

Р.В. Епишев, А.И. Материкин, Л.А. Опрятин, Р.А. Иванов, М.А. Леонова, А.А. Савелова

НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Вопросы терапии и профилактики инфекционных осложнений атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Епишев Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог отделения дерматологии и аллергологии НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-09-15, e-mail: drepishev@gmail.com

Статья поступила: 27.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, осложняющееся повышенным риском кожных и системных инфекций. Профилактическая терапия АтД основана на улучшении кожного барьера и противовоспалительных методах лечения, в то время как тяжелые кожные и системные инфекции требуют назначения системной терапии. В данном обзоре представлены патофизиология и возможные методы лечения и профилактики инфекционных осложнений АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, вторичное инфицирование, микробиом, *Staphylococcus aureus*, дети

Для цитирования: Епишев Р.В., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Леонова М.А., Савелова А.А. Вопросы терапии и профилактики инфекционных осложнений атопического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):374–381. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2638>

ВВЕДЕНИЕ

Атопическим дерматитом (АтД) страдает до 20% детского населения планеты, что делает его самым распространенным кожным заболеванием [1]. Пациенты с АтД испытывают нарушения сна, тревогу и депрессию, снижение качества жизни, что отрицательно сказывается на повседневной деятельности [2, 3]. Пациенты с АтД также подвержены повышенному риску вторичного инфицирования [4], а его распространенность и развитие системных инфекций выше у пациентов с АтД, чем у пациентов без него [5]. Наиболее частыми инфекционными осложнениями АтД являются инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ), герпетическая экзема; несколько реже встречаются бактериемия, остеомиелит, септический артрит и эндокардит [6]. Учитывая хроническое течение АтД, требуется применение наружных средств, уменьшающих риск развития вторичного инфицирования и позволяющих использовать их в течение всей жизни, не опасаясь развития толерантности или резистентности.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АтД в настоящее время считается мультифакторным заболеванием, опосредованным Т-клетками, связанным с нарушением иммунной регуляции [7]. Патогенез АтД сложен и сочетает в себе дисфункцию кожного барьера, кожную и системную иммунную дисрегуляцию, дисбиоз бактериального микробиома кожи и наличие генетических факторов [8]. Молекулярная основа дефектов кожного барьера связана с нарушением выработки или отсутствием таких компонентов кожных структур, как филаггрин, клаудины, инволюкрин, керамиды, холестерин и свободные жирные кислоты [9–11].

Нарушения кожного барьера связаны с патогенными вариантами (мутация с потерей функции) в гене филаггрина *FLG*, который кодирует структурный белок, необходимый для формирования кожного барьера [8, 12]. Эти нарушения приводят к снижению гидратации

Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin, Leonid A. Opryatin, Roman A. Ivanov, Maria A. Leonova, Alena A. Savelova

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Management and Prevention of Atopic Dermatitis Infectious Complications in Children

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with high risk of skin and systemic infections. Preventive AD therapy is based on skin barrier improvement and anti-inflammatory treatment, whereas, severe skin and systemic infections require systemic therapy. This review describes pathophysiology and possible treatment and prevention methods for AD infectious complications.

Keywords: atopic dermatitis, secondary infection, microbiome, *Staphylococcus aureus*, children

For citation: Epishev Roman V., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Leonova Maria A., Savelova Alena A. Management and Prevention of Atopic Dermatitis Infectious Complications in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):374–381. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2638>

и делают пораженную АтД кожу восприимчивой к внешним воздействиям, включая аллергены и патогенные микроорганизмы [13]. В роговом слое кожи здорового человека филаггрин расщепляется на гигроскопичные аминокислоты, такие как пирролидонкарбоновая и урокановая кислоты, поддерживающие кислый pH. В свою очередь, кислая среда снижает экспрессию двух стафилококковых поверхностных белков, связывающих фибронектин и фактор слипания В [14]. Дефекты экспрессии филаггрина приводят к снижению уровня урокановой и пирролидонкарбоновой кислот и повышению pH, что способствует пролиферации *Staphylococcus aureus* [15]. У пациентов с АтД, имеющих патогенные варианты в гене *FLG*, риск возникновения четырех и более в год эпизодов инфицированности, требующих назначения антибиотикотерапии, в 7 раз выше, чем у пациентов с АтД без данной мутации. Эта мутация также способствует большему риску развития герпетической инфекции у пациентов с АтД [13]. Кроме того, сообщалось, что ранний дебют АтД связан с патогенным вариантом в гене *FLG* [16].

Кроме патогенных вариантов в гене *FLG*, у пациентов с АтД было обнаружено существенное отличие состава липидов в роговом слое от такового у здоровых людей. Также установлено, что снижение экспрессии элонгаз жирных кислот у пациентов с АтД способствует изменению количества липидов кожи, оказывающих ингибирующее действие на эти ферменты [17]. Кроме того, у пациентов с АтД имеется дефицит химического барьера, выражающийся нарушением синтеза β -дефензина-2 и кателицидина [14, 18].

