

МИКРОБИОЦЕНОЗ КОЖИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Олеся Николаевна Зайнуллина^{1*}, Дмитрий Владимирович Печкуров²,
Зарема Римовна Хисматуллина¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

²Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Поступила 03.03.2017; принята в печать 21.03.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-597

В обзоре отечественной и зарубежной литературы представлены данные о количественных и качественных показателях микробиоценоза кожи в норме и при atopическом дерматите. Рассмотрены вопросы о значении рогового слоя эпидермиса, а также роли нарушения функции эпидермального барьера в повышении восприимчивости к инфекционным агентам. Единая патогенетическая концепция atopического дерматита окончательно не ясна, что подтверждается недостаточной эффективностью терапии данного заболевания. Исследователи это связывают со значительной, но мало изученной ролью бактериальных инфекций кожи у детей с atopическим дерматитом. В настоящем обзоре обобщены научные данные о роли бактериальной, вирусной и грибковой инфекций в развитии и течении atopического дерматита. Показано, что отличительная черта atopического дерматита — повышенная колонизация кожи пациентами бактериями, вирусами и грибами. В поддержании хронического воспаления кожи при atopическом дерматите у детей особо подчеркнута роль *Staphylococcus aureus*. Показано, что нарушение барьерной функции кожи способствует присоединению вторичной инфекции, в то же время патогенное микробное обсеменение/инфекция усиливает нарушение кожного барьера, что повышает вероятность абсорбции антигенов в кожу, создавая порочный круг, приводящий к дальнейшей активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления. Выделены факторы, создающие благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микрофлоры, предрасполагающие к возникновению осложнений atopического дерматита вторичной инфекцией, оказывающие отягощающее действие на течение atopического дерматита у детей, приводящие к развитию тяжёлых форм заболевания и устойчивости к проводимой традиционной терапии.

Ключевые слова: atopический дерматит, микрофлора кожи, бактериальная, вирусная, грибковая инфекции кожи.

SKIN MICROBIOCENOSIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

O.N. Zaynullina¹, D.V. Pechkurov², Z.R. Khismatullina¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

The review of domestic and foreign literature presents data on the quantitative and qualitative parameters of skin microbiocenosis in norm and atopic dermatitis. Issues of the role of horny layer of the epidermis as well as the role of the epidermal barrier function disorders in increasing susceptibility to infectious agents were considered. United pathogenetic concept of atopic dermatitis is not completely clear, as reflected by insufficient effectiveness of this disease treatment. The researchers associate it with significant but little-studied role of bacterial skin infections in children with atopic dermatitis. The review summarizes scientific evidence of the role of bacterial, viral and fungal infections in the development and progression of atopic dermatitis. It was shown that the hallmark of atopic dermatitis is increased patients' skin colonization with bacteria, viruses and fungi. In maintaining of chronic skin inflammation in atopic dermatitis in children the role of *Staphylococcus aureus* is specifically emphasized. It was demonstrated that skin barrier function impairment contributes to the establishment of secondary infection, and at the same time pathogenic microbial contamination/infection enhances skin barrier disorder, which increases the possibility of antigen absorption through the skin creating a vicious circle leading to further activation of immune system and maintenance of chronic inflammation. The factors creating favorable conditions for the growth and development of bacterial and fungal microflora were distinguished, that predispose to atopic dermatitis complicated by secondary infection, providing aggravating effects on the course of atopic dermatitis in children and leading to the development of severe forms of the disease and resistance to conventional treatment.

Keywords: atopic dermatitis, skin microflora, bacterial, viral, and fungal skin infections.

Атопический дерматит (АтД) — многофакторное заболевание. Патогенез АтД включает сложное взаимодействие между генетическим фоном, функциональными нарушениями кожного барьера, дисфункцией врождённого и адаптивного, гуморального и клеточного иммунитета [1].

Роль пускового фактора в патогенезе АтД играют аллергены. АтД бывает самым ранним и частым клиническим проявлением аллергии у детей [2]. Вместе с тем, проблемы профилактики АтД, повышения эффективности его лечения,

прогрессирования данной патологии трудно решать, исходя исключительно из аллергической природы заболевания [3].

