

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

Особенности микробиома кожи и современные возможности лечения осложнённых форм атопического дерматита

Д.Д. Чернушевич¹, О.Г. Елисютина^{1, 2}, Е.С. Феденко¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время атопический дерматит рассматривается как системное многофакторное заболевание, в развитии которого принимает участие множество факторов, основными из которых являются генетические нарушения, дисфункция эпидермального барьера, изменения микробиома, сенсibilизация к аллергенам и влияние неспецифических факторов окружающей среды.

Микробный барьер кожи у больных атопическим дерматитом имеет свои особенности, обусловленные изменением видового состава микрофлоры в сторону контаминации условно-патогенными микроорганизмами, которые в свою очередь оказывают существенное влияние на течение заболевания, приводя к вторичному инфицированию кожных покровов и развитию обострений. Через нарушенный эпидермальный барьер происходит чрескожное проникновение микробов и аллергенов, сенсibilизация к различным белкам, в том числе к белкам бактерий и грибов, характеризующая Т2-иммунный ответ.

Лечение атопического дерматита направлено на достижение долгосрочного контроля над заболеванием и предусматривает комплексный подход, включающий наружную и системную терапию.

Ключевые слова: атопический дерматит; кожный барьер; наружная комбинированная терапия.

Как цитировать

Чернушевич Д.Д., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Особенности микробиома кожи и современные возможности лечения осложнённых форм атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 63–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

Skin microbiome and modern treatment options for complicated forms of atopic dermatitis

Daria D. Chernushevich¹, Olga G. Elisyutina^{1, 2}, Elena S. Fedenko¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, atopic dermatitis is considered a systemic multifactorial disease, and its development involves various factors, mainly genetic disorders, epidermal barrier impairment, microbiome changes, allergen sensitization, and nonspecific environmental factors.

The microbial skin barrier in patients with atopic dermatitis has its characteristics due to changes in the species composition of the microflora toward contamination by conditionally pathogenic microorganisms, which have a significant effect on the disease course, leading to secondary skin infection and exacerbations. Microbes and allergens percutaneously penetrate the disrupted epidermal barrier, leading to sensitization to various proteins, including bacterial and fungal proteins, characterizing the t2 immune response.

The treatment of atopic dermatitis aims at achieving long-term control over the disease through an integrated approach, including external and systemic therapy.

Keywords: atopic dermatitis; skin barrier; combination therapy.

To cite this article

Chernushevich DD, Elisyutina OG, Fedenko ES. Skin microbiome and modern treatment options for complicated forms of atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):63–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — системное мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи с признаками полиорганной патологии, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Распространённость АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого — 2–8% [1].

В патогенезе АтД присутствует множество факторов, основными из которых являются генетически обусловленные нарушения иммунного ответа, эпидермального барьера, изменения микробиома, сенсибилизация к аллергенам и влияние факторов окружающей среды. Особого внимания заслуживает нарушение микробиома кожного покрова, так как именно он играет важнейшую роль в развитии обострений и вторичного инфицирования кожи, что оказывает значительное влияние на течение заболевания и качество жизни пациентов.

КОЖНЫЙ БАРЬЕР

Кожа является покровным органом, который защищает организм от внешней среды. Важнейшую роль в осуществлении защитной функции кожного покрова играет эпидермис. Выделяют несколько видов кожного барьера: физический, химический, микробный и иммунологический [2]. Физический барьер кожи образован многочисленными слоями эпидермальных и дермальных клеток, структурой липидов и поверхностной плёнкой, имеющей слабокислую реакцию pH на поверхности кожи. Основную защитную функцию выполняет внешний слой эпидермиса — роговой, который состоит из нескольких десятков слоёв корнеоцитов, между которыми располагаются липиды, образующиеся в ламеллярных гранулах. В более глубоких слоях эпидермиса — шиповатом и зернистом — образуется кератин, который формирует структурную опору для эпидермиса. В базальном слое эпидермиса находятся кератиноциты, которые способны к пролиферации. Эпидермальные кератиноциты поддерживают физический контакт через плотные соединения, которые образуют защитный слой, практически непроницаемый для микроорганизмов. В роговом слое эпидермиса кератиноциты приобретают плоскую форму, утрачивают ядра, а их мембраны образуют роговой конверт. При помощи белка филаггрина и некоторых других белков происходит поперечное сшивание ороговевшей клеточной оболочки, обеспечивающее механически прочный каркас для внеклеточного липидного матрикса. Таким образом, корнеоциты, структурные белки (кератин, филаггрин и др.), эпидермальные липиды, плотные соединения, десмосомы и многочисленные ферменты контролируют проницаемость кожного барьера для микроорганизмов и аллергенов и предотвращают трансэпидермальную потерю воды.

Химический барьер кожи формируется липидами эпидермиса, жирными кислотами, а также остатками корнеоцитов и пота, которые образуют гидролипидную плёнку на поверхности кожи. На поверхности рогового слоя эпидермиса поддерживается кислое значение pH [3], что обеспечивает антимикробную защиту и регулирует активность и экспрессию эпидермальных ферментов, участвующих в десквамации, синтезе липидов и воспалении. Триглицериды и холестерин гидролизуются кожными бактериями и дрожжевыми грибами в свободные жирные кислоты, которые в свою очередь поддерживают кислое значение pH, что способствует подавлению роста многих патогенных микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus*, и обеспечивает устойчивость бактерий-комменсалов (коагулазонегативного стафилококка и коринебактерий) [4].

