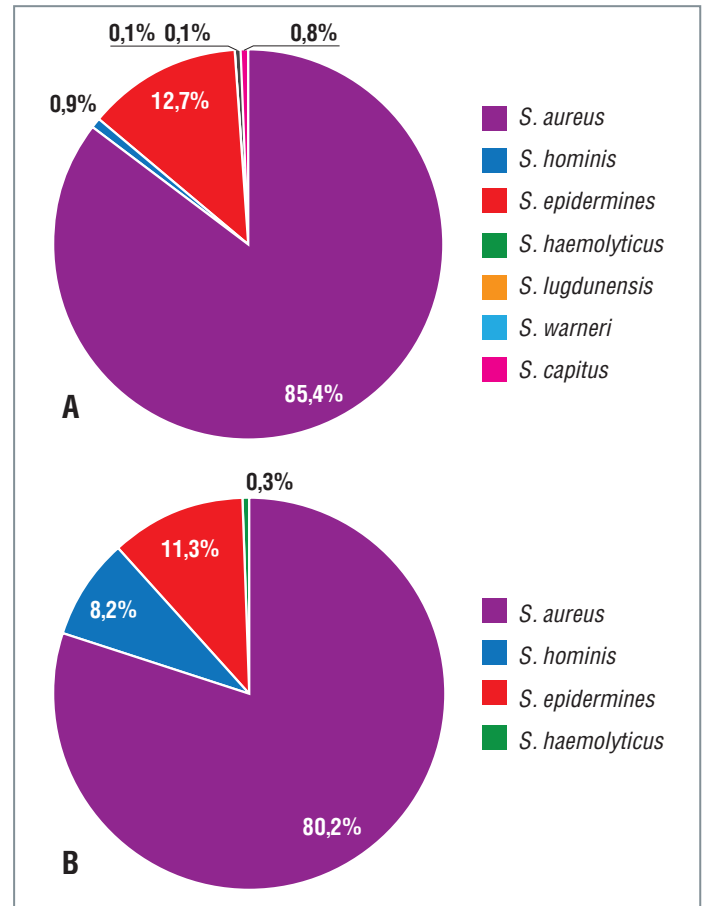


Рис. 2. Соотношение численности (удельное обилие) различных видов *Staphylococcus* у пациентов с АтД (n=30) до (A) и после (B) применения «Перфэктоина»

Fig. 2. Relative species abundance of *Staphylococci* in AD patients (n=30) before (A) and after (B) applications of “Perfectoin”

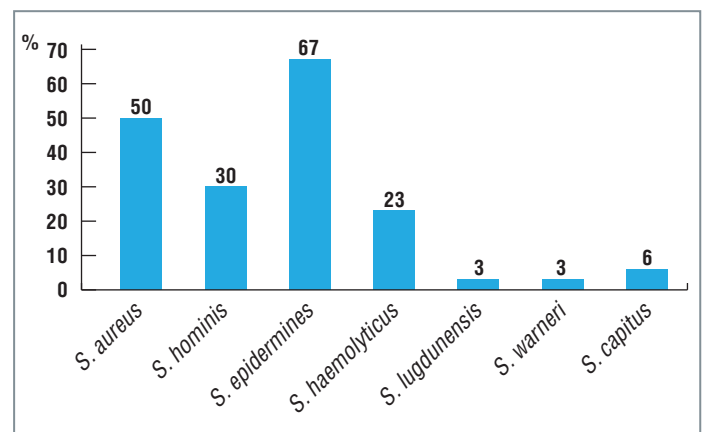


Рис. 3. Частота выявления *Staphylococcus spp.* у пациентов с АтД (n=30)

Fig. 3. The rate of *Staphylococcus spp.* identification in AD patients (n=30)

значений общей суммы баллов на симметрично расположенных (обработанных и необработанных) участках кожи. Средние значения суммарных баллов не отличались в группах сравнения до обработки кремом и статистически достоверно различались через неделю после ежедневной обработки кожи «Перфэктоином».

