



УДК 616.5-002-08

Микробиоценоз кожи у больных atopическим дерматитом и его коррекция

С.В. БАТЫРШИНА, Л.А. ХАЕРТДИНОВА, Р.Г. ХАЛИЛОВА, Е.Е. САБЫНИНА

Казанский государственный медицинский университет

Батыршина Светлана Васильевнадоктор медицинских наук, профессор кафедры
дерматовенерологии

420012, г. Казань, ул. Толстого, д. 4

тел. (843) 236-99-92, e-mail: sbkdv@mail.ru

*Представлен характер микробиоценоза кожи у больных atopическим дерматитом и способы топической терапии, способствующие реабилитации их дерматологического статуса.***Ключевые слова:** atopический дерматит, инфекционный и дерматологический статус, патогенез, диагностика, топическая терапия.

Microbiocenosis of the skin of patients with atopic dermatitis and its correction

S.V. BATYRSHINA, L.A. KHAERTDINOVA, R.G. KHALILOVA, E.E. SABYNINA

Kazan State Medical University

*The nature of the microbiocenosis of the skin in patients with atopic dermatitis is presented and it provides methods for topical therapy that help to rehabilitate their dermatological status.***Key words:** atopic dermatitis, infectious and dermatological status, pathogenesis, diagnosis, topical therapy.

В структуре хронических дерматозов atopический дерматит (АД) занимает одну из лидирующих позиций, о чем свидетельствует продолжающееся увеличение распространенности данного дерматоза с более чем трехкратным его ростом в сравнении с 60-ми годами прошлого столетия [1, 2]. Высокий уровень заболеваемости АД, его дебют в раннем возрасте, непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса при наличии тенденции к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм, снижение приверженности пациентов к лечению придают вопросам поиска причин и выбора рациональной стратегии и тактики терапии данного дерматоза особую актуальность [3].

В настоящее время пришли к пониманию АД как многофакторного гетерогенного заболевания, развитие которого происходит вследствие сочетанного влияния наследственных факторов и окружающей среды. При этом наиболее активно обсуждаются две гипотезы его формирования.

Согласно одной из них, определяемой как inside — outside (изнутри — наружу), начальным звеном в патогенезе данного заболевания являются нарушения внутренних процессов в организме с проявлениями на коже, считающимися «верхушкой айсберга» [4]. Они обусловлены генетическими дефектами, ведущими к аномалиям иммунного ответа, выраженного в избыточной IgE-реакции [5] или дисбалансе между субпопуляциями Т-хелперов, а именно в преобладании клеток 2-го типа [6].

Другая, известная как гипотеза outside — inside (снаружи — внутрь), в главу угла ставит состояние эпидермально-

го барьера, нарушение которого, обусловленное сухостью кожи и/или повышенной его проницаемостью, приводят к развитию АД [7, 8, 9]. При этом нарушенный эпидермальный барьер позволяет аллергенам проникать через кожу и реализовать свое действие через антиген-презентирующие и иммунные клетки-эффекторы и даже перевести изначально благоприятное течение дерматита в варианте «не atopического» состояния при нормальном уровне сывороточного IgE в atopическую фазу, сопровождающуюся значимым повышением уровня IgE [2, 10, 11].

Следовательно, наличие внешних, средовых факторов, в том числе и инфекционного характера, достаточно хорошо известных и определяемых в свою очередь в качестве триггеров и аллергенов, может играть существенную роль в реализации формирования и пролонгировании течения данного дерматоза. Состояние микробиоценоза кожи больных atopическим дерматитом при этом становится немаловажным.

Под наблюдением находилось 168 пациентов, страдающих АД, установленным в соответствии с критериями Hanifin и Rajka, в возрасте от 9 месяцев до 37 лет, с клиническими проявлениями средней степени тяжести и тяжелыми, с непрерывно рецидивирующим характером заболевания и отсутствием эффекта от проводимой ранее традиционной противовоспалительной терапии.