Иммунологический барьер и антимикробная защита — важные составляющие кожного барьера. Функции иммунологического барьера кожи выполняют лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, клетки Лангерганса и кератиноциты. Лимфоидная ткань кожи (skin-associated lymphoid tissue, SALT) относится к периферическим органам иммунной системы. В кожном барьере представлены все типы клеток, способные осуществлять широкий спектр иммунных реакций, включая распознавание антигена, созревание некоторых иммуноцитов и развитие специфического иммунного ответа [5]. Врождённый иммунитет кожи характеризуется взаимодействием нескольких иммунокомпетентных типов клеток, участием антимикробных пептидов, цитокинов и кодируемых белков. Эпителиальные антимикробные пептиды играют важную роль в защитной функции эпидермиса и обеспечивают контроль над микробным представительством. Эти «природные антибиотики» являются эволюционно древними эффекторами врождённого иммунитета и относятся к различным семействам белков, которые обладают функцией быстрого уничтожения или инактивации микроорганизмов. Описано более двадцати антимикробных пептидов, которые синтезируются кератиноцитами, клетками потовых и сальных желёз. Кроме того, антимикробные пептиды обнаруживаются в нейтрофилах, тучных клетках, макрофагах и естественных киллерах, инфильтрирующих кожу [6]. Наиболее изучены два семейства антимикробных пептидов человека — β -дефензины и кателицидины, способных нарушать целостность отрицательно заряженной мембраны бактерий и грибов.

Таким образом, кожный барьер представляет собой сложноорганизованную структуру, которая обеспечивает защитную функцию кожи от физических, химических факторов, инфекционных агентов и аллергенов на нескольких физиологических уровнях.

МИКРОБИОМ КОЖИ

Состав микробиома представлен более чем 10 000 видами микроорганизмов кожи и включает бактерии, вирусы, грибы и паразиты, а видовой состав микрофлоры

кожи включает более 500 видов анаэробных и аэробных бактерий. Каждый 1 см² кожи колонизирует около 1 млн бактерий [7, 8]. Нормальная микрофлора кожи представлена биологической плёнкой, состоящей из микробных клеток, микробного экзополисахаридного гликокаликса и секретов покровных тканей. Микробиом кожи играет важную роль в защитной функции кожи от патогенных микроорганизмов, участвует в реакциях врождённого иммунитета и поддержании гомеостаза кожи [9].

В последние десятилетия по мере усовершенствования микробиологических и появления молекулярно-генетических методов исследования представления о микробиоме кожи и его роли в различных патологических процессах существенно изменились. Применение технологий секвенирования ДНК позволило изучать состав микробиома человека, в том числе в естественной среде [10]. Ранее применявшиеся культуральные методы позволяли идентифицировать лишь отдельные микроорганизмы, которые хорошо культивируются в искусственных средах: например, стафилококки значительно легче культивировать по сравнению с пропиони- и коринебактериями [11]. Геномные исследования показали, что 88% микроорганизмов кожи относятся к 4 типам: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [12].

Микробиом кожи различается в зависимости от анатомической локализации, температуры, влажности, уровня pH, плотности сальных желёз и волосяных фолликулов и др. С учётом этих факторов выделяют условные экологические ниши кожи человека: сухую (кисти, предплечья, ягодицы), влажную (подмышечные впадины, локтевые и подколенные сгибы, ягодичная складка и др.) и сальную (участки кожи на лице, между бровями, верхней части груди, спины и др.) [13].

Результаты геномного секвенирования показали, что микробиом кожи человека представлен грамположительными бактериями родов *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enhydrobacter* spp., *Micrococcus* spp., *Cutibacterium* spp. и *Veillonella* spp., а также граммотрицательными бактериями *Roseomonas mucosa*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Pantoea septica* и *Moraxella osloensis* [9, 14]. Неферментирующие и анаэробные виды граммотрицательных бактерий, в том числе *Enterobacteriaceae*, являются частью резидентной микрофлоры и постоянно существуют на коже в качестве комменсалов [15].

В составе микробиома кожи обнаружены также вирусы и бактериофаги, их совокупность образует так называемый виром. Выявлены основные виды: *Acheta domestica*, *Densovirus*, *Alphapapillomavirus*, *Human papillomavirus* (β), (γ) и (μ), *Merkel cell polyomavirus*, *Molluscum contagiosum virus*, *Polyomavirus HPyV7*, *Polyomavirus*, *HPyV6 RD114 retrovirus* [9]. Анализ метагеномного секвенирования показал, что наиболее часто определяются фаги *Cutibacterium* и *Staphylococcus*, в то же время фаги *Streptococcus* и *Corynebacterium* присутствуют в меньшем количестве [16].

