

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**ТИХОМИРОВ ТИМУР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

Методы комбинированной терапии атопического дерматита, отягощенного  
стафилококковой инфекцией, у детей и подростков

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор, заслуженный деятель  
науки Российской Федерации  
Короткий Николай Гаврилович  
Научный консультант: д.м.н., в.н.с.  
Дмитренко Ольга Александровна

Москва 2018

## Оглавление

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                                            | 4  |
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                     | 6  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                   | 15 |
| 1.1 Формирование представления об atopическом дерматите, как о самостоятельной нозологической форме.....          | 15 |
| 1.1.1 Атопический дерматит: от античности до наших дней. (Историческая справка) .....                             | 15 |
| 1.1.2 Клинико-морфологическая характеристика atopического дерматита. ....                                         | 17 |
| 1.2 Современные концепции этиопатогенеза atopического дерматита. ....                                             | 21 |
| 1.2.1 Триггерные факторы.....                                                                                     | 21 |
| 1.2.2 Патогенетические гипотезы «изнутри» и «извне». ....                                                         | 22 |
| 1.2.3 Изменение микробиома кожи и его участие в патогенезе atopического дерматита. ....                           | 28 |
| 1.2.4 Суперантигены .....                                                                                         | 33 |
| 1.2.5 Суперантигены и atopический дерматит.....                                                                   | 35 |
| 1.3 Терапия atopического дерматита .....                                                                          | 38 |
| 1.3.1 Традиционные методы терапии atopического дерматита .....                                                    | 38 |
| 1.3.2. Современные подходы к оптимизации методов лечения стафилококковой инфекции при atopическом дерматите. .... | 41 |
| ГЛАВА 2. Материал и методы исследования .....                                                                     | 47 |
| 2.1 Общая характеристика пациентов.....                                                                           | 47 |
| 2.2 Методы физикального обследования.....                                                                         | 48 |
| 2.3 Методы лабораторных исследований. ....                                                                        | 50 |
| 2.3.1 Общеклинические лабораторные исследования.....                                                              | 50 |

|                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3.2 Бактериологическое исследование.....                                                                                                                                    | 51  |
| 2.3.3 Молекулярно-генетические исследования .....                                                                                                                             | 53  |
| 2.4 Комбинированная коррекция стафилококковой инфекции.....                                                                                                                   | 55  |
| 2.5 Методы статистической обработки данных .....                                                                                                                              | 57  |
| 2.4.1 Характеристика препарата микросеребра. ....                                                                                                                             | 58  |
| 2.4.2 Характеристика препарата $\alpha$ -глутамил-триптофан. ....                                                                                                             | 59  |
| ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований. ....                                                                                                                            | 60  |
| 3.1 Клиническая характеристика больных атопическим дерматитом.....                                                                                                            | 60  |
| 3.2 Анализ данных лабораторных исследований.....                                                                                                                              | 68  |
| 3.2.1 Общеклинические результаты. ....                                                                                                                                        | 68  |
| 3.2.2 Бактериологическое исследование материала, полученного с пораженной<br>кожи и слизистых оболочек носа.....                                                              | 70  |
| 3.2.4 Анализ антибиотикочувствительности штаммов <i>S. aureus</i> , высеянных с<br>пораженной кожи и слизистой оболочки носа больных АД. ....                                 | 76  |
| 3.2.5 Анализ результатов молекулярно-генетических исследований изолятов,<br>полученных от здоровых детей и детей с АД. ....                                                   | 79  |
| 3.2.6 Оценка эффективности комбинированной коррекции стафилококковой<br>инфекции/носительства препаратами микросеребра и $\alpha$ -глутамил триптофаном у<br>детей с АД. .... | 85  |
| ГЛАВА 4. Обсуждение результатов собственных исследований.....                                                                                                                 | 93  |
| КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ .....                                                                                                                                                     | 102 |
| ВЫВОДЫ. ....                                                                                                                                                                  | 109 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                                                | 110 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                                                        | 111 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – атопический дерматит