Дизайн исследования предусматривал определение степени тяжести заболевания по шкале SCORAD, изучение и мониторинг структурных параметров (микрорельефа, микротопографии), характеристику и контроль микробной

флоры кожи, оценку эффективности проводимой терапии с мониторингом основных клинических параметров.

Из числа обследованных пациентов диагноз АД установлен в возрастной группе от 6 месяцев до 1 года у 117 (69,64%), в период от 1 года до 2 лет — у 18 (10,71%), от 2 до 5 лет — у 13 (7,74%) и старше 5 лет — у 20 (11,91%) из них. Среди пациентов, находящихся под нашим наблюдением, преобладало дебютирование АД именно в этом возрастном периоде. Вместе с тем, тенденция увеличения возраста дебюта данного патологического процесса имеется, о чем свидетельствует его начало в 11,91% случаев в возрастной группе старше 5 лет, установленное нами. О позднем дебюте АД более чем у 20% пациентов имеются и другие сообщения [12].

В результате исследования соскобного материала, взятого с пораженных участков кожи у больных АД, микроскопически и культурально верифицировались *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) в 37,50% случаев, в 9,52% случаев обнаруживались дрожжеподобные грибы рода *Candida albicans* (*C. albicans*) в колонизации более 10^4 КОЕ/см², *Malassezia spp.*, мицелиальных дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*), а в 35,12% — установлена колонизация кожных покровов ассоциацией стафилококков и грибов. В структуре изолированной стафилококковой колонизации кожных покровов отмечено преобладание *S. aureus* (54,76%), *S. epidermidis* (38,69%), ассоциация *S. aureus* и *S. epidermidis* (6,55%).

У пациентов с изолированной грибковой колонизацией кожи дрожжеподобные грибы рода *C. albicans* определялись в 32,74% случаев, мицелиальные дерматофиты, *Malassezia spp.*, плесневые грибы рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Alternaria*, а также ассоциации нескольких видов грибов в 19,6, 13,09, 9,52 и 25,0% соответственно.

Данные изучения микрофлоры кожи свидетельствуют о высокой степени её колонизации стафилококками и грибами у больных атопическим дерматитом с частым развитием инфекционного процесса, сопровождающего данный дерматоз. Известно, что бактериальная и микотическая нагрузка способствуют воздействию суперантигенов, что ассоциируется с ухудшением течения дерматита, представленного большим разнообразием клинических вариантов. При этом сами суперантигены непосредственно на этот процесс могут и не влиять из-за своего молекулярного веса, но они могут втираться в кожу при расчесах. С другой стороны, стафилококковые суперантигены подавляют функцию Т-регуляторных клеток и поэтому могут усиливать воспаление кожи [13].

Современные микробиологические исследования позволяют достаточно четко определиться и с понятием «нормальный физиологический микробиоценоз» для любого биотопа организма-хозяина. Он, как известно, чаще всего представлен микроаэрофилами, факультативными и облигатными анаэробами, которые в результате межвидовой конкуренции за места обитания и благодаря специфической адгезии на эпителиальных клетках сформировались в определенные микробные сообщества (кворум-сенсинг) или микробные пленки. Понятие «Quorum Sensing» (QS) или «ощущение кворума» было предложено для интеграции молекулярных механизмов, контролирующих плотность популяции и зависящих в своей функции от QS-системы [14]. Достичь его у наблюдаемых нами пациентов, по-видимому, достаточно сложная задача.

Известно, что видовой состав микрофлоры кожи включает более 300 анаэробных и аэробных микроорганизмов. В норме на коже здорового человека могут быть определены и *S. aureus* в количестве 10^{1-2} КОЕ/см². Доказано, что для атопического дерматита характерно инфицирование кожи, причем *S. aureus* является доминирующим микроорганизмом с плотностью распределения, достигающей 10^7 КОЕ/см². Он чаще всего является продуцен-

том энтеротоксинов (энтеротоксина А, В; эксфолиативного токсина; токсина-1 стафилококкового шокового синдрома) [15, 16], обладающих свойствами суперантигенов, способствующих поликлональной активации Т-лимфоцитов (в 57,0% случаев у больных АД выявлены специфические IgE-антитела к этим токсинам) и верифицируется с пораженных участков у 80-95% больных [17, 18], тогда как с кожи здоровых людей лишь в 5% случаев [19, 20, 21].