Представители царства грибов — ещё одна важная группа микроорганизмов, населяющих кожу, совокупность которых образует так называемый микобиом, в составе которого идентифицированы грибы рода *Malassezia*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* и *Candida* [9]. Основные представители микобиома относятся к видам *Malassezia* spp., плотность колонизации которых варьирует на различных участках кожи, зависит от возраста, климата, температуры и влажности окружающей среды. *Malassezia* spp. определяется на коже у 75–90% здоровых людей, плотность может варьировать от 10–10² КОЕ/см² [17]. *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. parapsilosis*) определяется на поверхности кожи у 2,4–22,8% здоровых людей, плотность колонизации составляет от 50 до 626,4 КОЕ/см² [18].

Нормальный микробиом кожи человека играет важную роль в барьерной функции и поддержании гомеостаза кожи. Секретируемые микроорганизмами протеазы принимают участие в процессах дифференцировки рогового слоя, секреции кожного сала и свободных жирных кислот, регуляции уровня pH. Кроме того, микробиом принимает участие в образовании биоплёнки и выполняет защитную функцию от потенциально патогенных микроорганизмов за счёт конкуренции и продукции антимикробных пептидов некоторыми бактериями, главным образом стафилококками [19] или грибами *Malassezia*, которые вырабатывают сдерживающие рост многих других дрожжей и плесневых грибов индолы [20].

Нарушения микробиома кожи нередко приводят к воспалению, кожным инфекциям, гибели кератиноцитов, а также к обострению хронических заболеваний кожи, в том числе АТД [21].

НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОМА И ВТОРИЧНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Ключевыми аспектами патогенеза АТД являются длительно персистирующее воспаление и нарушение функции эпидермального барьера.

Снижение экспрессии структурных белков — филагрина, лорикрина, инволюкрина, корнеодесмосомина, кератина 1–10 — приводит к усилению трансэпидермальной потери воды, увеличению уровня pH кожи, проникновению аллергенов, микроорганизмов, а уменьшение синтеза клаудина-1, 8, 23 дополнительно приводит к потере прочности соединения клеток [22]. Нарушение соотношения липидов и снижение количества керамидов влияет на микробиом, способствуя контаминации кожи стафилококком, повышению трансэпидермальной потери воды, ксерозу. Нарушение иммунного барьера (снижение кателецидинов, дефензинов HBD-2 и HBD-3), в свою очередь, приводит к рецидивирующим вторичным инфекциям, дисфункции микробиома и, как следствие, к обострению АТД [21].

Бактерии как причина обострения АТД

При обострении АТД в очагах поражения кожи в 100% случаев обнаруживается *S. aureus* [23], что обусловлено повышенной сухостью кожи, трансэпидермальной потерей воды, чрезмерной травматизацией кожи за счёт зуда, вследствие чего обнажается межклеточный матрикс и происходит колонизация *S. aureus*. Этому способствует также присутствие фибриногена и фибронектина в местах воспаления, являющихся отличным субстратом для микробной колонизации [24].

В результате продольного исследования, проведённого у детей с АТД, на основании изучения микробиома кожи с применением 16S рРНК и полногеномного секвенирования установлено значительное преобладание *Staphylococcus* spp., преимущественно *S. aureus* и *S. epidermidis*, во время обострения заболевания по сравнению с периодами ремиссии, при этом количество стафилококков коррелировало с более тяжёлым течением обострения. В случаях лёгкого течения АТД преобладали штаммы *S. epidermidis*, а при тяжёлом течении — штаммы *S. aureus* [25].

В других исследованиях было показано снижение разнообразия микробиома кожи у пациентов с АТД за счёт преобладания *S. aureus* [26, 27].

Разнообразные факторы патогенности *S. aureus* могут инициировать разные механизмы иммунного ответа при АТД. Например, δ -токсин *S. aureus* индуцирует дегрануляцию тучных клеток, что приводит к активации как врождённого, так и адаптивного иммунитета с участием Th2-лимфоцитов и врождённых лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) [28]. Показано, что α -токсин *S. aureus* может индуцировать выработку IL-1 β моноцитами, что в свою очередь может приводить к активации Th17, или CD4+ Т-клетками, продуцирующими цитокин IL-17 [29]. Другие факторы патогенности *S. aureus*, такие как липотейхоевая кислота, способны угнетать рост Т-лимфоцитов и выработку провоспалительных цитокинов [30], т.е. *S. aureus* может как активировать иммунный ответ, так и временно его ослаблять.

В условиях нарушения эпидермального барьера при АТД *S. aureus* способен проникать через эпидермис непосредственно в дерму, где он взаимодействует с иммунокомпетентными клетками и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов IL-4, IL-13 и IL-22 и TSLP [31]. Способность *S. aureus* инициировать иммунный ответ может также зависеть от штамма [25].

Таким образом, *S. aureus* играет важную роль в патогенезе АТД, являясь фактором обострения заболевания и развития пиогенных осложнений [28, 31, 32]. *S. aureus* усиливает повреждение эпидермального барьера и экспрессию провоспалительных цитокинов, оказывая разнонаправленное действие на иммунную систему [25, 28, 31, 32]; играет роль классического аллергена, инициирует

иммунный ответ по немедленному типу (у больных АТД выявляются специфические IgE-антитела к антигенам *S. aureus*) [33, 34]; суперантигены *S. aureus* являются мощными триггерами воспаления и обострений АТД [28, 31, 32, 35].

