

Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ¹, д.м.н., профессор, А.Н. БАРИНОВА², д.м.н.

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

МИКРОБИОМ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

И ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ БАЗИСНОГО УХОДА ЗА КОЖЕЙ

В последние годы наблюдается рост заболеваемости атопического дерматита у детей. В данной статье авторы приводят литературный обзор микробиома кожи при атопическом дерматите, фармакологические особенности различных средств базисного ухода за кожей.

Ключевые слова: микробиом, эмоленты, смягчающие, атопический дерматит, профилактика.

D.V. ZASLAVSKY¹, MD, Prof., A.N. BARINOVA², MD

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

² Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

SKIN MICROBIOME IN ATOPIC DERMATITIS AND FEATURES OF VARIOUS BACKGROUND SKIN CARE

In recent years, there has been an increasing incidence of atopic dermatitis in children. This paper provides a literature review on the skin microbiome in atopic dermatitis, and the pharmacological features of various background skin care products.

Keywords: microbiome, atopic dermatitis, moisturizers, emollients, treatment, prevention.

Атопический дерматит (далее АД) – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1].

АД – одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах.

АД развивается у 81% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и у 56% детей – когда болен только один родитель, при этом риск развития увеличивается в полтора раза, если больна мать.

Раннее формирование АД (в возрасте 3–6 месяцев) отмечается у 45% больных, в течение первого года жизни – у 60% больных.

Самые высокие показатели распространенности АД наблюдаются среди детей. В 2016 г. 72% всех зарегистрированных заболеваний АД приходилось на детей в возрасте 0–17 лет, их число составило 460 751. Заметим, что 41% зарегистрированных среди детей 0–17 лет заболеваний АД приходится на возраст 0–4 лет, а показатель распространенности АД среди детей этого возраста достигает 1 995 на 100 тыс. соответствующего населения [2].

Клинические проявления АД, как правило, зависят от возраста больного, что по характерной клинической картине позволяет выделить три периода (стадии) заболевания: младенческая стадия – с 3–4 мес. до 1,5–2 лет; детская стадия – от 2 до 10–12 лет (рис. 1); взрослая стадия – старше 12 лет [3].

Недавнее появление не зависящих от культивирования методов определения сочетаний микроорганизмов и изучение микробных сообществ повысило наши знания о

микробиоме и значимости микробиома при различных болезненных состояниях и у здоровых людей. Термин «микробиом» обозначает совокупность микроорганизмов, объединенных одним органом или анатомической зоной. Исследования в первую очередь концентрировались на микробиоме кишечника, и они продемонстрировали связь между дисбиозом и заболеваниями, в первую очередь диабетом и астмой [4]. Количество исследований микробиома кожи растет. Кожа состоит из ряда ниш, которые колонизируются различными микроорганизмами [5]. Факторы организма хозяина, например пол, возраст и

Рисунок 1. Детская стадия АД



Характеризуется высыпаниями, располагающимися преимущественно в локтевых сгибах, подколенных ямках, в области лучезапястных и голеностопных суставов. Экссудативные проявления уменьшаются, исчезает микровезикуляция. На фоне эритемы и умеренной отечности в очагах поражения возникают лихеноидные папулы, которые, сливаясь между собой, образуют участки папулезной инфильтрации, развивается лихенификация

внешние воздействия, влияют на ниши и микробные сообщества, и становится все более понятно, что микробиом, в свою очередь, оказывает воздействие на жизненно важные функции организма хозяина, такие как иммунитет и сопротивляемость колонизации патогенными микроорганизмами [6–9].

Исследования на базе микробиологических культур уж давно позволили показать, что дисбактериоз является отличительной чертой АД. Кроме того, 70% пораженных участков и 39% участков без повреждения кожи колонизируются *S. aureus*, что отрицательно сказывается на тяжести заболевания [10, 11]. При развитии заболевания меняется не только бактериальная, но и грибковая флора [12]. Однако следует помнить, что обычные культуральные методы не могут идентифицировать около 80% бактериальных видов [13].

Применяя не зависящие от культивирования молекулярные методы исследования, можно описать дисбиоз более полно, и становится очевидно, что относительное количество присутствующих микробов может быть иным, нежели при использовании культурального метода, и некоторые микробы вообще не растут в культуре, но обнаруживаются молекулярными методами. АД – многофакторное заболевание, но взаимодействия генетических и средовых компонентов, которые приводят к развитию АД, до конца не поняты. Остаются разногласия по поводу того, что считать первичными изменениями, приводящими к развитию АД, а что – вторичными, которые являются следствием развития АД [14].

