

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, А.И. Материкин¹, Э.Т. Амбарчян¹, Р.В. Епишев¹, Д.В. Фёдоров¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 30.07.2018 г., принята к печати: 28.07.2018 г.

Снижение барьерных свойств кожного покрова у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) во многом обусловлено изменениями микробиома и обширной колонизацией кожи *Staphylococcus aureus*. В связи с этим наружный покров больных АтД требует постоянного ухода и использования различных эмоленов. Включение в состав эмоленов лизатов непатогенных микроорганизмов и пребиотиков обеспечивает нормализацию состава микробиома и иммунологического барьера кожи. В статье представлены результаты собственных наблюдений применения у детей с АтД, осложненным вторичной инфекцией, двух косметических средств по уходу за поврежденной кожей с витамином F, при этом состав одного из них дополнительно обогащен церамидами и пребиотиком. Показана безопасность и высокая эффективность обоих препаратов, однако наличие в составе эмоленов церамидов и пребиотиков позволяет добиваться выраженного снижения степени колонизации кожного покрова *S. aureus*.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, витамин F, церамиды, пребиотики.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 318–323. doi: 10.15690/pf.v15i4.1946)

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) у детей является одной из актуальных проблем педиатрии и детской дерматологии. Раннее начало болезни и быстрое развитие ее хронической формы привело к отмечаемому в последнее вре-

мя увеличению распространенности патологии в детской популяции [1, 2]. При этом тяжесть АтД, а также его рецидивирующее течение создают условия для снижения качества жизни детей, что приводит к ограничению их жизнедеятельности, социальной дезадаптации и инвалидизации.

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Alexander I. Materikin¹, Eduard T. Ambarchian¹, Roman V. Epishev¹, Dmitriy V. Fedorov¹¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Innovations in the Therapy of Atopic Dermatitis Complicated by a Secondary Infection

Reduced skin barrier properties in patients with atopic dermatitis (AtD) are largely caused by microbiome changes and extensive *Staphylococcus aureus* colonisation of the skin. In this regard, the integument of patients with AtD requires constant care and the use of various emollients. The inclusion of lysates of non-pathogenic microorganisms and prebiotics in the composition of emollients ensures the normalisation of the microbiome composition and the immunological barrier of the skin. The article presents the results of our own observations on the application of two cosmetic skin-care products for damaged skin with vitamin F in children with AtD complicated by a secondary infection, while the composition of one of the products is additionally enriched with ceramides and prebiotics. The safety and high efficacy of both products have been shown, however, the presence of ceramides and prebiotics in the emollient composition makes it possible to achieve a marked decrease in the degree of *S. aureus* colonisation of the skin.

Key words: atopic dermatitis, children, vitamin F, ceramides, prebiotics.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Materikin Alexander I., Ambarchian Eduard T., Epishev Roman V., Fedorov Dmitriy V. Innovations in the Therapy of Atopic Dermatitis Complicated by a Secondary Infection. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (4): 318–323. doi: 10.15690/pf.v15i4.1946)

Больные АтД, как правило, имеют наследственную предрасположенность к atopическим заболеваниям [1, 3]. Однако, не вызывает сомнений, что АтД — это заболевание мультифакториальной природы, значимую роль в развитии которого играют как генетические, так и факторы окружающей среды [4, 5]. Повышенная проницаемость кожи больных АтД для аллергенов и других триггеров обусловлена повреждением и истончением водно-липидной мантии, усиленной трансэпидермальной потерей воды и снижением содержания основных компонентов липидного слоя [5].

Основные молекулы, задерживающие жидкость в межклеточном пространстве рогового слоя эпидермиса, — это керамиды. У пациентов с АтД синтез керамидов в значительной степени нарушен, что приводит не только к разрушению липидной мантии, но и повышению колонизации кожи *Staphylococcus aureus* [1, 4]. Установлено, что бактерии, колонизирующие кожу больных АтД, секретуют ферменты, которые усиливают трансэпидермальную потерю воды, замедляя восстановление барьерного слоя эпидермиса [6–8]. Особое значение в патогенезе АтД придается также снижению содержания антимикробных пептидов (кателицидинов и дефензинов) в коже больных, что формирует дополнительные условия для инфицирования *S. aureus* даже в отсутствии видимых клинических проявлений заболевания [9–11].