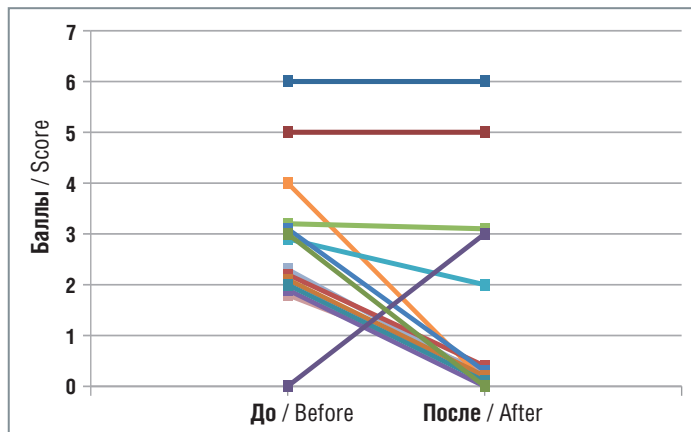


Рис. 4. Динамика численности *S. aureus* у пациентов с АтД (n=30) до и после терапии «Перфэктоином»

Fig. 4. *S. aureus* count dynamics in AD patients (n=30) before and after applications of “Perfectoin”

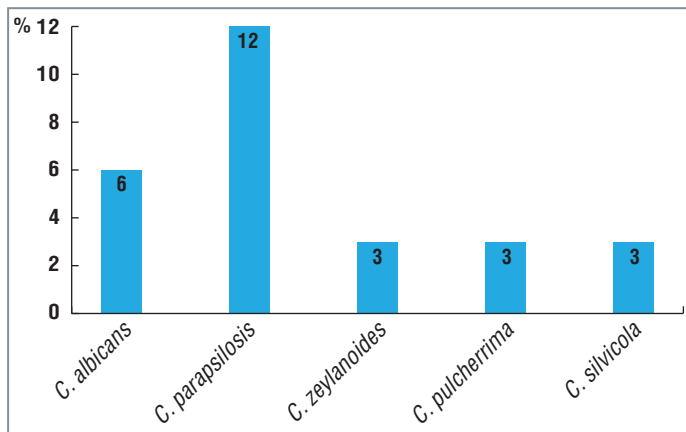


Рис. 5. Частота выявления различных видов рода *Candida* у пациентов с АтД (n=30)

Fig. 5. The rate of *Candida spp.* identification in AD patients (n=30)

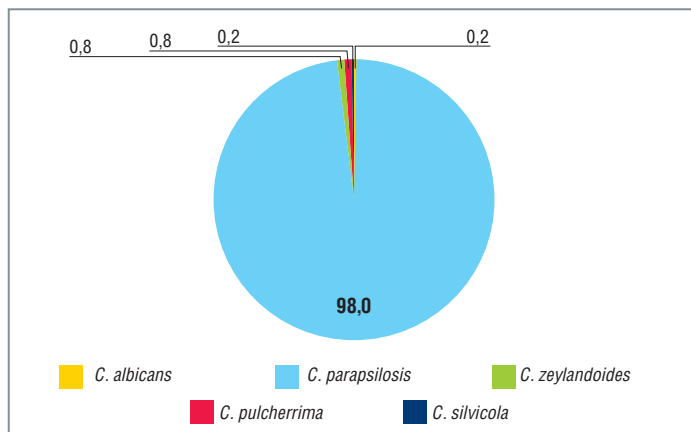


Рис. 6. Соотношение численности (удельное обилие) различных видов *Candida* у пациентов с АтД (n=30)

Fig. 6. Relative species abundance of *Candida* in AD patients (n=30)

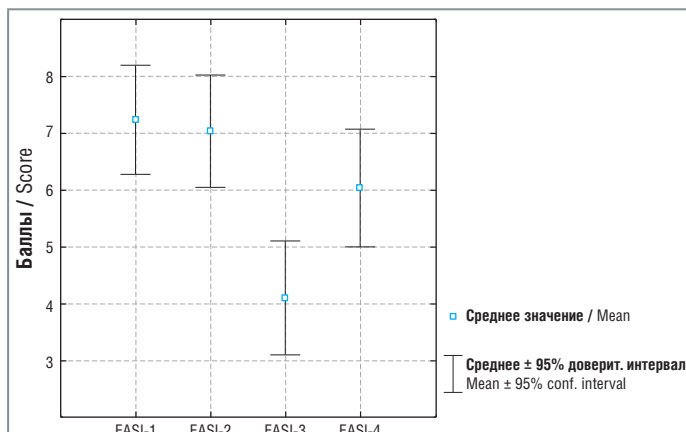


Рис. 7. Изменения суммы баллов клинических симптомов (по EASI) до (EASI-1, EASI-2) после обработки «Перфэктоином» (EASI-3) по сравнению с необработанными участками кожи (EASI-4) пациентов с АтД (n=30)

Fig. 7. Changes in clinical symptom score (EASI) before (EASI-1, EASI-2) and after (EASI-3) applications of “Perfectoin” and that of intact skin (EASI-4) in AD patients (n=30)