В сравнении с контролем на коже пациентов с АД присутствует значительное количество *S. aureus*, и оно коррелирует с тяжестью заболевания [7, 15, 16]. Пораженные участки кожи содержат большее количество *S. aureus*, чем непораженные, в особенности воспаленные участки, причем у нелеченых пациентов количество *S. aureus* резко возрастает при обострениях [7, 15–18]. Кроме *S. aureus*, другие представители рода *Staphylococcus* определяются на пораженных участках с большей частотой [19]. К ним относятся *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* [15, 16, 18]. Бактериальное разнообразие на коже пациентов с АД снижено в сравнении с контролем и еще больше уменьшается при обострении [15, 16].

При АД, как показывают исследования, снижается количество видов микроорганизмов родов *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Prevotella*, причем это уменьшение не может быть полностью объяснено увеличением колонизации *S. aureus* [7, 16]. *Propionibacterium asnes* реже обнаруживается на лице пациентов с АД в сравнении с контролем, и количество микроорганизмов уменьшается при обострениях [15, 20]. Во время обострений также снижается численность *Corynebacterium* [16]. После стихания обострения численность микроорганизмов, которая снижалась, восстанавливалась [16]. Изучение грибкового микробиома показывает относительное снижение числа грибов из семейства *Malassezia* и относительное увеличение *M. dermatis*, а также большее разнообразие видов других семейств [15, 21, 22]. К числу этих грибов относятся грибы семей-

ства *Aspergillus*, *Candida albicans* и *Cryptococcus diffluens* [5, 15].

Как и у людей, у собак с АД и мышей с дефицитом металлопротеазы Adam17 выявляется снижение микробного разнообразия, увеличение количества микроорганизмов рода *Staphylococcus* и численности *S. aureus* при наступлении экзематозного воспаления [23–25]. Также отмечено увеличение численности видов рода *Corynebacterium* [6, 24, 26].

На основании 11 исследований у человека и 6 у животных Dybboe и соавт. (2017) установили, что общим для АД является низкое разнообразие видов микробиома кожи, причем три исследования отметили снижение численности видов рода *Malassezia*. Исследования на мышах показывают, что дисбиоз является важнейшим фактором, приводящим к развитию экземы.

Гипотеза о том, что дисбиоз у человека предшествует обострениям АД, косвенно подтверждается изучением влияния терапии на микробные сообщества. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало, что эмоментная терапия у детей высокого риска снижает риск заболеть АД на 50% через 6 месяцев [27]. Предварительные данные изучения микробиома показывают, что терапия эмоментами понижает рН, не меняет трансдермальную потерю воды, но увеличивает бактериальное разнообразие, включая рост численности видов семейства *Streptococcus* [28]. Другое РКИ, которое пыталось повлиять на микробиом кожи при помощи добавления к крему 5%-ного лизата непатогенной *Proteobacteria vitreoscilla filiformis*, продемонстрировало объективное улучшение состояния пациентов, уменьшение зуда и потери сна в сравнении с плацебо [29].

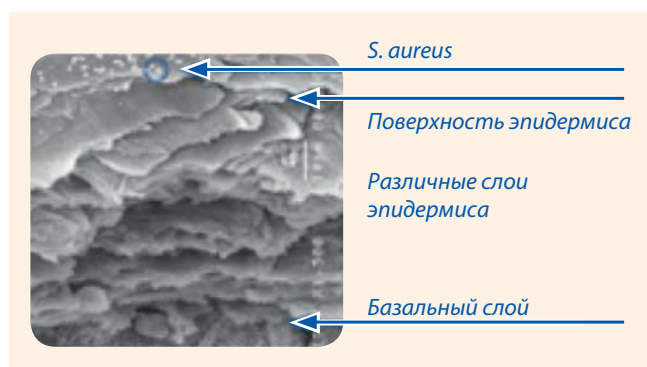
Вместе с тем, как отмечают Dybboe и соавт. (2017), в изучении роли микробиома при АД еще остается много неизвестного и нужны дополнительные исследования.