Скорость бактериальной колонизации кожи при АтД повышается в период обострения заболевания и напрямую зависит от тяжести поражения кожи (степень колонизации *S. aureus* на поврежденной коже больше, чем на здоровой) [12, 13]. Клеточные стенки стафилококка содержат рецепторы (адгезины) к ламелину и фибронектину эпидермиса и дермы. Между клетками стафилококка и корнеоцитами присутствуют фибриллярные и аморфные структуры, формируя бактериальную биопленку на поверхности кожи, усиливающую адгезию стафилококка [14]. *S. aureus* способны вырабатывать не только адгезины, но и антифагоцитарные факторы и экзотоксины [15]. Наиболее важную роль отводят стафилококковым энтеротоксинам А и В — белкам, вызывающим воспалительную реакцию в коже, сопровождающуюся активацией моноцитов и лимфоцитов, резким увеличением синтеза ряда провоспалительных цитокинов. Необходимо также отметить, что указанные энтеротоксины через воздействие на Т-клетки участвуют в индукции резистентности к топическим глюкокортикостероидам (ТГКС) [16].

Одной из особенностей энтеротоксинов *S. aureus* является их способность действовать как аллергены, вызывая выработку гистамина базофилами, способствуя дегрануляции тучных клеток после проникновения через эпидермальный барьер и, как результат, возникновению зуда, воспаления, хронизации болезни [17]. Еще одним белком, вырабатываемым *S. aureus*, является альфа-токсин, который при низких концентрациях стимулирует активную выработку цитокинов, а при высоких — приводит к нанонекрозам в клеточных мембранах [16].

Таким образом, с одной стороны, нарушение барьерных свойств кожного покрова создает предпосылки для присоединения вторичной инфекции, с другой — микробная обсемененность патогенными бактериальными агентами усугубляет нарушение структурной целостности кожных барьеров. Эпидермальные дефекты у пациентов с АтД обуславливают повышенную трансдермальную абсорбцию антигенов, формируя порочный круг болезни, приводящий к хронизации воспаления и иммунологическим дисфункциям.

ПРИНЦИПЫ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Основой терапии больных АтД являются средства базисного ухода, действие которых направлено на восстановление и поддержание барьерных свойств кожного покрова, а также увлажнение эпидермиса на должном уровне. Для формирования межклеточных связей между кератиноцитами в роговом слое требуется достаточное количество липидов.

На фармакологическом рынке для больных АтД в дополнение к традиционно используемым кремам на ланолиновой основе с добавлением активных веществ появились новые наружные средства для постоянного применения — эмоленты. Появление этих лекарственных препаратов весьма своевременно, так как традиционные средства часто неудобны в применении, не обеспечивают достаточной комплаентности больных, к тому же к содержащемуся в их основе ланолину у детей часто развивается непереносимость [18, 19]. Применение современных эмолентов значительно повышает качество жизни пациентов с АтД [18]. Кроме того, регулярное использование увлажняющих и смягчающих кожу препаратов может свести потребность в ТГКС и ингибиторах кальциневрина к минимуму, понизив риск развития обострений [19]. Так, в результате проведенного ранее нами исследования при комбинированном использовании эмолента с топическим кортикостероидом происходит более быстрое уменьшение основных проявлений АтД по сравнению с монотерапией ТГКС. Отмечалось, что увлажненность кожи в группе, применявшей комбинированную терапию превышал этот показатель в 1-й группе на 10,8%. ТЭПВ к окончанию лечения в 1-й группе соответствовала коже с нарушенным трансэпидермальным барьером, а во 2-й группе — нормальной коже с несколько пониженным барьером. Интенсивность эритемы во 2-й группе снижалась несколько быстрее [20].

