

aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. Trends Microbiol. 2018; 26 (6): 484–497.

9. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR, Mustelin T, Sleeman MA, May RD, Strickland I. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. Br. J. Dermatol. 2017; 177 (1): 63–71.

10. Kong H. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. Trends Mol. Med. 2011; 17 (6): 320–328.

11. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD, Murray PR, Turner ML, Segre JA. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012; 22 (5): 850–859.

12. Hon KL, Tsang KY, Kung JS, Leung TF, Lam CW, Wong CK. Clinical Signs, staphylococcus and Atopic Eczema-Related Seromarkers. Molecules. 2017; 14; 22 (2):

13. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016; 387 (10023): 1109–1122.

14. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, Shafiq F, Kotol PF, Bouslimani A, Melnik AV, Latif H, Kim JN, Lockhart A, Artis K, David G, Taylor P, Streib J, Dorrestein PC, Grier A, Gill SR, Zengler K, Hata TR, Leung DY, Gallo RL. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. Sci. Transl. Med. 2017; 9 (378):

15. Vandecastelleere I, Depuydt P, Nelis HJ, Coenye T. Protease production by *Staphylococcus epidermidis* and its effect on *Staphylococcus aureus* biofilms. Pathog. Dis. 2014; 70 (3): 321–331.

16. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. Science. 2012; 337: 1115–1119.

17. Volz T, Kaesler S, Draing C, Hartung T, Röcken M, Skabytska Y, Biedermann T. Induction of IL-10-balanced immune profiles following exposure to LTA from *Staphylococcus epidermidis*. Exp. Dermatol. 2018; 27 (4): 318–326.

18. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci. Transl. Med. 2017; 5 (9): 397.

19. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Leung TF, Ip M. Exploring *Staphylococcus epidermidis* in atopic eczema: friend or foe? Clin. Exp. Dermatol. 2016; 41 (6): 659–663.

20. Neskorođova K, Kudryavtseva A. The role of staphylococcus spp. in clinical course of atopic dermatitis. Allergy, EAACI. 2017; 72 (103): 440.

21. Shi B, Leung DYM, Taylor PA, Li H. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* colonization is associated with decreased skin commensal bacteria in atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology. 2018; 138 (7): 1668–1671.

22. Флюер Ф.С., Кудрявцева А.В., Нескородова К.А., Тумарев С.И. Продукция энтерококсина А, В, С и токсина синдрома токсического шока различными видами стафилококков, выделенных с кожи детей, больных atopическим дерматитом. Педиатрия. 2017; 6 (96): 87–92.

23. Allen HB. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. JAMA Dermatol. 2014; 150 (3): 260–265.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-93-98
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-93-98>

Т.А. Тухомиров¹, О.А. Дмитренко¹, Н.И. Фегорова²,
А.А. Тухомиров³, Н.Г. Короткий³

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, НЕСУЩЕГО ГЕНЫ ЛЕЙКОТОКСИНОВ И «КЛАСТЕРА ИММУННОГО УКЛОНЕНИЯ» (ИЕС)

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, ²РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ



Цель исследования – оценить распространенность факторов патогенности у *S. aureus*, выделенных от детей с atopическим дерматитом (АтД), обеспечивающих патогену способность противостоять действию нативной иммунной системы макроорганизма. Материалы и методы исследования: исследованы 139 штаммов *S. aureus* с кожи и слизистой оболочки носа 60 больных АтД и 30 здоровых детей. Гены лейкотоксинов и кластера иммунного уклонения определяли методом ПЦР. Результаты: у больных АтД выявлено статистически значимое превалирование штаммов *S. aureus*, несущих гены лейкоцидина LukED, на коже ($p=0,0029$) и слизистой

Контактная информация:

Тухомиров Тимур Александрович – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории молекулярных основ патогенности ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ
Адрес: Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18
Тел.: (917) 540-24-84, E-mail: timur-tihomirov@mail.ru
Статья поступила 11.03.19, принята к печати 20.05.19.

