

Атопический дерматит и микробиом: есть ли связь?

Обзор выступления доктора медицинских наук, профессора кафедры дерматовенерологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов» **Ольги Борисовны Тамразовой**.

Для цитирования: Атопический дерматит и микробиом: есть ли связь? Обзор выступления О.Б. Тамразовой. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200275

Conference Proceedings

Scientific and Practical Conference of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Atopic dermatitis and the microbiome: is there a link?

Review of O.B. Tamrazova speech

For citation: Atopic dermatitis and the microbiome: is there a link? Review of O.B. Tamrazova speech. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 20–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200275

Рост аллергических заболеваний за последние 40 лет – важный вопрос, занимающий умы исследователей. Считается, что количество аллергических заболеваний за последние 40–50 лет выросло более чем в 3 раза, и исследователи предлагали разумное объяснение этому явлению. Одним из первых в середине XX в. J. Gerrard отметил, что «атопические заболевания являются платой белого сообщества за свободу от вирусных, бактериальных и глистных инфекций», поскольку развитые страны семимильными шагами идут по пути чистоты, даже стерильности [1]. Британский эпидемиолог D. Strachan в 1989 г. обосновал гигиеническую теорию развития атопических заболеваний. Она основана на наблюдении того, что в многодетных семьях самый младший ребенок в семье реже страдает атопическими заболеваниями (дерматитом, поллинозом, астмой) [2]. В дальнейшем многочисленные исследования подтвердили данную теорию. Так, японскими исследователями отмечено, что факторами защиты от аллергических заболеваний являются сельский образ жизни, предполагающий контакт беременной женщины и ребенка с крупным рогатым скотом, свиньями, а также домашними питомцами, особенно собаками. В других научных публикациях говорится и о протективной роли естественного родоразрешения, грудного вскармливания, отсутствия раннего воздействия антибиотиков на ребенка. Огромное количество наблюдений позволило сделать вывод о существовании обратной связи между количеством микроорганизмов, с которыми взаимодействует человек с рождения, и риском развития аллергических заболеваний.

Профессор Тамразова отметила, что рост заболеваемости атопическим дерматитом (АтД) отчасти объясняют и диетическая теория, и теория загрязнения воздуха, но гигиеническая теория в настоящее время является лидирующей. Основной ее посыл – излишняя «чистота» в раннем детском возрасте нарушает становление нормального биоценоза сапрофитной флоры на коже, слизистых, в легких, кишечнике, мочевыделительной системе, препятствует формированию напряженного иммунитета, способствует дисбалансу иммунных реакций.

Кожа представляет собой сложный полифункциональный орган, в котором происходят как межклеточные взаимодействия, так и сложные кооперации между клетками и микроорганизмами, находящимися на ее поверхности. Кожа – «интерфейс с внешней средой», она, с одной стороны, является физическим, химическим, иммунологическим барьером для патогенных микроорганизмов, а с другой – это место обитания большого количества комменсалов. Эти микроорганизмы помогают коже обеспечивать жизненно важные функции, которые не развил или недоразвил человеческий организм. Комменсалы – помощники, утилизирующие органические остатки на поверхности кожи, вырабатывающие иммуностропные компоненты, защищающие от патогенной флоры.