В настоящее время во главу угла ставят состояние эпидермального барьера, нарушение которого, обусловленное сухостью кожи и/или повышенной его проницаемостью, приводит к развитию АтД и присоединению инфекции. В связи с этим становится немаловажным изучение микробиоценоза кожи больных АтД.

Сообщество микроорганизмов на коже человека является более сложным, чем считали раньше. Современное понимание состава микроб-

ного сообщества кожи — значительный шаг вперёд по сравнению со старыми представлениями, основанными на делении микроорганизмов на патогенные и условно-патогенные. Благодаря новой информации показано, что микробиом кожи разнообразен, слабо организован и различен на разных участках [4]. Кожа — непрерывно обновляющийся орган, в результате терминальной дифференцировки с её поверхности постоянно отторгаются чешуйки, что препятствует бактериальной колонизации [5].

Микробиота кожи у здорового человека представлена в основном *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprofiticus* и грибами рода *Candida*, количество микроорганизмов колеблется в зависимости от участка кожного покрова от 10^1 до 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 см^2 . Количественные и качественные показатели микробного биоценоза кожи у здоровых детей изменяются в зависимости от возраста: у детей от 1 года до 5 лет в микрофлоре кожи преобладают коринебактерии, в возрастной группе от 6 до 10 лет на фоне снижения количества коринебактерий повышается количество стафилококков и бацилл. У подростков от 11 до 14 лет в микробном пейзаже кожи отмечено преобладание стафилококков [6].

Роговой слой эпидермиса служит барьером, препятствующим проникновению микроорганизмов, сохраняющим влагу и питательные вещества в дерме. Свободные жирные кислоты, образующиеся в процессе ороговения клеток эпидермиса, способствуют поддержанию кислотной среды кожи (рН=5). Здоровая, сухая кожа с кислым рН препятствует росту микроорганизмов [7].

Кислотная мантия (мантия Маркиони) является первым звеном защиты кожи от микроорганизмов, так как большинство из них не живёт в кислой среде. Однако есть бактерии, которые постоянно живут на коже, например *Staph. epidermidis*, лактобактерии, которые, сами вырабатывая кислоты, вносят свой вклад в формирование кислотной мантии кожи. *Staph. epidermidis* не только не приносит вреда коже, но даже выделяют токсины, которые угнетают патогенную микрофлору [8].

Кожа представляет собой множество ниш, в которых большие популяции микроорганизмов подвергаются переменным экологическим нагрузкам: влажности, температуре, рН, составу антимикробных пептидов и липидов. Грамположительные аэробные бактерии (коагулазонегативные стафилококки, стрептококки и микрококки) обычно заселяют открытые участки кожи, в то время как грамположительные анаэробные бактерии, как правило, присутствуют в области кожных складок, грамотрицательные бактерии на здоровой коже встречаются редко [9].

Такие кожные структуры, как волосные фолликулы, сальные, эккринные и апокринные железы составляют дискретные ниши, укрывающие уникальную микробиоту [10]. При 598

анализе топографического разнообразия микроорганизмов, скрывающихся в этих нишах кожи человека, при помощи филотипирования гена 16S rRNA было выявлено большое влияние этих ниш на микробный состав. Во всяком случае уже известно, что в состав бактериального микробиома кожи входит 19 типов микроорганизмов. Основные из них — *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%) и *Bacteroidetes* (6,3%). Наиболее часто выявляемые виды — *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* [11].

Численность каждой группы сильно зависит от характеристики соответствующей ниши. К примеру, в зонах с большим салоотделением на лице преобладают *Propionibacterium species*, *Staph. species*. В зонах с повышенной влажностью, таких как подмышечная область, преобладает *Corynebacterium species*, хотя также присутствует *Staphylococcus species*. Напротив, в сухих зонах в состав микробиоты кожи входят *β-Proteobacteria* и *Flavobacteriales* [12].