При оценке влияния крема на отдельные симптомы оказалось, что наиболее интенсивное снижение характерно для таких симптомов, как гиперемия, воспаление (уплотнение, папулы/отек) и расчесывание кожи. Воздействие крема «Перфэктоин» на лихенификацию кожи было менее выраженным (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из важных аспектов лечения АтД считают подбор оптимального для конкретного пациента средства для увлажнения кожи и восстановления ее барьерной функции. Эктоин — низкомолекулярный органический осмолит, связывающий воду. Ранее на здоровых людях было доказано, что его применение улучшает увлажнение кожи и влияет на восстановление ее барьерной функции [1, 3]. Испытание 7% эктоинсодержащего крема на пациентах с АтД свидетельствовало о его эффективности, в т. ч. и по сравнению с другими увлажняющими средствами [1, 4]. Наши данные сопоставимы с данными Н.К.Л. Ellis et al. Все пациенты отмечали улучшение состояния кожи после недельного применения крема «Перфэктоин». Однако воздействие эктоина (прямого или опосредованного) на микробиом кожи не изучалось.

Известно, что микробиом кожи человека отличается у разных индивидов, а также у одного человека на разных участках кожи; это зависит от пола, возраста, социально-экономических и гигиенических особенностей. Микробиом здоровых людей отличается бóльшим таксономическим разнообразием, чем у пациентов с АтД [5–7]. Микробиом кожи обследованных нами пациентов с АтД имеет достаточно богатое таксономическое разнообразие (53 вида) и представлен микроорганизмами с различными экологическими характеристиками. В большинстве своем это микроорганизмы, географически широко распространенные, тесно связанные как с организмом теплокровных, так и обитающие в окружающей среде (почве, воде, на листьях и т. д.). Некоторые микроорганизмы на коже наших пациентов достигали высокой численности — 10^7 КОЕ/см² (*A. baumannii*, *A. Iwoffii*, *B. cereus*, *E. cloacae*, *P. oryzihabitans* и *S. maltophilia*). Все эти бактерии регулярно выделяют из различных биотопов человека и других теплокровных, особенно *E. cloacae*. Какого-либо отношения к патогенезу АтД эти микроорганизмы, по-видимому, не имеют, кроме *S. maltophilia* и *A. Iwoffii* [5, 8].

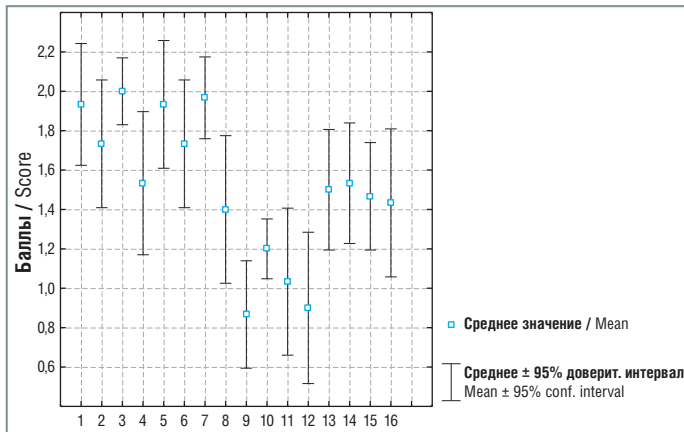


Рис. 8. Изменения клинических симптомов (по EASI) до (1–8) и после обработки «Перфэктоином» (9–12) по сравнению с необработанными участками кожи (13–16) пациентов с АД ($n=30$). 1, 5, 9, 13 – гиперемия кожи, 2, 6, 10, 14 – интенсивность воспаления кожи, 3, 7, 11, 15 – интенсивность расчесывания, 4, 8, 12, 16 – интенсивность лихенификации

Fig. 8. Changes in clinical symptom score (EASI) before (1–8) and after (9–12) applications of “Perfectoin” and that of intact skin (13–16) in AD patients ($n=30$). 1, 5, 9, 13 – skin redness, 2, 6, 10, 14 – intensity of skin inflammation, 3, 7, 11, 15 – intensity of scratching, 4, 8, 12, 16 – intensity of lichenification