Contact Information:

Tikhomirov Timur Alexandrovich – Ph.D., junior researcher of Molecular Bases of Pathogenicity Laboratory, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei
Address: Russia, 123098, Moscow, Gamalei str., 18
Tel.: (917) 540-24-84, E-mail: timur-tihomirov@mail.ru
Received on Mar. 11, 2019, submitted for publication on May 20, 2019.

оболочке носа ($p=0,0024$). Кроме того, установлено статистически достоверное различие частоты колонизации кожи больных детей штаммами *S. aureus*, несущими гены кластера иммунного уклонения типов В (scn+chp+sak) ($p=0,041$) и Е (scn+sak) ($p=0,003$).

Ключевые слова: атопический дерматит, *Staphylococcus aureus*, лейкотоксины.

Цит.: Т.А. Тихомиров, О.А. Дмитренко, Н.И. Федорова, А.А. Тихомиров, Н.Г. Короткий. Анализ распространенности у больных атопическим дерматитом и здоровых детей *Staphylococcus aureus*, несущего гены лейкотоксинов и «кластера иммунного уклонения» (IEC). Педиатрия. 2019; 98 (3): 93–98.

T.A. Tikhomirov¹, O.A. Dmitrenko¹, N.I. Fedorova², A.A. Tikhomirov³, N.G. Korotkiy³

ANALYSIS OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS CARRYING THE LEUKOTOXIN GENES AND IMMUNE EVASION CLUSTER PREVALENCE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS AND HEALTHY CHILDREN

¹National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei;
²Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University;
³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Objective of the research: to assess the prevalence of pathogenicity factors in *S. aureus*, extracted from children with atopic dermatitis (AtD), which provide the pathogen with the ability to resist the action of the macroorganism's native immune system. **Materials and methods:** 139 strains of *S. aureus* from skin and nasal mucosa of 60 patients with AtD and 30 healthy children were studied. Genes of leukotoxins and immune evasion cluster were detected by PCR. **Results:** in patients with AtD, a statistically significant prevalence of *S. aureus* strains carrying LukED leukocidin genes on the skin ($p=0,0029$) and nasal mucosa ($p=0,0024$) was revealed. Besides, a statistically significant difference in the frequency of skin colonization in sick children with *S. aureus* strains carrying genes of immune evasion cluster types В (scn+chp+sak) ($p=0,041$) and Е (scn+sak) ($p=0,003$) was found.

Keywords: atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, leukotoxins.

Quote: T.A. Tikhomirov, O.A. Dmitrenko, N.I. Fedorova, A.A. Tikhomirov, N.G. Korotkiy. Analysis of *Staphylococcus aureus* carrying the leukotoxin genes and immune evasion cluster prevalence in patients with atopic dermatitis and healthy children. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 93–98.

Атопический дерматит (АтД) – это хроническое воспалительное заболевание кожи, распространенность которого среди детского населения достигает 20–30% в развитых странах мира [1]. Клинические проявления заболевания характеризуются экзематозными проявлениями с чередованием периодов обострений и ремиссий, характерными возрастными особенностями морфологии и локализации патологического процесса. В типичных случаях АтД начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться и рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушая качество жизни больного и членов его семьи. Частота встречаемости АтД в России составляет 439 на 100 тыс человек, 72% которых являются детьми в возрасте до 17 лет [2]. Одним из наиболее распространенных осложнений данного дерматоза является инфицирование пораженной кожи различными микроорганизмами, среди которых, согласно данным многочисленных исследований, преобладающим является *S. aureus* [3–5]. Негативное влияние *S. aureus* на течение АтД является доказанным фактом,

однако механизмы влияния микроорганизма на патогенез заболевания по-прежнему остаются недостаточно изученными.

На основании проведенного нами ранее молекулярно-генетического исследования *S. aureus*, выделенного с кожи 56 больных АтД, было установлено, что 39 (69,6%) изолятов содержали от одного до 3 генов токсинов со свойствами суперантигенов [6]. Тем не менее корреляционная связь между тяжестью течения дерматоза и наличием у колонизирующей кожу *S. aureus* генов суперантигенов была слабая ($p=0,201$), а различия по клинической тяжести течения были статистически незначимы. Отсутствие генов токсинов со свойствами суперантигенов *S. aureus* у 30,4% детей с АтД при сопоставимом по тяжести течения заболевании позволило выдвинуть предположение об участии других факторов вирулентности *S. aureus* в патогенезе дерматоза.