Таким образом, в результате изучения микробиома человека установлено, что на здоровой коже живут бактерии 19 различных типов и 205 различных родов с разнообразием на видовом уровне и значительными колебаниями в числе видов бактерий на различных участках тела. Причем максимум разнообразия приходится на бактериальное сообщество предплечья (44 вида в среднем), а минимум – на область за ухом (около 19 видов). Самое большое разнообразие микробов обитает на участках с сухой и влажной средой. Жирная кожа содержит самое однородное сообщество микробов. Стабильность микрофлоры отмечается у человека в ушах и носу. Самыми изменчивыми являются бактериальные сообщества в области внутренней поверхности кожи колена. Бактерии, живущие на коже человека, являются метаболически активными и вносят большой вклад в защитную функцию кожи.

При АД микробиом кожи характеризуется:

- 1) малым разнообразием бактерий;
- 2) снижением количества актиномицет и протеобактерий;
- 3) колонизацией стафилококков в повышенном количестве (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* и др.).

Рисунок 2. Сканирующая электронная микроскопия (×1500)



Микробные биопленки – это сообщества, образованные родственными и неродственными микроорганизмами, отграниченными от внешней среды дополнительными оболочками, внутри которых клетки имеют специализацию и контактируют между собой. Микробные биопленки способствуют персистенции возбудителей, неэффективности антибиотикотерапии, формированию смешанной инфекции.

В микробных пленках часть возбудителей включают гены резистентности, позволяя инактивировать перекись водорода и затрудняя проникновение антител и других защитных средств иммунной системы. В то же время находящиеся у поверхности клетки возбудителя могут развиваться по обычному пути. В колонии находятся дормантные метаболически неактивные клетки, которые могут легко пережить антибиотикотерапию и восстановить численность колонии после нее. Внутренняя часть пленки защищена от антибиотиков и, так как содержит мало кислорода, не дает активироваться многим из них.

Колонизация *S. aureus* и усугубление течения АД

В настоящее время существуют исследования, которые показывают отличия микробиома кожи человека с АД от микробиома кожи здорового человека. Кроме того, данные исследования демонстрируют, что *S. aureus* играет важную роль в развитии порочного круга АД.

Биопленка *S. aureus*

Недавно было описано влияние биопленки на течение АД, в особенности влияние биопленки *S. aureus* [44].

Биопленка определяется как структурное образование микроорганизмов, сцепленных вместе и прикрепленных к поверхности, инкапсулированных в защитный экзополисахаридный матрикс, который они сами синтезируют. Особенная организация колонии бактерий позволяет им взаимодействовать между собой, чтобы защищаться от внешних агрессий.

На атопичной коже *S. aureus* обсеменяет поврежденную кожу и образует биопленку. Было показано, что у пациентов с АД биопленка *S. aureus* присутствует в воронке экзокринных потовых желез, что приводит к их обструкции (рис. 2) [45].

Кроме того, наличие данной биопленки может быть причиной нечувствительности к системным антибиотикам и местной активации врожденного иммунитета с продуцированием провоспалительных цитокинов, в особенности ФНО-α и других медиаторов [44].

Ученые компании Laboratoires Expanse Science создали *in vitro* эпидермальную модель, воспроизводящую колонизированную *S. aureus* атопичную кожу.

Врожденный иммунитет и способность поврежденной кожи регенерировать являются необходимыми факторами защиты от нарушений, происходящих в коже ребенка при АД. Ученые исследовали влияние колоний *S. aureus* на экспрессию определенных генов кожного иммунитета, а также стволовых клеток.

Врожденный иммунитет – это первая линия защиты против инфекционных агентов или патогенов, является быстрым, неспецифическим ответом, который позволяет микробиому сохранять баланс, ограничивает проникновение патогенных микроорганизмов. Экспрессия толл-подобных рецепторов значительно снижена, колонизация *S. aureus* на модели атопичной кожи Stelaskin значительно уменьшает способность кожи самостоятельно ограничивать дальнейшее распространение колонии *S. aureus*. Восстанавливающий бальзам Stelatopia тем не менее помогает восстанавливать естественные защитные способности кожи (рис. 3).

Базальные стволовые клетки вовлечены в поддержание кожного гомеостаза, поэтому их защита является ключевым моментом в лечении. При АД уровень экспрессии генов стволовых клеток значительно снижен по сравнению с нормальной кожей. Бальзам Stelatopia помогает восстановить целостность кожного покрова и физиологический уровень маркеров стволовых клеток (рис. 4).