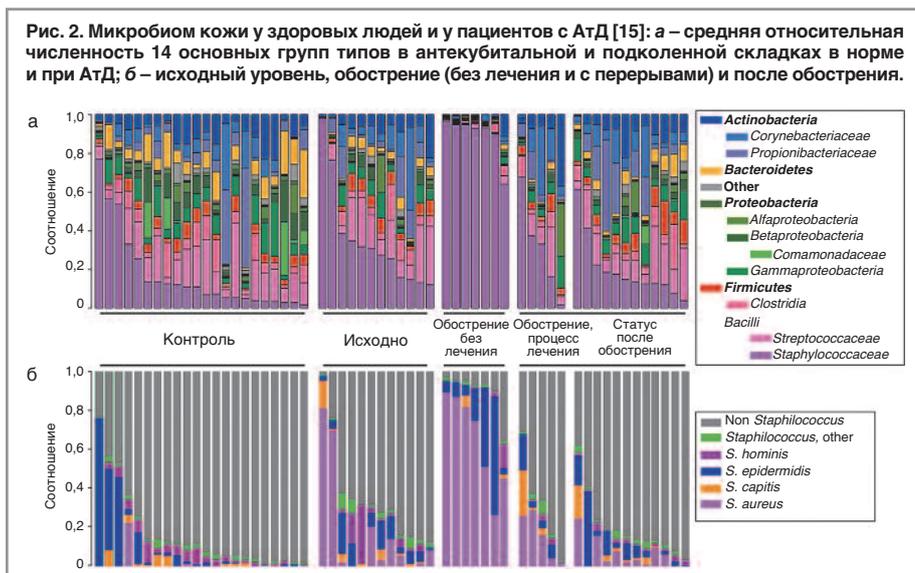
Исследования последних лет позволили сделать ряд важных открытий. Некоторые из них касаются взаимодействия микробиоты и клеток кожи. Так, выяснено, что кератиноциты – поверхностные клетки кожного покрова – постоянно «считывают» состав микробиоты через систему распознавания рецепторов – pattern recognition receptors (PRR), к которым относят и наиболее изученные на сегодняшний день Toll-подобные рецепторы (TLR). Активация этих рецепторов приводит к синтезу компонентов врожденного иммунного ответа – антимикробных пептидов, цитокинов и хемокинов. Влияние на иммунную систему хозяина оказывают как живые микроорганизмы и продукты обмена, так и компоненты погибших микроорганизмов – метаболиты, микробная ДНК, аденозинтрифосфат и полисахарид А. Метаболиты микробиоты вызывают активацию различных субпопуляций Т-лимфоцитов, что может приводить как к поддержанию гомеостаза, так и к развитию патологических процессов при кожном дисбиозе. Взаимодействие микробиоты с организмом до конца не изучено. На сегодняшний день известно, что вопреки установившемуся представлению о том, что в норме микроорганизмы находятся исключительно на поверхности кожи, комменсалы могут проникать под базальную мембрану в дерму и подкожную жировую клетчатку [3]. Перемещение микроорганизмов и метаболитов из поверхностных слоев и структур придатков кожи в более глубокие структуры осуществляется фагоцитами [4–7]. Между кожей и микробиотой происходит постоянное взаимодействие, компоненты комменсального микробного сообщества влияют на развитие иммунных реакций и, что очень важно, на физические характеристики эпидермального барьера – влажность барьерного слоя, pH, трансэпидермальные потери воды и синтез эпидермальных липидов.

Влияние внешних и внутренних факторов на состав микробиома. На микробиом человека, в том числе микробиом кожи, влияют внешние и внутренние факторы. К внешним относятся, например, климат, профессия и особенности личной гигиены; к внутренним – вариант родоразрешения, пол, возраст, тип питания, генотип, предопределяющий дефицит филагрина, особенности иммунной системы, сопутствующие заболевания, использование лекарственных, особенно антибиотиков, антисептиков. Также играет роль статус кишечного микробиома, поскольку на нарушение состава микробиоценоза кишечника так или иначе реагирует весь организм, будут нарушены многие взаимодействия, гомеостаз, и конечно, эти изменения будут сказываться на коже. Все перечисленное, а также глобальные изменения в жизни человечества трансформируют микробиом человека с неизвестными последствиями для здоровья и предрасположенности к болезням. С изменениями состава микробиома исследователи связывают всплеск не только аллергических заболеваний, в том числе бронхиаль-

Рис. 1. Основные звенья патогенеза АтД [8–11].



Рис. 2. Микробиом кожи у здоровых людей и у пациентов с АтД [15]: а – средняя относительная численность 14 основных групп типов в антекубитальной и подколенной складках в норме и при АтД; б – исходный уровень, обострение (без лечения и с перерывами) и после обострения.



ной астмы, АтД, а также высокую распространенность в популяции метаболического синдрома, ожирения, различных дегенеративных заболеваний и других патологических состояний.

АтД – одно из самых часто встречаемых аллергических заболеваний и лидер в категории аллергодерматозов. АтД – хронический аллергодерматоз, характеризующийся рецидивирующим течением, в основе которого лежат повреждение эпителиального барьера, иммунная дисрегуляция, воспаление кожи на фоне дисбиоза с колонизацией *Staphylococcus aureus* [8, 9]. В последние годы в патогенезе АтД особую роль отводят дефектам эпидермального барьера, иммунному дисбалансу и изменению микробиома кожи. Ольга Борисовна продемонстрировала схему (рис. 1), которая показывает замкнутый круг этих проблем, обуславливающих хроническое течение АтД. Дефектный эпидермальный барьер приводит к иммунному дисбалансу с акцентом на Th2-ответ. Иммунный дисбаланс, в свою очередь, нарушает синтез барьерных белков, что усиливает ксероз кожи. Все это создает условия для изменения микрофлоры, которая также влияет на все эти основные звенья.