Результаты классических культуральных исследований во многом совпадают с результатами современных технологий секвенирования. Так, старые отчёты о культурах кожи определяют носительство *Staph. aureus* среди разных людей в 4% случаев, в то время как его близкий филогенетический родственник *Staph. epidermidis* встречается гораздо чаще [13, 14].

Взаимодействия микроорганизмов внутри и снаружи хозяина могут быть разделены на три категории: взаимосвязь может быть позитивной, негативной или не влиять на одного из участников. Различные варианты этих связей позволяют классифицировать различные типы взаимоотношений.

К примеру, комменсализм представляет собой такой тип взаимоотношений, при котором только один вид получает пользу от этого, в то время как на другой вид это не влияет. Термин мутуализм описывает ситуацию обоюдной выгоды для обоих видов. Эти виды взаимодействий являются важной составной частью иммунного щита кожи.

В противоположность этому есть вредные взаимоотношения, при которых один организм получает пользу, нанося вред другому. Совместные взаимоотношения между микроорганизмами и их хозяевами вовлекают микроорганизмы в реализацию функций хозяина [15, 16].

Резидентные и транзиторные микроорганизмы не являются патогенными при нормальных условиях и составляют естественную биоплёнку кожи. Микрофлора кожи оказывает как прямое, так и косвенное воздействие на патогенные бактерии, попадающие на её поверхность, стимулируя иммунную систему, усиливая синтез антител, повышая продукцию цитокинов и стимулируя процесс фагоцитоза. Микроорганизмы-комменсалы производят антимикробные вещества, такие как бактериоцины и токсичные метаболиты, которые непосредственно подавляют

ют патогенные микроорганизмы.

Кроме того, микроорганизмы-комменсалы конкурируют с патогенными микроорганизмами за питательные вещества, нишу и рецепторы — этот процесс известен как бактериальный конфликт. К примеру, *Staph. epidermidis* — один из основных микроорганизмов на здоровой человеческой коже, который связывается с рецепторами кератиноцитов, блокируя присоединение к ним *Staph. aureus* [17].

Примером взаимовыгодных отношений между бактериями и кожей может служить врождённая способность кожи определять микроорганизмы с помощью Toll-подобных рецепторов (TLRs). Стимуляция TLRs вызывает чёткую систему экспрессии генов, что приводит к активации различных иммунных реакций. Классически эти реакции считали сугубо противовоспалительными, предназначенными для выявления микроорганизмов, вызывающих инфекцию. Показано, что комменсал *Staph. epidermidis* модулирует TLR3-опосредованное воспаление через инициацию TLR2-опосредованного механизма подавления воспаления [18].

Отличительной чертой АтД, хорошо известной уже не один десяток лет, является повышенная колонизация кожи пациентов микроорганизмами и чрезвычайно высокая восприимчивость к инфекционным агентам, прежде всего *Staph. aureus*, и вирусам, таким как вирус герпеса [19]. Выказывают гипотезу, что изменение микробного состава кожи происходит за счёт дисфункции кожного барьера. Эти нарушения включают мутации в гене, кодирующем филаггрин и белки, участвующие в процессе ороговения [20].

Большая уязвимость кожи при этом заболевании также может быть обусловлена снижением выработки антимикробных белков (AMPs). При нарушении защитного барьера кожи и прекращении продукции AMPs гомеостаз в системе микроорганизм-хозяин сдвигается [21]. Есть данные о том, что у больных АтД выявляется дефект врождённого иммунного ответа: нарушение барьерной и иммунологической функций кожи, синтеза противомикробных пептидов, миграции нейтрофилов [22–24].

Дефицит природных антимикробных пептидов (кателицидина, β -дефензина-2 и дермицидина) может провоцировать восприимчивость пациентов с АтД к инфекциям. В коже человека основными источниками продукции пептидов служат кератиноциты, тучные клетки, нейтрофилы и себоциты. Многие из них усиливают свою активность в кератиноцитах при контакте с микроорганизмами или продуктами их жизнедеятельности [21]. Однако доказано, что в коже больных АтД снижено количество эндогенных антимикробных пептидов, что тем самым и способствует усиленной колонизации *Staph. aureus* [1]. Имеют значение и свойства самого *Staph. aureus*, в частности активация фак-

торов адгезии, присутствующих на поверхности бактериальной клетки, приводит к образованию связи с рецепторами кератиноцитов [25].