Рисунок 3. Атопичная кожа

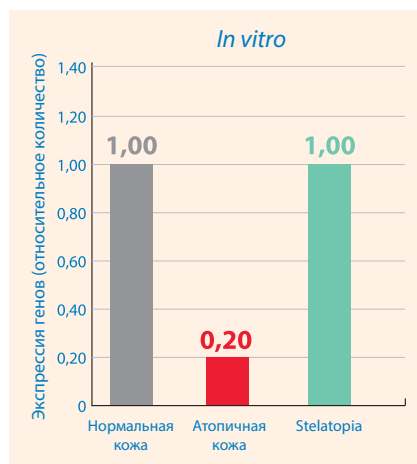


Рисунок 4. Маркеры стволовых клеток

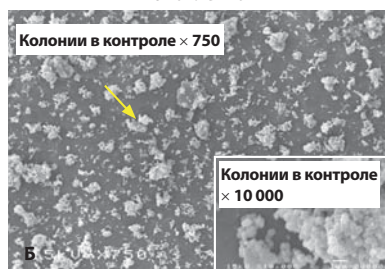


Рисунок 5. Модель реконструированного эпидермиса

Атопичная кожа – через 6 часов. Сцепление бактерий с поверхностью и начало формирования биопленки



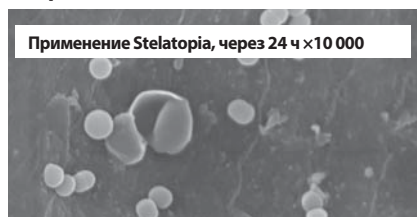
Атопичная кожа и увлажняющий бальзам Stelatoria – через 24 часа инкубации. Поверхность полностью колонизирована биопленкой



Наличие биопленки на поверхности кожи было описано при различных заболеваниях: акне, розацеа – и наиболее часто при АД [45]. Чтобы изучить кинетику образования биопленки и оценить эффект эмульгаторов на ограничение ее распространения, была создана модель реконструированного эпидермиса, колонизированного биопленкой *S. aureus* (рис. 5а, б).

Таким образом, увлажняющий бальзам Stelatoria может эффективно предотвращать формирование биопленки *S. aureus* на поверхности кожи (рис. б).

Рисунок 6. Применение Stelatoria через 24 ч x 10 000



насыщенные жирные кислоты и жирные спирты, часто входящие в состав эмульгаторов, восстанавливают эпидермальный барьер, непосредственно включаются в его состав, изменяют вязкоупругие свойства мембран, влияют на продукцию эйкозаноидов, регулируют систему клеточной передачи сигналов.

Увлажнители способны привлекать воду из двух основных источников: они увеличивают транспорт влаги из дермы в эпидермис (почти в два раза), из глубоких/средних слоев эпидермиса в поверхностные, во влажных условиях они также помогают роговому слою поглощать воду из внешней окружающей среды (табл. 3). Многие увлажнители обладают также эмульгаторной активностью. Один главный недостаток увлажнителей состоит в том, что многие из них могут увеличить трансэпидермальную потерю влаги, которая в

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ БАЗИСНОГО УХОДА ЗА КОЖЕЙ

Понятие «увлажняющие средства» объединяет окклюлянты, эмульгаторы, увлажнители.

Окклюлянты уменьшают трансэпидермальную потерю воды, создавая гидрофобный барьер на коже и восстанавливая состояние ламеллярного липидного слоя между корнеоцитами (табл. 1). Эффект наиболее выражен, если окклюлянт наносится на слегка смоченную кожу. Наиболее выражены окклюзионные свойства у вазелина, который даже в минимальной концентрации 5% уменьшает трансэпидермальную потерю воды на 98%. Ланолин, минеральные масла и силиконы, например диметикон, уменьшают трансэпидермальную потерю воды примерно на 20–30%.

Эмульгаторы, представленные в основном липидами и углеводородами, увлажняют и смягчают кожу, делая ее более гибкой и гладкой (табл. 2). Они заполняют промежутки между группами корнеоцитов и обычно не создают выраженного окклюзионного эффекта, если не применяются в большом количестве. Основная масса эмульгаторов способна органолептически увеличивать маслянистость и «скользкость» кожи, что является отражением их естественного смазывающего/смягчающего действия. Это свойство нередко требует дополнительного разъяснения потребителю для предотвращения необоснованного отказа от применения препарата. Длинноцепочечные