Характеристика микробиома у пациентов с АтД

Микробиом пациентов с АтД существенно отличается от микробиома лиц со здоровой кожей количественной и видовой обедненностью. При нарушении микробиома (микробиологического равновесия) активизируются условно-патогенные и патогенные микроорганизмы (рис. 2). Прежде всего речь идет о *S. aureus* [12, 13], который наиболее часто выявляется у пациентов с АтД. В последнее время исследователи отмечают, что *Corynebacterium* spp. (*Corynebacterium bovis*) у пациентов с АтД также выявляется чаще, чем в норме, но роль этого микроорганизма в течение дерматоза пока понятна не в полной мере [14].

Корнеотерапия при АтД

Ольга Борисовна обратилась к важному направлению в терапии кожных заболеваний, в том числе АтД, предложенному и разработанному американским дерматологом Альбертом Клигманом, – корнеотерапии. Клигман определил корнеотерапию как терапевтический метод, направленный на защиту и восстановление рогового слоя, повреждение которого приводит к развитию дерматитов и аллергодерматозов, инфицированию, обезвоживанию и сухости. Такой подход актуален для лечения различных дерматозов как воспалительного, так и аллергического генеза.

Клигман своими работами доказал, что увлажнение и обогащение поверхностных слоев эпидермиса липидами не только поддерживают целостность рогового слоя, но и спо-

собствуют регенерации более глубоких слоев кожи. Одним из первых доказательств, подтверждающих его теорию, явилось исследование, заключающееся в терапии псориаза эмо-лентами. Продемонстрировано, что нанесение вазелина на кожу способствует регрессу псориатических бляшек, несмотря на то, что данное средство лишено каких-либо активных ингредиентов, а по сути является только эмо-лентом, оказывающим окклюзионное действие.

Исследователи продолжили свои поиски, и D. Bibel в своих работах выявил, что эпидермальные липиды, вырабатываемые кожей, обладают собственной антимикробной активностью. Таким образом, сделан вывод о том, что увлажненная, смягченная кожа в значительной степени уже защищена от патогенных микроорганизмов. В выступлении приведены исследования разных лет, результаты которых говорят о способности эпидермальных липидов препятствовать размножению патогенных грибов и бактерий, в частности *S. aureus* и *Candida albicans*. В работах также выявлен синергизм защитного действия антимикробных пептидов (факторов врожденного иммунитета) и эпидермальных липидов.

Роль эмо-лентов в формировании нормального микробиома при АтД

Освещены работы филиппинских и японских исследователей, в ходе которых определялись изменения бактериального состава микробиома после нанесения питательных средств. Несмотря на то, что пациенты с АтД, участвующие в исследованиях, применяли самые разные средства – от простых мазей, кокосового масла до современных увлажняющих средств, во всех группах (и младенцев, и взрослых с АтД) отмечалось снижение уровня контаминации *S. aureus* на пораженной коже на 50–78% после применения смягчающих средств 2 раза в день в течение 1–4 мес [16, 17]. Эти результаты подтвердили предположение о том, что само по себе регулярное увлажнение кожи эмо-лентами помогает справиться с инфицированием кожи при АтД, играет роль антимикробной защиты. Конечно, такая защита неабсолютна, но это шаг в правильном направлении.

Также представлены результаты недавней работы немецких исследователей, опубликованной в 2018 г. [18]. Проводилось секвенирование гена 16S рРНК, характерного для патогенных бактерий, в образцах атопичной кожи. Работа подтвердила исходно высокий уровень присутствия *S. aureus* и снижение количества комменсалов – *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium* spp., *Acinetobacter* spp., *Gemella* spp. на коже больных АтД. На фоне ежедневного применения эмо-лента отмечены снижение уровня рН кожного покрова, увеличение индекса Шеннона (данный индекс отражает видовое разнообразие

Рис. 3. Стафилодермии.