Изучение вирулентных свойств выделенных штаммов позволило установить, что в период обострения атопического дерматита кожа пациентов колонизируется стафилококками (*S. aureus* и *S. epidermidis*) с выраженными адгезивными свойствами, максимально адаптированными к окислительному киллингу при фагоцитозе и внешним аэробным условиям, высокой активностью ферментов распространения (протеиназы и термонуклеазы) и ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и супероксиддисмутазы), что обуславливает тяжесть течения заболевания и способствует развитию резистентности к проводимой терапии [22].

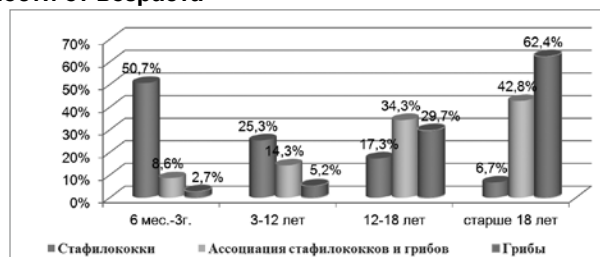
Считается, что из микотической патологии, нередко сопутствующей АД, наиболее часто верифицируются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которые определяются в норме в количестве 10^4 КОЕ/см² с частотой носительства 2,4-12,8%. Дрожжеподобные грибы, являющиеся представителями условно-патогенной микрофлоры человека, могут быть источниками аллергенов для больных АД с микогенной сенсibilизацией. Давно установлено, что *Candida* оказывает сенсibilизирующее действие на организм ребенка. Сенсibilизация к *Candida* составляет 35,0%, а кожные пробы к ним положительны у 90,0% детей-атопиков, высокий титр IgE к *Candida* встречается у 60,0%. Кроме того, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, вырабатывая антилизосимный фактор, инактивирующий лизоцим, способствуют ослаблению защитных сил организма, способствуя поддержанию иммунодефицитного состояния и хронизации течения данного дерматоза. У обследованных больных АД отмечается значимое количественное увеличение и преимущественная локализация на разгибательной поверхности конечностей, что может быть определенным маркером присутствия данной патологии.

Malassezia spp. обнаруживается у 85-90% здоровых, а в случае АД — с их верификацией с высыпных элементов преимущественно в области лица и шеи, что и установлено у обследованных пациентов.

Интересным продолжает оставаться анализ структуры микрофлоры в зависимости от возраста. При этом определяются особенности микробной колонизации кожи больных АД. Так, у детей раннего возраста преобладала стафилококковая колонизация кожных покровов, а в старшей возрастной группе доминировала грибковая инфекция (рис. 1). Таким образом, для каждой возрастной группы складывается свой, особый микромир кожи, что не может не учитываться при формировании диагностического и терапевтического протоколов.

Рисунок 1.

Структура микрофлоры кожи больных АД в зависимости от возраста



Необходимо отметить, что в настоящее время терапия больных с наличием инфекционных осложнений нередко затруднена в связи с нарастающей устойчивостью возбудителей *S. aureus* и *S. epidermidis* к широко применяемым антибиотикам: пенициллину (до 80% штаммов), тетрациклину (до 65%), эритромицину (до 40%), гентамицину (до 30% штаммов). В свою очередь, использование антибактериальных препаратов снижает чувствительность *S. aureus* [22] и способствует дальнейшей селекции резистентной флоры, а частые и длительные курсы антибактериальной терапии зачастую приводят к появлению метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (MRSA), которые, в свою очередь, вырабатывают значительное количество суперантигенов [17, 23].