Таблица 1. Вещества с окклюзионной активностью

Компонент	Представители
Жирные кислоты	Ланолиновая, стеариновая кислоты
Жирные спирты	Цетиловый, ланолиновый, стеариловый спирты
Углеводородные масла/воски	Каприловый/каприковый триглицерид, минеральные масла, парафин, вазелин, силиконовые производные (циклометикон, диметикон, кополиол), Сквален
Фосфолипиды	Лецитин
Гликоли	Пропиленгликоль
Стероиды	Холестерол
Растительные воски	Канделильский, карнаубский воски
Эфиры восков	Пчелиный воск, ланолин, стеарилстеарат

Таблица 2. Вещества с эмульгаторной активностью

Компонент	Представители
Вязущие эмульгаторы	Циклометикон, диметикон, изопропилмирилат, октилгектоат
Сушащие эмульгаторы	Децилолеат, изопропил пальмитат, изостеариловый спирт
Ожиряющие эмульгаторы	Касторовое масло, глицерилстеарат, октилстеарат, масло жожоба, масло кокоса, пропиленгликоль
Протективные эмульгаторы	Диизопропил дианолеат, изопропил изостеарат
Протеинсодержащие эмульгаторы	Коллаген, эластин, кератин

Таблица 3. Вещества с увлажняющим действием

Компонент	Представители
Продукты переработки коллагена	Желатин
Трехатомные спирты	Глицерин
Многоатомные спирты	Сорбитол
Биогенные продукты	Мед
Несульфированные гликозаминогликаны	Гиалурионовая кислота
Витамины группы В	Декспантенол
Гликоли	Пропиленгликоль
Соли α -гидроксикислот	Натрия и аммония лактат
Соли органических кислот	Натрия пирролидинкарбоксилат
Карбамиды	Мочевина

дальнейшем может быть потеряна в окружающую среду. Их практически всегда объединяют с окклюантами, преграждающими путь испарению влаги. В этом случае достигается необходимое синергичное действие, увеличивающее эпидермальную гидратацию и функции кожного барьера. Один из самых эффективных увлажнителей – глицерин. Незрелые корнеоциты достаточно хрупки в отличие от зрелых, обладающих большой эластичностью. Глицерин ускоряет созревание корнеоцитов, активируя остаточную транслугаминазную активность в роговом слое. Облегчая размыкание десмосом и впоследствии увеличивая шелушение, глицерин уменьшает изменения, связанные с повышенной сухостью кожи. Обнаруженная в NMF пирролидинкарбоксилатная кислота способствует гидратированию кожи и может улучшать ее состояние при ксерозе. Альфа-гидроксикислоты, к примеру лактат, – эффективные агенты для обработки сухой кожи. Использование лосьонов, содержащих в своем составе рацемат молочной кислоты, позволяет эффективно предотвращать ксероз. Молочная кислота, особенно ее L-изомер, стимулирует биосинтез керамидов, что приводит к увеличению их концентрации в роговом слое и повышению барьерных свойств липидов рогового слоя. Мочевина проявляет гидратирующие свойства по отношению к роговому слою эпидермиса, действует как пénéтрant и энхансер, увеличивая проницаемость эпидермиса для других компонентов препарата. В отличие от салициловой кислоты, кератин не растворяет, но мацерирует его (кератопластическое действие). Обладает солюбилизующими свойствами и мягким отшелушивающим действием. В рандомизированных контролируемых исследованиях с использованием мочевиносодержащих препаратов установлено, что мочевина способна уменьшать трансэпидермальную потерю влаги у пациентов с АД и ихтиозом, а также при повреждении кожи лаурилсульфатом. На сегодняшний день основная масса средств ухода за сухой и атопичной кожей содержит комбинацию окклюантов, увлажнителей и эмолентов. Их совместное применение

увеличивает гидратацию эпидермиса. Кроме лечебно-профилактического эффекта, такие средства повышают и эстетические свойства кожи. Помимо собственно терапевтических агентов, средства базисного ухода могут содержать дополнительные включения (консерванты, эмульгаторы). Иногда в качестве факультативной добавки могут включаться фотозащитные соединения. Средства базисного ухода за кожей делятся на две категории: уход за здоровой кожей (в пределах каждой категории – специализированная продукция, предназначенная для определенных областей типа губ, глаз, ног) и лечебно-профилактическое применение. Важным фактором для лечебно-профилактических средств является их минимальное раздражающее влияние, оптимальные органолептические свойства, отсутствие комедоногенности и эстетические показатели, в первую очередь для средств ухода за кожей лица.

В комбинированных увлажняющих средствах перспективно использование фармацевтических продуктов, замедляющих старение кожи под влиянием возраста, заболеваний или неблагоприятных факторов внешней среды.