сообществ микроорганизмов) и повышение оценки покрытия, рассчитанной по формуле Чао (экологическая мера общего числа различных бактериальных таксонов).

Типы увлажняющих средств

Приведена современная классификация увлажняющих средств, выделяющая 3 группы в зависимости от преобладания тех или иных активных и базовых ингредиентов: окклюзианты, собственно эмоленты и хумиктанты.

Окклюзианты – гидрофобные средства (вазелин, диметикон, минеральное масло) – покрывают роговой слой кожного покрова слоем масла, препятствующим испарению влаги, тем самым достигается насыщение кожи собственной влагой. У таких средств есть преимущества и недостатки.

Собственно эмоленты содержат физиологические липиды (керамиды, линолевую кислоту, жирные кислоты и т.д.). Они абсолютно физиологичны, встраиваются в состав липидов эпидермального барьера, повышают эластичность кожи, заполняют мелкие дефекты и укрепляют структурную целостность кожи.

Хумиктанты содержат физиологические компоненты натуральных увлажняющих факторов (мочевину, глицерин, молочную кислоту), своего рода «магнитов» для молекул воды, их основная задача – фиксировать воду в кожном покрове.

Безусловно, современные эмоленты имеют в своем составе компоненты каждой из групп – окклюзианты, и физиологические липиды, и хумиктанты. Таким образом, эмоленты разнообразны по своему составу и клиническим эффектам. В соответствии с современными тенденциями, отраженными в том числе в консенсусном документе по лечению АТД у взрослых и детей, опубликованном в журнале European Academy of Dermatology and Venereology в 2018 г. [19], необходимо стремиться использовать эмоленты plus, т.е. увлажняющие средства, обладающие определенными дополнительными свойствами. Для достижения максимального эффекта эмоленты plus должны не только увлажнять и смягчать кожу, но и обладать противозудным, противовоспалительным, регенерирующими свойствами, а также способностью восстанавливать микробиом.

Проблема *S. aureus*

Этой теме посвящена значительная часть доклада.

S. aureus в настоящее время рассматривается как патобионт, потенциально болезнетворный микроорганизм, который при нормальных обстоятельствах находится в симбиозе с хозяином. При нарушении эпидермального барьера и иммунном дисбалансе *S. aureus* проявляет свои патогенные свойства:

- продуцирует токсины (энтеротоксины А, В, токсин синдрома токсического шока), которые являются суперанти-

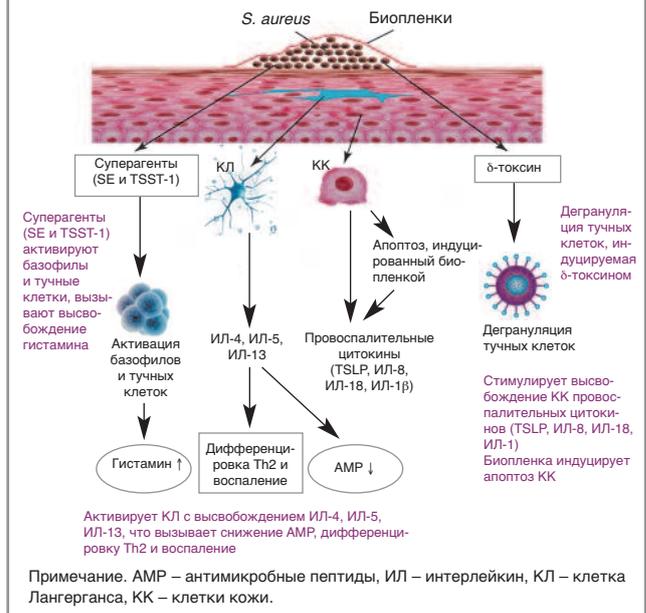
Рис. 4. Pityriasis alba.



Рис. 5. Вторичная инфекция, Pityriasis alba.



Рис. 6. Эффекты био пленки [21, 22].



генами: при прохождении через кожный барьер они стимулируют Т-клетки и способствуют сохранению и обострению аллергического процесса;

- вырабатывает δ-токсин, который воздействует на рецепторы тучных клеток, вызывает дегрануляцию и высвобождение биологически активных веществ, за счет этого усиливается зуд;
- играет роль аллергенов (на антигены *S. aureus* образуются специфические иммуноглобулины E), усиливающих сенсибилизацию;
- вырабатывает экзогенные протеазы (ферменты, разрушающие корнеодесмосомы), которые усиливают десквамативные процессы в поверхностных слоях эпидермиса, ксероз кожи и нарушение ее барьерных свойств.