Нарушение барьера приводит к хроническому воспалению с эпидермальной гиперплазией и клеточными инфильтратами, включая дендритные клетки, эозинофилы и Т-клетки [9]. Как известно, кератиноциты участвуют в барьерных функциях и иммунном ответе кожи. Кроме того, у пациентов с АтД кератиноциты продуцируют повышенное количество тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), интерлейкинов IL-25 и IL-33, которые активируют врожденные лимфоидные клетки 2 (ILC2), экспрессирующие цитокины (IL-4, IL-5 и IL-13) [18, 19]. В свою очередь, IL-4 и IL-13 подавляют экспрессию антимикробных пептидов, таким образом предрасполагая к кожным инфекциям [17, 20, 21]. Кроме кератиноцитов, в выработке IL-33 участвуют макрофаги, эндотелиальные клетки, тучные клетки и базофилы [19, 22]. Чтобы оказать свое провоспалительное действие, IL-33 присоединяется к своему рецептору (ST2) на ILC2 и активирует продукцию других интерлейкинов (IL-5 и IL-13) [13]. IL-25, присоединяясь к своему рецептору IL-17RB, действует как на ILC2, так и на Т-клетки [19, 23]. В сочетании с TSLP и IL-33 он усиливает пролиферацию и экспрессию цитокинов IL-C2 [19]. IL-33 и IL-25 в высокой степени экспрессируются в коже, пораженной АтД [13].

Также увеличению риска вторичного инфицирования при АтД способствуют нарушения в работе дендритных клеток. Показано, что миелоидные и плазматцитоидные дендритные клетки у больных АтД продуцируют значительно меньшее количество интерферона альфа (IFN- α) [13]. У пациентов с АтД также было обнаружено опосредованное восприятие *S. aureus* клетками Лангерганса и воспалительными дендритными эпидермальными клетками посредством Toll-подобного рецептора 2 (TLR2) [24]. M.R. Mask и соавт. в своей работе показали, что у пациентов с АтД имеется дефицит естественных клеток-киллеров, которые действуют антагонистически по отношению к воспалению 2-го типа, что способствует его усилению [25].

РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПОВРЕЖДЕНИИ И ЗАЖИВЛЕНИИ ЭПИДЕРМИСА

Кератиноциты в разных слоях эпидермиса экспрессируют Toll-подобные рецепторы (TLR) [26]. По мере созревания кератиноциты перемещаются из базального слоя на поверхность кожи с изменением структуры наружного слоя клеточной мембраны. При проведении реакции прямой иммуофлуоресценции окрашивание биоптатов кожи антителами продемонстрировало экспрессию TLR1 и TLR2 во всех слоях эпидермиса с наиболее выраженным свечением TLR2 в базальных кератиноцитах. Кроме того, в базальном слое отмечается позитивная окраска TLR5 [27]. Также мПНК TLR4 обнаруживается в культивируемых эпидермальных кератиноцитах человека и во всем эпидермисе [28]. Однако недавнее сообщение показало, что культивированные первичные кератиноциты человека экспрессируют TLR1, 2, 3, 5 и 9, но не TLR4, 6, 7 и 8 [29], что требует дополнительных исследований для выяснения точной картины экспрессии TLR в кератиноцитах. Что еще более важно, регуляция экспрессии TLR в патологических очагах может быть динамичной, а сама активация TLR способна влиять на течение заболевания, в том числе и при АтД.

Члены семейства TLR играют ключевую роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе. Белки TLR позволяют хозяину распознавать большое количество связанных с патогенами молекулярных паттернов, таких как бактериальные липополисахариды, вирусная РНК, бактериальная ДНК и флагеллин — бактериальный белок. TLR также, по-видимому, способны опосредовать ответы на молекулы хозяина, включая дефензин, активные формы кислорода (ROS), амфотерин (HMGB1 — белок 1 высокомолекулярной группы), сурфактантный белок А, фибриноген, продукты распада тканевого матрикса, белки теплового шока (HSP) и эозинофильного нейротоксина (EDN). Таким образом, TLR вовлечены в развитие многих патологических состояний, включая инфекционные заболевания и состояния, связанные с повреждением тканей и аутоиммунными заболеваниями [30].

Как было установлено, бактериальный белок флагеллин играет важную роль в стимуляции врожденного иммунного ответа поверхности слизистой оболочки на бактериальную инфекцию и уникальным образом индуцирует глубокую цитозащиту от патогенов, химических веществ и радиации. Как показало исследование, направленное на определение сигнальных путей, ответственных за воспалительное и цитозащитное действие флагеллина на эпителиальные клетки роговицы человека (HCEC), флагеллин индуцирует клеточную толерантность и/или перепрограммирование в культивируемых HCEC, что проявляется повышенной экспрессией противомикробных молекул в ответ на воздействие живых бактерий и уменьшением выработки провоспалительных цитокинов [31]. Авторы также показали, что TLR могут функционировать не только как иммуностимуляторы, вызывающие врожденный ответ, но также как рецепторы молекулярных паттернов, связанных с повреждением, чтобы способствовать заживлению ран и реформированию эпителиального биозащитного барьера, включая продукцию антимикробных пептидов (AMP) [31]. Установлено было и то, что флагеллин способен индуцировать автономную компенсаторную программу на поверхности слизистой оболочки глаза, что приводит к увеличению продукции AMP, миграции клеток, пролиферации и заживлению ран без продукции цитокинов и повреждения тканей. Таким образом, авторы сделали вывод, что флагеллин и его производные могут иметь широкое терапевтическое при-

менение для цитопротекции и борьбы с инфекцией не только слизистых оболочек, но и других тканей [31–33].