Роль грибковой микрофлоры кожи при АТД

Грибы являются частью нормального микробиома кожи. У здоровых лиц контаминация кожи непатогенными грибами не вызывает иммунного ответа и не приводит к сенсибилизации к данным микроорганизмам, в отличие от больных АТД, которые восприимчивы к грибковым инфекциям, особенно вызванным дрожжевыми грибами рода *Malassezia* [36]. Нарушение функции эпидермального барьера, увеличение уровня pH кожи при АТД — факторы, способствующие колонизации грибами *Malassezia* spp. Было показано, что у больных АТД присутствие этого гриба, который локализуется преимущественно на коже верхней половины туловища, а именно в области воротниковой зоны, шеи, лица, волосистой части головы, приводит к более тяжёлому течению заболевания. Антигены *Malassezia* spp. активируют кератиноциты, клетки Лангерганса, дендритные клетки, естественные киллеры и фибробласты; стимулируют выработку специфических IgE через Т-клеточноопосредованную стимуляцию В-клеток [37]. Важную роль в иммунном ответе на грибковую флору играют TLR2, которые обеспечивают взаимодействие между иммуногенными протеинами и кератиноцитами, что приводит к усилению продукции антимикробных пептидов — α - и β -дефензинов, хемокина CXCL8.

Показана роль грибов *Malassezia* в развитии ауто-сенсибилизации при АТД: IgE-антитела больных, сенсибилизированных к тиоредоксину (Trx) грибов *Malassezia sympodialis* (Mala s 13), *Malassezia furfur* или *Aspergillus fumigatus*, перекрёстно реагируют с человеческим Trx, что может приводить к развитию немедленного аллергического иммунного ответа [38]. Сенсибилизация к белковым структурам грибов происходит также за счёт такого явления, как молекулярная мимикрия — феномен, характеризующий активацию аутореактивных Т- или В-клеток экзогенными аллергенами благодаря их гомологичной структуре с эпитопами аутоантигенов, что и является причиной развития аутоиммунных нарушений [39]. Так, перекрёстной аутореактивностью и молекулярной мимикрией обладают супероксиддисмутаза марганца (MnSOD, SOD2) и рибосомный белок P2 (RPLP2) человека. Они имеют сходство с плесневым грибом *A. fumigatus* и дрожжеподобным грибом *Malassezia* spp. и вызывают специфический IgE-ответ у 42 и 8% пациентов с АТД соответственно. Высокой перекрёстной реактивностью обладают также циклофилины, которые представляют собой семейство пан-аллергенов из разных источников, включая *Malassezia* spp., *Aspergillus* spp., а также

аллергены *C. albicans* [40]. Было показано, что благодаря молекулярной мимикрии В-клеточных эпитопов циклофилины человека у больных АтД могут выступать в качестве аутоаллергенов и обладать перекрёстной реактивностью с циклофилинами грибов, пыльцы берёзы (Bet v 7), *Malassezia symbodialis* (Mala s 6), *A. fumigatus* (Asp f 11) [41].

Таким образом, роль грибов, таких как *Malassezia* spp. и *Candida* spp., в патогенезе АтД также многогранна, как и *S. aureus*: с одной стороны, они усугубляют тяжесть заболевания, приводя к вторичному инфицированию, с другой — являются важнейшими сенсibiliзирующими агентами, что доказано присутствием аллергенспецифических IgE к их антигенам. У пациентов с тяжёлым течением заболевания часто встречаются микробные ассоциации [42], что требует проведения противомикробной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЁННЫХ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В лечении АтД применяется ступенчатый подход в зависимости от тяжести заболевания и ответа на проводимую терапию. Лечение пациентов с АтД направлено на уменьшение интенсивности зуда, кожных проявлений, профилактику вторичного инфицирования и развития обострений [43]. На всех этапах лечения, независимо от стадии и степени тяжести заболевания, с целью восстановления эпидермального барьера и увлажнения необходимо использовать эмоленты. При обострениях назначают топические глюкокортикостероиды и/или топические ингибиторы кальциневрина; при среднетяжёлом и тяжёлом течении наряду с наружной терапией показана системная терапия глюкокортикостероидами (для купирования обострения), генно-инженерным препаратом дупилумаб, селективными ингибиторами янускиназы, циклоспорином или другими иммуносупрессивными средствами [1].

Наружное применение топических глюкокортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина при осложнённых формах АтД способствует уменьшению кожного зуда, воспаления, однако не оказывает значимого клинического эффекта в отношении вторичной инфекции, что объясняет высокий риск рецидива заболевания [44, 45]. В таких случаях назначают комбинированные наружные препараты с терапевтическим действием в отношении микробной флоры. Проведённые ранее исследования демонстрируют связь клинической эффективности терапии со снижением уровня контаминации кожи *S. aureus* [46].