АПК – антигенпрезентирующая клетка

БКМ – белок коровьего молока

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

М – среднее арифметическое

МГЭ - мобильный генетический элемент

МКБ-10 – международная классификация болезней

НИЛИ – низко интенсивное лазерное излучение

РААКИ – Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов

РДКБ – Российская детская клиническая больница

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

ТКР – Т-клеточный рецептор

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

ФРМ – фенол-растворимый модулин

ЭТА – эксфолиативный токсин А

ЭТБ – эксфолиативный токсин В

ЭТД – эксфолиативный токсин D

CHIPS – хемотаксис ингибирующий протеин

CI – доверительный интервал

CXCL-10 - гамма-интерферон индуцируемый протеин-10

FLG – филаггрин

H1a –  $\alpha$ -гемолизин

H1b –  $\beta$ -гемолизин

H1d –  $\delta$ -гемолизин

IgE – иммуноглобулин E

IL – интерлейкин

IFN- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$

KLK – калликреин-подобная пептидаза

LEKTI – лимфоэпителиальный Kazal тип-5 ингибитор

LukAB – лейкоцидин AB

LukDE – лейкоцидин DE

m – стандартная ошибка среднего

MHC II – главный комплекс гистосовместимости

MLST – мультилокусное секвенирование

MRSA – метициллин устойчивый золотистый стафилококк

MSSA – метициллин чувствительный золотистый стафилококк

NMF – естественный увлажняющий фактор

PVL – лейкоцидин Пантона-Валентайна

SA – суперантигены

SAK – стафилокиназа

SCIN – стафилококковый ингибитор комплемента

SD – среднее квадратическое отклонение

SEA – стафилококковый энтеротоксин A

SEB – стафилококковый энтеротоксин B

SEC – стафилококковый энтеротоксин C

SED – стафилококковый энтеротоксин D

SEE – стафилококковый энтеротоксин E

SEG – стафилококковый энтеротоксин G

SeIX – стафилококковый энтеротоксин-подобный токсин X

SEP – стафилококковый энтеротоксин P

SPINK5 – ингибитор сериновой протеазы Kazal тип-5

Th – T – хелпер

TIM-1 – T-клеточный Ig-муциноподобный домен-протеин 1

TSST-1 – токсин синдрома токсического шока

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время аллергические заболевания являются одной из наиболее острых медико-социальных проблем патологии детского возраста. Наиболее значимое место среди них занимает группа аллергодерматозов, в которой основная позиция по праву принадлежит атопическому дерматиту (АД), частота заболеваемости которым у детского населения в развитых странах мира по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в последние годы достигает 20-30% [54]. Согласно данным официальной статистики в Российской Федерации (РФ) распространенность АД составляет 439 на 100 тыс. человек, при заболеваемости 203 человека на 100 тыс. обследованного населения. Из всех зарегистрированных случаев заболеваемости АД 72% приходится на детей в возрастном интервале от 0 до 17 лет [17]. АД – хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее чаще в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом, осложняющееся присоединением бактериальной инфекции и обусловленное гиперчувствительностью как к специфическим (аллергенным), так и к неспецифическим раздражителям [1,3].

Согласно современной концепции патогенеза АД, ведущую роль в его развитии играют генетические дефекты барьерной функции кожи и нарушения адаптивного иммунного ответа. Известно, что первичное нарушение барьерных свойств кожи развивается вследствие генетических нарушений метаболизма филаггрина и межклеточных липидов, функционирования рогового конверта и десквамации кератиноцитов. Несостоятельность барьерной функции приводит к более интенсивному проникновению через кожу аллергенов из окружающей среды с первичной сенсibilизацией и последующей активацией механизмов иммунного ответа.

Большое значение отводится патологической активации клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, приводящей к секреции целого ряда

цитокинов и медиаторов воспаления (IL-4, IL-5, IL-13). Указанные провоспалительные цитокины способствуют угнетению процессов, обеспечивающих барьерную и антимикробную функции кожи ( $\beta$ -дефенсины). Дополнительно к этому, в патогенез заболевания включается еще и инфекционный фактор, обусловленный присоединением бактериальных патогенов, ведущим из которых является *S. aureus*.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день известно, что золотистый стафилококк обладает обширным набором факторов, обеспечивающих его адгезию, колонизацию по поверхностям и тканям макроорганизма, а также агрессию и уклонение от иммунокомпетентных клеток хозяина. Наиболее важными из них являются: адгезины, инвазины, мембраноповреждающие токсины, эксфолиативные токсины и суперантигены.

Важным направлением в исследовании факторов патогенности *S. aureus* стало изучение семейства суперантигенов. Взаимодействуя с фрагментами  $\beta$ -цепи Т-клеточного рецептора ( $V\beta$ -ТКР), суперантигены способны активировать до 60% всех Т-клеток (CD-4 положительные Т-хелперы) без предварительной презентации на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК). Массовая активация Т-лимфоцитов сопровождается секрецией большого количества цитокинов, приводящей к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа [105, 167]. Другой отличительной особенностью суперантигенов, является то, что, кодирующие их гены, находятся на мобильных генетических элементах (МГЭ) различных типов, и потому различные штаммы *S. aureus* могут содержать разный набор генов этих токсинов [39].

При изучении связи тяжести течения заболевания с колонизацией токсигенными штаммами *S. aureus* была определена корреляция тяжести кожного процесса с наличием у штаммов *S. aureus* генов, кодирующих токсины со свойствами суперантигенов [12]. В то же время, ряд исследователей не подтвердил влияния наличия генов токсинов со свойствами суперантигенов *S. aureus* на

тяжесть клинического течения и уровень секреции провоспалительных цитокинов [104]. В РФ до настоящего времени не проводилось молекулярно-генетических исследований особенностей *S. aureus*, выделенных от пациентов с АД.

Особого внимания заслуживает лечение АД, протекающего в условиях колонизации/инфицирования *S. aureus*. Распространенное на сегодняшний день использование топических моно- и комбинированных антибактериальных препаратов строго ограничено курсовым применением, в виду снижения чувствительности микробных агентов при длительной обработке пораженной кожи и рядом побочных эффектов стероидного компонента комбинированных форм препаратов.

Отсутствие молекулярно-генетических исследований суперантигенов *S. aureus* у пациентов с АД в РФ, на фоне противоречивых выводов зарубежных исследований, а также недостаточное внимание, уделенное в современной литературе методам лечения и профилактики стафилококковой инфекции у больных АД, определили целесообразность и обоснованность проведения настоящего исследования.

### **Цель настоящего исследования**

**Цель:** патогенетическое обоснование комбинированной терапии атопического дерматита у детей и подростков, в условиях колонизации/инфицирования кожи и слизистых оболочек носа штаммами *S. aureus*, несущими гены токсинов со свойствами суперантигенов.

### **Задачи исследования**

1. Определить клинические особенности течения АД, отягощенного колонизацией *S. aureus*, включающие: степень тяжести, значение SCORAD, клинкоморфологическую форму, характер воспалительного процесса, частоту обострений, продолжительность ремиссий, уровень IgE и сопутствующие заболевания у обследуемых больных.

2. Установить частоту колонизации, интенсивность микробной обсемененности, превалирующие гены экзотоксинов, кластера иммунного уклонения и лейкоцидина *LukDE* у штаммов *S. aureus*, выделенных с пораженной кожи и слизистых оболочек носа больных АД, а также с кожи и слизистых оболочек носа здоровых детей.
3. Сопоставить и оценить влияние генов экзотоксинов, *LukDE* и факторов иммунного уклонения *S. aureus* на тяжесть клинического течения АД.
4. Оценить клиническую эффективность топических форм препаратов микро серебра и  $\alpha$ -глутамил триптофана на санацию *S. aureus* и продолжительность ремиссии у больных АД.

### **Научная новизна работы**

Впервые в Российской Федерации у детей с АД было проведено молекулярно-генетическое исследование штаммов *S. aureus*, высеянных с очагов поражения и слизистых оболочек передних отделов носа, у которых были определены гены лейкоцидина *LukDE* и кластера иммунного уклонения, а также определен набор доминирующих генов токсинов со свойствами суперантигенов (*seg, tst, sep, sea, sec, seb, sed, see*), качественно и/или количественно отличающийся от наборов генов суперантигенов, выявленных в других географических регионах мира.