Кроме того, способностью стимулировать определенные рецепторы врожденного иммунитета обладает микробиом кишечника. Такой рецептор, как TLR5, является неотъемлемой частью барьерной защиты слизистой оболочки кишечника, и его роль благодаря его влиянию на адаптивный иммунитет распространяется на регуляцию поведения и состава кишечных микробов. TLR5 — это врожденный иммунный рецептор флагеллина, основного белкового компонента бактериальных жгутиков. Реакция TLR5 на флагеллин, по-видимому, способствует как врожденным, так и адаптивным иммунным функциям, а также взаимодействует с бактериями, которые могут иметь основополагающее значение для гомеостаза и здоровья кишечника. Стимуляция этого рецептора позволяет активировать стволовые клетки, которые стимулируют восстановление слизистой оболочки кишечника. Таким образом, флагеллин и здесь играет центральную роль в процессах регенерации [32].

РОЛЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И МИКРОБИОМ КОЖИ

По данным мировой литературы, кожа до 90% пациентов с АТД колонизирована золотистым стафилококком (*S. aureus*) [14]. Преобладание *S. aureus* является уникальной особенностью пациентов с АТД по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с другими хроническими воспалительными заболеваниями кожи [34, 35]. Преобладание *S. aureus* при АТД связано с факторами вирулентности этих микроорганизмов и их способностью

Рис. 1. Серозные и серозно-геморрагические корки на выраженном эритематозном фоне, формирующие вид «медовой корки»

Fig. 1. Serous and serous-hemorrhagic crusts associated with erythematosis with formation of “honey crust”



Источник: Епишев Р.В. и соавт., 2021 (фото А, В);
Епишев Р.В. и соавт., 2022 (фото Б, Г).
Source: Epishev R.V. et al., 2021 (photos A, B);
Epishev R.V. et al., 2022 (photos Б, Г).

избегать влияния кожного иммунитета пациентов, страдающих АТД [35, 36]. Известно, что суперантигены, вырабатываемые *S. aureus*, подавляют выработку фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферона гамма (IFN- γ), участвующих в защитных свойствах клеточного иммунитета против вирусных и бактериальных инфекций; они также могут изменять иммунную дисфункцию, усиливая воспалительный ответ, и тем самым нарушать барьерную функцию кожи [34, 37]. Установлено, что метициллинрезистентный *S. aureus* (methicillin-resistant *S. aureus*; MRSA) продуцирует большее количество суперантигенов, чем метициллин-чувствительный (methicillin-susceptible *S. aureus*; MSSA) [13].

Стафилококковый альфа-токсин способствует апоптозу кератиноцитов и приводит к нарушению барьерных свойств кожного покрова при АТД [14, 38]. Стафилококковый же дельта-токсин способствует усилению воспалительной реакции при АТД путем индукции дегрануляции тучных клеток [36]. Другой бактериальный экзотоксин — лейкоцидин, синтезируемый преимущественно штаммами MRSA, способен вызывать дегрануляцию и разрушение лейкоцитов посредством образования пор и повреждения мембраны. Апоптоз лейкоцитов приводит к высвобождению воспалительных медиаторов и активного кислорода, которые способны повредить эпителиальные клетки и окружающие ткани [39].

Как известно, на поверхности кожного покрова имеется микрофлора, называемая микробиомом кожи, от которой во многом зависит поддержание его здорового состояния [40]. Наиболее распространенными микроорганизмами нормальной флоры кожи являются *Cutibacterium acnes* (ранее известные как *Propionibacterium acnes*), *Corynebacterium* и коагулазонегативные стафилококки, которые участвуют в поддержании иммунной защиты и регуляторной функции кожи [4]. По данным Т. Nakatsuji и соавт., у пациентов с АТД отмечается дефицит комменсальных бактерий, что способствует вирулентности *S. aureus* в поврежденной коже пациентов с АТД [41].

Было обнаружено, что коагулазонегативные стафилококки, в том числе *S. epidermidis*, способны предотвращать воспаление кожи, опосредованное TLR3, посредством взаимодействия с TLR2, продуцируя липотейхоевую кислоту [41]. *S. epidermidis* также модулирует цитотоксические и регуляторные Т-клетки хозяина при заживлении ран и иммунной толерантности [41]. В дополнение к своей противовоспалительной роли *S. epidermidis* может повышать выработку противомикробных пептидов кератиноцитами для защиты от микробных патогенов [40]. Коагулазонегативные стафилококки, включая *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* и *S. hominis*, способны продуцировать протеазы или антимикробные факторы, которые либо предотвращают образование биопленки *S. aureus*, либо оказывают бактерицидное действие [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

АТД часто осложняется экзематизацией и вторичной инфекцией (импетигнизацией). Наиболее частым возбудителем этих инфекций является *S. aureus*. Импетигнизация обычно проявляется мокнущими серозными очагами, которые при высыхании имеют вид «медовой корки» на выраженном эритематозном фоне (рис. 1), поражения также могут проявляться пузырьками, заполненными серозной жидкостью (буллезное импетиго), которые можно ошибочно принять за герпетическую

инфекцию. К негнойным бактериальным осложнениям относятся рожистое воспаление и флегмона. Гнойные ИКМТ проявляются в виде абсцессов кожи, сопровождающихся болезненностью, местной гиперемией и отеком. MRSA является частой причиной этих поражений. ИКМТ могут приводить к серьезным системным осложнениям, таким как стафилококковый синдром ошпаренной кожи, проявляющийся чаще у детей первого года жизни, а также к бактериемии и остеомиелиту, септическим воспалениям суставов. Клиническими проявлениями у таких пациентов выступают перманентная лихорадка, локальная болезненность.