Одним из современных комбинированных лекарственных средств для наружной терапии осложнённых форм

АтД является препарат тройного действия (Кандидерм), в состав которого входят беклометазон, гентамицин и клотримазол. Данная комбинация обладает противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым эффектом¹. Беклометазон, способствует быстрому и полноценному наступлению терапевтического эффекта благодаря доказанному механизму биоактивации в очаге воспаления [47]. Беклометазона дипропионат — глюкокортикоид, относящийся к III классу активности (сильные глюкокортикоиды) по Европейской классификации топических стероидов [48]. В отличие от других широко используемых топических глюкокортикостероидов, например бетаметазона валерата, беклометазон не содержит атома фтора, что определяет его высокую безопасность и допустимость применения на любых участках кожи [49]. Гентамицин — аминогликозидный антибиотик II поколения, наиболее широко применяемый в комбинированных средствах для лечения воспалительных заболеваний кожи. Действует на штаммы микроорганизмов, выработавших устойчивость к аминогликозидам I поколения [50]. Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий за счёт двойного механизма действия (подавление биосинтеза белков и повреждение цитоплазматической мембраны) [49]. Обладает меньшей ото- и вестибулотоксичностью по сравнению, например, с неомицином [49]. Клотримазол в малых концентрациях обладает фунгистатическими, а в больших — фунгицидными свойствами, а также антибактериальным действием. Активен в отношении патогенных дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дрожжевых и плесневых грибов (*poda Candida*, *Torulopsis glabrata*, *poda Rhodotorula*, *Malassezia furfur*), а также в отношении грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium minutissimum*) и грамотрицательных (*Bacteroides*) бактерий.

В исследовании эффективности и безопасности комбинации беклометазона, гентамицина и клотримазола и комбинации бетаметазона, гентамицина и клотримазола при лечении АтД, осложнённого вторичной инфекцией (бактериальной и/или грибковой), продемонстрировано двукратное снижение индекса тяжести симптомов в группе пациентов, применявших первую комбинацию (беклометазон + гентамицин + клотримазол) [51]. В данном исследовании принимали участие 60 пациентов с АтД (у 38 из них АтД, осложнённый вторичной бактериальной/грибковой инфекцией), которых рандомизировали на две группы: пациентов, получавших комбинацию беклометазона, гентамицина и клотримазола ($n=30$), и группу сравнения, получавшую бетаметазон + гентамицин +

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/8/12/1472039/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002530_08\[2008\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/8/12/1472039/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002530_08[2008]_0.pdf).

клотримазол ($n=30$). Оба препарата наносили на поражённые участки кожи 2 раза/день в течение 3–4 недель. Это открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности применения топических комбинированных препаратов в терапии дерматозов, осложнённых вторичной инфекцией, показало, что на фоне терапии топическими комбинированными препаратами у пациентов обеих групп отмечалось сопоставимое двукратное снижение индекса тяжести симптомов, однако в группе, получавшей беклометазон, гентамицин и клотримазол, зарегистрировано более быстрое и значимое уменьшение зуда, сухости и шелушения кожи, чем в группе бетаметазона + гентамицина + клотримазола [51].

В исследовании А.В. Самцова и соавт. [49] были изучены эффективность, безопасность и переносимость комбинированного препарата беклометазона, гентамицина и клотримазола у пациентов с АтД и экземой. В исследование включено 37 пациентов с АтД и 28 больных экземой. Применяли комбинированный препарат беклометазона, гентамицина и клотримазола 2 раза/сут, который наносили на поражённые участки кожи. До начала лечения и на 14-е сутки терапии проводилось бактериологическое исследование микрофлоры с участков поражённой кожи. Результаты исследования показали, что на 14-е сутки у больных экземой ремиссия была достигнута в 17 (61%) случаях, значительное улучшение — в 6 (21%), улучшение — в 4 (14%), отсутствие эффекта — в 1 (4%); у больных АтД ремиссия наблюдалась в 23 (62%) случаях, значительное улучшение — в 7 (19%), улучшение — в 5 (14%), отсутствие эффекта — в 2 (5%) [49]. Анализ динамики интенсивности зуда на 7-е сутки выявил почти двукратное снижение показателей, оцениваемых по визуально-аналоговой 10-балльной шкале: с 7,8 до 4,0 баллов в группе пациентов с экземой и с 8,4 до 4,1 балла у больных АтД. К 14-м суткам интенсивность зуда снизилась в группе пациентов с экземой и АтД до 2,9 и 2,2 балла соответственно [49]. Таким образом, в проведённых исследованиях показано, что комбинация беклометазона, гентамицина и клотримазола для лечения осложнённого бактериальной и грибковой инфекцией АтД эффективна и безопасна. Включение данного препарата в комплексную терапию обострений АтД может приводить к быстрому уменьшению симптомов заболевания, а также к снижению колонизации кожи *S. aureus* и *Malassezia*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом кожи играет важную роль в патогенезе АтД. Нарушение функции эпидермального барьера приводит не только к проникновению аллергенов и поллютантов, но и вторичному инфицированию микробной флорой, что определяет Т2-характер иммунного ответа, сенсibilизацию к аллергенам и антигенам *S. aureus*

и *Malassezia* spp., и, как следствие, более тяжёлому течению заболевания.