По данным полногеномного секвенирования, *S. aureus* обладает многочисленными факторами патогенности и является гетерогенным видом, у которого многие гены патогенности распо-

жены на мобильных генетических элементах различных типов (бактериофагах, плазидах, островах патогенности) и присутствуют не во всех штаммах возбудителя. Среди секретируемых продуктов *S. aureus* наиболее патогенетически значимой, в т.ч. и при системных инфекциях, является группа цитолитических или мембрано-повреждающих токсинов, включающая гемолизины, лейкотоксины и фенол-растворимые модулины [7]. Особое место в этой когорте принадлежит семейству лейкотоксинов/лейкоцидинов, представители которого обладают цитолитической активностью в отношении клеток лейкоцитарного и эритроцитарного компонентов гемопоэтической системы макроорганизма. Известны несколько представителей этого семейства: двухкомпонентные порообразующие лейкотоксины LukED, LukGH (LukAB) и лейкоцидин Пантона–Валентайна (PVL) [8].

Одним из недавно охарактеризованных лейкотоксинов является LukED, расположенный на острове патогенности vSaβ. Наряду со способностью лизировать клетки миелоидного ряда, дендритные клетки и макрофаги, LukED обладает уникальным свойством взаимодействовать с рецептором CCR5 на поверхности Т-лимфоцитов, приводящим к истощению пула Т-клеток памяти. Показано, что LukED обладает дерматонекротическими и иммуномодулирующими свойствами, выраженными в угнетении секреции провоспалительных цитокинов. Установлено, что штаммы *S. aureus*, продуцирующие LukED, с большей частотой изолируют от пациентов с импетиго, фурункулезом, инвазивными инфекциями кровотока. Подобно LukED другой лейкотоксин – PVL нейтрализует человеческие полиморфноядерные фагоциты, моноциты и макрофаги. Наиболее часто гены *pvl* определяются у штаммов *S. aureus*, выделенных от больных фурункулезом [9, 10].

Среди других белковых продуктов, обеспечивающих *S. aureus* способность противостоять иммунной системе макроорганизма, следует выделить группу факторов патогенности, получившую название «кластер иммунного уклонения» (IEC), включающий стафилокиназу (SAK), ингибитор хемотаксиса нейтрофилов (CHIPs), стафилококковый ингибитор комплемента (SCIN). Входящие в эту группу протеины кодируются генами, присутствующими в хромосоме микробной клетки в составе β-конвертирующих профагов, нередко совместно с энтеротоксинами А или Р [11]. Показано, что при кожных инфекциях SAK-опосредованная протеолитическая активность способствует местному распространению *S. aureus*, усиливая повреждения кожи и способность микроорганизма противостоять антимикробным пептидам, а также ослабляет естественные механизмы элиминации бактериального патогена [12]. CHIPs представляет собой белок, действующий как мощный специфический ингибитор, связывающий и блокирующий формилированные пеп-

тидные рецепторы fMLP и C5a рецепторы нейтрофилов и моноцитов, препятствуя активации и миграции лейкоцитов на ранних стадиях инвазии *S. aureus* [13]. SCIN специфически связывает и стабилизирует C3 конвертазы, таким образом блокируя классический, лектиновый и альтернативный пути активации системы комплемента. Инактивация системы комплемента способствует снижению эффективности фагоцитоза и киллинга *S. aureus* нейтрофилами [14]. Отсутствие в научных публикациях сведений о наличии данных факторов патогенности *S. aureus* у детей с АтД послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить распространенность факторов патогенности *S. aureus*, обеспечивающих противостояние нативной иммунной системе макроорганизма, у детей с АтД.