Все перечисленное поддерживает порочный круг патогенеза АТД и утяжеляет течение заболевания.

В 2020 г. опубликован большой мета-анализ 95 исследований [20], результаты которого доказывают, что у пациентов с АтД в 70% случаев отмечается колонизация *S. aureus* на пораженной коже, в 39% на неповрежденной коже в отличие от здоровых людей, у которых данный патоген выявляется редко – менее чем в 3% случаев. По мнению Ольги Борисовны, трудно переоценить негативное влияние *S. aureus* на течение АтД.

Клинические проявления вторичного инфицирования при АтД

Наиболее часто у пациентов с АтД отмечаются стафилодермии (рис. 3). При их развитии резко утяжеляется течение АтД, усиливается зуд, появляются эксфолиации. Результатом стафилодермий и других поверхностных инфекций кожи часто бывает белый педириаз (*Pityriasis alba*).

Pityriasis alba – один из признаков АтД (рис. 4), он отнесен к малым критериям, учитываемым при постановке диагноза АтД. *Pityriasis alba* характеризует шелушащийся процесс с остаточной поствоспалительной гипопигментацией. Встречается главным образом у детей и подростков и является отражением субклинического, подострого течения АтД. При гистологическом обследовании выявляется снижение выработки меланина в пораженных участках. Белый педириаз практически всегда ассоциирован с вторичной инфекцией, и, с точки зрения выступающей, вид кожи в приведенном клиническом примере (рис. 5) очень типичен для пациентов с АтД, он демонстрирует не только подостро протекающий воспалительный процесс и ксероз кожи, но и нарушение микробиома у пациентов с данным заболеванием.

Биопленка, продуцируемая *S. aureus*

Золотистый стафилококк на поверхности кожи может существовать как в планктонном состоянии (в виде единичных бактерий), так и в виде биопленки. Открытие роли биопленки, продуцируемой *S. aureus*, на течение АтД имеет большое клиническое значение. Биопленка – это сложный бактериальный комплекс, прикрепленный к поверхности кожи и заключенный во внеклеточный полимерный матрикс (полисахариды, внеклеточная ДНК, белки). Биопленка помогает *S. aureus* уклоняться от иммунных факторов, увеличивает патогенность самой бактерии, что приводит к рецидивам инфицирования при АтД, способствует поддержанию тяжести заболевания. Биопленка, которую формирует *S. aureus*, способствует суперэкспрессии и других бактерий.

Отдельного внимания заслуживает тема взаимодействия антимикробных пептидов и биопленок. Антимикробные пеп-

тиды – это факторы врожденного иммунитета. Активность кателицидина LL-37, одного из наиболее важных представителей группы антимикробных пептидов, в присутствии биопленки нивелируется: так, для активного воздействия на биопленку требуется в 10 раз большая концентрация LL-37, чем для инактивации планктонных клеток. Таким образом, синтез биопленки защищает *S. aureus* от повреждения. Кроме того, распад кателицидинов под воздействием стафопаинов (факторов патогенности стафилококков) приводит к провоспалительным эффектам, которые дополнительно усиливают воспалительный процесс и патогенную «порочную петлю», типичную для АтД.

Продукты метаболизма *S. aureus* и биопленки активируют апоптоз кератиноцитов, при этом подавляют процессы регенерации кожи, что очень важно, например, при наличии типичных для АтД трещин и эксфолиаций. Еще один из негативных эффектов биопленки – активация и поддержание воспалительного процесса в коже (рис. 6).

Таким образом, биопленки работают в разных неблагоприятных для хозяина направлениях, способствуют активизации воспаления и ухудшению течения кожного заболевания.

Линейка средств Lipikar

В заключительной части своего выступления профессор Тамразова рассказала о средствах Lipikar, оказывающих восстанавливающее и защитное действие при атопичной коже.

Новое средство, которое не имеет аналогов, – Lipikar baume AP+M (Липикар бальзам AP+M). Липикар бальзам AP+M относится к эмолентам plus, оказывает комплексное воздействие на кожу, в том числе эффективно нормализует ее микробиом.