Для лечения осложнённых форм АтД необходимо применение наружных комбинированных препаратов, в состав которых входят глюкокортикостероиды, противомикробные и противогрибковые компоненты. Рациональная наружная терапия, например препаратом с фиксированной комбинацией беклометазона, гентамицина и клотримазола, играет важнейшую роль в комплексном лечении осложнённых форм АтД и позволяет полностью или частично контролировать симптомы заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа и подготовка материала к публикации проведены при поддержке компании ООО «Гленмарк Импэкс» (Индия).

Конфликт интересов. Е.С. Феденко и О.Г. Елисютина получили гонорары за лекции и научное консультирование компании ООО «Гленмарк Импэкс» (Индия). Сотрудники компании ООО «Гленмарк Импэкс» (Индия) не влияли на отбор источников информации, их анализ и интерпретацию, формирование заключения для данной статьи. Д.Д. Чернушевич декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.Д. Чернушевич — анализ литературных источников, написание текста статьи; О.Г. Елисютина — сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; Е.С. Феденко — анализ литературных источников, редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work and preparation of the publication were supported by Glenmark Impex LLC (India).

Competing interests. E.S. Fedenko and O.G. Elisyutina received honoraria for lectures and scientific consulting from Glenmark Impex LLC (India). Employees at Glenmark Impex LLC (India) did not affect the selection of sources of information, their analysis and interpretation, the formation of a conclusion for this article. D.D. Chernushevich declares that he has no competing interests related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.D. Chernushevich — analysis of literary sources, writing the text of the article; O.G. Elisyutina — search and analysis of literary sources, writing and editing the text of the article; E.S. Fedenko — analysis of literary sources, editing the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2023. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/project_AtD.pdf. Дата обращения: 16.01.2023.
2. Coates M., Lee M.J., Norton D., MacLeod A.S. The skin and intestinal microbiota and their specific innate immune systems // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2950. doi: 10.3389/fimmu.2019.02950
3. Ali S.M., Yosipovitch G. Skin pH: From basic science to basic skin care // *Acta Derm Venereol*. 2013. Vol. 93, N 3. P. 261–267. doi: 10.2340/00015555-1531
4. Fluhr J.W., Kao J., Jain M., et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity // *J Invest Dermatol*. 2001. Vol. 117, N 1. P. 44–51. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01399.x
5. Хайтов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 520 с.
6. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122. P. 261–266. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.027
7. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease // *Annu Rev Pathol*. 2012. Vol. 7. P. 99–122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421
8. Boxberger M., Cenizo V., Cassir N., La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome // *Microbiome*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 125. doi: 10.1186/s40168-021-01062-5
9. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome // *Nat Rev Microbiol*. 2018. Vol. 16, N 3. P. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
10. Pennisi E. Body's hardworking microbes get some overdue respect // *Science*. 2010. Vol. 330, N 6011. P. 1619. doi: 10.1126/science.330.6011.1619
11. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: Looking back to move forward // *J Invest Dermatol*. 2012. Vol. 132, N 3, Pt. 2. P. 933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417
12. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011. Vol. 473, N 7346. P. 174–180. doi: 10.1038/nature09944
13. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function // *Skin Pharmacol Physiol*. 2006. Vol. 19, N 6. P. 296–302. doi: 10.1159/000094670
14. Myles I.A., Reckhow J.D., Williams K.W., et al. A method for culturing Gram-negative skin microbiota // *BMC Microbiol*. 2016. Vol. 16. P. 60. doi: 10.1186/s12866-016-0684-9
15. Cassir N., Thomas G., Hraiech S., et al. Chlorhexidine daily bathing: Impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria // *Am J Infect Control*. 2015. Vol. 43, N 6. P. 640–643. doi: 10.1016/j.ajic.2015.02.010
16. Oh J., Byrd A.L., Park M.; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome // *Cell*. 2016. Vol. 165, N 4. P. 854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
17. Gupta A.K., Kohli Y., Summerbell R.C. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species // *J Clin Microbiol*. 2000. Vol. 38, N 5. P. 1869–1875. doi: 10.1128/JCM.38.5.1869-1875.2000
18. Oh J., Byrd A.L., Deming C., et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome // *Nature*. 2014. Vol. 514, N 7520. P. 59–64. doi: 10.1038/nature13786
19. 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. Vol. 9, N 378. P. eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
20. Gaitanis G., Tsiouri G., Spyridonos P., et al. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum // *Pediatr Dermatol*. 2019. Vol. 36, N 4. P. 460–465. doi: 10.1111/pde.13829
21. Kim B.E., Leung D.Y. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018. Vol. 10, N 3. P. 207–215. doi: 10.4168/aair.2018.10.3.207
22. Yoshida T., Beck L.A., de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity // *Allergol Int*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 3–13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
23. Leung D.I. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. In: Reitamo S., Luger T.A., Steinhoff M., eds. *Textbook of atopic dermatitis*. London: Informa Healthcare, 2008. P. 59–68.
24. Lin Y.T., Wang C.T., Chiang B.L. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007. Vol. 33, N 3. P. 167–177. doi: 10.1007/s12016-007-0044-5
25. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K., et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, N 397. P. eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
26. Chng K.R., Tay A.S., Li C., et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare // *Nat Microbiol*. 2016. Vol. 1, N 9. P. 16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106
27. Hanski I., von Hertzen L., Fyhrquist N., et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. Vol. 109, N 21. P. 8334–8339. doi: 10.1073/pnas.1205624109
28. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells // *Nature*. 2013. Vol. 503, N 7476. P. 397–401. doi: 10.1038/nature12655
29. Niebuhr M., Gathmann M., Scharonow H., et al. *Staphylococcal* alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans // *Infect Immun*. 2011. Vol. 79, N 4. P. 1615–1622. doi: 10.1128/IAI.00958-10
30. Kaesler S., Skabytska Y., Chen K.M., et al. *Staphylococcus aureus*-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2 // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 3. P. 780–790.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.043
31. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. *Staphylococcus aureus* exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression // *J Invest Dermatol*. 2016. Vol. 136, N 11. P. 2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
32. Mijalovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus* // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, N 6. P. 1184–90.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
33. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P., et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens // *J Clin Invest*. 1993. Vol. 92, N 3. P. 1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711

