



dr n. med. Małgorzata Mazur

Gabinet Dermatologii Leczniczej w Poznaniu

Wpływ emolientów na mikrobiom skóry w AZS

Atopowe zapalenie skóry (AZS; AD) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, której towarzyszy uporczywy świąd i charakterystyczny obraz zmian skórnych. Szczyt zachorowań u 15-20% chorych występuje we wczesnym dzieciństwie^[1]. Schorzenie to jest rozpowszechnioną zapalną chorobą skóry i charakteryzuje się zaburzeniami w strukturach barierowych skóry oraz w odpowiedzi immunologicznej.

W rozwoju choroby znaczenie ma kilka czynników:

- podłoże genetyczne (predyspozycja rodzinna do występowania AZS),
- czynniki alergiczne (IgE-zależne i IgE-niezależne),
- czynniki niealergiczne (aktywacja limfocytów bez udziału antygeny),
- różnorodne czynniki środowiskowe (zanieczyszczenie środowiska, alergeny pokarmowe, alergeny powietrznopochodne, czynniki psychiczne i sytuacje stresowe)^[2],
- niedawno udokumentowano zmiany w mikrobiomie skóry z atopowym zapaleniem skóry. Zaobserwowano, iż przesunięcia w składzie mikrobiomu występują głównie podczas nasilenia choroby i zlokalizowane są w miejscach zmian skórnych, np. w okolicach zgięć, natomiast leczenie AZS wiąże się ze zwiększeniem różnorodności drobnoustrojów

skóry, co ogranicza kolonizację patogennymi organizmami.

Jedną z głównych cech AZS jest genetyczna skłonność do tzw. atopii, czyli nadmiernej produkcji przeciwciał IgE w odpowiedzi na kontakt z alergenem, występującym w środowisku. 35% niemowląt z AZS zachoruje w przyszłości na astmę oskrzelową^[1].

Podstawowym objawem charakterystycznym dla AZS jest świąd skóry, który bardzo niekorzystnie wpływa na życie chorego. Chorobę cechuje także typowa morfologia i lokalizacja zmian chorobowych. Skóra chorych jest sucha, często szorstka (z tzw. rogowaceniem mieszkowym) oraz ma zwiększoną podatność na zakażenia. Dotyczy to głównie zakażeń gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*), który kolonizuje niemal wszystkich chorych na AZS^[3]. Jednak dokładne poznanie znaczenia *S. aureus* w patofizjologii AZS wciąż wymaga badań.

Mikrobiom skóry

Mikrobiom człowieka jest bardzo złożonym ekosystemem, składającym się z komensalnych, symbiotycznych mikroorganizmów, które są w homeostazie z całym organizmem. Mikrobiom skóry zawiera bakterie, wirusy, grzyby i pierwotniaki. Ma on istotny wpływ na funkcje organizmu, np. ochronę przed zakażeniami i reaktywność układu odpornościowego, ale czasem może też zwiększyć podatność na rozwój chorób zapalnych. Zaburzenia równowagi mikrobiomu skóry mogą mieć związek z utrzymaniem się objawów atopowego zapalenia skóry. Niedawno uzyskane dane podkreślają również znaczenie mikrobiomu oraz flory bakteryjnej i szczepów niepatogennych, występujących na powierzchni skóry, w utrzymywaniu homeostazy i modulowaniu odpowiedzi zapalnych. Niezwykle zróżnicowana mikroflora komensalna, wchodząca w interakcje ze skórą, stanowi swoisty ekosystem i może odgrywać istotną rolę w nabywaniu odporności i zapewnianiu ochrony przed szczepami patogennymi, które mogą skolonizować skórę^[4]. Wykazano również, iż wilgotne środowisko może przyczynić się do zwiększonej kolonizacji przez bakterie *Staphylococcus aureus*, co często wiąże się z nasileniem zmian zapalnych w tych okolicach. Tłumaczy to pośrednio zwiększoną częstość lokalizowania się zmian chorobowych w okolicach zgięć stawowych oraz fałdów skórnych. Wpływ leczenia na kolonizację przez *Staphylococcus aureus* już od dawna jest tematem dyskusji.