В результате наших исследований установлено учащение случаев сочетания бактериальной и микотической природы возбудителей, относящихся к разным биологическим видам, которые чувствительны к разным группам лекарственных средств, а также увеличение длительности действия верифицированных патогенов, о чем свидетельствует непрерывно рецидивирующее течение АД. В связи с этим следует отметить, что в настоящее время специалистами разного профиля обсуждается проблема формирования бактериальных пленок (biofilms), чья выживаемость чрезвычайно усилена за счет активной кооперации между отдельными возбудителями (кворумной сигнализации) [24].

Данную возможность следует иметь в виду и в отношении решения дерматологических проблем. В настоящее время, по оценке Национального института здоровья (США), около 90% всех человеческих инфекций протекают именно в форме биопленочной инфекции. Результатом образования сообществ и биопленок является выживание бактерий и грибов в присутствии антибиотиков в количествах значимо больших, чем традиционно создаваемая подавляющая концентрация лекарственных средств. В бактериологических лабораториях различных стран уже начинают оценивать антибиотики не только по эффективности их действия на изолированные микроорганизмы, но и на находящиеся в составе биопленок [25, 26, 27]. По разным оценкам, 65-85% патогенных микроорганизмов образуют устойчивые биопленки [28].

Присоединению вторичной инфекции у больных АД благоприятствуют многие факторы, наиболее значимые из которых представлены на рисунках 2 и 3. Они значительно активнее способствуют разрушению эпидермального барьера, представленного высокодифференцированными уплощенными кератиноцитами, формирующими роговой конверт, называемыми корнеоцитами, содержащими естественный увлажняющий фактор (ЕУФ), а также разрушающих водостойкий слой липидных пластов (липидный конверт), обволакивающих корнеоциты и предотвращающих потерю воды. Именно они контролируют состояние корнеодесмосом, целостность которых зависит от функционирования «коктейля» из протеаз и их ингибиторов.

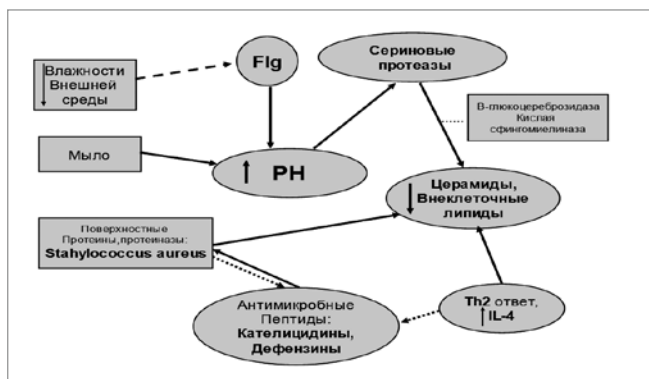
Рисунок 2.

Факторы, способствующие развитию вторичной инфекции в коже больных АД



Рисунок 3.

Факторы нарушения эпидермального барьера



Среди триггеров активации микробной флоры у больных АД особую роль отводят генетическим дефектам — ключевым факторам формирования эпидермального барьера. В настоящее время накоплены сведения о маркерах, ассоциированных с предрасположенностью к возникновению атопического дерматита и его фенотипическими проявлениями [31, 32]. Описано более 20 генов, контролирующих развитие АД, и, по крайней мере, три группы генов, наиболее важных и ответственных за нарушение эпидермального барьера и существенно повышающих риск возникновения АД. Это гены, кодирующие структурные белки, эпидермальные протеазы и ингибиторы протеаз.

Генетические аномалии прослеживаются уже в неочаговой коже и интенсивно выражены в коже пораженных участков. Причиной дисфункции кожного барьера является усиление пролиферации и нарушение дифференцировки эпидермиса, в том числе изменения в кератиноцитах и белках рогового конверта, а именно инволюкрине, лорикрине и филаггине (FLG). Последнему отводится ключевая роль в развитии атопического дерматита. Мутации в гене FLG, который включен в так называемый «комплекс эпидермального дифференцирования», объединяющий ряд структурно, функционально и эволюционно родственных генов и участвующий в терминальной дифференцировке эпидермиса, очень важны.