34. Reginald K., Westritschnig K., Werfel T., et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 3. P. 357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x
35. Geoghegan J.A., Irvine A.D., Foster T.J. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: A complex and evolving relationship // *Trends Microbiol*. 2018. Vol. 26, N 6. P. 484–497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
36. Simpson E.L. Comorbidity in atopic dermatitis // *Curr Dermatol Rep*. 2012. Vol. 1, N 1. P. 29–38. doi: 10.1007/s13671-011-0003-5
37. Glatz M., Bosshard P.P., Hoetzenecker W., Schmid-Grendelmeier P. The role of Malassezia spp. in atopic dermatitis // *J Clin Med*. 2015. Vol. 4, N 6. P. 1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
38. Roesner L.M., Werfel T. Autoimmunity (or not) in atopic dermatitis // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10, N 2128. P. 2128. doi: 10.3389/fimmu.2019.02128
39. Badloe F.M., de Vriese S., Coolens K., et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis // *Clin Transl Allergy*. 2020. Vol. 10. P. 34. doi: 10.1186/s13601-020-00338-7
40. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: Paving the road for autoimmune diseases? // *Antibodies (Basel)*. 2020. Vol. 9, N 3. P. 47. doi: 10.3390/antib9030047
41. Sircar G., Bhowmik M., Sarkar R.K., et al. Molecular characterization of a fungal cyclophilin allergen Rhi o 2 and elucidation of antigenic determinants responsible for IgE-cross-reactivity // *J Biol Chem*. 2020. Vol. 295, N 9. P. 2736–2748. doi: 10.1074/jbc.RA119.011659
42. Агафонова Е.Е., Дворянкова Н.В., Добрян З.Ф., Корсунская И.М. Терапия хронических дерматозов, осложненных Candida инфекцией // *Terra Medica*. 2006. № 1. С. 34–35.
43. Wong I.T., Tsuyuki R.T., Cresswell-Melville A., et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists // *Can Pharm J (Ott)*. 2017. Vol. 150, N 5. P. 285–297. doi: 10.1177/171516351710958
44. Силина Л.В., Шварц Н.Е. Микробиом кожи при микробной экземе // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 1. С. 49–54. doi: 10.17116/klinderma20191801149
45. Халдин А.А., Жукова О.В. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности поликомпонентных препаратов для наружного применения отечественного и зарубежного производства в комплексной терапии экземы // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 3. С. 327–337. doi: 10.17116/klinderma201918031327
46. 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. Vol. 22, N 5. P. 850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111
47. Roberts J.K., Moore C.D., Ward R.M., et al. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes // *J Pharmacol Exp Ther*. 2013. Vol. 345, N 2. P. 308–316. doi: 10.1124/jpet.112.202556
48. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No 60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010.
49. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018. Т. 94, № 2. С. 78–83. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83
50. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство, 2017. 397 с.
51. Филимонкова Н.Н., Бахлыкова Е.А. Комбинированная топическая терапия хронических дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(3):147–152. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-147-152

REFERENCES

1. Atopic dermatitis. Draft clinical guidelines. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology; 2023. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/dat/pdf/project_AtD.pdf. Accessed: 16.01.2023
2. Coates M, Lee MJ, Norton D, MacLeod AS. The skin and intestinal microbiota and their specific innate immune systems. *Front Immunol*. 2019;10:2950. doi: 10.3389/fimmu.2019.02950
3. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: From basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(3):261–267. doi: 10.2340/00015555-1531
4. Fluhr JW, Kao J, Jain M, et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol*. 2001;117(1):44–51. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01399.x
5. Khaitov RM. Immunologiya: uchebnik. 4th revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 520 p. (In Russ).
6. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):261–266. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.027
7. Pflughoefl KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:99–122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421
8. Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*. 2021;9(1):125. doi: 10.1186/s40168-021-01062-5
9. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
10. Pennisi E. Body's hardworking microbes get some overdue respect. *Science*. 2010;330(6011):1619. doi: 10.1126/science.330.6011.1619
11. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: Looking back to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417
12. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. doi: 10.1038/nature09944
13. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(6):296–302. doi: 10.1159/000094670