Подверженность кожи больных АтД инфекциям обусловлена снижением выработки провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α и интерферона λ . Нарушение барьерной функции кожи при АтД способствует её колонизации бактериальными и грибковыми патогенами, что приводит к усугублению тяжести кожного процесса [26]. Присоединение вторичной бактериальной и грибковой инфекции создаёт трудности в ведении этих больных в связи с резистентностью к традиционной терапии [27, 28].

Нарушение барьера кожи повышает чувствительность организма к аллергенам, что приводит к развитию иммуноглобулин Е-опосредованной сенсибилизации [29]. Недавние исследования показывают, что проницаемость кожного барьера и нарушение антимикробной функции имеют взаимозависимые общие структурные и биохимические механизмы [30].

Большое значение в патогенезе АтД придают микробным токсинам со свойствами суперантигенов, вырабатываемым различными инфекционными агентами, которые способны поддерживать воспаление в коже и приводить к сенсибилизации организма. Суперантигены способны индуцировать стероидорезистентность и снижать эффективность лечения. В коже при этом отмечают дефицит антимикробных пептидов, которые необходимы для защиты хозяина от бактерий, грибов и вирусов [31–33].

В этом отношении особо следует отметить возрастание значения инфекционных агентов, в частности *Staph. aureus*, дрожжевых грибов рода *Malassezia*, вирусов в патогенезе АтД. При этом у детей раннего возраста преобладает стафилококковая колонизация кожи, а в старшей возрастной группе доминирует грибковая инфекция [34].

Нарушения кожного барьера при АтД создают благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микрофлоры [35]. На участках экссудации и мокнутия кожи количество микроорганизмов может достигать 10^7 КОЕ/см². При этом *Staph. aureus* выявляют на поражённой коже около 90% больных АтД, на коже, свободной от высыпаний, — у 76% [36–38].

Можно выделить ряд факторов, значимых для колонизации *Staph. aureus* кожи больных АтД. Среди них — нарушение эпидермального барьера, в частности установлена связь между развитием АтД и наличием мутаций в гене, кодирующем филаггрин, смещение pH в щелочную сторону за счёт нарушений в структуре гидролипидной мантии кожи [9, 39]. Установлено снижение количества керамидов, свободных жирных кислот и липидов на поверхности атопической кожи [36].

Вырабатываемые *Staph. aureus* токсины ухудшают течение заболевания. Суперантигены стафилококка, проникая через кожный ба-

рьер, способствуют сохранению и длительно-му течению аллергического воспаления в коже через стимуляцию Т-клеток [7]. *Staph. aureus* может колонизировать кожу больных АтД, полость носа, область промежности, при этом полость носа представляет собой основной резервуар [40].

Колонизация кожи золотистым стафилококком часто приводит к осложнению АтД вторичной инфекцией, оказывает отягощающее действие на течение АтД, а суперантиген-продуцирующие штаммы способствуют развитию сенсибилизации к стафилококковым энтеротоксинам, что вызывает развитие тяжёлых форм АтД, способствует развитию устойчивости к проводимой традиционной терапии [41]. У 57–87% больных АтД выявляют иммуноглобулины Е к энтеротоксинам *Staph. aureus*, причём их уровень коррелирует с тяжестью обострения АтД [42, 43]. Золотистый стафилококк секретирует экзотоксины, модулирующие функции Т-клеток и макрофагов [44, 45].

Среди наиболее важных токсинов, вырабатываемых золотистым стафилококком, выделяют энтеротоксины А и В, эксфолиативный токсин, токсин-1 стафилококкового шокового синдрома. Они, обладая свойствами суперантигенов, способны к поликлональной активации Т-лимфоцитов [46–49]. Под действием факторов патогенности стафилококка формируется и поддерживается кожное воспаление, усиливаются выделение гистамина и ощущение зуда у пациентов. Со степенью обсеменённости этим микробным агентом коррелируют тяжесть заболевания и частота обострений АтД [50].