Филаггин образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса. Он быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой конверт из корнеоцитов является барьером, который предотвращает не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов. FLG контролирует дифференцировку и связывание корнеоцитов, а его мутации приводят к дефектам защитного барьера кожи, которые бесспорно играют важную роль в патогенезе АД [31, 32, 33].

Целостность рогового и липидного конвертов во многом зависит от функционирования «коктейля» из протеиназ и их ингибиторов. Действием экзогенных протеиназ, запускаемых *S. aureus*, активно разрушается эпидермальный барьер [34]. В свою очередь дальнейшему проникновению вторичной инфекции в кожу больных АД благоприятствует и нарушение состава липидов кожи [35], прежде всего за счет снижения содержания фосфолипидов, в значительной мере керамидов, дефицита линолевой кислоты, а также изменения секреции сальных и потовых желез и сдвиг pH кожи в сторону алкалоза [36].

Возможно, что определенную роль играет развитие специфической и неспецифической гиперреактивности в результате приобретения способности поли-

морфноядерных лейкоцитов к повышенной продукции активных форм кислорода, поддерживающее воспалительные изменения в очагах, замедляющее процессы репарации, нарушение физиологической десквамации корнеоцитов, снижение уровня секреторного IgA на поверхности кожи; усиление продукции фибронектина и фибриногена.

Доказана роль эндогенных антимикробных пептидов (АМП) в патогенезе АД [37], а их недостаточная выработка определена в качестве ключевого фактора для развития инфекционных осложнений [17, 38].

Таким образом, из основных факторов, влияющих на барьерную и противомикробную функции кожи, следует указать на роговой и липидный конверты, формируемые белками цитоскелета (кератин, филлагрин, инволюкрин, волюкрин) и межклеточными липидами (керамиды, сфинголипиды, жирные кислоты); эпидермальные протеазы, изменение pH, а также врожденную систему антимикробных пептидов (В-дефензины, кателицидины, дермацидины, рибонуклеазу 7, псориазин, антилейкопротеазу).

Из факторов, определяющих вирулентность, важны: факторы адгезии (коллагенсвязывающий белок, агглютинирующие факторы, внеклеточный адгезивный белок, эластинсвязывающий белок, фибронектинсвязывающие белки, внутриклеточные адгезивные белки, белки, содержащие серин-аспаргин), антифагоцитарной активности (капсула, протеин А), внутриклеточные ферменты (ауреолизин, металлопротеазы, гиалуронидаза, липаза, цистеиновая протеаза А и В, протеаза V8, коагулаза, β -лактамаза), активатор плазминогена (стафилокиназа) и токсины (α -, β -, γ -гемолизины, эксфолиативный токсин; сфингомиелиназа; энтеротоксины А, В, С, D, E; TSST1).

Установленная в процессе исследования высокая частота колонизации кожи больных АД подтверждает данные литературы о существенной роли бактериально-микотической инфекции в развитии и поддержании воспаления, что, по-видимому, можно определить как особенность современного течения данного дерматоза. С учетом вышеизложенного логичным представляется включение в комплексную терапию больных АД препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам, а именно: антибиотикам, антимикотикам системного и местного действия с целью элиминации выявленных возбудителей.

Терапия системными антибиотиками и антимикотиками нежелательна для использования у пациентов, страдающих аллергодерматозами. Она имеет множество известных ограничений и неизбежных побочных эффектов. Имеющиеся в арсенале дерматовенеролога эффективные комбинированные препараты для наружного использования содержат в своем составе, как правило, клотримазол или полиеновые антимикотики, а также антибиотики в варианте гентамицина или тетрациклина.