По данным лабораторных исследований, MSSA и MRSA являются одинаково частыми триггерами инфекционных осложнений у госпитализированных детей с АтД [6, 42].

Streptococcus pyogenes (*Str. pyogenes*) также является частой причиной ИКМТ у пациентов с АтД. Клинические проявления *Str. pyogenes* и *S. aureus* на коже обычно представлены пустулами или импетиго в виде стрепто- и/или стафилодермии [43]. Пациенты с тяжелым течением АтД, как правило, имеют более выраженные кожные признаки и симптомы вторичного инфицирования [14]. В большинстве случаев необходимо назначение антибиотикотерапии [43]. Однако Кокрейновский анализ показывает, что антибиотики не улучшают течения АтД у этих пациентов [44]. Проблемой чрезмерного использования антибиотиков при обострении АтД является потенциальное развитие бактериальной резистентности и дисбиоза [44, 45].

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Большинству детей с АтД и проявлениями инфекционного процесса необходимо назначение антибактериальной терапии. У пациентов с АтД и признаками системного инфекционного заболевания рекомендуются стационарное лечение с применением системной эмпирической антибиотикотерапии и определение чувствительности к антибиотикам наиболее частого возбудителя — *S. aureus* [46]. Для пациентов в состоянии бактериемии целесообразно использование антибиотикотерапии, направленной как на MRSA, так и на MSSA, препаратами выбора являются бета-лактамы антибиотиков и антибиотики из группы гликопептидов [47]. Однако если речь идет только об MRSA, препаратами первой линии могут быть цефалоспорины. При отсутствии угрозы бактериемии у детей с вторичной инфекцией кожного покрова, вызванной *S. aureus*, целесообразно назначение терапии антибактериальным средством для энтерального применения, к которому имеется чувствительность. Продолжительность антибактериальной терапии должна определяться клиническим ответом, но обычно составляет от 7 до 14 дней [46–48].

Для пациентов с АтД и неосложненной кожной инфекцией бета-лактамы антибиотиков (например, цефазолин или цефалексин), воздействующий как на *S. aureus*, так и на β -гемолитические стрептококки, может быть достаточным для получения клинического улучшения [49]. Напротив, для пациентов с АтД, осложненным гнойным процессом и колонизацией MRSA, следует рассмотреть возможность применения системной антибиотикотерапии с предварительным определением чувствительности [50]. Следует отметить, что уровень резистентности к клиндамицину в мировой практике растет как среди MRSA- так и среди MSSA-инфекций [47, 51]. У пациентов с АтД и импетигоинизацией целесообразно применение

наружных антибиотиков, например мупироцина [52]. Кроме того, клинические проявления экземы Капоши в сочетании с *S. aureus* как коинфекцией также распространены, и в данной ситуации следует рассмотреть назначение одновременного лечения антибиотиками и противовирусными препаратами [53, 54].

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ И СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕННОГО ЭПИДЕРМИСА

Подход к профилактике инфекций при АтД основан на устранении предрасполагающих факторов. Пациентам с АтД рекомендуется ежедневное многократное увлажнение кожи для поддержания ее барьерной функции [55]. Также уменьшению трансэпидермальной потери воды и улучшению барьерных свойств кожи способствуют использование топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) и топических глюкокортикостероидов (ТГКС) [56–58]. Кроме того, имеются данные, что ТГКС и ТИК уменьшают колонизацию *S. aureus* в пораженной коже у пациентов с АтД, а также влияют на увеличение микробного разнообразия в очагах АтД [59–61].

Бесконтрольный иммуноопосредованный воспалительный процесс, протекающий в коже больных АтД, вероятно, является основным фактором риска развития вторичной бактериальной инфекции, нежели применение топических или системных противовоспалительных препаратов, которые при отсутствии активного (острого) инфекционного процесса должны обеспечивать защиту от вторичного инфицирования у пациентов с АтД [36]. В связи с этим важным является своевременное использование комбинированной терапии, в том числе эмолюентов, способствующих уменьшению воспаления, для поддержания барьерных свойств кожи, а также нормализации ее микробиома. Еще более важное значение придается ежедневному применению специализированных базисных средств по уходу и очищению, обладающих как свойствами уменьшать воспаление и раздражение кожи, так и антибактериальными свойствами и способностью к восстановлению и поддержанию нарушенного кожного барьера.

Среди таких средств необходимо выделить гамму Сикальфат⁺ (Avène, Франция) в которую входит как средство гигиены — очищающий гель для чувствительной и раздраженной кожи, так и средства основного ухода за поврежденной кожей в условиях повышенного риска присоединения вторичной инфекции — эмульсия, крем. Уникальный биотехнологический ингредиент, входящий в средства данной гаммы — постбиотик, экстракт лизата из *Aquaphilus dolomiae* [C⁺-Restore]TM, способен оказывать противовоспалительное, противозудное и антимикробное действие и позволяет стимулировать восстановление целостности поврежденной кожи пациентов с АтД, склонной к вторичному инфицированию. Это экстракт, полученный посредством двух процессов центрифугирования. Данный метод экстракции позволяет удалить весь клеточный детрит («клеточный мусор») и таким способом получить чистый экстракт с высокой концентрацией флагеллина.