Использование эмолентов является совершенно неотъемлемой частью комплексного лечения АтД и показано на всех стадиях заболевания. Ежедневное применение именно такой формы препаратов обеспечивает уменьшение сухости кожи, увлажнение эпидермиса и восстановление функции эпидермального барьера [18]. Эмоленты нужно использовать в достаточном количестве: эффект достигается именно при обильном и многократном использовании препаратов в течение дня, при этом минимальная необходимая доза в неделю составляет около 250 г [18, 19].

На сегодняшний день в арсенале дерматолога имеется огромное количество увлажняющих средств, и одной из задач врача является индивидуальный подбор эмолента. Комбинация трех полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая, линоленовая и арахидоновая (витамин F), представляет собой основу для синтеза собственных керамидов — липидов, которые являются неотъемлемой частью кожного барьера и поддерживают его функции, способствуя удержанию влаги [21]. Наружное применение витамина F нормализует синтез фосфолипидов, укрепляет структуры клеточных мембран, обеспечивает противовоспалительное и антиаллергическое действие [21], осуществляя тем самым поддержку барьерных свойств кожи. Новое поколение эмолентов, используемых при лечении больных АтД, содержит в своем составе лизаты непатогенных микроорганизмов и пребиотиков, обеспечивающие нормализацию микробиома и восстановление иммунологического барьера кожи [19, 21]. Целями наружной терапии

с использованием таких эмолентов являются восстановление структурной целостности кожного барьера и продление ремиссии у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, а также минимизация использования ТГКС.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

На базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва) изучали клиническую эффективность, безопасность и переносимость увлажняющих косметических средств с витамином F у 30 пациентов детского возраста (девочек — 47%), разделенных поровну на две группы, с подострым течением АтД, осложненным вторичной инфекцией (клинически отмечались корочки смешанного характера в области высыпаний, наличие обильного/сплошного роста *S. aureus*). Дизайн исследования схематично представлен на рис. 1.

Пациенты группы 1 получали крем «Librederm Витамин F липидовосстанавливающий крем с церамидами и пребиотиком для тела» российской компании ООО «Зелдис-Фарма», дети группы 2 — крем того же производителя «Librederm Витамин F крем жирный». При необходимости детям обеих групп могли назначить ТГКС или комбинированный лекарственный препарат (ТГКС + антибиотик). Нанесение крема на пораженную область проводилось тонким слоем в среднем 2 раза/сут в течение 12 нед. В качестве применяемых средств, содержащих ТГКС, был рекомендован бетаметазон; основу терапии ТГКС + антибиотик составили бетаметазон и гентамицин, детям младше 1 года жизни рекомендовали метилпреднизолона ацепонат. Количество ТГКС, измеряемого принятым стандартом («единица на кончике пальца», ЕКП) в течение 12 нед наблюдения, оценивали по сведениям в картах, которые заполняли представители пациента. На старте и через 12 нед наблюдения проводили оценку биофизических параметров кожи (сухости, жирности). Измерения проводили с помощью аппарата Aramo SG 3GV2-0088000 (Южная Корея). Оценка роста *S. aureus* в пораженных областях кожного покрова проводилась на этапе скрининга и по завершении наблюдения на основании результатов бактериологического исследования.

Группы наблюдения исходно были сопоставимы по возрасту (8,1±4,8 и 8,2±3,4 года), полу [гендерное соотношение пациентов: 16 (53,3%) мальчиков и 14 (46,7%) девочек] и оценке степени тяжести АтД по шкале SCORAD (Scoring of atopic dermatitis) (33±5,3 и 31±4,9 баллов соответственно).