Изучение антибактериальной активности вышеуказанных лекарственных средств, а также множества других позволило в ходе проведения ряда исследований в России и за рубежом обратить внимание на изоконазол и констатировать, что он действует бактерицидно в отношении *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. viridans* за счет блокирования синтеза парааминобензойной кислоты, участвующей в синтезе протеинов бактерий, что расширило показания к его применению [29, 30].

Благодаря антибактериальному и противогрибковому свойствам изоконазола, а также наличию дифлюкортолона валерата, второй составляющей препарата Травокорт, обладающего значимыми противовоспалительными, противоаллергическими, иммуносупрессивными и антипролиферативными эффектами, данное комбини-

рованное лекарственное средство нередко выступает в качестве препарата выбора для купирования инфекционных осложнений при atopическом дерматите.

Применение его или аналогичного действия препаратов на пораженных участках кожи 2 раза в день в течение 14 дней с переходом в дальнейшем на терапию с использованием одного из топических глюкокортикостероидов (широко представленных в настоящее время), назначаемых в соответствии с клинической презентацией дерматоза (эмульсии, крема, мази или жирной мази) 1 раз в день на период от 7 до 10 дней, позволяет решить вопросы качественной реабилитации дерматологического здоровья пациентов, страдающих АД, эффективно контролировать состояние кожи в межрецидивный период и успешно его пролонгировать.

Системную терапию больных рекомендуется проводить в соответствии с тяжестью течения дерматоза и иметь в виду включение элиминационных мероприятий, десенсибилизирующих и противовоспалительных препаратов, назначаемых в соответствии со Стандартом оказания специализированной помощи (приказ Минздравсоцразвития России от 15.12.2006 г. № 856), что и использовалось нами.

У больных atopическим дерматитом, осложненным бактериально-микотической инфекцией, патологический процесс протекал в варианте средней степени тяжести или тяжелого, с непрерывно-рецидивирующим характером заболевания.

Клиническая картина была разнообразной и представленной фолликулярными и лихеноидными папулами, экзематизацией, пустулизацией, инфильтрацией, лихенификацией, наличием папуло-везикул, серозных и гнойного характера корочек, эскориаций, трещин и сопровождалась выраженным зудом, жжением и сухостью. Процесс был либо ограниченным, с локализацией патологических элементов в одной из областей: локтевых и подколенных сгибов, сгибательной поверхности лучезапястных суставов, тыле кистей и пальцев, лице, шее, верхней части туловища, либо диффузным.

На фоне проводимой терапии нивелирование клинической симптоматики и уменьшение зуда отмечалось уже на 5-е сутки. Показатели индекса SCORAD изменились с 44 ± 6 до 15 ± 3 у пациентов с исходной средней степенью тяжести течения патологического процесса и от 65 ± 6 до 19 ± 5 баллов с его изначально тяжелым течением на 14-е сутки от начала лечения.

Результаты микробиологических и микологических исследований по завершении терапии были отрицательными у 142 (84,52%) и 153 (91,07%) случаев соответственно. Клиническое наблюдение за пациентами в течение 1,5—2 лет по данным контрольных визитов показало значимое уменьшение частоты обострений. Межрецидивный период увеличился от 2-3 до 7-8 месяцев.

Микрорельеф и микротопографию кожи исследовали с помощью видеокамеры Visioscan BW30 (Courage + Khazaka, Германия), состоящей из видеокамеры высокого разрешения, воспроизводящего черно-белое изображение кожи, и встроенного кольцеобразного UVA-источника света, обеспечивая максимально четкое изображение.

Мониторинг структурных и функциональных параметров кожи до лечения и на 14-й день терапии свидетельствовал о достижении качественной биоревитализации кожи, что подтверждено объективными данными изображения микрорельефа кожи больного atopическим дерматитом, полученного видеокамерой Visioscan BW30 до и после терапии (рис. 4), и изображения степени шелушения с тест-полосками Corneofix F20, полученного видеокамерой Visioscan BW30, кожи больного atopическим дерматитом до и после лечения (рис. 5).

Рисунок 4.