Впервые проведена оценка влияния обнаруженных генов факторов патогенности *S. aureus* на тяжесть клинического течения АД.

Впервые в составе комплексного лечения детей с АД показана клиническая эффективность комбинированной коррекции стафилококковой инфекции/носительства на коже и слизистых оболочках передних отделов носа наружными формами препаратов микро серебра и  $\alpha$ -глутамил триптофаном.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные в результате молекулярно-генетического исследования данные, позволили определить набор генов токсинов со свойствами суперантигенов, характерных для штаммов *S. aureus*, персистирующих у больных АД в РФ. Вероятно, это поможет сформировать представление о полном спектре генов экзотоксинов *S. aureus*, для изучения их свойств и механизмов влияния на развитие и течение АД у детей.

Анализ клинических и лабораторных данных указывает на то, что гены конкретных токсинов, изученных в настоящем исследовании, либо не обладают выраженным влиянием на тяжесть течения АД, либо не наблюдалось экспрессии генов данных токсинов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения других менее изученных факторов патогенности *S. aureus*.

На основании полученных данных разработана методика комбинированной коррекции стафилококковой инфекции/носительства на коже и слизистых оболочках носа. Наружные формы препарата микросеребра, обладающие выраженным антисептическим и дерматопротективным свойствами, а также назальная форма  $\alpha$ -глутамил триптофана, стимулирующая неспецифические механизмы местного иммунного ответа, способствуют снижению колонизации, вплоть до полной санации *S. aureus*. Длительное применение топических форм микросеребра в составе базовой терапии способно как обеспечить санацию, так и предотвратить повторную колонизацию патогенной микрофлорой кожи больных АД. Курсовое применение  $\alpha$ -глутамил триптофана способствует снижению колонизации *S. aureus* на слизистой оболочке носа, за счет стимуляции фагоцитарной функции нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, уменьшая риск аутореинфицирования больных АД.

### **Методология и методы исследования**

Методология данного исследования была спланирована с учетом современных принципов научного познания и организована адекватно поставленной цели. В работе был применен современный комплекс клинических

(сбор и анализ анамнеза жизни и настоящего заболевания, определение клинической тяжести течения АД по шкале SCORAD, оценка эффективности предложенной терапии по показателям, принятым в доказательной медицине) и лабораторных (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение содержания общего IgE, бактериологическое исследование мазков с пораженной кожи и слизистой оболочки передних отделов носа, молекулярно-генетическое исследование *S. aureus*, высеянных с пораженной кожи и слизистой оболочки передних отделов носа) методов. В настоящей работе в составе комплексного лечения АД проведена комбинированная терапия, направленная на санацию *S. aureus*, локализованного на поверхности кожи и слизистой оболочке носа с помощью топических форм микросеребра и назальной формы  $\alpha$ -глутамил триптофана, с последующей клинической и лабораторной (бактериологической) оценкой эффективности предложенной терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для детей с АД, поступивших в стационар из внебольничных условий, характерна крайне высокая частота колонизации *S. aureus* пораженной кожи и слизистых оболочек передних отделов носа, превышающая значения колонизации данных экотопов у здоровых детей в три и два раза, соответственно. У больных АД, по сравнению со здоровыми, наблюдается стойкая колонизация пораженной кожи и слизистой оболочки носа штаммами *S. aureus*, несущими гены токсинов со свойствами суперантигенов.
2. На пораженной коже и слизистых оболочках носа больных АД доминирующими генами стафилококковых токсинов со свойствами суперантигенов являются: *seg*, *tst*, *sep*, *sea*, *sec*. По нашим данным, наличие генов данных токсинов не влияло на тяжесть течения заболевания, которая была соизмерима с тяжестью течения АД у детей, кожа которых была колонизирована штаммами *S. aureus*, не обладающими генами данных токсинов.

3. Использование наружных форм микросеребра и  $\alpha$ -глутамил триптофана в комплексной терапии АД повышает эффективность лечения, способствует снижению значения SCORAD, санации условно-патогенных микроорганизмов, обеспечивая увеличение продолжительности ремиссии заболевания.

### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Результаты настоящего исследования внедрены в практику лечебной работы отделения дерматовенерологии Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, а также в отделения дерматологии филиала «Черемушкинский» Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы».

Результаты настоящего исследования применяются в учебном процессе, при подготовке и проведении практических занятий со студентами, клиническими интернами и ординаторами на кафедре дерматовенерологии педиатрического факультета Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России».

### **Степень достоверности полученных результатов**

Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Office Excel 2016 версии Windows 10, а также STATISTICA 10 for Windows. Анализ количественных признаков проводился с использованием параметрических (t-критерия Стьюдента для несвязанных групп) и непараметрических методов (критерий Манна-Уитни), в зависимости от полученной формы распределения. При определении нормального распределения признака предпочтение отдавалось параметрическому методу, которым являлся t-критерий Стьюдента для несвязанных групп. Проводилось

вычисление среднего арифметического (M), среднего квадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), доверительного интервала (CI, 95%). Данные считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При условиях, когда нормальное распределение признака определено не было, применялся непараметрический метод с определением критерия Манна-Уитни для несвязанных групп. Сравнение относительных показателей проводилось с помощью точного критерия Фишера. Анализ связи признаков проводился с помощью вычисления непараметрического критерия корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Для качественной оценки количественного значения линейного коэффициента корреляции использовалась шкала Чеддока.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были заслушаны, обсуждены и одобрены на следующих мероприятиях: V Московском Форуме «Дерматология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 14-16 октября 2015 г.), IX Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 16-18 марта 2016 г.), 25th Congress European academy of dermatology and venereology (Vienna, Austria 28 September – 02 October 2016), X Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 15-17 марта 2017 г.), 26th Congress European academy of dermatology and venereology (Genève, Switzerland 13 – 17 September 2017).

Результаты исследования были заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Федерального Государственного Бюджетного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России» 27 апреля 2018 года (протокол № 10).