Динамика индекса SCORAD

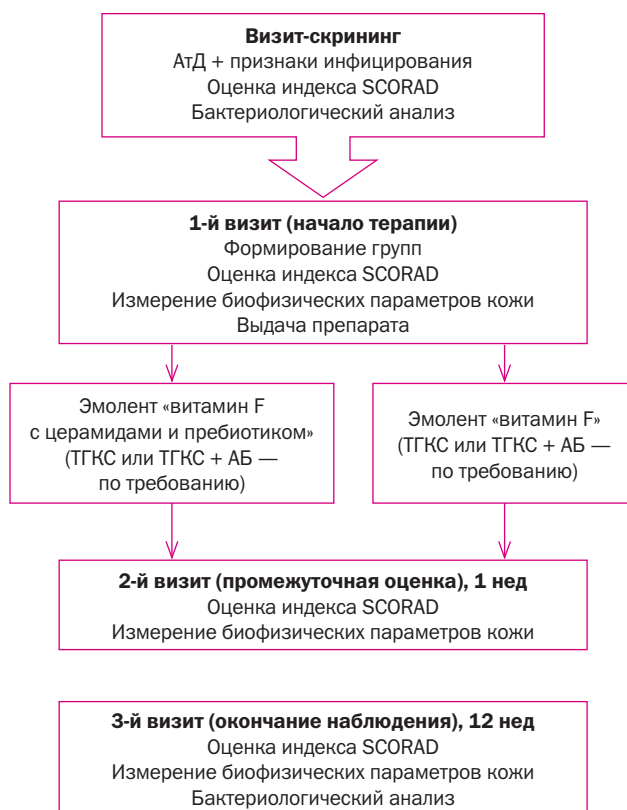
Во время второго визита — через 7 сут терапии — у всех детей отмечалось улучшение клинической картины АтД. Индекс SCORAD в группе 1 после проведения лечения улучшился на 34% и составил 21±4,1 балла, в группе 2 — на 25% и составил 24±3,9 балла. Таким образом, за первую неделю наблюдения более выраженный терапевтический эффект отмечен в группе, получавшей крем с пребиотиком и церамидами. Через 12 нед терапии значения индекса SCORAD в группах снизились до 7,0±6,2 и 14,0±9,1 баллов соответственно (рис. 2).

Анализ динамики отдельных параметров индекса SCORAD показал следующее:

- уровень сухости кожи у пациентов группы 1 снизился с исходных 2,5±0,7 баллов до 1,57±0,8 через 7 сут и до 1,02±0,6 — через 12 нед терапии;

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

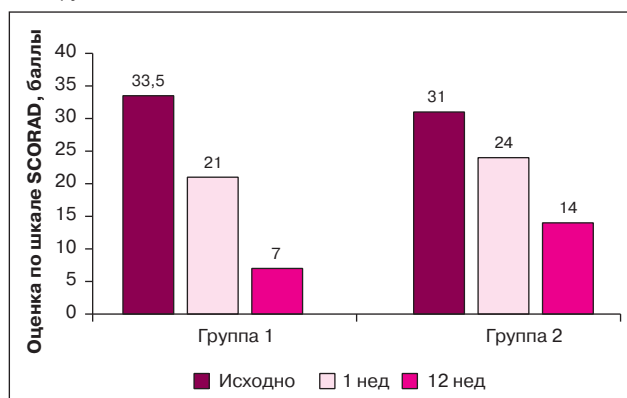


Примечание. АтД — атопический дерматит, ТГКС — топический глюкокортикостероид, АБ — антибиотик, SCORAD — шкала оценки тяжести атопического дерматита.

Note. AtD — atopic dermatitis, TGCS — topical glucocorticosteroid, AB — antibiotic, SCORAD — severity scoring of atopic dermatitis.

Рис. 2. Динамика индекса SCORAD у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 2. Dynamics of the SCORAD index in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F



Примечание. В группе 1 лечебный эмолент дополнительно содержал церамиды и пребиотик. При необходимости дети получали ТГКС или комбинированный лекарственный препарат (ТГКС + антибиотик). ТГКС — топический глюкокортикостероид.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic. If necessary, children received a TGCS or a combination medicinal product (TGCS + antibiotic). TGCS — topical glucocorticosteroid.