Badacze w ostatnim czasie analizują związek między objawami klinicznymi AZS, a profilem mikroflory skóry chorych pacjentów. Stwierdzono, że w sytuacji dominacji flory patologicznej obserwuje się nasilenie zmian chorobowych, natomiast przy poprawie klinicznej dochodzi do przywrócenia równowagi poprzez zróżnicowanie mikro-

flory komensalnej. Wiadomo również, iż zaburzenie funkcji bariery skórnej u chorych na AZS wiąże się dodatkowo ze zwiększeniem podatności na kolonizację przez *Staphylococcus aureus*. Pełna ocena wpływu leczenia (za pomocą stosowanych miejscowo kortykosteroidów lub środków immunomodulujących) na utrzymywanie się zróżnicowanej mikroflory skóry oraz wpływu środków nawilżających, stosowanych w ramach profilaktyki pierwotnej lub wtórnej, wymaga przeprowadzenia dalszych badań z grupą kontrolną. Uważa się, iż leczenie sprzyjające wzrostowi bakterii symbiotycznych może przywrócić równowagę mikroflory, co zdaje się odgrywać ważną rolę w przebiegu AZS. Obecność różnych Gram-dodatnich bakterii, m.in. z rodzaju *Lactococcus*, *Streptococcus* i *Streptomyces*, ogranicza wzrost innych patogennych bakterii, co ma działanie korzystne dla zmian skórnych^[5]. W badaniach Seite i wsp. stwierdzono, że skład mikroorganizmów na skórze u osób zdrowych i chorych na AZS jest odmienny. Różnice te związane są głównie z nadmiarem *Staphylococcus spp.* oraz zmniejszeniem różnorodności innych bakterii w skórze zmienionej chorobowo^[6]. Poczyniono pewne dowody na to, że podczas zaostrzeń atopowego zapalenia skóry zmiany mikrobiomu polegają na zwiększonej kolonizacji *Staphylococcus aureus*^[7].

Penders i wsp. poszli o krok dalej i przeanalizowali rolę mikroflory jelitowej w patogenie atopowego zapalenia skóry, jednak wpływ mikrobiomu jelitowego i jego rola w chorobie we wczesnym dzieciństwie pozostaje nadal niejasna^[8].

Emolienty

Jak wiadomo, emolienty są niewątpliwie korzystne w leczeniu i profilaktyce zaostrzeń atopowego zapalenia skóry. W ostatnim czasie zwrócono uwagę na ich korzystną rolę w łagodzeniu objawów, również poprzez

zwiększenie różnorodności mikroorganizmów na skórze. Ma to istotne znaczenie, podkreśla się wagę zaburzeń w zakresie mikroflory skóry chorych. Charakterystyka mikrobiomu skóry pacjentów jest zdecydowanie inna niż u osób zdrowych i zmienia się znacząco w okresach zaostrzenia stanu zapalnego^[9]. W badaniu Seite i wsp. stwierdzono, że po 84 dniach stosowania emolientów objawy kliniczne AZS uległy poprawie u 72% badanej populacji – wykazano wzrost całkowitego zróżnicowania mikroorganizmów w obrębie skóry oraz spadek gęstości gatunków *Staphylococcus*. Dane te potwierdzają znaczenie emolientów w leczeniu AZS, choć wskazane są przyszłe badania, dotyczące ich wpływu na przywrócenie biocenozy skóry^[9].

Terapia AZS jest trudna. Polega głównie na leczeniu objawowym, przeciwzapalnym i wzmacniającym uszkodzoną barierę naskórkową. W walce z AZS wykorzystujemy:

- profilaktykę (pierwotną, wtórną, dodatkową),
- leczenie miejscowe (emolienty, glikokortkosteroidy, inhibitory kalcyneuryny),
- w sytuacji nasilenia zmian skórnych również leczenie ogólne (leki przeciwhistaminowe, cyklosporynę A) oraz fototerapię.

W badaniu Dotteruda i wsp. zbadano wpływ wąskopasmowego promieniowania UVB w leczeniu atopowego zapalenia skóry i wykazano jego korzystny wpływ na mikrobiom, poprzez wzrost różnorodności drobnoustrojów po przeprowadzeniu serii naswietlań^[10].

Rodzaj stosowanej terapii zależy od nasilenia zmian chorobowych, ich lokalizacji oraz wieku pacjenta. W pierwszej kolejności staramy się zalecić pacjentowi unikanie czynników zaostrzających stan chorobowy. Niezwykle istotne jest stosowanie emolientów, które poza działaniem nawilżającym, działają przeciwzapalnie i przeciwświądowo, zapobiegają utracie wody i dodatkowo wiążą ją w naskórku. Regularne stosowanie emolientów jest niezwykle ważne w codziennej pielęgnacji skóry atopowej. Według profesor Czarneckiej-Operacz, optymalna pielęgnacja skóry chorego przy zastosowaniu nowoczesnych technologii nawilżających skórę o dodatkowym działaniu przeciwświądowym, przeciwzapalnym oraz poprawiającym charakterystykę mikrobiomu skóry jest niezwykle istotna w leczeniu choroby^[11].