Было установлено, что TLR5 и флагеллин играют ключевую роль в заживлении и процессах регенерации тканей [62, 63]. Было также продемонстрировано, что токсины *S. aureus* способны нарушать супрессивную активность Treg и тем самым могут усугубить течение заболевания, а экстракт *Aquaphilus dolomiae* может модулировать активность Treg, поскольку было показано, что связывание флагеллина с TLR5 усиливает супрессивную способность и экспрессию FOXP3 в клетках CD4⁺CD25⁺

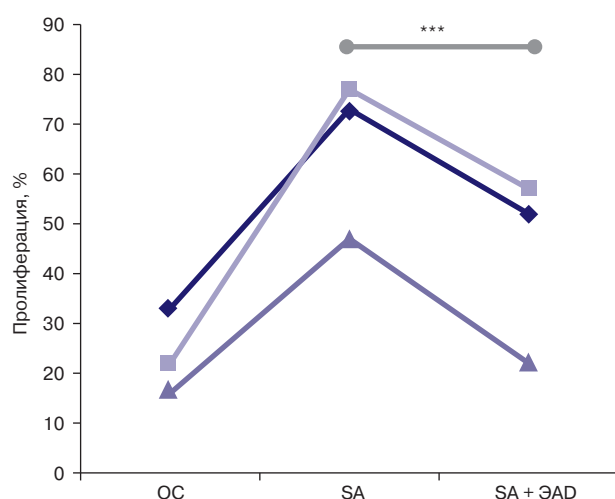
Treg [62]. Результаты исследований продемонстрировали, что этот экстракт оказывает заметное регулирующее действие на различные механизмы, участвующие в патофизиологии АтД, включая нарушение кожного барьера, а также врожденные и адаптивные иммунные реакции лимфоцитов [62, 63].

Способность к эпителизации поврежденной кожи за счет пролиферации фибробластов, миграция кератиноцитов и индукция генов AMP в кератиноцитах показана на реэпителизации экплантатов кожи в исследовании *ex vivo* и *in vitro* [64]. Повышение врожденного и стимулированного иммунитета с помощью экстракта продемонстрировано при анализе экспрессии гена AMP в кератиноцитах. Этот компонент значительно индуцировал экспрессию генов двух основных AMP, РНКазы 7 и псориазина (S100A7), а также двух генов, *DEFB4A/B* и *DEFB103B*, кодирующих белки дефензин и AMP hBD2. Эти AMP играют ключевую роль в барьерной защите здоровой кожи от инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты [65].

Кроме того, значительный противовоспалительный эффект этого активного ингредиента был показан в клиническом исследовании у детей с АтД. Установлено влияние экстракта *Aquaphilus dolomiae* на способность к значительному снижению пролиферации аллогенных наивных CD4⁺ Т-клеток при воздействии секрета *S. aureus* на дендритные клетки моноцитарного происхождения (МДК), полученного из микробиоты кожи при АтД (рис. 2) [65].

Рис. 2. Показано, что воздействие МДК на секретом *S. aureus* вызвало сильное увеличение пролиферации Т-клеток, которое значительно снижалось ($p < 0,001$, $n = 3$) при добавлении экстракта *Aquaphilus dolomiae* к секретому *S. aureus* благодаря значительному количеству Т-клеток, которые активируются мощными митогенами, представленными суперантигенами, содержащимися в секрете *S. aureus*

Fig. 2. The moDC impact on the *S. aureus* secretome led to significant increase in T cell proliferation, that has significantly reduced ($p < 0.001$, $n = 3$) after adding *Aquaphilus dolomiae* extract to the *S. aureus* secretome due to large number of T-cells that were activated by mitogens represented by the superantigens from the *S. aureus* secretome



Примечание. OC — обычная среда; АДЕ — экстракт *Aquaphilus dolomiae*; SA — секретом *S. aureus*. <***> — $p < 0,001$, $n = 3$. Источник: адаптировано из [65].

Note. BM (OC) — basal medium; ADE (ADE) — *Aquaphilus dolomiae* extract; SA — *S. aureus* secretome. <***> — $p < 0.001$, $n = 3$. Source: adapted from [65].

В другом клиническом исследовании *in vitro* на моделях кожи при АтД, представляющих собой нормальные кератиноциты человека (NHK), стимулированные в течение 24 ч цитокинами (TNF- α , IL-4 и IL-13), отмечалась активация цитокинов TSLP и IL-18. С использованием этой модели кератиноцитов было показано, что экстракт дозозависимо ингибирует экспрессию всех провоспалительных медиаторов, в том числе некоторых связанных с тяжестью поражений АтД, таких как эпидермальный IL-18 и IL-8, который, как недавно было показано, экспрессируется значительно выше в роговом слое при тяжелых формах АтД, чем при легких. Наконец, в этой модели АтД наблюдалось 11-кратное увеличение экспрессии инволюлина после использования экстракта лизата бактерий *Aquaphilus dolomiae*, что свидетельствует о благотворном его влиянии на целостность эпидермального барьера.