- выраженность воспалительных процессов кожи к 12-й нед наблюдения в группе 1 по оценочной шкале составляла $1,5 \pm 0,4$ балла, т.е. снизилась на 42,3%, в группе 2 — $1,7 \pm 0,4$ балла (снижение на 31,5%);
- уровень выраженности зуда (диапазон возможных значений от 0 до 10) в группе 1 к 12-й нед наблюдения снизился до $3,4 \pm 0,8$ баллов (на 30,6%), в группе 2 — до $4,1 \pm 0,7$ (на 28,1%).

Динамика биофизических параметров кожи

Уровень увлажненности кожного покрова на фоне терапии лечебными эмульентами имел тенденцию к стабилизации: так, если у пациентов группы 1 в начале исследования показатели соответствовали $26 \pm 3,8$ баллов, то к концу терапии достигли $49 \pm 3,9$ СМ, что соответствует достаточному уровню увлажненности. Результаты жирности кожи были сопоставимы в обеих группах — $18 \pm 3,1$ и $19 \pm 3,2$ балла соответственно: у детей группы 1 жирность кожи составила $25 \pm 2,6$ rH% (от редукции Hydroqenii — редокс-потенциал, показатель химической и биологической активности воды), у пациентов группы 2 — $23 \pm 4,1$ rH%.

Динамика колонизации *S. aureus* в очагах поражения

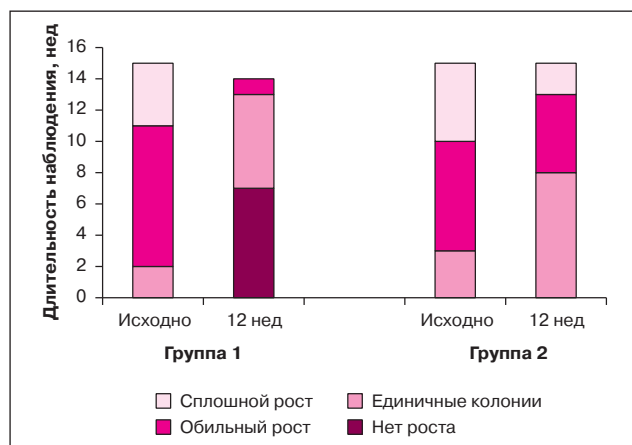
Бактериологическое исследование продемонстрировало нормализацию микрофлоры кожи в типичных местах поражения (локтевых сгибах и подколенных ямках) у 50% пациентов группы 1; в группе 2 рост колоний *S. aureus* ни у одного пациента остановить не удалось (рис. 3).

Потребность в ТГКС

У пациентов обеих групп в терапии АтД с целью купирования признаков вторичного инфицирования на фоне обострения заболевания использовались ТГКС (у 5, или 16,6%) и ТГКС в сочетании с антибиотиком (у 25; 83,4%) кратностью приема 2 раза/сут на про-

Рис. 3. Динамика колонизации *Staphylococcus aureus* в очагах поражения у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 3. Dynamics of *Staphylococcus aureus* colonisation in affected areas in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F

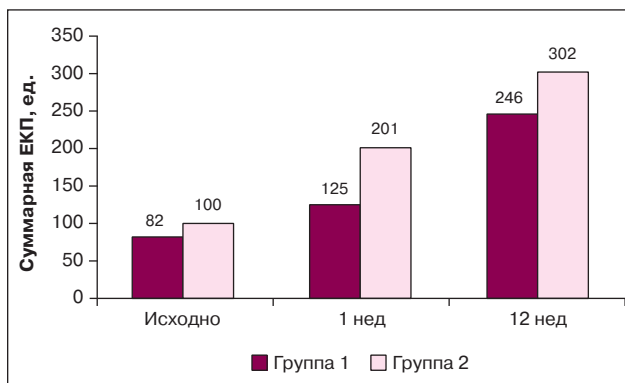


Примечание. В группе 1 лечебный эмульент дополнительно содержал керамиды и пребиотик.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic.