Пациенты с АтД подвержены и другим кожным инфекциям, таким как контагиозный моллюск, герпесвирусная инфекция, грибковые поражения. Рядом исследователей обнаружена высокая частота присутствия на коже больных АтД грибов родов *Malasseziafurfur* и *Candida* [51]. Роль плесневых грибов *Malassezia species*, среди которых наибольшее значение имеют *M. sympodialis*, *M. furfur* и *M. globosa*, в патогенезе АтД доказана. Липофильные дрожжи рода *Malassezia*, постоянно обитающие на коже человека, у больных АтД начинают играть роль сильнейшего антигенного стимула, инициируя иммуноглобулин Е-зависимый ответ [52, 53].

В результате снижения иммунитета и нарушения целостности кожи повышается восприимчивость к вирусным и грибковым инфекциям. В патогенезе грибковых инфекций ключевым моментом является несостоятельность клеточного иммунитета. У детей с АтД, осложнённым кандидозной инфекцией, показано статистически значимое снижение относительного и абсолютного количества CD3⁺, CD4⁺-Т-лимфоцитов и соотношения CD4⁺/CD8⁺, что свидетельствует о депрессии клеточного звена иммунитета [54].

При изучении соскобов с поражённых участков кожи у больных АтД микроскопически и культурально верифицировали *Staph. aureus*

и *Staph. epidermidis* в 37,5% случаев, в 9,5% случаев обнаруживали дрожжеподобные грибы вида *Candida albicans*, *Malassezia spp.*, мицелиальные дерматофиты (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*) в колонизации более 10⁴ КОЕ/см², а в 35,1% установлена колонизация кожных покровов ассоциацией стафилококков и грибов [34].

Больные АтД склонны к развитию и диссеминации герпетической инфекции, прежде всего вируса простого герпеса. В процессе носительства формируется сенсибилизация к микроорганизмам, что подтверждается, в частности, выявлением специфических антител — иммуноглобулинов класса Е [55].

Таким образом, нарушение барьерной функции кожи само по себе предрасполагает к присоединению вторичной инфекции, и, наоборот, патогенное микробное обсеменение/инфекция ещё более усиливает нарушение кожного барьера. Это повышает вероятность абсорбции антигенов в кожу, создавая порочный круг, который приводит к дальнейшей активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления [29].

Приведённые выше данные позволяют рассматривать АтД и инфекции кожи как коморбидные формы патологии, патогенетически взаимосвязанные между собой и совпадающие по времени [30, 56]. При этом коморбидность АтД и инфекций кожи следует рассматривать как сочетание двух самостоятельных форм патологии именно потому, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [40, 56]. Между тем, очевидно, что присоединение вторичной инфекции кожи изменяет клиническую картину болезни, оказывает отягощающее действие на течение АтД [35].

Микробный биоценоз кожного покрова представляет собой уникальную открытую микробиологическую систему со сложной регуляцией. Необходим подход, позволяющий осуществить достоверную оценку структуры микробного сообщества, его взаимодействие с иммунной системой организма человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valdman-Grinshpoun Y. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: Current approaches and future perspectives. *Dermatol. Res. Pract.* 2012; 2012: 9231–9234. DOI: 10.1155/2012/923134.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66 (1): 8–16. DOI: 10.1159/000370220.
3. Торопова Н.П., Сорокина К.Н., Левчик Н.К. Атопический дерматит у детей — современные клинико-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2009; 8 (5): 98–105. [Tropova N.P., Sorokina K.N., Levchik N.K. Atopic dermatitis in children — modern clinical and pathogenetic aspects of the disease and approaches to topical therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2009; 8 (5): 98–105. (In Russ.)]
4. Schommer N., Gallo R.L. Structure and function