Изображение микрорельефа кожи больного атопическим дерматитом, полученное видеокамерой Visioscan BW30 до и после лечения

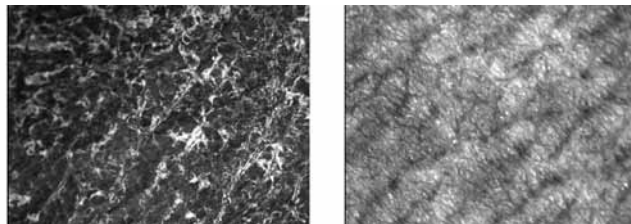
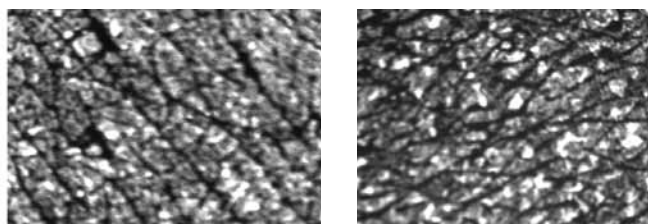


Рисунок 5.

Изображение степени шелушения с тест полосками Corneofix F20, полученное видеокамерой Visioscan BW30, кожи больного атопическим дерматитом до и после лечения



Таким образом, состояние эпидермального барьера очень важно. В результате разрушения корнеоцитарного и липидного конвертов у больных АД создаются благоприятные условия для поступления аллергенов трансдермально, с вовлечением механизмов, приводящих к повреждению кожи, активации бактериальной и грибковой флоры, ранней сенсибилизации организма, инициации и хронизации воспаления.

Следует признать, что инфекционный фактор имеет особое значение в процессе нарушения эпидермального барьера и поддержания непрерывно-рецидивирующего течения хронических дерматозов. Установить его присутствие и устранить — существенный шаг в реабилитации дерматологического здоровья, что достаточно быстро и качественно достигается при использовании препаратов, обладающих соответственно противовоспалительным, антибактериальными и грибковым эффектами.

Комбинированные топические препараты, соединяя все вышеуказанные эффекты, позволяют получить надежный результат в лечении инфицированного атопического дерматита. Использование терапевтического алгоритма, построенного на принципах непрерывности его проведения, адекватности подбора лекарственных средств, этапности, иерархии и комбинированности, позволит осуществить процесс восстановления и сохранения эпидермального барьера и в соответствии с гипотезой «снаружи — внутрь» иметь возможность управлять процессом дерматологического здоровья у лиц со склонностью к атопии. Устранение конфликта, определяемого как кожа — патогенная микрофлора, — первый и очень существенный этап на этом пути.

ЛИТЕРАТУРА

- Schultz-Larsen F., Hanifin J.M. Epidemiology of atopic dermatitis // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 22. — P. 1.
- Bieber T. Atopic Dermatitis // *The N. Eng. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1483—1494.
- Стационарозамещающие технологии в оказании специализированной медицинской помощи больным дерматозами / А.А. Кубанова, А.А. Мартынов, М.М. Бутарева // *Вестник дерматологии и венерологии.* — 2011. — № 2. — С. 8—12.
- Elias P., Steinhoff M. Outside to Inside (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128 (5). — P. 1067—1070.
- De Benedictis F. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries // *Allergy.* — 2009. — Vol. 64. — P. 295—303.
- Boguniewicz M., Leung D. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125. — P. 4—13.