Эмоленты – это важная группа агентов, которые играют интегральную роль в лечении всех заболеваний кожи, связанных с ее сухостью и шелушением. Эмоленты выпускаются в различных формулах и используются для мытья, приема ванн, увлажнения кожи и в качестве поддерживающей терапии. Эмоленты оказывают различное фармакологическое действие на кожу, но наиболее важным является увлажнение рогового слоя эпидермиса вследствие окклюзионного действия эмолента [30]. Они действуют путем предотвращения трансэпидермальной потери воды и увеличения содержания воды в роговом слое.

Нанесение эмолента создает поверхностную пленку липидов и частично восстанавливает барьерную функцию. Масляный слой удерживает воду под роговым слоем, уменьшает эпидермальную потерю воды и делает кожу мягкой и упругой [31]. Эмоленты также изменяют физические свойства рогового слоя: добавленная вода увеличивает растяжимость, гибкость и пластичность рогового слоя. Это особенно важно при экземе и псориазе, поскольку аномальный и воспаленный эпидермис более хрупкий, чем обычно, что и приводит к болезненным разрывам [30]. Другие, менее легкообъяснимые фармакологические эффекты включают противовоспалительный, антимиотический и противозудный эффект [30]. При регулярном использовании эмоленты снижают частоту обострений экземы и могут также иметь прямой противовоспалительный эффект, снижая потребность в местном применении кортикостероидов, обладая т. н. стероидсберегающим действием [32]. У больных псориазом эмоленты очищают поверхностные чешуйки, дают косметический эффект и могут иметь прямой терапевтический эффект на задействованные патологические процессы [33].

Препараты с большим содержанием жиров более эффективны для очень сухой, потрескавшейся кожи,

поскольку они содержат меньше воды и длительность действия больше [34]. Вместе с тем исследования двойным слепым методом показывают, что иногда лосьон оказывается более увлажняющим, чем крем: сравнение лосьона и крема с 0,05%-ным пропионатом галобетазола в тесте «сухого бритья» показало, что лосьон обеспечивал большее увлажнение, умеренное при помощи теста на трансэпидермальную потерю воды и проводимость в сравнении с кремом на 2 и 4 часах наблюдения [35].

Неадекватные запасы эмоленга в форме крема/мази очень часто являются причиной неудачи лечения. Необходимое количество зависит от заболевания, его тяжести и мест, куда необходимо наносить препарат, но оно не должно быть меньше 250 г для ребенка и 500 г для взрослого в неделю [31].

Эмоленг необходимо наносить как минимум два раза в день, хотя частота может быть увеличена в зависимости от тяжести состояния, сухости кожи и типа используемого продукта. Нанесение должно быть бережным, придавать легкое блистание коже, а не появление жирного слоя, который повреждает одежду, мебель и часто приводит к тому, что пациенту становится жарко и появляется зуд. Эмоленги должны наноситься мягкими, направленными вниз движениями в направлении роста волос, чтобы снизить риск фолликулита [36].

Рекомендуется, чтобы пациенты получали эмоленги в тубах или перекладывали продукт из большего контейнера в меньший. Небольшие контейнеры легче носить с собой, и они способствуют регулярному использованию продукта в течение дня для мытья и увлажнения [34].

Ежедневное использование эмоленга Stelatopia позволяет уменьшить период рецидива АД, удлинить период ремиссии, а также уменьшить применение топических ГКС и улучшить качество жизни ребенка и его семьи

Естественно, что рекомендации по выбору эмоленгов должны основываться на результатах клинических испытаний, предпочтительно рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), однако тут наблюдается ряд сложностей. Например, детальное изучение эффективности эмоленгов в рамках РКИ осложняется тем, что зачастую пациенты используют дополнительные эмоленги. Так, например, в исследовании COMET 96% пациентов использовали эмоленг, не назначенный в рамках исследования [37]. Учитывая, что эмоленги зачастую относятся к препаратам безрецептурного отпуска, не всегда компании, если в составе нет лекарственного средства, идут на тестирование препарата в рамках РКИ. Вместе с тем для ряда заболеваний исследований было выполнено достаточно много, что позволяет прийти к заключению об эффективности эмоленгов в качестве терапии.