- of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* 2013; 21 (12): 660–668. DOI: 10.1016/j.tim.2013.10.001.
5. Kong H.H., 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: 850–859. DOI: 10.1101/gr.131029.111.
6. Поршина О.В. *Микробный биоценоз кожи и его роль в течении пиодермии у детей.* Дис. ... канд. мед. наук. Оренбург. 2006; 149 с. [Porshina O.V. *Mikrobnuyu biotsenoz kozhi i ego rol' v techenii pioderмии u detey.* (Microbial biocenosis of the skin and its role in the course of pyoderma in children. Summary of the Candidate of Medicine Thesis.) Orenburg. 2006; 149 p. (In Russ.)]
7. Стукова Е.И., Кениксфест Ю.В. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при atopическом дерматите. *Фундаментал. исслед.* 2013; (7): 680–687. [Stukova E.I., Kenikshest Y.V. Pathogenetic significance of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2013; (7): 680–687. (In Russ.)]
8. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9 (4): 244–253. DOI: 10.1038/nrmicro2537.
9. Tognetti L., Martinelli C., Berti S. et al. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between dermatologists and infectivologists. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26 (8): 931–941. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04416.x.
10. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G. et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res.* 2008; 18 (7): 1043–1050. DOI: 10.1101/gr.075549.107.
11. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009; 324 (5931): 1190–1192. DOI: 10.1126/science.1171700.
12. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H. et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133 (9): 2152–2160. DOI: 10.1038/jid.2013.21.
13. Huttenhower C., Gevers D., Knight R. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486: 207–214. DOI: 10.1038/nature11234.
14. Kuehnert M.J., Kruszon-Moran D., Hill H.A. et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001–2002. *J. Infect. Dis.* 2006; 193: 172–179. DOI: 10.1086/499632.
15. Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Brit. J. Dermatol.* 2008; 158 (3): 442–455. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.
16. Faust K., Raes J. Microbial interactions: from networks to models. *Nature Rev. Microbiol.* 2012; 10: 538–550. DOI: 10.1038/nrmicro2832.
17. Gallo R.L., Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (10): 1974–1980. DOI: 10.1038/jid.2011.182.
18. Lai Y., Di Nardo A., Nakatsuji T. et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nature Med.* 2009; 15 (12): 1377–1382. DOI: 10.1038/nm.2062.
19. Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergology Intern.* (official journal of the Japanese Society of Allergy). 2013; 62: 151–161. DOI: 10.2332/allergoint.13-RAI-0564.
20. O'Regan G.M., Sandilands A., McLean W.H. et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 689–693. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.002.
21. Harder J., Dressel S., Wittersheim M. et al. Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 1355–1364. DOI: 10.1038/jid.2009.432.
22. *Атопический дерматит.* Руководство для врачей. Под ред. Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех. 2002; 183 с. [*Atopicheskiy dermatit.* *Rukovodstvo dlya vrachev.* (Atopic dermatitis. Guide for physicians.) Ed. by Y.V. Sergeev. Moscow: Medicina dlya vsekh. 2002; 183 p. (In Russ.)]
23. Виноградова Т.В., Чусляева А.А., Варламов Е.Е. и др. Современная оценка цитокинового статуса детей при atopическом дерматите. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии.* 2014; 1: 76–81. [Vinogradova T.V., Chuslyeva A.A., Varlamov E.E. et al. Current evaluation of the cytokine status of children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 1: 76–81. (In Russ.)]
24. Hayashida S., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2011; 61 (3): 180–186. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.10.013.
25. Friedman B.C., Goldman R.D. Anti-staphylococcal treatment in dermatitis. *Canadian Family Physician. Le Medecin de famille canadien.* 2011; 57 (6): 669–671.
26. Пенкина Н.И., Ожегов А.М., Балаболкин И.И. и др. Особенности и методы коррекции микробиоценоза кожи у детей с atopическим дерматитом. *Рос. ж. кожн. и венерич. бол.* 2006; 1: 12–14. [Penkina N.I., Ozhegov A.M., Balabolkin I.I. et al. The specific features and methods of correction of skin microbiocenosis in children with atopic dermatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2006; 1: 12–14. (In Russ.)]
27. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., Глушко Н.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности местной терапии atopического дерматита у детей при сочетании поражении кожи и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки грибами рода *Candida*. *Аллергология.* 2006; 4: 14–19. [Malanicheva T.G., Salomykov D.V., Glushko N.I. Clinico-immunologic characteristic and features of topical therapy of atopic dermatitis in children with combined skin and stomach and duodenum mucous invasion by *Candida* fungus. *Allergologiya.* 2006; 4: 14–19. (In Russ.)]
28. Флуер Ф.С. Стафилококки и их enterotoксины как факторы риска возникновения atopического дерматита. *Педиатрия.* 2014; 93 (3): 124–127. [Fluer F.S. *Staphylococcus* and its enterotoxins as risk factors for atopic dermatitis genesis. *Pediatriya.* 2014; 93 (3): 124–127. (In Russ.)]
29. De Benedetto A., Rafaels N., McGirt L. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 773–786. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
30. Nakatsuji T., Gallo R.L. Antimicrobial peptides: Old molecules with new ideas. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (3): 887–895. DOI: 10.1038/jid.2011.387.
31. Рыбальченко О.В., Гуслева О.Р., Потокин И.И. и др. Морфофизиологическая характеристика микробиоты кожи при atopическом дерматите. *Рос. ж. кожн. и венерич. бол.* 2010; 1: 31–33. [Rybalchenko O.V., Gusleva O.R., Potokin I.I. et al. Morphophysiological characteristic of skin microbiota in atopic dermatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2010; 1: 31–33. (In Russ.)]
32. Brüssow H. Turning the inside out: the microbiology of atopic dermatitis. *Environmental Microbiol.* 2016; 18 (7): 2089–2102. DOI: 10.1111/1462-2920.13050.