Хорошо известно, что ведущую роль в иммунопатогенезе АД занимает *S. aureus*, который колонизирует кожу у 60–100% больных с АД и у 5–30% здоровых людей [9]. Взаимодействие между *S. aureus* и человеком многоаспектно. Можно выделить несколько наиболее значимых факторов, которые нельзя не учитывать при анализе взаимосвязи между колонизацией *S. aureus* и развитием АД. Заселение *S. aureus* кожного покрова человека приводит к нарушению эпидермального барьера, дефициту антимикробных пептидов, снижению уровня филлагрина, гиперэкспрессии цитокинов Т-хелперов Th2/Th17, изменению липидного профиля кожи и т. д. [6, 9–12]. В нашем исследовании этот вид доминировал среди прочих видов стафилококков. Причем у большинства пациентов (73%) численность золотистого стафилококка снижалась, у 3 (20%) осталась неизменной и только у одного пациента увеличилась после использования «Перфэктоина». Все это может свидетельствовать о подавляющем воздействии «Перфэктоина» на колонизацию кожи этими патогенетически значимыми для АД микроорганизмами.

Известно, что *S. epidermidis* и *S. hominis* являются естественными конкурентами *S. aureus*. Появление на коже *S. epidermidis* в какой-то степени свидетельствует о восстановлении равновесия между стафилококками в микробиоме кожи. В настоящее время в литературе имеются данные о том, что присутствие на коже *S. hominis* и *S. epidermidis* влияет на снижение численности *S. aureus*, препятствует образованию его биопленок, а также снижает тяжесть течения АД [10, 13, 14]. Кроме того, *S. epidermidis* — один из основных микроорганизмов кожного покрова, который связывается с рецепторами кератиноцитов, блокируя присоединение к ним *S. aureus* [6].

Дрожжи рода *Candida* тесно связаны с человеком. Однако данные о колонизации ими кожного покрова пациентов с АД не очень многочисленны и к тому же противоречивы. Некоторые исследователи считают, что *Candida spp.*

могут играть важную роль в АД, стимулируя иммунный ответ, продукцию специфических IgE-антител и т. д. [15]. Нами выявлено 5 видов *Candida spp.* Наиболее часто выявляли *C. parapsilosis*, тогда как *C. albicans* регистрировали в 2 раза реже. Остальные виды были обнаружены только у одного пациента.

Безусловно, *S. aureus* считают одним из ведущих видов бактерий, принимающих участие в патогенезе АД. Однако в литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные другим бактериям, присутствующим на коже при АД. Так, *A. lwoffii* редко выделяют с кожного покрова больных АД. Тем не менее был описан клинический случай АД, когда был выявлен этот микроорганизм и доказана его клиническая значимость при АД [5, 8]. Имеются данные, что численность *S. maltophilia* у пациентов с АД значительно выше, чем у здоровых людей [5, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при локальном нанесении на кожу крем «Перфэктоин» способствует уменьшению гиперемии, воспаления кожи (уплотнение, папулы/отек) и расчесывания, что влияет на снижение общей суммы баллов тяжести АД и интенсивности локального воспаления. Несомненно, в этом играет роль и снижение численности целого ряда микроорганизмов. Микробиом кожи пациентов с АД имеет богатое таксономическое разнообразие и представлен микроорганизмами с различными экологическими характеристиками. В настоящее время невозможно с уверенностью утверждать, какую роль в патогенезе АД играют те или иные микроорганизмы, за исключением стафилококков, главным образом *S. aureus*, а также *S. epidermidis* и *S. hominis*. Воздействие «Перфэктоина» на микробиом кожи пациентов с АД различно. Около 60% микроорганизмов статистически достоверно снизили численность после контакта с кремом в течение недели. У остальных микроорганизмов (около 40%) численность не изменялась или повысилась. По-видимому, эти микроорганизмы либо не участвуют в патогенезе АД, либо оказывают положительное воздействие на течение АД (*S. hominis*, *S. epidermidis*), например контролируя численность *S. aureus*. Нельзя исключать и того, что при гидратации кожи кремом «Перфэктоин» улучшались условия жизни некоторых сапрофитных микроорганизмов, которые колонизируют как почву, воду, листья, так и организм теплокровных животных, в т. ч. человека, но не играют никакой роли в патогенезе АД.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Ядран» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ. ООО «Ядран», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Ядран» может отличаться от мнения авторов и редакции.

Acknowledgement

The publication is supported by LLC “Jadran” according to the internal policies and existing legislation. LLC “Jadran”, its employees or representatives did not participate in the writing of this paper and are not responsible for either content or any financial or other agreements with third parties regarding this paper. LLC “Jadran” view can be different from that of the authors and Editorial Board.