Еще одним важным фактором, участвующим в патогенезе АтД, является механизм, через который возникает зуд, — это взаимодействие с особыми рецепторами, активируемыми протеазами (PAR). Один из таких рецепторов, PAR2, играет ключевую роль в патогенезе АтД: помимо своей роли в воспалении и негистаминергическом механизме зуда, он также действует как сенсор для экзогенных протеаз различных аллергенов, таких как клещи домашней пыли, тараканы, пыльца, плесень и бактерии [66]. Действительно, экспрессия PAR2 может индуцироваться как кожным воспалением, так и этими аллергенами. Повышенная активность протеазы и PAR2 в пораженной коже пациентов с АтД приводит к аномальному шелушению, изменению липидного и антимикробного барьеров за счет деградации ферментов, принимающих участие в метаболизме липидов и AMP соответственно, а также к воспалению за счет активации цитокинов. Благодаря влиянию экстракта лизата бактерий из *Aquaphilus dolomiae* на этот рецептор реализован механизм противозудного действия в данном средстве [67]. Также показано влияние вышеупомянутого активного компонента на снижение экспрессии генов медиаторов воспаления и зуда [68].

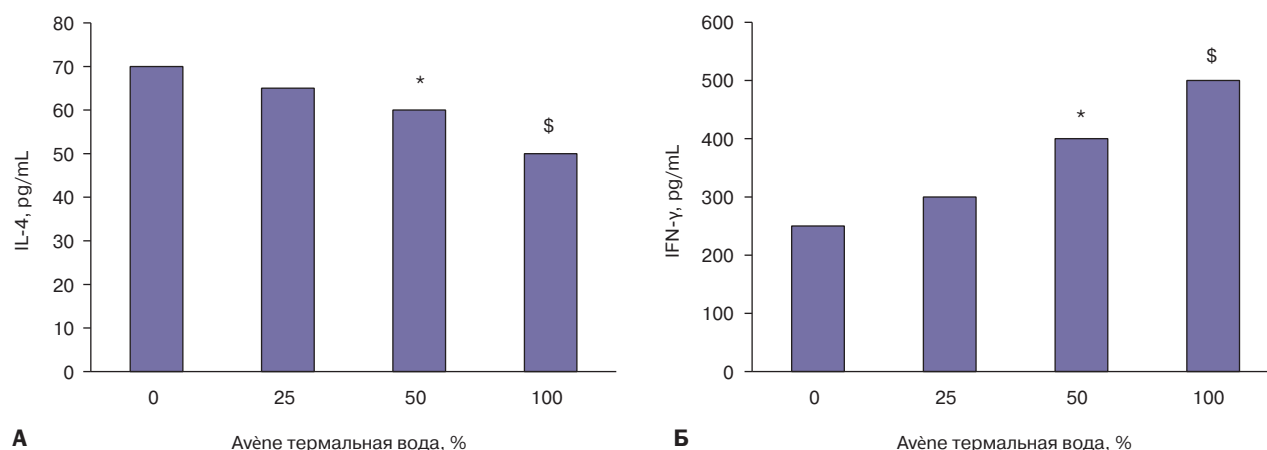
Необходимо отметить, что, помимо активного компонента, в состав очищающего средства также входит комплекс сульфата меди и сульфата цинка, которые обладают свойством снижать риск размножения бактерий. Эффективность указанных компонентов показана в ряде публикаций [69–71].

Термальная вода Avène, входящая в состав данного средства, имеет ряд свойств, благоприятно влияющих на кожу, пораженную АтД. Так, был продемонстрирован противовоспалительный эффект, связанный со значительным увеличением секреции IL-2 и снижением выработки IL-4, проявляющийся после стимуляции клеток с помощью стафилококкового энтеротоксина В (рис. 3А), и повышением уровня IFN- γ после применения антител против CD3 (рис. 3Б) [72].

Показано также и влияние термальной воды на высвобождение гистамина тучными клетками, выражающееся значительным ингибирующим эффектом на дегрануляцию клеток, индуцированных веществом Р или антигеном (высвобождение гистамина или простагландина 2) [73]. Наконец, противовоспалительный эффект был продемонстрирован на модели экплантатов кожи человека, стимулированных нейротрансмиттером (вазоактивный интестинальный пептид; ВИП). При нанесении термальной воды процент и площадь расширенных сосудов, стимулированных ВИП, значительно уменьшались. В этом исследовании было замечено также и снижение высвобождения TNF- α [74]. Термальная вода значительно уменьшала количество штаммов *S. aureus*, про-

Рис. 3. Модуляция IL-4 и IFN- γ с помощью термальной воды Avène в мононуклеарных клетках здоровых людей: А — клетки обрабатывали фитогемагглютинином и учитывали уровень IL-4; Б — клетки обрабатывали антителами против CD3 и учитывали уровень IFN- γ

Fig. 3. IL-4 and IFN- γ modulations via thermal water Avène in mononuclear cells of healthy individuals: А — cells were treated with phytohemagglutinin considering the IL-4 level; Б — cells were treated with anti-CD3 antibodies considering the IFN- γ level



Примечание. <*> — $p < 0.01$, \$ — $p < 0.001$ по сравнению с термальной водой Avène 0%.

Источник: адаптировано из [72].

Note. <*> — $p < 0.01$, \$ — $p < 0.001$ compared to thermal water Avène 0%.

Source: adapted from [72].

дуцирующих энтеротоксин D в пораженной АтД коже, что приводило к ослаблению воспаления [75].