33. Gantois I., Ducatelle R., Pasmans F. et al. Butyrate specifically down-regulates *Salmonella* pathogenicity island 1 gene expression. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72: 946–949. DOI: 10.1128/AEM.72.1.946-949.2006.
34. Батыршина С.В., Хаертдинова Л.А., Маланничева Т.Г., Халилова Р.Г. Атопический дерматит: оптимизация топической терапии. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2013; 3: 102–111. [Batyrsheina S.V., Khaeretdinova L.A., Malanicheva T.G., Khalilova R.G. Atopic dermatitis: topic therapy optimization. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2013; 3: 102–111. (In Russ.)]
35. Смирнова Г.И. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей. *Рос. педиатр. ж.* 2014; 2: 49–56. [Smirnova G.I. Atopic dermatitis and skin infections in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; 2: 49–56. (In Russ.)]
36. Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2006; 86 (2): 99–109.
37. Iwase T., Uehara Y., Shinji H. et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010; 465 (7296): 346–349. DOI: 10.1038/nature09074.
38. Na S.Y., Roh J.Y., Kim J.M. et al. Analysis of colonization and genotyping of the exotoxins of *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2012; 24 (4): 413–419. DOI: 10.5021/ad.2012.24.4.413.
39. Pastuszka M., Matych M., Kaszuba A. et al. Microorganisms in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Postep. Derm. Alergol.* 2012; 29 (3): 215–221.
40. Pascolini C., Sinagra J., Pecetta S. et al. Molecular and immunological characterization of *Staphylococcus aureus* in pediatric atopic dermatitis: implications for prophylaxis and clinical management. *Clin. Dev. Immunol.* 2011; 2011: 718708. DOI: 10.1155/2011/718708.
41. Джавадзаде Т.З. Видовой состав микрофлоры кожи при атопическом дерматите у детей в различные возрастные периоды. *Фундаментал. исслед.* 2015; 1: 2048–2051. [Dzhavadzade T.Z. Species composition of skin microflora in atopic dermatitis in children at different age periods. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2015; 1: 2048–2051. (In Russ.)]
42. Карякина Л.А. К вопросу коррекции триггеров атопического дерматита. *Пластич. хир. и косметол.* 2013; (1): 107–113. [Karyakina L.A. To the issue of atopic dermatitis trigger correction. *Plasticheskaya hirurgiya i kosmetologiya.* 2013; (1): 107–113. (In Russ.)]
43. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B. et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013; 503: 397–401. DOI: 10.1038/nature12655.
44. Кострыкина Л.Н., Иванова Н.А., Шабалов Н.П. Клинико-анамнестические и лабораторные особенности атопического дерматита у детей с рецидивирующими инфекциями кожи и подлежащих тканей. *WWW.MEDLINE.RU.* 2007; 8 (Дерматология): 337–348. [Kostrykina L.N., Ivanova N.A., Shabalov N.P. Clinico-anamnestic and laboratory features of atopic dermatitis in children with recurrent skin and underlying tissues infections. *WWW.MEDLINE.RU.* 2007; 8 (Dermatologiya): 337–348. (In Russ.)]
45. Фалова О.Е., Потатуркина-Нестерова Н.И., Ильина Е.Н. и др. Результаты генотипирования штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных с кожи лиц с хроническими дерматозами. *Фундаментал. исслед.* 2012; 11: 51–55. [Falova O.E., Potaturkina-Nesterova N.I., Il'ina E.N. et al. Chronic dermatosis persons skin's *Staphylococcus spp.* genotyping results. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2012; 11: 51–55. (In Russ.)]