- Denda M., Sato J., Tsuchiya T., Elias P. M., Feingold K.R. Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbation of inflammatory dermatoses // *J. Invest. Dermatol.* — 1998. — Vol. 111. — P. 873—878.
- Ghadially R., Reed J.T., Elias P.M. Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* — 1996. — Vol. 107. — P. 558—564.
- Elias P.M., Wood L.C., Feingold K.R. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses // *Am. J. Contact. Dermatol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 119—126.
- Novak N., Allam J.P., Bieber T. Allergic hyperreactivity to microbial components — a trigger factor of «intrinsic» atopic dermatitis? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 215—216.
- Illi S., von Mutius E., Lau S., Nicel R., Gruber C., Niggemann B. et al. Multi-center Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 925—931.
- Leung D.Y. M. Atopic Dermatitis // *Clin. Exp. Immunol.* — 2010. — Vol. 107 (1). — P. 25—30.
- Cardona I.D. et al. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T-cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 117. — P. 688 [PMID: 16522472].
- Fugua W.C., Winans S.C., Greenberg E.P. Quorum sensing in bacteria: the Lux R-Lux I family of cell density-responsive transcriptional regulators // *J. Bacteriol.* — 1994. — Vol. 176 (2). — P. 269—275.
- Nomura I., Tanaka K., Tomita H., Katsunuma T., Ohya Y., Ikeda N. et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 104. — P. 441—446.
- Bunikowski R., Mielke M., Skarabis H., Herz U., Bergmann R.L., Wahn U., Renz H. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus* derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 103. — P. 119—124.
- Suh L., Coffin S., Leckerman K.H. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis // *Pediatr. Dermatol.* — 2008. — Vol. 25. — P. 528—534.
- 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. — Vol. 46 (2). — P. 456—461.
- 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. — Vol. 159 (6). — P. 1290—1299.
- Leyden J.E., Marples R.R., Kligman A.M. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 1974. — Vol. 90. — P. 525—530.
- 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. — Vol. 38. — P. 789—793.
- Ortega-Loayza A.G., Diamantis S.A., Gilligan P., Morrell D.S. Characterization of *Staphylococcus aureus* cutaneous infections in a pediatric dermatology tertiary health care outpatient facility // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2010. — Vol. 62 (5). — P. 804—811.
- Boguniewicz M., Sampson H., Leung S. B. et al. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 651—652.
- Chen X., Schauder S., Potie N. et al. Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron // *Nature.* — 2002. — Vol. 415. — P. 545—549.
- Miller M.B., Bassler B.I. Quorum sensing in bacteria // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2001. — Vol. 55. — P. 165—199.
- Parsek M.R., Singh P.K. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2003. — Vol. 57. — P. 677—701.
- An D., Parsek M.R. The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2007. — Vol. 10 (3). — P. 292—296.
- Rogers A.H. Molecular Oral Microbiology // Caister Academic Press, 2008.
- Действие изоканазола в отношении избранных бактерий / И.А. Босак, Л.П. Котрехова // *Проблемы медицинской микологии.* — 2010. — Т. 12. — № 4. — С. 49—51.
- Bacteriostatic and bactericidal effects of isozonazole nitrate / V. Czaika, J. Siebenbrock, M. Friedrichetal (Bad Saarow, Germany), 20th EADV Congress. 2011.
- Baurecht H., Irvine A.D., Novak N. et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120 (6). — P. 1406—1412.
- Gao P.S., Rafaels N.M., Hand T. et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 124 (3). — P. 507—513.
- Patemoster L., Standl M., Chen C. M. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* — 2011. — Vol. 44 (2). — P. 187—192.
- Kato T., Tahai T., Mitsuishi K., Okumura K., Ogawa H. Cystatin A inhibits IL-8 production by keratinocytes stimulated with Der P1 and DER F1: biochemical skin barrier against house dust mites // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 169—176.
- Janssens M., van Smeden J., Gooris G.S. et al. Lamellar lipid organization and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema // *Nat. Genet.* — 2011. — Vol. 44 (2). — P. 207—214.
- Rippke F., Schreiner V., Doering T. et al. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus* // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2004. — Vol. 5 (4). — P. 217—223.
- Schauber J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 122. — P. 261—266.
- Zeeuwen P.L. J. M., de Jongh G.J., Rodijk-Olthuis D. et al. Genetically Programmed Differences in Epidermal Host Defense between Psoriasis and Atopic Dermatitis Patients PLoS // *ONE.* — 2008. — Vol. 3 (6). — P. 1—8.