Эффективность термальной воды, заключающаяся в уменьшении тяжести АтД, измеряемой по шкале SCORAD, была показана в клиническом исследовании с участием 31 пациента с АтД [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атопический дерматит — хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание кожи, имеющее в своей основе сложные механизмы взаимодействия иммунной дисрегуляции, мутаций генов, влияния факторов окружающей среды и патогенов. Вследствие нарушения местного иммунитета отмечаются колонизация патогенными микроорганизмами, в частности золотистым стафилококком, и нарушение разнообразия микробиома кожи. Сочетание вышеуказанных изменений диктует важность профилактических мероприятий.

Профилактика инфекции при АтД должна быть сфокусирована на восстановлении кожного барьера и поддержании его структурной и функциональной целостности. При этом предпочтение следует отдавать средствам с патогенетической направленностью действия — обладающим противовоспалительными и увлажняющими свойствами, способными восстановить микробиом.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матерей пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 05.04.2022).

INFORMED CONSENT

Patients' mothers have signed informed written voluntary consent on the publication of patients' images in medical journal, electronic version included (signed on 05.04.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Пьер Фабр».

FINANCING SOURCE

The article was published with the financial support of Pierre Fabre LLC.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Р.В. Епишев, А.И. Материкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Получение гонораров за научное консультирование от компании Mölnlycke Health Care AB.

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Roman V. Epishev, Alexander I. Materikin — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene. Receiving fees for scientific counseling from company Mölnlycke Health Care AB.

Leonid A. Opryatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
2. Емельяшенокв Е.Е., Свиридова Т.В., Мурашкин Н.Н. и др. Психологическая готовность родителей детей раннего возраста с atopическим дерматитом к выполнению рекомендаций врачей // *Российский педиатрический журнал*. — 2023. — Т. 26. — № 1. — С. 46–53. — doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-46-53> [Emelyashenkov EE, Sviridova TV, Murashkin NN, et al. Psychological readiness of parents of young children with atopic dermatitis to implement medical recommendations. *Russian Pediatric Journal*. 2023;26(1):46–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-46-53>]
3. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3511>
4. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00164. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3514>
5. Narla S, Silverberg JL. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan, and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):66–72.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.019>
6. Wang V, Keefer M, Ong PY. Antibiotic choice and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rate in children hospitalized for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):314–317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.001>
7. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000370220>
8. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>
9. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, et al. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464–474. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16934>
10. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0281-6>
11. Elias PM, Sugarman J. Does moisturizing the skin equate with barrier repair therapy? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):653–656.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.008>
12. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
13. Ong PY, Leung DY. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):329–337. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8548-5>
14. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.015>
15. Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(4):217–223. doi: <https://doi.org/10.2165/00128071-200405040-00002>
16. Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, et al. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep*. 2020;10(1):2721. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59627-7>
17. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*. 2018;3(4):e98006. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006>
18. Malik K, Heitmiller KD, Czarnecki T. An update on the pathophysiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35(3):317–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.006>
19. Stier MT, Peebles RS Jr. Innate lymphoid cells and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):480–488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.290>
20. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. и др. Синдром чувствительной кожи при atopическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 285–293. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046> [Murashkin NN, Epishev RV, Fedorov DV, et al. Sensitive Skin Syndrome in Children with Atopic Dermatitis: Pathogenesis and Management Features. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(4):285–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2046>]
21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1151–1160. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021481>
22. Ryffel B, Alves-Filho JC. ILC2s and basophils team up to orchestrate IL-33-induced atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(10):2077–2079. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.118>
23. Leyva-Castillo JM, Galand C, Mashiko S, et al. ILC2 activation by keratinocyte-derived IL-25 drives IL-13 production at sites of allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1606–1614.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.026>
24. Iwamoto K, Nümm TJ, Koch S, et al. Langerhans and inflammatory dendritic epidermal cells in atopic dermatitis are tolerized toward TLR2 activation. *Allergy*. 2018;73(11):2205–2213. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13460>
25. Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2020;12(532):eaay1005. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay1005>
26. Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов Р.А. и др. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии atopического фенотипа у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 5. — С. 386–392. — [Murashkin NN, Savelova AA, Ivanov RA, et al. Modern View on the Role of Epidermal Barrier in Atopic Phenotype Development in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(5):386–392. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2064>]
27. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, et al. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2003;148(4):670–679. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05287.x>
28. Pivarsci A, Bodai L, Rethi B, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*. 2003;15(6):721–730. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxg068>
29. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Invest Dermatol*. 2003;121(6):1389–1396. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1747.2003.12630.x>
30. Chen K, Huang J, Gong W, et al. Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. *Int Immunopharmacol*. 2007;7(10):1271–1285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.05.016>
31. Gao N, Kumar A, Jyot J, Yu FS. Flagellin-induced corneal antimicrobial peptide production and wound repair involve a novel NF-kappaB-independent and EGFR-dependent pathway. *PLoS One*. 2010;5(2):e9351. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009351>
32. Leifer CA, McConkey C, Li S, et al. Linking genetic variation in human Toll-like receptor 5 genes to the gut microbiome's potential to cause inflammation. *Immunol Lett*. 2014;162(2 Pt A):3–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.07.017>
33. Kondo Y, Higa-Nakamine S, Noguchi N, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition by flagellin in cultured lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(12):L1057–L1069. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00096.2012>
34. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022;71(1):31–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalit.2021.11.001>
35. Fyhrquist N, Muirhead G, Prast-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4703. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12253-y>
36. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung DYM. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(5):593–603. doi: <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.5.593>
37. Orfali RL, Yoshikawa FSY, Oliveira LMDS, et al. *Staphylococcal* enterotoxins modulate the effector CD4⁺ T cell response by reshaping the gene expression profile in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2019;9(1):13082. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49421-5>
38. Orfali RL, da Silva Oliveira LM, de Lima JF, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. *Sci Rep*. 2018;8(1):6665. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25125-0>