Материалы и методы исследования

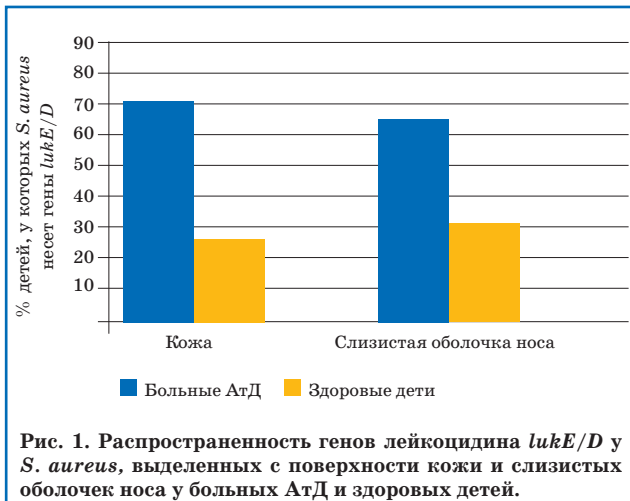
Для решения поставленной задачи было проведено клиническое исследование, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Опекунскими и родителями всех участников было подписано добровольное информированное согласие об участии в исследовании. Было проведено исследование 139 штаммов *S. aureus*, выделенных с кожи и слизистой оболочки передних отделов носа у 90 детей в возрасте от 2 до 17 лет, в т.ч. у 60 больных АтД и 30 детей, не имеющих заболеваний кожи и ЛОР-органов.

Видовую идентификацию *S. aureus* осуществляли стандартными методами. Выделение ДНК проводили согласно методике, описанной ранее [6]. Для идентификации генов *lukE/D* и кластера иммунного ускользания (*chp*, *scn*, *sak*) использовали праймеры, синтезированные фирмой «Евроген» (Россия). Для идентификации генов *pvl*, *sea* и *sep* использовали протокол [11]. ПЦР-амплификацию выполняли на термоциклире «Терцик» (ДНК-технология, Россия). Визуализацию продуктов амплификации осуществляли с помощью гель-электрофореза в трис-ацетатном буфере с использованием 1,5% агарозы (Promega, США) и раствора этидиум бромид. В качестве положительных контролей использовали ДНК из референтных штаммов *S. aureus* NCTC 8511 (*sea*), N315 (*sep*), NCTC 8325 (*lukED*, *chp*, *sak*, *scn*). Результаты детекции генов кластера иммунного уклонения были сгруппированы в соответствии с типами, описанными в исследовании [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 версии Windows 10, Statistica 10.0 for Windows. Оценку статистической значимости различий для качественных признаков проводили с помощью точного метода Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении *S. aureus*, выделенных от 60 пациентов с АтД с поверхности кожных покро-



вов (56 изолятов) и слизистых оболочек носа (59 изолятов), гены *lukE/D* обнаружены у 45 (80,3%) и 44 (74,5%) соответственно (рис. 1). Частота обнаружения этих генов у *S. aureus*, выделенных от здоровых детей, была значительно ниже и составила 30% среди изолятов, полученных с кожи и 35,7% со слизистой оболочки носа. Выявленные различия в частоте колонизации и инфицирования больных и здоровых детей штаммами *S. aureus*, несущими гены *lukE/D*, выделенными как с поверхности кожи, так и слизистой оболочки полости носа, были статистически значимыми. Гены *pvl* не были обнаружены ни у одного из изолятов.

При исследовании *S. aureus*, полученных с очагов кожных поражений, на наличие генов кластера иммунного уклонения (*chp*, *scn*, *sak*) было установлено, что 52 (92,8%) изолята несли ген *scn*, 49 (87,5%) – ген *chp* и 47 (83,9%) – ген *sak*. При исследовании изолятов *S. aureus*, полученных со слизистой оболочки полости носа, обнаружили ген *scn* у 55 (93,2%), ген *chp* – у 46 (77,9%), ген *sak* – у 51 (86,4%).