### **Личный вклад автора**

Автор лично организовал и провел настоящее исследование, сформулировал цель и задачи исследования, разработал план и методические подходы, отбирал участников исследования, их клиническом обследовании, назначал лечение и осуществлял динамическое наблюдение, проводил забор материала для лабораторных исследований, статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

Тихомировым Т.А. сформулированы основные научные положения и выводы данного исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

### **Публикации по теме диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: из них 3 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 7 – в материалах научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, состоит из введения, списка сокращений, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 191 источник, из них 158 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 27 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Формирование представления об атопическом дерматите, как о самостоятельной нозологической форме.

#### 1.1.1 Атопический дерматит: от античности до наших дней. (Историческая справка)

Первое литературное упоминание об атопическом дерматите (АД) датируется I в. Н.Э., и принадлежит Римскому историку Светорнию, который в книге «Жизнь двенадцати Цезарей» описывает кожную болезнь императора Августа, характеризующуюся сухими, зудящими очагами, появляющимися с сезонной периодичностью [81]. 1572 году установлено первое дерматологическое описание зудящих экссудативных высыпаний у грудных детей, сделанное итальянским врачом Джиорламо Меркуриалисом [164]. В XIX веке дерматология переживает резкий подъем, отразившийся и на изучении экзематозных заболеваний. Пьер Франсуа Олив Райе [149] характеризует экзему как рецидивирующее, ремиттирующее состояние, описывая клинические случаи с обострениями до 12-14 раз в несколько месяцев. В биографии дерматолога, Д. Бэрри [44] отмечает, что Райе подробно описывал экзему, выделяя три нозологические формы: *eczema simplex*, *eczema rubrum*, и *eczema impetiginodes*. Наиболее близкое к современному описание АД принадлежит Фердинанду фон Гебра [164], основателю австрийской дерматологической школы, который в своем докладе представил дерматоз (пруриго фон Гебры), возникающий у младенцев и маленьких детей, характеризующийся хроническим течением, уртикарными высыпаниями, которые в дальнейшем переходят в папулезные зудящие элементы, распространяющиеся на тело и конечности. 1890 году Пол Герсон Унна [161] заявил, что в этиологии экземы лежит внедрение микроорганизмов растительного происхождения. Согласно «The Lancet» основоположником атопической теории выступил французский дерматолог Э. Бенье, выдвинувший понятие диатезной почесухи (“*prurigo diathésique*”), обладающей генетической предрасположенностью [172]. По мнению Wallach D. и соавторов [180], ключевую роль в истории создания существующей концепции АД сыграли разработка и

введение понятий «аллергии» фон Пирке в 1906 году, и «атопии» Кока и Кука в 1923 г. Вскоре после этого в 1933 г. Ф.Уайз и М. Сульцбергер вводят термин «Атопический дерматит», включающий в себя экзематозные поражения кожи лица и сгибаемых поверхностей складок кожи у маленьких детей, в семьях которых встречались атопические расстройства [187]. Новый термин одновременно изолировал АД от группы гетерогенных зудящих дерматозов и от нейродермита, в этиологии которого лежат психоневрологические факторы [144].

«Атопическая экзема», «пруриго Бенье», «детская экзема» были признаны синонимами АД [83]. Новый виток в изучении АД начался в 1966 году с открытием молекулы иммуноглобулина Е [94], обнаружения высокого уровня IgE у больных АД [98], и его связи с аллергической астмой [96].

В 1980 году J. Hanifin и G. Rajka предложили первый набор критериев для диагностики АД, состоящий из группы обязательных (ранняя манифестация, типичная морфология и локализация элементов, хроническое рецидивирующее течения, кожный зуд, наследственная атопия) и дополнительных критериев (ксероз, белый дермографизм, экзема сосков, складка Денье-Моргана, кератоконус и др.), требующий для постановки диагноза наличие не менее трех критериев из каждой группы.

В 1990-1993 году была разработана система оценки тяжести клинического течения АД, в дальнейшем ставшая международным стандартизированным индексом SCORAD, включающим распространенность клинических проявлений, их выраженность, а также субъективные симптомы [71].

Таким образом от античных времен до настоящего времени вместе с наукой развивалось учение об АД, ставшим самостоятельной нозологической формой, закодированной в международной классификации болезней (МКБ-10) L20.8/L20.9 – другие атопические дерматиты/атопический дерматит неуточненный.

### **1.1.2 Клинико-морфологическая характеристика atopического дерматита.**

АД — мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АД в типичных случаях начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться и рецидивировать в зрелом возрасте, значительно нарушая качество жизни больного и членов его семьи.

Актуальность проблемы АД обусловлена неуклонным ростом его распространенности, достигающей в развитых странах 28% у детей в возрасте до 14 лет [10]. Согласно данным официальной статистики в РФ распространенность АД достигает 439 человек на 100 тыс. человек, при заболеваемости в 203 человека на 100 тыс. обследованного населения. Из всех зарегистрированных случаев заболеваемости АД 72% приходится на детей в возрастном интервале от 0 до 17 лет [17]. В настоящее время большинство исследователей рассматривают АД как мультифакториальное заболевание, которое представляет собой одно из наиболее частых проявлений atopического синдрома со сложным полигенным наследованием [182]. В большинстве случаев АД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими формами аллергической патологии, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, пищевая аллергия, объединенными в понятие «atopический марш» [2]. По результатам клинических исследований наследование патологических признаков и развитие заболевания у ребенка может достигать 80% при наличии у обоих родителей генов atopии. В случаях с отягощенным аллергоанамнезом у отца — до 40-50%, у матери — до 60-70% [20]. АД характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, обуславливающим разнообразие клинических форм заболевания [3].

На сегодняшний день общепринятой международной классификации АД не существует. Ведущая рабочая классификация была предложена Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) в 2002 году [2]. В ней отражена стадийность течения АД, возрастные особенности клинических

проявлений, тяжесть и клинико-морфологические формы. Для АД характерно рецидивирующее течение, представленное чередованием стадий обострения с ярко выраженными клиническими проявлениями, со стадиями ремиссии. С учетом возраста пациентов выделяют три периода развития АД: младенческий (от 1 месяца до 1 года 11 месяцев), детский (от 2 до 11 лет 11 месяцев), подростково-взрослый (старше 12 лет) [2].