Липикар бальзам AP+M содержит 2 важных активных компонента: лизат непатогенной нитчатой бактерии *Vitreoscilla filiformis* и экстракт натурального происхождения microresyl.

Aqua Posae Filiformis («AP» в названии бальзама) – это лизат непатогенной нитчатой бактерии *V. filiformis*, выращенной в питательной среде, обогащенной термальной водой La Roche-Posay. Дерматологическая Лаборатория La Roche-Posay на протяжении 25 лет искала, разрабатывала данный активный компонент, в результате получены 34 патента, сделано 13 публикаций. В одном из исследований подтверждено, что биомасса *V. filiformis*, культивированная в термальной воде La Roche-Posay, увеличивает экспрессию антимикробных пептидов и уменьшает воспалительный потенциал кожного покрова при АтД [23] (см. таблицу).

В качестве доказательства эффективности нового эмоленга в выступлении рассказано о двойном слепом проспективном

плацебо-контролируемом клиническом исследовании с использованием средства, содержащего 5% лизат *V. filiformis* [23]. В работу включены 75 пациентов с АтД 6–70 лет. Участники разделены на 2 группы: в 1-й ежедневно в течение 30 дней применялся крем с 5% лизатом *V. filiformis*, во 2-й – эмомент. Результаты: в группе пациентов, применявших крем с *V. filiformis* 5%, снижались SCORAD ($p=0,0044$) и зуд ($p=0,0171$), значительно улучшился сон ($p=0,0074$); при качественной и количественной оценке микробной колонизации выявлено снижение колонизации кожи *S. aureus*, что связано с прямым иммуномодулирующим действием лизата *V. filiformis*. Сделан вывод о том, что местное применение лизата *V. filiformis* в составе увлажняющего средства значительно улучшает течение АтД.

Таким образом, лизат непатогенной нитчатой бактерии *V. filiformis* способствует уменьшению колонизации кожи *S. aureus* и нормализует микробиом.

Второй компонент, входящий в состав Липикар бальзам AP+M («М» в названии), – **microresyl**, экстракт натурального происхождения, полученный из корня *Ophiopogon japonicus* (японский ландыш). Основной эффект **microresyl** заключается в ингибировании формирования биопленки *S. aureus*. Как результат – *S. aureus* становится более доступным для факторов естественного иммунитета и элиминируется с поверхности кожи (рис. 7).

Таким образом, Липикар бальзам AP+M предотвращает пролиферацию *S. aureus*, ингибирует развитие биопленки, нормализует микробиом. В то же время в состав этого средства входят физиологические липиды, за которые средства Липикар ценятся пациентами и дерматологами, они успешно восстанавливают гидролипидный барьер. Липикар бальзам AP+M обладает хорошими противовоспалительными свойствами, обеспеченными присутствием термальной воды La Roche-Posay, богатой селеном и имеющей нейтральное значение pH.

Результатом регулярного использования бальзама Липикар AP+M становится снижение выраженности зуда, уменьшение болезненных ощущений и удлинение периода ремиссии. Благодаря выверенному многокомпонентному составу Липикар бальзам AP+M позволяет снизить длительность лечения и частоту применения лекарственных средств у пациентов с АтД [24]. В исследовании у 83% пациентов отмечено уменьшение использования топических глюкокортикостероидов, у 71% – снижение приема антигистаминных препаратов, +39 дней без обострений в год.

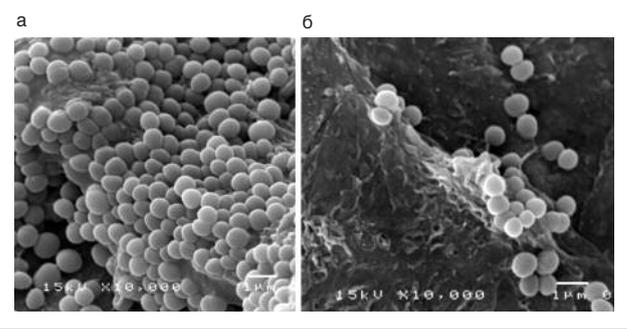
Липикар бальзам AP+M может использоваться как средство основного ухода для профилактики обострения и в качестве средства дополнительной терапии при хронических формах АтД с инфицированием, поскольку помогает контролировать колонизацию кожи *S. aureus* и формирование биопленки. Регулярное применение этого средства может стать фактором, предупреждающим хронизацию инфекции. По мнению профессора Тамразовой, в настоящее время Липикар бальзам AP+M является безусловным лидером среди эмоментов plus, поскольку обладает наибольшим спектром эффектов.