Литература/References

1. Scientific Information: Ectoin the natural stress-protecting molecule. Bitop AG, Germany. (Electronic resource). URL: http://www.ectoin.net/data/download/bitop_basisbroschuere.pdf. Access date: 21.01.2020.
2. Chopra R., Vakharia P.P., Sacotte R. et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2017;177(5):1316–1321. DOI: 10.1111/bjd.15641.
3. Marini A., Reinelt K., Krutmann J., Bilstein A. Ectoioine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. Skin Pharmacol Physiol. 2014;27(2):57–65.
4. Ellis H.K.L., Sum K.J., Gigi N.W.G. et al. Testing an Ectoin Containing Emollient for Atopic Dermatitis. Curr Pediatr Rev. 2019;15(3):191–195. DOI: 10.2174/1573396315666190415144244.
5. Flores G.E., Seite S., Henley J.B. et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. J Drugs Dermatol. 2014;13(11):1365–1372.
6. Williams M.R., Gallo R.L. 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. Kennedy E.A., Connolly J., Hourihane J.O. 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.
8. Scheinfeld N. Superinfection of Eczema with Multiple Acinetobacter Species. Acta Derm Venereol. 2003;83(2):143. DOI:10.1080/00015550310007562.
9. Kim J., Kim B.E., Ahn K., Leung D.Y.M. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. Allergy Asthma Immunol Res. 2019;11(5):593–603. DOI: 10.4168/air.2019.11.5.593.
10. Blicharz L., Rudnicka L., Samochocki Z. Staphylococcus aureus: an underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? Postepy Dermatol Alergol. 2019;36(1):11–17. DOI: 10.5114/ada.2019.82821.
11. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S. et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. Sci Transl Med. 2017;9(378). pii: eaah4680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
12. Fyhrquist N., Muirhead G., Prast-Nielsen S. et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. Nat Commun. 2019;10(1):4703. DOI: 10.1038/s41467-019-12253-y.
13. Paller A.S., Kong H.H., Seed P. et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):26–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.015.
14. Hon K.L., Kung J.S.C., Tsang K.Y.C. et al. Emollient Acceptability in Childhood Atopic Dermatitis: Not All Emollients are Equal. Curr. Pediatr Rev. 2018;14(2):117–122. DOI: 10.2174/1573396313666170605080034.

15. Javad G., Taheri Sarvtn M., Hedayati M.T. et al. Evaluation of Candida Colonization and Specific Humoral Responses against Candida albicans in Patients with Atopic Dermatitis. Biomed Res Int. 2015;2015:849206. DOI: 10.1155/2015/849206.

Сведения об авторах:

Желтикова Татьяна Михайловна — д.б.н., заведующая лабораторией, ORCID iD 0000-0001-5394-7132; Мокроносова Марина Адольфовна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ORCID iD 0000-0003-2123-8440. ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А.

Контактная информация: Желтикова Татьяна Михайловна, e-mail: t-zheltikova@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.02.2020.

About the authors:

Tat'yana M. Zheltikova — PhD (biology), Head of Laboratory, ORCID iD 0000-0001-5394-7132; Marina A. Mokronosova — MD, PhD, Professor, Leading Researcher, ORCID iD 0000-0003-2123-8440. I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 5A, Malyy Kazennyy lane, Moscow, 105064, Russian Federation.

Contact information: Tat'yana M. Zheltikova, e-mail: t-zheltikova@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 18.02.2020.

ПЕРФЭКТОИН®

ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМУЛА ПРОТИВ СУХОСТИ КОЖИ





БЕЗ КОРТИКОСТЕРОИДОВ, КОНСЕРВАНТОВ, ОТДУШЕК, КРАСИТЕЛЕЙ И ЭМУЛЬГАТОРОВ

ИМЕЕТ НЕЖНУЮ ТЕКСТУРУ И НЕЙТРАЛЬНЫЙ ЗАПАХ



ЗАЩИТА

УФ-излучение, Водяная паровая вода, Сухой воздух, Холод и ветер



ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Липооптимум комплекс

ЭКТОИН-гидрокомплекс

- Восстанавливает барьерную функцию кожи
- Удерживает влагу
- Препятствует воздействию раздражающих факторов
- Снижает воспаление, уменьшает зуд

ЛИПООПТИМУМ-комплекс

- Восстанавливает оптимальный уровень увлажнения кожи
- Смягчает и питает



ООО «ЯДРАН»,
119330, Москва, Ломоносовский пр-т,
д. 38, оф. VII. тел.: +7 (499) 143-33-71

www.perfectoin.ru