У больных АтД на пораженной коже и слизистой оболочке носа отмечалось превалирование изолятов *S. aureus*, несущих ИЕС тип В (*scn+chp+sak*) (рис. 2). У здоровых детей данный тип превалировал только у изолятов *S. aureus*, выделенных со слизистой оболочки носа (рис. 2). Исследование *S. aureus*, полученных с кожи здоровых детей, позволило выявить наличие у 6 (60%) изолятов генов *sak*, у 8 (80%) – генов *scn*, у 4 (40%) – гена *chp*. При исследовании *S. aureus* со слизистой оболочки носа здоровых детей было установлено, что 13 (92,8%) изолятов несли ген *scn*, 10 (71,4%) – ген *chp* и 12 (85,7%) – ген *sak*. Однако следует отметить, что в отличие от группы больных АтД в группе здоровых детей *S. aureus* был обнаружен на коже только у 10 детей из 30, а на слизистой оболочке носа – у 14 соответственно.

Обсуждение

Многочисленными исследованиями показано, что среди многообразия видов микроорга-

низмов, образующих микробиом кожи человека, именно *S. aureus* доминирует в развитии воспалительного процесса в коже и отягощает течение АтД. Изучение механизмов влияния микроорганизма на патогенез дерматоза продолжает оставаться актуальной задачей, требующей разработки новых методов и подходов для ее решения. Данные геномики и протеомики свидетельствуют о том, что *S. aureus* обладает многочисленными факторами патогенности, которые способны воздействовать на макроорганизм как местно в области входных ворот инфекции, так и системно, воздействуя на механизмы нативного и адаптивного иммунного ответа. Неспецифические механизмы врожденного иммунного ответа (антимикробные пептиды, фагоцитоз нейтрофилами, макрофагами и активация системы комплемента) являются первой линией защиты при внедрении бактериального патогена. В виду того, что ключевую роль в эрадикации стафилококков занимает врожденный иммунный ответ, большое количество факторов уклонения функционирует на этой стадии. Они могут препятствовать первоначальному распознаванию бактерий, ингибировать функцию антимикробных пептидов, системы комплемента и фагоцитов [16]. Другие факторы патогенности мешают адаптивному иммунитету и генерации клеток памяти. Полученные нами ранее данные позволили получить представления о распространенности у больных АтД и здоровых детей *S. aureus*, несущих гены суперантигенов,

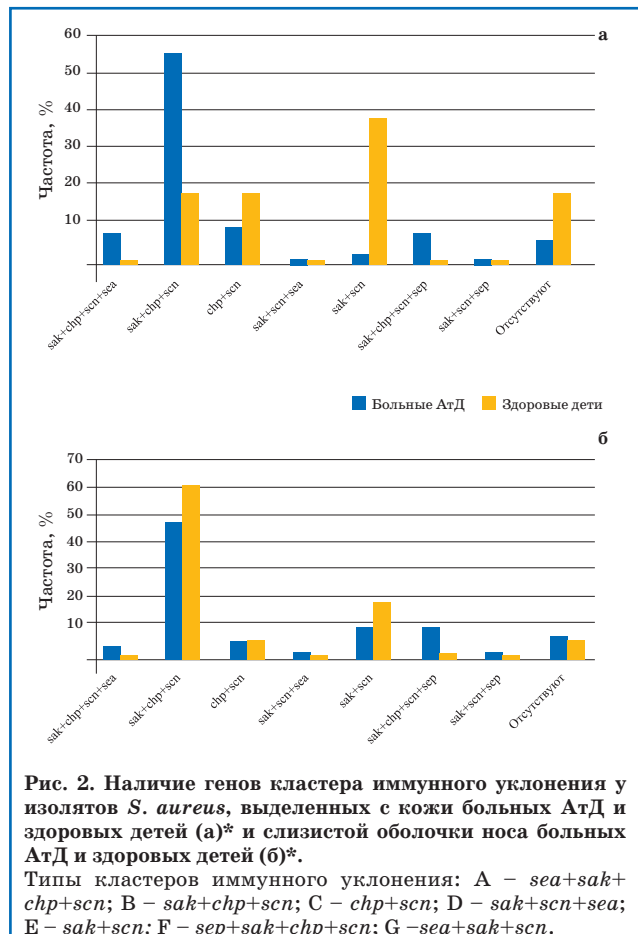


Рис. 2. Наличие генов кластера иммунного уклонения у изолятов *S. aureus*, выделенных с кожи больных АтД и здоровых детей (а)* и слизистой оболочки носа больных АтД и здоровых детей (б)*. Типы кластеров иммунного уклонения: А – *sea+sak+chp+scn*; В – *sak+chp+scn*; С – *chp+scn*; Д – *sak+scn+sea*; Е – *sak+scn*; F – *sep+sak+chp+scn*; G – *sea+sak+scn*.