14. Myles IA, Reckhow JD, Williams KW, et al. A method for culturing Gram-negative skin microbiota. *BMC Microbiol.* 2016;16:60. doi: 10.1186/s12866-016-0684-9
15. Cassir N, Thomas G, Hraiech S, et al. Chlorhexidine daily bathing: Impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria. *Am J Infect Control.* 2015;43(6):640–643. doi: 10.1016/j.ajic.2015.02.010
16. Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
17. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species. *J Clin Microbiol.* 2000;38(5):1869–1875. doi: 10.1128/JCM.38.5.1869-1875.2000
18. Oh J, Byrd AL, Deming C, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786
19. Nakatsuji T, Chen TH, 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):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
20. Gaitanis G, Tsiouri G, Spyridonos P, et al. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(4):460–465. doi: 10.1111/pde.13829
21. Kim BE, Leung DY. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(3):207–215. doi: 10.4168/aaair.2018.10.3.207
22. Yoshida T, Beck LA, de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergol Int.* 2022;71(1):3–13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
23. Leung DI. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, eds. Textbook of atopic dermatitis. London: Informa Healthcare; 2008. P. 59–68.
24. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33(3):167–177. doi: 10.1007/s12016-007-0044-5
25. Byrd AL, Deming C, Cassidy SK, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
26. Chng KR, Tay AS, Li C, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol.* 2016;1(9):16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106
27. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(21):8334–8339. doi: 10.1073/pnas.1205624109
28. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397–401. doi: 10.1038/nature12655
29. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, et al. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infect Immun.* 2011;79(4):1615–1622. doi: 10.1128/IAI.00958-10
30. Kaesler S, Skabytska Y, Chen KM, et al. *Staphylococcus aureus*-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):780–790.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.043
31. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. *Staphylococcus aureus* exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
32. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–90.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
33. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to Staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711
34. Reginald K, Westritschnig K, Werfel T, et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(3):357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x
35. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: A complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26(6):484–497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
36. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2012;1(1):29–38. doi: 10.1007/s13671-011-0003-5
37. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The role of *Malassezia* spp. in atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4(6):1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
38. Roesner LM, Werfel T. Autoimmunity (or not) in atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2019;10:2128. doi: 10.3389/fimmu.2019.02128
39. Badloe FM, de Vriese S, Coolens K, et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:34. doi: 10.1186/s13601-020-00338-7
40. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: Paving the road for autoimmune diseases? *Antibodies (Basel).* 2020;9(3):47. doi: 10.3390/antib9030047
41. Sircar G, Bhowmik M, Sarkar RK, et al. Molecular characterization of a fungal cyclophilin allergen Rhi o 2 and elucidation of antigenic determinants responsible for IgE-cross-reactivity. *J Biol Chem.* 2020;295(9):2736–2748. doi: 10.1074/jbc.RA119.011659
42. Agaphonova EE, Dvoryankova NV, Dobriyan ZF, Korsunskaya IM. Therapy of chronic dermatoses, complicated by *Candida* infection. *Terra Medica.* 2006;(1):34–35. (In Russ.).
43. Wong IT, Tsuyuki RT, Cresswell-Melville A, et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. *Can Pharm J (Ott).* 2017;150(5):285–297. doi: 10.1177/1715163517710958
44. Silina LV, Shvarts NE. Skin microbiome in case of microbial eczema. *Russ J Clin Dermatol Venereol.* 2019;18(1):49–54. (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma20191801149
45. Khalidin AA, Zhukova OV. Open randomized controlled trial to study the effectiveness and safety of domestic (Russian) versus foreign multicomponent topical preparations for the treatment of eczema. *Russ J Clin Dermatol Venereol.* 2019;18(3):327–337. (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma201918031327
46. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111

47. Roberts JK, Moore CD, Ward RM, et al. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;345(2):308–316. doi: 10.1124/jpet.112.202556
48. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No 60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.
49. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Belousova IE. Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses. *Bulletin of Dermatology*

- and Venereology. 2018;94(2):78–83. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83
50. Kozlov SN, Kozlov RS. Modern antimicrobial chemotherapy: A guide for physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2017. 397 p. (In Russ).
51. Filimonkova NN, Bahlykova EA. Combined topical therapy of chronic dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;(3): 147–152. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*** Чернушевич Дарья Дмитриевна;**

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0006-2773>;
eLibrary SPIN: 2497-5608; e-mail: chernushevitchdasha@yandex.ru

Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

Феденко Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Daria D. Chernushevich;**

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0006-2773>;
eLibrary SPIN: 2497-5608; e-mail: chernushevitchdasha@yandex.ru

Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci. (Med);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>;
eLibrary SPIN: 5012-7242; e-mail: efedks@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author