Систематический обзор клинической эффективности увлажнителей в лечении АД показал, что большинство из выявленных 48 исследований, включивших 3 262 пациен-

та, продемонстрировали положительный эффект на клинические симптомы, трансэпидермальную потерю воды, степень гидратации рогового слоя. При этом лучшие результаты получались при использовании мочевины и глицерина, чем пропиленгликоля, лактата, керамидов и хлоргидрата алюминия [38].

Интересное исследование было выполнено в США и Великобритании, которое показало, что эмоленги могут использоваться для профилактики АД. Исследователи рандомизировали детей высокого риска развития АД в две группы: в одной родители с рождения наносили эмоленги на все тело ребенка, в другой эмоленги не использовались. Через 6 месяцев частота новых случаев АД в группе вмешательства была в два раза ниже, чем в контрольной группе [39].

В рандомизированном исследовании эффективности крема эмоленга в лечении ксероза при синдроме диабетической стопы в сравнении с кремом без специальных добавок, содержащим моностеарат глицерола, стеариновую кислоту, полидиметилциклоксилан, силиконовое масло, макрогол 600, троламин, пропиленпарагидроксисбензоат и очищенную воду, было продемонстрировано, что специальная формула значительно улучшала влажность кожи, ее состояние, измерявшееся по шкале ксероза и ряду других показателей [40]. Еще в одном РКИ эффективности крема, включающего мочевины, аргинин и карнозин, было показано увеличение влажности кожи и снижение сухости (по стандартизированной шкале) в сравнении с контрольной группой [41].

Количество публикаций по эффективности эмоленгов при экземе оказалось достаточным, чтобы выполнить систематический обзор для Кохрановской библиотеки. Этот обзор, опубликованный в 2017 г. и включивший данные 77 исследований, показал, что увлажнители эффективны при экземе, однако надежных данных, что один из них лучше другого, нет [42]. При этом наиболее эффективными с точки зрения как пациентов, так и врачей были увлажнители, содержащие глицирретиновую кислоту, мочевины или глицерол [43].

Для того чтобы оценить эффективность применения эмоленга Stelatopia в группе риска у детей с рождения, ученые Laboratoires Expanscience в течение 9 месяцев проводили клиническое исследование, включающее 113 новорожденных. Критерием включения в исследование было наличие двух родителей, имеющих в анамнезе АД, то есть вероятность проявления АД у ребенка 50–80%. В данном исследовании 60 детей прошли программу ухода за кожей Stelatopia (увлажняющий бальзам, очищающий крем и масло для ванны), а 53 ребенка не получали специфического ухода за кожей. При этом отмечается, что ежедневное использование эмоленга Stelatopia один раз в день в течение 9 месяцев позволило снизить вероятность клинического проявления АД на 51%.