продукты которых обеспечивают гиперстимуляцию и истощение пула Т-лимфоцитов, тем самым усугубляя течение АтД [6]. В настоящем исследовании впервые было проведено сравнительное изучение наличия генов лейкоцидинов и кластера иммунного уклонения у *S. aureus*, выделенного от этих же групп обследуемых. Известно, что данные факторы патогенности обеспечивают киллинг иммунокомпетентных клеток и блокирование ведущих защитных механизмов макроорганизма. При анализе полученных результатов у больных АтД и здоровых детей были установлены статически значимые различия в колонизации как кожи ($p=0,0029$), так и слизистой оболочки носа ($p=0,0024$) штаммами *S. aureus*, несущими гены *lukE/D*, что свидетельствует о значении данного токсина в патогенезе заболевания. Полученные данные коррелировали с результатами, описанными А. Rojo и соавт., изучавших *S. aureus* у 30 взрослых с АтД, у которых гены *lukE/D* определялись у 65,5% изолятов ($p=0,01$) [17]. Влияние *LukED* на патогенез заболевания является прямым следствием таргетного киллинга специфических иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, Т-клетки, НК-клетки, дендритные клетки. Мы впервые обнаружили более высокую частоту распространения штаммов *S. aureus*, содержащих ген этого токсина, у пациентов с АтД, по сравнению с данными А. Rojo и соавт. Необходимо отметить, что *LukED* является единственным лейкотоксином, способным лизировать не только клетки миелоидного ряда, но также и эритроциты и таким образом обеспечивать микробные клетки железом.

При анализе результатов детекции генов *IEC* у штаммов *S. aureus*, выделенных с кожи и слизистой оболочки носа здоровых и больных АтД, нами впервые была использована методика объединения этих генов в комплексы, предложенная W.J.B. Van Wamel [15]. Было выявлено доминирование комплекса генов *IEC* типа В (*scn+chp+sak*) на коже и слизистой оболочке носа больных АтД, а также на слизистой оболочке носа здоровых детей. Комплексы генов тип А (*sea+sak+chp+scn*), С (*chp+scn*), D (*sea+sak+scn*), Е (*sak+scn*), F (*sep+sak+chp+scn*) и G (*sep+sak+scn*) определялись значительно реже. При этом на коже здоровых детей было установлено превалирование комплекса тип Е (*scn+sak*). В исследовании А. Rojo и соавт. среди генов кластера иммунного ускользания авторы проводили детекцию только гена *scn* и выявили корреляцию между тяжестью течения АтД и присутствием этого гена у *S. aureus* [17]. *SCIN* способен блокировать все (классический, аль-

тернативный и лектиновый) пути активации системы комплемента, предотвращая фагоцитоз *S. aureus* и продукцию С5а. Связываясь с С3bBb и С4b2а конвертазами на поверхности бактериальной клетки, *SCIN* блокирует их ферментную активность и предотвращает генерацию новых конвертаз [18]. Следом за *scn* наиболее распространенным геном кластера иммунного уклонения был *sak*. Стафилокиназа является бактериальным активатором плазминогена. Образованный с ее помощью плазмин способен расщеплять важные молекулы опсонизации, такие как IgG и С3b, препятствуя фагоцитозу нейтрофилами [19]. Кроме того, *sak* стимулирует значительное высвобождение нейтрофилами α -дефенсинов (антимикробных пептидов), которые в дальнейшем эффективно сама и нейтрализует [20].