Рис. 4. Потребность в комбинированных ТГКС у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 4. The need for combined TGCSs in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F



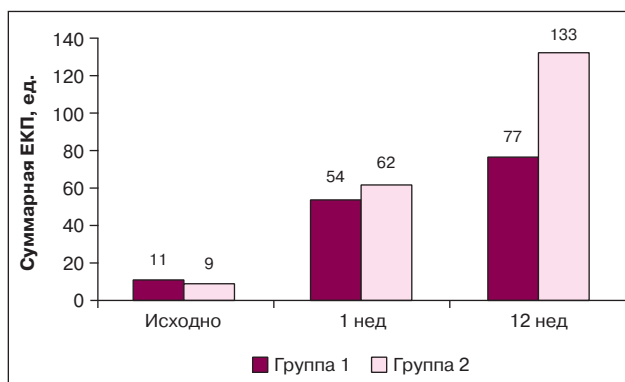
Примечание. В группе 1 лечебный эмульент дополнительно содержал керамиды и пребиотик. ЕКП — стандарт измерения «единица на кончике пальца», ТГКС — топический глюкокортикостероид.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic. FTU — fingertip unit (a standard measure), TGCS — topical glucocorticosteroid

тяжении первых 10–14 дней наблюдения. Начиная с 3-й нед всем пациентам обеих групп было рекомендовано продолжить применение монокомпонентного ТГКС в комбинации с исследуемыми эмульентами. В группе 1 суммарное применение (за 12 нед) ЕКП составило 323 единицы (в среднем $21,5 \pm 6,8$), в группе 2 — 435 (в среднем $29 \pm 7,1$). Динамика потребности в монокомпонентных и комбинированных ТГКС представлена на рис. 4 и 5.

Рис. 5. Потребность в монокомпонентных ТГКС у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, на фоне топической терапии с применением косметических средств с витамином F

Fig. 5. The need for monocomponent TGCSs in children with AtD complicated by a secondary infection, under pressure of topical therapy with the use of cosmetics with vitamin F



Примечание. В группе 1 лечебный эмульент дополнительно содержал керамиды и пребиотик. ТГКС — топический глюкокортикостероид.

Note. In Group 1, the therapeutic emollient additionally contained ceramides and prebiotic. TGCS — topical glucocorticosteroid.

Длительность ремиссии АтД

В группе 1 у 12/15 (80%) пациентов на фоне терапии монокомпонентным ТГКС кратностью 2 раза/нед и эмоленом с витамином F, дополнительно обогащенным церамидами и пребиотиком, отмечалась ремиссия АтД длительностью $7,0 \pm 1,5$ нед. У 7/15 (47%) пациентов группы 2, в терапии которых использовались монокомпонентный ТГКС и крем с витамином F, наблюдалась ремиссия длительностью $4,5 \pm 1,7$ нед, что достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой 1.

ВЫВОДЫ

На основании вышеизложенных результатов можно сделать следующие выводы. По истечении 12 нед наблюдения в группе 1, использовавшей косметическое средство с витамином F, церамидами и пребиотиком, проявления АтД были менее выражены, чем в группе 2 (в составе крема — только витамин F). В обеих группах наблюдалась положительная динамика течения заболевания, что выражалось снижением показателей по шкале тяжести АтД SCORAD. Это указывает на восстановление структурной целостности кожного барьера при ежедневном использовании эмоленов.

Через 12 нед наблюдения было установлено, что применение эмоленга с витамином F, церамидами и пребиотиком привело к снижению степени колонизации *S. aureus* у 100% участников исследования, применение препарата только с витамином F — у 62% пациентов.