Каждому возрастному периоду свойственны свои клинико-морфологические особенности. Для младенческого периода наиболее типичны экссудативные изменения, микровезикулы на фоне яркой эритемы, папулы, корки и чешуйки; отмечается красный или смешанный дермографизм. Высыпания локализуются на коже щек, заушных складок, волосистой части головы, разгибательных поверхностей голеней и предплечий, туловища и ягодиц. Субъективно может беспокоить зуд различной интенсивности, возможно присоединение вторичной инфекции. С возрастом отмечается изменение характера воспалительного процесса, преобладание экссудативных элементов сменяется преобладанием инфильтративных. Отмечается распространение высыпаний на сгибательные и разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей [23]. В возрасте двух лет отмечается трансформация в детский период, в котором воспалительные элементы носят эритематозно-сквамозный характер. Высыпания представлены воспалительными папулезными, папуло-везикулярными и эритематозно-сквамозными элементами, локализующимися на коже верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп. Дермографизм становится смешанным или белым [24]. Достижение 12 лет знаменуется переходом заболевания в подростковый период, для которого клинически характерны сухость, шелушение кожи лица и верхней половины туловища, высыпания преимущественно на сгибательных поверхностях конечностей (в локтевых и подколенных складках, сгибательных поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов), на задней поверхности шеи, в заушных областях, представленные эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, множественными эскориациями и трещинами

[24, 28]. Клиническая тяжесть течения оценивается как легкая, средней степени и тяжелая.

Согласно клинико-морфологической классификации выделяют 5 форм АД: экссудативную, эритематозно-сквамозную, эритематозно-сквамозную с лихенификацией, лихеноидную и пруригинозную. (Табл. 1)

**Таблица 1.**

**Клинико-морфологические проявления атопического дерматита.**

| <b>Клинико-морфологические формы</b>     | <b>Клинические проявления</b>                                                                | <b>Локализация</b>                                                   |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Экссудативная                            | Эритема, везикулы, мокнутие, пустулы, корки.                                                 | Лицо, ягодицы, волосистая часть головы                               |
| Эритематозно-сквамозная                  | Эритема, папулы, эрозии, ксероз, эксфолиации, чешуйки, корки.                                | Лицо, задняя поверхность шеи, туловище, локтевые и подколенные сгибы |
| Эритематозно-сквамозная с лихенификацией | Застойная эритема, лихеноидные папулы, ксероз, эксфолиации, корки, чешуйки.                  | Лицо, шея, туловище, локтевые и подколенные сгибы                    |
| Лихеноидная                              | Инфильтрированные лихеноидные папулы, застойная эритема, эксфолиации, геморрагическое корки. | Кожа век, задняя поверхность шеи, локтевые и подколенные сгибы       |
| Пруригинозная                            | Пруригинозные папулы, эксфолиации, атрофические рубцы                                        | Шея, туловище, ягодицы, верхние и нижние конечности                  |

Экссудативная форма, характерная для детей младенческого и раннего возраста, сопровождается папуло-везикулярными, чешуйчато-корковыми

высыпаниями на коже лица, ягодиц туловища и волосистой части головы. Эритематозно-сквамозная форма встречается у детей до 3 лет, проявляется папулезными элементами с шелушением, расчесами, геморрагическими корками на фоне яркой гиперемии в области шеи, сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей. Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией развивается в возрасте от 3 до 8 лет. Она представлена лихеноидными папулами с эскориациями и корками на фоне подостровоспалительной эритемы в области локтевых и подколенных сгибов, заднебоковых поверхностях шеи. Лихеноидная форма типична для подросткового периода, проявляется крупными инфильтрированными папулами с лихенификацией, расчесами и корочками на фоне застойной эритемы в области локтевых сгибов, кистей, лица и шеи. Пруригинозная форма встречается у детей 12-15 лет и проявляется изолированными пруригинозными папулами, эскориациями и атрофическими рубцами на коже верхних и нижних конечностей, шеи, ягодиц [14].

Диагностика АД базируется на разработанном J.Hanifin и G.Rajka алгоритме, состоящем из основных и дополнительных критериев [83]. К основным критериям относятся: зуд кожи, типичная морфология высыпаний и локализация, ранняя манифестация первых симптомов, хроническое рецидивирующее течение, наследственная отягощенность по атопии. Дополнительными критериями являются: ксероз, реакции немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами, ладонная гиперлинейность и усиление рисунка («атопические» ладони), стойкий белый дермографизм, экзема сосков, рецидивирующий конъюнктивит, продольная суборбитальная складка (линия Денни–Моргана), периорбитальная гиперпигментация, кератоконус. Наличие трех основных и трех дополнительных критериев является основанием для постановки диагноза – «Атопический дерматит» [21].

Оценка клинической тяжести течения заболевания проводится по индексу SCORAD – комплексной системе, состоящей из оценки распространенности кожных поражений методом «девяток», 4-х бальной оценки интенсивности каждого клинического проявления: эритема, отек/папула, корки/мокнутие,

эксфолиации, лихенификация, сухость кожи, а также субъективной 10-ти бальной оценки уровня зуда и нарушения сна в совокупности за последние 3-е суток [25].

## **1.2 Современные концепции этиопатогенеза atopического дерматита.**

### **1.2.1 Триггерные факторы**

Развитие АД невозможно без факторов, вызывающих экспрессию дефектных генов. Группа триггерных механизмов весьма разнообразна. Она включает: пищевые и ингаляционные аллергены, стресс, бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, медикаментозные аллергены, факторы окружающей среды, климатические и сезонные факторы.