В нашем исследовании гены *IEC* были определены у 127 (91,3%) изученных изолятов *S. aureus*, выделенных с кожи и слизистой оболочки носа здоровых и больных АтД. При этом статистически значимые различия были определены только при сравнении частоты носительства комплексов типов В ($p=0,041$) и Е ($p=0,003$) на коже. При сравнении других типов *IEC* на коже и слизистой оболочке носа различия были статистически незначимы. Данные результаты могут свидетельствовать о значении и вкладе *IEC* в колонизацию кожи и слизистой оболочки носа как у больных АтД, так и представителей здоровой популяции.

Заключение

На основании проведенных исследований было установлено, что у детей с АтД, отягощенным стафилококковой инфекцией, механизмы влияния *S. aureus* на иммунную систему макроорганизма не ограничиваются активно изучаемыми токсинами со свойствами суперантигенов. Большинство изученных изолятов *S. aureus* обладают набором генов (*scn, chp, sak, lukE/D*), продукты которых обеспечивают микроорганизму защиту от нативного иммунного ответа (антимикробных пептидов, фагоцитоза, системы комплемента) и способствуют дальнейшей колонизации и развитию патологического процесса.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, а также финансовой поддержки исследования, о которых необходимо сообщить.

Tikhomirov T.A.  0000-0002-9659-6763

Dmitrenko O.A.  0000-0001-5611-4582

Fedorova N.I.  0000-0001-6244-4182

Tikhomirov A.A.  0000-0001-9394-9175

Korotkiy N.G.  0000-0001-5349-7346

Литература

1. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015; 66: 8–16.
2. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и

подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; 6: 22–33.

3. Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH, Lee DY, Yang JM. *Staphylococcus aureus* colonization in acute

and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Ann. Dermatol.* 2013; 25: 410–416.

4. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, Viodé C, Schmitt AM, Serre G, Simon M, Paul CF. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1272–1274.

5. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2016; 175: 687–695.

6. Тихомиров Т.А., Дмитренко О.А., Тихомиров А.А., Федорова Н.И., Короткий Н.Г. Сравнительный анализ частоты колонизации больных атопическим дерматитом и здоровых детей представителями вида *Staphylococcus aureus*, содержащих гены токсина, обладающих свойствами суперантигенов. *Педиатрия.* 2018; 97 (2): 86–93.

7. Дмитренко О.А. Токсины золотистого стафилококка и их токсины: роль в патогенезе и профилактике стафилококковой инфекции. *Молекулярная медицина.* 2016; 14 (6): 9–19.

8. Aman MJ, Adhikari RP. Staphylococcal bicomponent pore-forming toxins: targets for prophylaxis and immunotherapy. *Toxins (Basel).* 2014; 6 (3): 950–972. doi:10.3390/toxins6030950.

9. Alonzo F 3rd, Kozhaya L, Rawlings SA, Reyes-Robles T, DuMont AL, Myszka DG, Landau NR, Unutmaz D, Torres VJ. CCR5 is a receptor for *Staphylococcus aureus* leukotoxin ED. *Nature.* 2013; 493 (7430): 51–55. doi: 10.1038/nature11724. Epub 2012 Dec 12.

10. Badarau A, Trstenjak N, Nagy E. Structure and Function of the Two-Component Cytotoxins of *Staphylococcus aureus* – Learnings for Designing Novel Therapeutics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 966: 15–35. doi: 10.1007/5584_2016_200.

11. Гостев В.В. Фенотипическая и генотипическая характеристика метициллинрезистентных представителей вида *Staphylococcus aureus*: Автореф. дисс. к.б.н. М., 2013: 22.

12. Nguyen LT, Vogel HJ. Staphylokinase has distinct

modes of interaction with antimicrobial peptides, modulating its plasminogen-activation properties. *Sci. Rep.* 2016; 6: 31817. Published 2016 Aug 24. doi:10.1038/srep31817

13. de Haas CJ, Veldkamp KE, Peschel A, Weerkamp F, Van Wamel WJ, Heezius EC, Poppelier MJ, Van Kessel KP, van Strijp JA. Chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus*, a bacterial antiinflammatory agent. *J. Exp. Med.* 2004; 199 (5): 687–695.

14. Rooijackers SH, Ruyken M, Roos A, Daha MR, Presanis JS, Sim RB, van Wamel WJ, van Kessel KP, van Strijp JA. Immune evasion by a staphylococcal complement inhibitor that acts on C3 convertases. *Nat. Immunol.* 2005; 6: 920–927.