W najnowszych badaniach zwrócono uwagę na zasadność stosowania emolientów,

poprawiających skład mikrobiomu skóry w leczeniu i profilaktyce AZS. Wykazano, że:

- mikrobiom skóry zmienionej chorobowo u pacjentów z AZS różni się od okolic wolnych od zmian chorobowych,
- nasilenie atopowego zapalenia skóry związane jest z mniejszą różnorodnością bakterii na skórze,
- stosowanie emolientów, zawierających substancje przeciwutleniające i antybakteryjne, może zwiększać różnorodność składowych mikrobiomu skóry atopowej, a przez to przyczynić się do poprawy stanu skóry u chorych. Może mieć to w przyszłości bezpośredni związek z nowymi wytycznymi, dotyczącymi profilaktyki i leczenia atopowego zapalenia skóry^[12]. Cogen i wsp. wykazali, iż zwiększenie różnorodności drobnoustrojów w obrębie skóry, związane ze stosowanym leczeniem, może być oparte na terapiach, które preferencyjnie niszczą bakterie *Staphylococcus aureus*, a tym samym umożliwiają rozwój i kolonizację innym niepatogennym bakteriom. Możliwe inne wyjaśnienie jest takie, iż stymuluje się w ten sposób wzrost mikroorganizmów, których obecność hamuje namnażanie *Staphylococcus aureus*^[13]. Obecne badania wskazują, że na atopowe zapalenie skóry mogą mieć wpływ mikroorganizmy bytujące na skórze, natomiast kliniczną poprawę zauważa się po stosowaniu preparatów normalizujących mikrobiom skóry^[14].

Podsumowanie

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą przewlekłą, która wymaga stosowania postępowania profilaktycznego w celu jej przeciwdziałania nawrotom i nasileniom. Stosując odpowiednie działania profilaktyczne wraz z zastosowaniem emolientów, ograniczaniem potencjalnych alergenów, ognisk utajonego zakażenia oraz stresów można zmniejszyć ryzyko

nawrotów choroby oraz nasilenie jej przebiegu. Aktualnie również stosowanie preparatów poprawiających mikrobiom skóry poprzez niwelowanie gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) oraz stymulowanie rozwoju flory komensalnej ma znaczenie w profilaktyce i leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS).

Piśmiennictwo:

1. Wolff K., Johnson RA., Saavedra AP.: Atlas i zarys dermatologii klinicznej. Fitzpatrick. red. pol. Krasowska D., wyd. Czelej. 2014.
2. Baran E, Szepietowski J, Kruszewski J, Czamecka-Operacz M, Kurzawa R, Gliński W, Silny W: Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii. Przew Lek 2005, 1, 28-49.
3. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, i wsp.: Colonisation with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2000; 30: 994-1000.
4. Grice EA, Kong HH, Conlan S, i wsp.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science 2009; 324: 1190-3.
5. Bastos MC, Ceotto H, Coelho ML, Nascimento JS.: Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. Current Pharm Biotechnol 2009; 10: 38-61.
6. Seite S, Flores GE, Henley JB, Martin R, Zelenkova H, Aguilar L, Fierer N.: Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. J Drugs Dermatol. 2014 Nov; 13 (11): 1365-72.
7. Bourrain M, Ribet V, Calvez A, Lebaron P, Schmitt AM: Balance between beneficial microflora and *Staphylococcus aureus* colonisation: in vivo evaluation in patients with atopic dermatitis during hydrotherapy. Eur J Dermatol 2013, 23 (6): 786-794.
8. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, Hamelmann E: Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. J Allergy Clin Immunol 2013, 132 (3): 601-607.
9. Kong H.H., Oh J., Deming C. i wsp.: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res. 2012, 22: 850-859.
10. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, Falk ES: The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. Int J Circumpolar Health 2008, 67(2-3):254-260.
11. M. Czamecka-Operacz: Nowy algorytm leczenia atopowego zapalenia skóry o łagodnym i średnim nasileniu objawów klinicznych: miejscowe stosowanie pimekrolimusu w kremie 1% ; Allergoprofil 2014, Vol. 10, Nr 4, 5-8.
12. Lynde CW, Andriessen A, Bertucci V, McCuaig C, Skotnicki S, Weinstein M, Wiseman M, Zip C.: The Skin Microbiome in Atopic Dermatitis and Its Relationship to Emollients. J Cutan Med Surg. 2015 Oct 22. pii: 1203475415605498.
13. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL: Skin microbiota: a source of disease or defence? Br J Dermatol 2008, 158:442-455.
14. Salava A., Lauerma A.: Role of the skin microbiome in atopic dermatitis. Clinical and Translational Allergy 2014, 4:33.