Алиментарная аллергия является преобладающим триггерным фактором на протяжении первых трех лет жизни, которая к наступлению детского и подросткового периода дополняется ингаляционными и инфекционными аллергенами к [32]. Распространенность IgE-опосредованной пищевой аллергии достигает 35% [68]. Наиболее частой причиной пищевой аллергии является употребление белка коровьего молока, куриных яиц, а также злаковых культур. Раннее начало АД коррелирует с нарушениями диетического рациона в периоды беременности, грудного и особенно искусственного вскармливания, а также сопряжено с дисфункцией пристеночного пищеварения, накоплением большого количества белково-аллергических комплексов, их всасыванием в тонком кишечнике с последующим развитием сенсибилизации [107]. Наиболее значимыми ингаляционными аллергенами являются клещи домашней пыли, плесень, табачный дым, парфюмерные и бытовые средства, пыльца растений, эпидермис животных и хитин насекомых [99]. В настоящее время продолжаются исследования ингаляционных механизмов воздействия аллергенов. Ведутся дискуссии о роли стресса в качестве триггерного фактора, влияющего на иммунномодуляторные процессы у пациентов с АД [155].

Влияние стресса может проявляться через секрецию нейропептидов, которые были обнаружены в плазме и эпидермальных нервных волокнах. Повышение

уровня субстанции Р и фактора роста нервов, обнаруженные в плазме крови атопических больных, коррелирует с активностью заболевания [169].

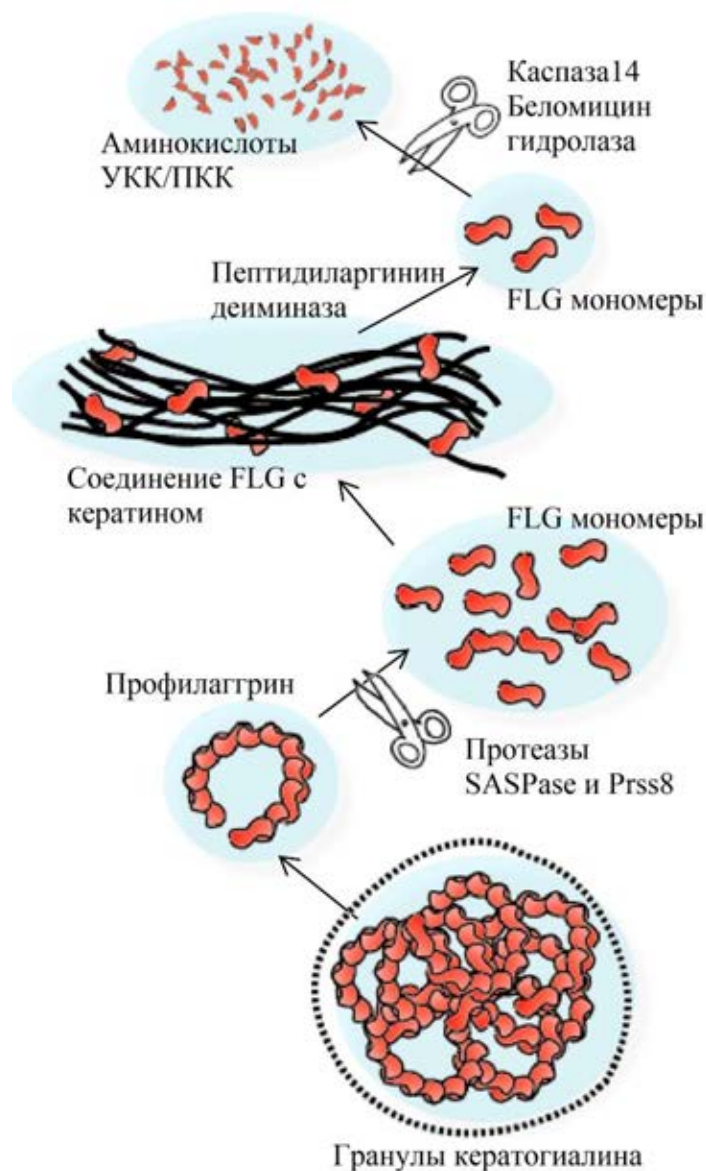
Необходимо также учитывать влияние механических, контактных, бытовых, химических факторов, в качестве которых могут выступать одежда из материалов, обладающих аллергенными свойствами, ее механическое воздействие, парфюмерные и косметические средства ухода и гигиены [34].

### **1.2.2 Патогенетические гипотезы «изнутри» и «извне».**

В настоящее время исследования в области патогенеза АД разворачиваются вокруг двух теорий развития этого заболевания: «извне» и «изнутри». Первая теория – «извне», базируется на первичном нарушении кожного барьера, обеспечивающем интенсивное проникновение в кожу внешних аллергенов с развитием воспалительного процесса. Взаимодействие внешних антигенов с иммунocyтами кожи инициирует системный иммунный ответ [51]. Нарушение барьерной функции кожи обусловлено качественным и количественным изменением состава межклеточной жидкости, секретируемой корнеocyтами. В данных процессах ведущее значение принадлежит:

1. Метаболизму филаггрина;
2. Функционированию рогового конверта и корнедесмасомам;
3. Межклеточным липидам;
4. Десквамации кератиноцитов

Одним из ключевых факторов, приводящих к нарушению барьерных свойств эпидермиса, является генетически опосредованное нарушение метаболизма филаггрина (FLG). Частота встречаемости больных АД, у которых установлены мутации гена FLG в европейской и азиатской популяции достигает 25% и 50%, соответственно [67]. Два независимых (R510X и 2282del4) варианта изменения гена, кодирующего белок филаггрин, приводят к снижению и/или прекращению нормального метаболизма данного белка [142]. Филаггрин секретируется в зернистом слое в виде полимера (профилаггрина), состоящего из 10-12 связанных мономеров, заключенных в кератогиалиновые гранулы. В процессе