Таким образом, ежедневное использование эмоленга Stelatopia позволяет уменьшить период рецидива АД, удлинить период ремиссии, а также уменьшить применение топических ГКС и улучшить качество жизни ребенка и его семьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н., Сыдинов А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Пробиотики в профилактике и терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2016, 11(2): 51-57.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2017, 6: 22–33.
3. Горланов И.А., Милявская И.Р., Леина Л.М., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. *Детская дерматовенерология*. М.: ИГ ГЕОТАР-Медиа, 2017. 512 с.
4. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriou PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015.
5. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 2009, 324(5931): 1190-2.
6. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(46): 17994-9.
7. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DY, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 1233-6.
8. Rosenthal M, Aiello A, Larson E, Chenoweth C, Foxman B. Healthcare workers' hand microbiome may mediate carriage of hospital pathogens. *Pathogens*, 2013, 3(1): 1-13.
9. Callewaert C, Hutapea P, Van de Wiele T, Boon N. Deodorants and antiperspirants affect the axillary bacterial community. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(8): 701-10.
10. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 1974, 90(5): 525-30.
11. Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2016, 175(4):687–95.
12. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009, 60(1): 125-36.
13. Ward DM, Weller R, Bateson MM. 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. *Nature*, 1990, 345(6270): 63-5.
14. Bieber T. Mechanisms of disease: Atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(14): 1483-94.
15. Oh J, Freeman AF, Park M, Sokolic R, Candotti F, Holland SM, et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Research*, 2013, 23(12): 2103-14.
16. Kong HDH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*, 2012, 22(5): 850-9.
17. Bourrain M, Ribet V, Calvez A, Lebaron P, Schmitt AM. Balance between beneficial microflora and Staphylococcus aureus colonisation: in vivo evaluation in patients with atopic dermatitis during hydrotherapy. *Eur J Dermatol*, 2013, 23(6): 786-94.
18. Seite S, Flores GE, Henley JB, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(11): 1365-72.
19. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75(3): 481-93.
20. Dekio I, Sakamoto M, Hayashi H, Amagai M, Suematsu M, Benno Y. Characterization of skin microbiota in patients with atopic dermatitis and in normal subjects using 16S rRNA gene-based comprehensive analysis. *J Med Microbiol*, 2007, 56(Pt 12): 1675-85.
21. Chng KR, Tay ASL, Li C, Ng AHQ, Wang J, Suri BK, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nature Microbiology*, 2016, 1(9).
22. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Nishikawa A, Sugita T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol*, 2011, 55(9): 625-32.
23. Rodrigues Hoffmann A, Patterson AP, Diesel A, Lawhon SD, Ly HJ, Elkins Stephenson C, et al. The skin microbiome in healthy and allergic dogs. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83197.
24. Bradley CW, Morris DO, Rankin SC, Cain CL, Mistic AM, Houser T, et al. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2016 Jun, 136(6):1182-90. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.023. Epub 2016 Feb 6.
25. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan DH, et al. Dysbiosis and Staphylococcus aureus Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity*, 2015, 42(4): 756-66.
26. Scharnschmidt TC, List K, Grice EA, Szabo R, Renaud G, Lee CC, et al. Matriptase-deficient mice exhibit ichthyotic skin with a selective shift in skin microbiota. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(10): 2435-42.
27. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(4): 818-23.
28. Glatz M, Polley EC, Simpson EL, Kong HH. Emollient therapy alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2015, 135: S31.
29. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *British Journal of Dermatology*, 2008, 159(6): 1357-63.
30. Mark R. How to measure the effects of emollients. *J Dermatolog Treat*, 1997, 8(Suppl 1): 15–18
31. Lawton S. Skin barrier function and the use of emollients in dermatological nursing. *Br J Nurs*, 2007, 16(12): 712-719.
32. Cork MJ. Complete emollient therapy. In: The National Association of Fund-holding Practices Official Year Book. BPC Waterlow, Dunstable, 1998.
33. Finlay AY. Emollients as adjuvant therapy for psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 1997, 8(Suppl 1): 25–27.
34. Peters J. Caring for dry and damaged skin in the community. *Br J Community Nurs*, 2001, 6(12): 645–651.
35. Grove G, Zerweck C, Houser T, Andrasfay A, Gauthier B, Holland C, Piac-quadio D. Halobetasol Propionate Lotion, 0.05% Provides Superior Hydration Compared to Halobetasol Propionate Cream, 0.05% in a Double-Blinded Study of Occlusivity and Hydration. *J Drugs Dermatol*, 2017 Feb 1, 16(2): 140-144.
36. Pringle F, Penzer R (2002) Normal skin: its function and care. In: Penzer R, ed. *Nursing Care of the Skin*. Butterworth-Heinemann, London, 2002: 20–45.
37. Ridd MJ, Garfield K, Gaunt DM, Hollinghurst S, Redmond NM, Powell K, Wil-son V, Guy RH, Ball N, Shaw L, Purdy S, Metcalfe C. Choice of Moisturiser for Eczema Treatment (COMET): feasibility study of a randomised controlled parallel group trial in children recruited from primary care. *BMI Open*, 2016, 6(11): e012021.
38. Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, 2015 Oct, 16(5): 341-59.
39. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014 Oct, 134(4): 818-823.
40. Martini J, Huertas C, Turlier V, Saint-Martory C, Delarue A. Efficacy of an emollient cream in the treatment of xerosis in diabetic foot: a double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017 Apr, 31(4): 743-747.
41. Federici A, Federici G, Milani M. An urea, arginine and carnosine based cream (Ureadin Rx Db ISDIN) shows greater efficacy in the treatment of severe xerosis of the feet in Type 2 diabetic patients in comparison with glycerol-based emollient cream. A randomized, assessor-blinded, controlled trial. *BMC Dermatol*, 2012, 12: 16.
42. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD012119.
43. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*, 2017, 177(5): 1256-1271.
44. Allen H, et al. The presence and impact of Biofilm-Producing Staphylococci in Atopic Dermatitis *JAMA*, 2014, 150(3): 260-265.
45. Societe Francaise de dermatologie. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Conference de consensus. Conference pleniere le Mercredi 20 Octobre 2004, Institut Pasteur, Paris. Texte des recommandations (version texte court).