15. Van Wamel WJB, Rooijackers SHM, Ruyken M, van Kessel KPM, van Strijp JAG. The innate immune modulators staphylococcal complement inhibitor and chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* are located on β -hemolysin-converting bacteriophages. *Journal of Bacteriology.* 2006; 188 (4): 1310–1315. doi:10.1128/JB.188.4.1310-1315.2006.

16. Krishna S, Miller LS. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Semin. Immunopathol.* 2011; 34 (2): 261–280.

17. Rojo A, Aguinaga A, Monecke S, Yuste JR, Gastaminza G, España A. *Staphylococcus aureus* genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved? *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 33 (4): 651–658. doi: 10.1007/s10096-013-2000-z. Epub 2013 Oct 27.

18. Rooijackers SH, van Kessel KP, van Strijp JA. Staphylococcal innate immune evasion. *Trends Microbiol.* 2005; 13 (12): 596–601. Epub 2005 Oct 19.

19. Verkaik NJ, Benard M, Boelens HA, de Vogel CP, Nouwen JL, Verbrugh HA, Melles DC, van Belkum A, van Wamel WJ. Immune evasion cluster-positive bacteriophages are highly prevalent among human *Staphylococcus aureus* strains, but they are not essential in the first stages of nasal colonization. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (3): 343–348. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03227. x.

20. Jin T, Bokarewa M, Foster T, Mitchell J, Higgins J, Tarkowski A. *Staphylococcus aureus* Resists human defensins by production of staphylokinase, a novel bacterial evasion mechanism. *J. Immunol.* 2004; 172 (2): 1169–1176.

РЕФЕРАТЫ

РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ И НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ АСТМЫ

Респираторные патогены обычно вызывают обострения астмы у детей, но их влияние на тяжесть течения болезни и реакцию на лечение остается неясным. **Материалы и методы:** проведен вторичный анализ детерминант чувствительности к пероральным кортикостероидам у детей с астмой. В исследование включались дети в возрасте 1–17 лет, поступающие в отделение неотложной помощи с умеренными или тяжелыми обострениями астмы. Образцы из носоглотки были проанализированы с помощью ОТ-ПЦР на 27 респираторных патогенов. Изучена связь между патогенными микроорганизмами и тяжестью обострения астмы и неэффективностью (госпитализация, пребывание в отделении неотложной помощи >8 ч или рецидив) стандартизованного лечения с учетом тяжести обострения. Для оценки средних предельных эффектов (абсолютные риски и различия рисков) были использованы логистические многовариантные регрессии. **Результаты:** из 958 участников у 61,7% выявлено ≥ 1 патогена (наиболее распространенным был риновирус [29,4%]), а в 16,9% случаев лечение было признано неэффективным. Наличие какого-либо патогена не

было связано с более высокой исходной тяжестью обострения астмы, но с более высоким риском неэффективности лечения (20,7 против 12,5%; $p=8,2\%$ [95% ДИ: 3,3–13,1%]) по сравнению с отсутствием патогенов. Нериновирусные патогены были связаны с повышенным абсолютным риском неэффективности лечения на 13,1% (95% ДИ: от 6,4 до 19,8%), в частности, на 8,8% для респираторно-синцитиального вируса, 24,9% для гриппа и 34,1% для парагриппа. **Выводы:** несмотря на то, что респираторные патогены не были связаны с более высокой степенью тяжести заболевания, они были ассоциированы с повышенным риском неэффективности лечения, особенно при заражении респираторно-синцитиальным вирусом, гриппом и парагриппом. Это подчеркивает важность профилактики гриппа у детей-астматиков, выявления патогенных микроорганизмов и поиска новых способов лечения пациентов, для которых традиционные методы оказались неэффективными.

Joanna Merckx, Francine M. Ducharme, Christine Martineau, Roger Zemek, Jocelyn Gravel, Dominic Chalut, Naveen Poonai, Caroline Quach. *The Journal of Pediatrics*, 2018; 142/1.