**Рисунок 1. Метаболизм филаггрина.**  
(Egawa, G. *Allergology International*. 2018)

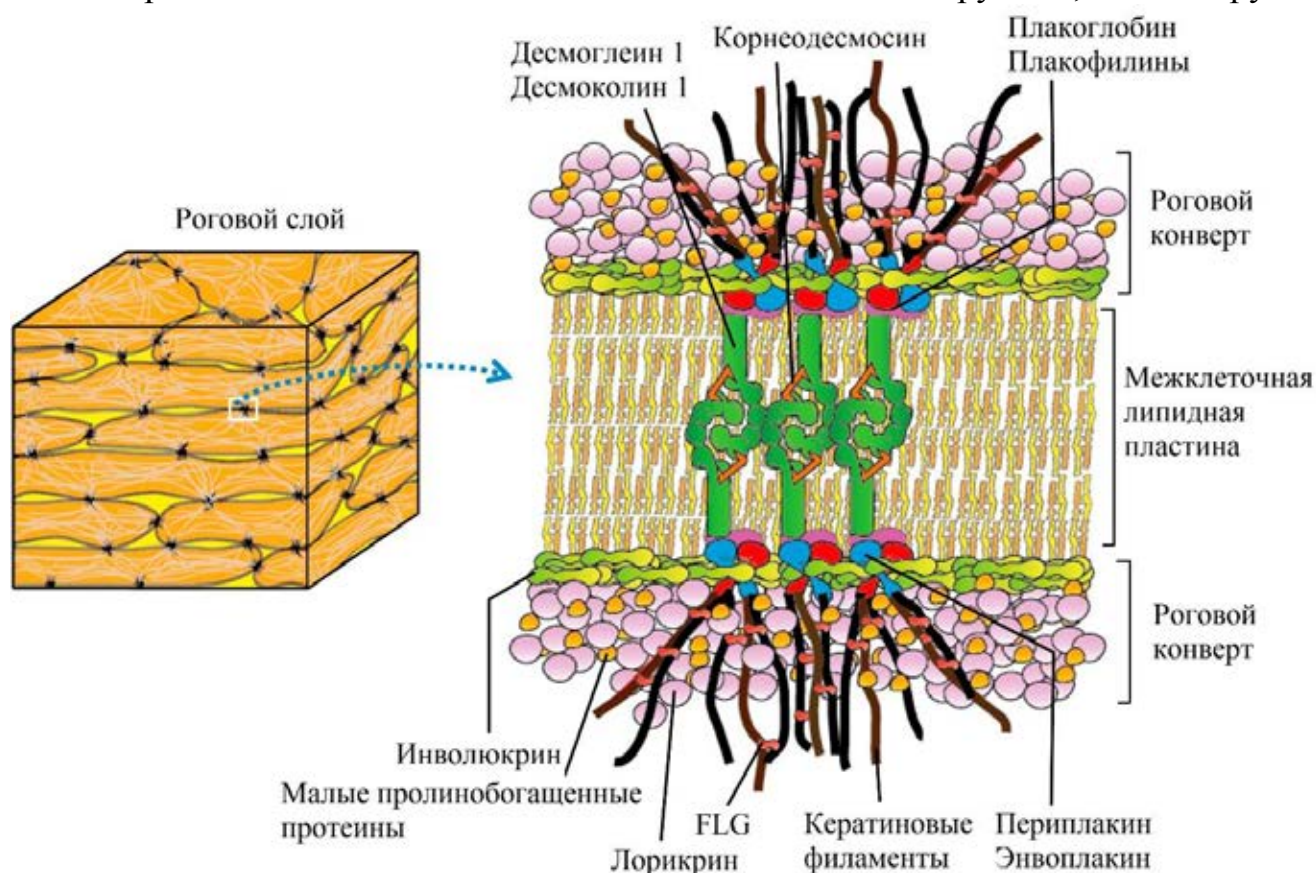
является основным компонентом естественного увлажняющего фактора (NMF), сохраняющего гидратацию рогового слоя. (Рис. 1) Полноценное осуществление барьерной функции зависит от состоятельности рогового конверта кожи. Роговой конверт представляет собой барьерную структуру, расположенную под мембраной кератиноцитов, состоит из плотно переплетённых нерастворимых протеинов и прикрепленных к ним экстрацеллюлярных липидов. Сборка рогового конверта начинается в шиповатом слое эпидермиса, где активируется синтез и накопление под клеточной мембраной белков: инволюкрина, периплакина и энвоплакина [64]. Данные протеины прошиваются между собой трансглутаминазами 1 и 5 [66]. Инволюкрин выполняет каркасную функцию, тогда как пери- и энвоплакин

созревания профилаггрин расщепляется протеазами CAP1/Prss8, SASPase /ASPRV1 до мономеров [121]. Мономеры филаггрина соединяются с нитями кератина. В верхних рядах рогового слоя филаггрин повторно отсоединяется от кератина и расщепляется до аминокислот (глутамин, аргинин, гистидин), из которых образуются уроганиновая и пирролидинкарбоновая кислоты. Уроганиновая кислота поддерживает кислую pH кожи, является важным UV-поглощающим хромофором [78], а также значительно снижает стимуляцию дендритных клеток и повышает их способность индуцировать регуляторные Т-лимфоциты [111].

В свою очередь, пирролидинкарбоновая кислота

связывают нити кератина с десмосомальными протеинами, обеспечивая плотное межклеточное соединение. На этапе зернистого слоя секретируются лорикрин и семейство пролин-обогащенных протеинов, которые многократно перепрошиваются трансглутаминазами с инволюкриновым каркасом, укрепляя барьерную структуру [53]. Клетки рогового слоя соединяются между собой посредством корнеодесмосом. В образовании корнеодесмосом принимают участие корнеодесмосин, десмосомальные кадгерины (десмоглеин-1 и десмоколлин-1), и протеины армадилльо (плакоглобин и плакофилин). Взаимодействуя между собой кадгерины и протеины армадилльо образуют межклеточные контакты, которые прочно соединяются плакинами с роговым конвертом и кератином корнеоцитов. (Рис. 2)

Неотъемлемым компонентом кожного барьера являются межклеточные липиды. Они представлены смесью церамидов, свободных жирных кислот и холестерина в соотношении 1:1:1. Липиды синтезируются, депонируются



**Рисунок 2. Структура рогового конверта кожи.**

(Egawa, G. Allergy International. 2018)

ламеллярными тельцами зернистого слоя и высвобождаются в межклеточное пространство в процессе кератинизации. В составе межклеточной жидкости рогового слоя человеческой кожи насчитывается более 300 фракций керамидов, наиболее важным из которых является  $\omega$ -гидроксицерамид, который связывается с инволюкрином и образует липидную пластинку на поверхности кератиноцитов [95]. По мнению Saunders S.P. [152] изменение состава межклеточной жидкости при АД связано с мутацией гена, кодирующего белок Tmem79/ Matt, и участвующего в трансмембранном переносе керамидов. Процесс кератинизации завершается десквамацией клеток рогового слоя. Регуляция данного процесса осуществляется протеолитическими калликреин-подобными пептидазами (KLK5, KLK7 и KLK14), разрушающими межклеточные соединения [49].