Ольга Борисовна рассказала и о других средствах, дополняющих линейку Lipikar: Lipikar Syndet AP+, Lipikar Cleansing Oil AP+ и Lipikar Stick AP+.

Для очищения кожи рекомендуются Lipikar Syndet AP+ и/или Lipikar Cleansing Oil AP+. Это противозудные средства, регулирующие баланс микробиома кожи.

Следующее средство, которое очень помогает пациентам с АтД, – это Lipikar Stick AP+. Оно богато маслами и рекомендуется как «средство для чесания» в тех случаях, когда беспокоит зуд, когда есть раздражение кожи. Оно разработано для экстренного снятия зуда, которое благодаря его

Рис. 7. Воздействие **microresyl** на биопленку *S. aureus*. Визуализация в электронном микроскопе: а – в отсутствие **microresyl**; б – в присутствии **microresyl**.



Воздействие *V. filiformis* и Aqua Posae Filiformis на кожу больных АтД.

Маркеры	<i>V. filiformis</i>	Aqua Posae Filiformis La Roche-Posay
Super Oxide Dismutase 2	10,02	11,67
Beta Defensin 4	2,64	18,77
S100 Calcium-Binding Protein A7	4,65	16,77

форме очень удобно носить с собой. Средство следует наносить слегка продавливающими движениями. В отличие от расчесывания ногтями, при использовании стика на кожу наносится хорошее питательное средство, не нарушается ее целостность, успокаиваются нервные рецепторы.

В заключение Ольга Борисовна подчеркнула, что линейка средств Липикар является гармоничной и законченной; с учетом возможностей основного ухода за атопичной кожей и антибактериального эффекта Липикар бальзам AP+M можно назвать лидером среди эмоментов plus.

Литература/References

- Gerrard JW, Geddes CA, Reggin PL et al. Serum IgE levels in white and Métis communities in Saskatchewan. *Ann Allergy* 1976; 37: 91–100.
- Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 235–6.
- Nakatsuji T et al. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun* 2013; 4: 1431.
- Yuki T et al. Activation of TLR2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2011; 187: 3230–7.
- Lai Y et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med* 2009; 15: 1377–82.
- Lai Y et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2211–21.
- Wanke I et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 382–90.
- Sala-Cunill A, Lazaro M, Herraez L et al. Basic skin care and topical therapies for atopic dermatitis: essential approaches and beyond. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018; 28: 379–91.
- Bjerrre RD, Bandier J, Skov L et al. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1272–8.
- Iwamoto K, Moriwaki M, Miyake R, Hide M. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: strain-specific cell wall proteins and skin immunity. *Allergol Int* 2019; 68: 309–15. DOI: 10.1016/j.allit.2019.02.006
- Akiyama M. Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci* 2017; 88: 3–9.
- Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaa4651. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4651
- Shi B, Bangayan NJ, Curd E et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1233–6.
- Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity* 2015; 42: 756–66.
- Claire E. Powers et al. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. First published: 21 September 2015. DOI: 10.1111/1346-8138.13072
- Inoue Y, Nakagawara R, Kambara T et al. Prevalence of atopic dermatitis in Japanese infants treated with moisturizer since birth and its relation to FLG mutations. *Eur J Dermatol*; EJD 2013; 23 (2): 288–9. PMID: 23518593
- Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug* 2008; 19 (6): 308–15. PMID: 19134433.
- Glatz M, Jo JH, Kennedy EA et al. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS ONE* 2018; 13 (2): e0192443. DOI: 10.1371/journal.pone.0192443
- 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): 657–82. DOI: 10.1111/jdv.14891
- Wan P, Chen J, Calm A. Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10 (1): 53–61.
- Domenico et al. *Microorganisms* 2019; 7 (301).
- Allen et al. *JAMA Dermatol* 2014; 150 (3): 260–5.
- Gueniche A, Knaut B, Schuck E et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008; 159 (6): 1357–63. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x
- Observational study on 2012 children (1 month to 18 years old) having corticosteroids or anti-histamines.