Разрешению корочек и трещин в области пораженных участков кожи у пациентов лучше способствовал крем, обогащенный церамидами и пребиотиком. Вероятно, такие результаты обусловлены положительным действием дополнительных компонентов в составе эмоленга, направленным на восстановление кожного барьера, нормализацию микробиома и иммунологических процессов в коже пациентов с АтД [18, 21]. Важно также отметить, что применение препарата с церамидами и пребиотиком повлекло некоторое снижение суммарной потребности в ТГКС.

Во время проведения исследования не зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения эмоленга (крема) с витамином F, церамидами и пребиотиком показывают его

высокую эффективность и безопасность в топической терапии детей с АтД. Фармакокосметологические инновации, примененные в разработке лечебного эмоленга, позволяя положительно воздействовать на эпидермальный барьер кожи, восстанавливая его свойства и оказывая положительный эффект на микробиом кожи пациентов, пролонгируя таким образом ремиссию АтД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке компании ООО «Зелдис-Фарма».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, Astellas, Libriderm.

А. И. Материкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Bioderma, Libriderm.

Э. Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, Libriderm.

Р. В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Jansen, Libriderm.

Д. В. Фёдоров подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р. В. Епишев

<http://orcid.org/0000-0002-4107-464>

А. И. Материкин

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

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Д. В. Фёдоров

<https://orcid.org/0000-0001-9777-0156>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
2. Baron SE, Cohen SN, Archer CB, et al. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37 Suppl 1:7–12. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x.
3. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):209–213. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.043.
4. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2314–2324. doi: 10.1056/NEJMc042803.
5. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012; 67(12):1475–1482. doi: 10.1111/all.12049.
6. Jordan HF, Todd G, Sinclair W, Green RJ. Aetiopathogenesis of atopic dermatitis. *S Afr Med J*. 2014;104(10):706–709. doi: 10.7196/samj.8840.
7. Aberg KM, Man MQ, Gallo RL, et al. Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and anti-

microbial barriers. *J Invest Dermatol*. 2008;128(4):917–925. doi: 10.1038/sj.jid.5701099.

8. Biedermann T. Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(2):99–109. doi: 10.2340/00015555-0047.

9. Breuer K, Wittmann M, Bosche B, et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to Staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000;55(6):551–555. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00432.x.

10. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):769–779. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.

11. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. Atopic Dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):14–30. doi: 10.1038/jid.2008.259.

12. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(5):463–468. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833e3163.

13. Кудрявцева А.В., Катосова Л.К., Балаболкин И.П., Асеева В.Г. Роль золотистого стафилококка при atopическом дерматите у

- детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2003. — Т.82. — №6 — С. 32–36. [Kudryavtseva AV, Katosova LK, Balabolkin II, Aseeva VG. Role of Staphylococcus aureus in pediatric atopic dermatitis. *Pediatrriia*. 2003;82(6):32–36. (In Russ).]
14. Kedzierska A, Kapinska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M, et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in Staphylococcus aureus strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1290–1299. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08817.x.
15. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2(8):2177–2197. doi: 10.3390/toxins2082177.
16. Pastuszka M, Matych M, Kaszuba A, et al. Microorganisms in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol*. 2012;29(3):215–221.
17. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):4–13. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027.
18. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):854–857. doi: 10.1111/jdv.12864.
19. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т.15. — №3 — С. 279–294. [Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current pediatrics*. 2016;15(3):279–294. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
20. Мурашкин Н.Н., Глузмин М.И., Материкин А.И., Хотко А.А. Корнеотерапия как метод коррекции эпидермальных нарушений при хронических дерматозах у детей // *Эффективная фармакотерапия*. — 2012. — №31 — С. 26–31. [Murashkin NN, Gluzmin MI, Materikin AI, Khotko AA. Korneoterapiya kak metod korreksii epidermal'nykh narushenii pri khronicheskikh dermatozakh u detei. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(31):26–31. (In Russ).]
19. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Segard C. Inhibitory effect of Avene spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin. *Int J Tissue React*. 2001;23(3):89–95.