46. Suh L., Coffin S., Leckerman K.H. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. *Pediatr. Dermatol.* 2008; 25: 528–534. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00768.x.
47. Bonness S., Szekat C., Novak N., Bierbaum G. Pulsed-field gel electrophoresis of *Staphylococcus aureus* isolates from atopic patients revealing presence of similar strains in isolates from children and their parents. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46 (2): 456–461. DOI: 10.1128/JCM.01734-07.
48. Kedzierska A., Kapińska-Mrowiecka M., Czubak-Macugowska M. et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159 (6): 1290–1299. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08817.x.
49. Leung A.D., Schiltz A.M., Hall C.F., Liu A.H. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus*. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38: 789–793. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02964.x.
50. Мачарадзе Д.Ш. Атопический дерматит: современные методы диагностики и терапии. Учебно-методическое пособие. М.: Линия-Принт. 2011; 76 с. [Macharadze D.Sh. *Atopicheskiy dermatit: sovremennyye metody diagnostiki i terapii.* Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: Liniya-Print. 2011; 76 p. (In Russ.)]
51. Смирнова Г.И. Современные подходы к лечению и реабилитации атопического дерматита, осложнённого вторичной инфекцией. *Аллергол. и иммунол. в педиатрии.* 2004; 1: 34–39. [Smirnova G.I. Modern approaches to treatment and rehabilitation of atopic dermatitis, complicated by secondary infection. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2004; 1: 34–39. (In Russ.)]
52. Мокроносорова М.А. Аллергия на дрожжи рода *Malassezia* у больных атопическим дерматитом. *Леч. вправ.* 2009; 4: 18–21. [Mokronosova M.A. Allergy to yeast of the genus *Malassezia* in patients with atopic dermatitis. *Lechaschiy vrach.* 2009; 4: 18–21. (In Russ.)]
53. Hiragun T., Ishii K., Hiragun M. et al. Fungal protein MGL-1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (3): 608–615. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.047.
54. Хаертдинова Л.А., Маланничева Т.Г. Иммунологические нарушения у детей, страдающих атопическим дерматитом, осложнённым вторичной кандидозной инфекцией. *Фундаментал. исслед.* 2012; 7 (1): 211–214. [Khaeritdinova L.A., Malanicheva T.G. Immunological disorders in children with atopic dermatitis complicated by secondary *Candida* infection. *Fundamentalnye issledovaniya.* 2012; 7 (1): 211–214. (In Russ.)]
55. Скрипкина П.А., Матушевская Е.В., Григорьев В.С., Свирщевская Е.В. Иммуномодулирующая и противовирусная терапия атопического дерматита. *Рос. ж. кожен. и венерич. бол.* 2008; 2: 30–37. [Skripkina P.A., Matushevskaya E.V., Grigor'ev V.S., Svirshchevskaya E.V. Immunomodulating and antiviral therapy of atopic dermatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2008; (2): 30–37. (In Russ.)]
56. Pyun B.Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015; 7 (2): 101–105. DOI: 10.4168/aaair.2015.7.2.101.