39. Leistner R, Hanitsch LG, Krüger R, et al. Skin Infections Due to Panton-Valentine Leukocidin-Producing *S. Aureus*. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(45):775–784. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0308>
40. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Материкин А.И. и др. Механизмы формирования и возможности терапевтической коррекции стероид-резистентности у пациентов с atopическим дерматитом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 370–375. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2309> [Murashkin NN, Epishev RV, Materikin AI, et al. Mechanisms of Development and Variants of Therapeutic Management of Steroid Resistance in Patients with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):370–375. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2309>]
41. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):263–269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.12.003>
42. Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA, Zaoutis TE. Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):65–71. doi: <https://doi.org/10.1086/599348>
43. Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E, et al. Oral and topical antibiotics for clinically infected eczema in children: a pragmatic randomized controlled trial in ambulatory care. *Ann Fam Med*. 2017;15(2):124–130. doi: <https://doi.org/10.1370/afm.2038>
44. George SM, Karanovic S, Harrison DA, et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD003871. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003871.pub3>
45. Harkins CP, Holden MTG, Irvine AD. Antimicrobial resistance in atopic dermatitis: need for an urgent rethink. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):236–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.11.027>
46. Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1331–1342. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18643>
47. Red Book: 2018 Report of the Committee of Infectious Diseases. Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
48. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285–292. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cir034>
49. Guo Y, Song G, Sun M, et al. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:107. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>
50. Rose W, Fantl M, Geriak M, et al. Current Paradigms of Combination Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia: Does it Work, Which Combination, and For Which Patients? *Clin Infect Dis*. 2021;73(12):2353–2360. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab452>
51. Sutter DE, Milburn E, Chukwuma U, et al. Changing susceptibility of *Staphylococcus aureus* in a US pediatric population. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153099. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3099>
52. Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):641–647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.005>
53. Ashbaugh AG, Kwatra SG. Atopic Dermatitis Disease Complications. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:47–55. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-64804-0_5
54. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):161–183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.09.008>
55. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10–22.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>
56. Woods MT, Brown PA, Baig-Lewis SF, Simpson EL. Effects of a novel formulation of fluocinonide 0.1% cream on skin barrier function in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(2):171–176.
57. Dähnhardt-Pfeiffer S, Dähnhardt D, Buchner M, et al. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(5):437–443. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.12074>
58. Jensen JM, Weppner M, Dähnhardt-Pfeiffer S, et al. Effects of pimecrolimus compared with triamcinolone acetonide cream on skin barrier structure in atopic dermatitis: a randomized, double-blind, right-left arm trial. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(5):515–519. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-1533>
59. Hung SH, Lin YT, Chu CY, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(1):51–56. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60859-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60859-9)
60. Gong JQ, Lin L, Lin T, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):680–687. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07410.x>
61. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):481–493.e853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.066>
62. Crellin NK, Garcia RV, Hadisfar O, et al. Human CD4⁺ T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *J Immunol*. 2005;175(12):8051–8059. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.12.8051>
63. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:421–434. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S113180>
64. Noizet M, Bianchi P, Galliano MF, et al. Broad spectrum repairing properties of an extract of *Aquaphilus dolomiae* on in vitro and ex vivo models of injured skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 Suppl 5:37–42. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16477>
65. Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4⁺ T cell activation. *Pharm Biol*. 2016;54(11):2782–2785. doi: <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.1173069>
66. Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J*. 2010;51(6):808–822. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.808>
67. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoules D. Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(Suppl 1):S42–S49. doi: [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(17\)31042-6](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(17)31042-6)
68. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):317–318. doi: <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.2994>
69. Guerrero D, Mengaud V, Verriere F, Nocera T. Efficacy and tolerability of an association with cooper, zinc and sucralfate in dermatology. *Les Nouvelles Dermatol*. 2002;21(Suppl.2):20–23.
70. Schwartz JR, Marsh RG, Draelos ZD. Zinc and skin health: overview of physiology and pharmacology. *Dermatol Surg*. 2005;31(7 Pt 2):837–847; discussion 847. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31729>
71. Baldwin S, Odio MR, Haines SL, et al. Skin benefits from continuous topical administration of a zinc oxide/petrolatum formulation by a novel disposable diaper. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15 Suppl 1:5–11. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0926-9959.2001.00002.x>
72. Merial-Kieny C, Castex-Rizzi N, Selas B, et al. Avène Thermal Spring Water: an active component with specific properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 1:2–5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03892.x>
73. Joly F, Charveron M, Ariès MF, et al. Effect of Avène spring water on the activation of rat mast cell by substance P or antigen. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 1998;11(2):111–116. doi: <https://doi.org/10.1159/000029816>
74. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Segard C. Inhibitory effect of Avène spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23(3):89–95.
75. Casas C, Ginisty H, Alvarez-Georges S, et al. Molecular characterization of inflammation and *Staphylococcus aureus* colonization of involved skin of atopic dermatitis patients A non-invasive approach. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(5):260–268. doi: <https://doi.org/10.1159/000143391>