Активность данных пептидаз строго регулируется группой ингибиторов, включающих лимфоэпителиальный Kazal-type ингибитор (LEKTI) и ингибитор сериновой протеазы Kazal-type -5 (SPINK5) [63, 110]. KLK и LEKTI продуцируются и накапливаются в ламеллярных тельцах, после чего экскретируются в межклеточное пространство на границе зернистого и рогового слоев эпидермиса. Стимулирующий эффект на KLK-пептидазы оказывает повышение pH рогового слоя. Нарушение метаболизма филагтрина, выраженное в дефиците уроканиновой кислоты приводит к повышению pH рогового слоя и избыточной стимуляции KLK. Кроме того, у больных АД обнаружены нарушения генов, приводящие к гиперактивации KLK7 [177], а также изменения нуклеотидной последовательности генов, приводящие к дефициту или утрате функции ингибитора KLK – SPINK5 [190]. Чрезмерная активность KLK не только вызывает избыточную десквамацию корнеоцитов, но и снижает секрецию липидов ламеллярных телец, воздействуя на PAR-2 рецепторы кератиноцитов, а также активирует проформы IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , в большом количестве накопленные в цитозоле кератиноцитов.

Развивающееся нарушение кожного барьера способствует повышению абсорбции на коже внешних антигенов, их проникновению в эпидермис, с последующим развитием первичной сенсibilизации [162]. Повторная экспозиция приводит к связыванию антигена с рецепторами дендритных клеток с дальнейшим

развитием аллергической реакции реактинового типа, характеризующейся высвобождением базофилами и тучными клетками IgE и медиаторов воспаления. Согласно J.Hanifin [83], IgE сенсibilизация отмечается у 80% больных АД. Она предшествует появлению кожных поражений. Помимо этого, взаимодействие с клетками Лангерганса запускает процесс дифференцировки Th2-лимфоцитов и продукцию хемокинов, привлекающих дополнительные лимфоциты в зону воспалительного процесса [46, 134].

Цитокины, высвобождаемые Th2-лимфоцитами, способствуют развитию нарушений кожного барьера, ингибируя дифференцировку кератиноцитов, таким образом замыкая порочный круг воспалительных повреждений [113].

Нарушение терминальной дифференцировки кератиноцитов, проявляется не только дефицитом барьерных протеинов, но и эпидермальных антимикробных пептидов, необходимых для врожденного иммунного ответа против колонизации вирусной и бактериальной микрофлорой [50, 136].

Дефицит антимикробных пептидов приводит к неконтролируемой колонизации бактериальных агентов (*S. aureus*) и патологическим эффектам их токсинов [47, 123].

Вторая теория – «изнутри», базируется на генетической дисфункции иммунной системы. Ведущее значение в данной теории принадлежит CD4+ Т-хелперам, которые будучи активированными цитокинами антиген-презентирующих клеток, дифференцируются в Т-лимфоциты первого и второго типов. В патогенезе АД действует двухфазный механизм иммунного клеточного ответа, при котором повышение количества лимфоцитов Th2-типа наблюдается в острую и в хроническую фазы воспаления, тогда как преобладание клеточного звена Th1-типа отмечается прежде всего при хроническом течении воспалительного процесса [135].

Острая стадия воспалительного процесса ассоциирована с повышенной секрецией лимфоцитами Th2, Th17, Th22 типов провоспалительных цитокинов: IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-22 [80]. Помимо продукции цитокинов и антител гуморальное звено иммунного ответа негативно влияет на процесс

дифференцировки клеток эпидермального барьера [113]. Исследования показали, что IL-4 и IL-13 увеличивают значение pH кожи, угнетают секрецию ведущих белков кожного барьера, таких как инволюкрин, лорикрин, противомикробный белок  $\beta$ -дефенсин-2, что демонстрирует связь адаптивной иммунной системы с дефектом кожного барьера [91]. В своих исследованиях Cornelissen С. и соавторы [60] установили, что IL-31 помимо выраженного угнетения эпидермальной дифференцировки, способен индуцировать сильный зуд. В процессе изучения роли лимфоцитов Th17-типа в иммунопатогенезе АД, Koga С. и соавторы [102] установили, что данный класс лимфоцитов опосредованно стимулирует образование эпидермальными кератиноцитами гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), IL-8, гамма-интерферон-индуцируемого протеина 10 (CXCL-10).

В процессе исследований были обнаружены гены, участвующие в формировании цитокинового профиля у больных АД. Изучение кластера полиморфных генов, расположенных на хромосоме 5q31-33, кодирующих провоспалительные цитокины IL-4, IL-13 и регуляторные агенты TIM-1 (Т-клеточный Ig муциноподобный домен-протеин 1), а также SPINK5 является актуальным и перспективным направлением, способным расширить представления об иммунопатогенезе АД [126, 165].

При хроническом течении воспалительного процесса отмечается дифференцировка лимфоцитов как в Th2, так и в Th1-тип. По окончании дифференцировки лимфоцитов Th0 в Th1-тип, запускается секреция интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и IL-12, направленная на уничтожение внутриклеточных патогенов и подавление гуморального иммунного ответа. Th1-лимфоциты поддерживают течение хронического воспалительного процесса, а также способствуют апоптозу кератиноцитов через взаимодействие IFN- $\gamma$  с рецепторами апоптоза Fas-R [170].

На сегодняшний день многочисленные исследования патогенеза АД не позволяют четко определить какой из патогенетических механизмов развития заболевания является первичным. Обе теории как «изнутри», так и «извне» глубоко переплетены, взаимозависимы и непосредственно влияют друг на друга. В основе

обеих теорий лежит нарушение нормальной работы генов, связанное либо с рядом мутаций, либо с нарушением механизмов их экспрессии.

### **1.2.3 Изменение микробиома кожи и его участие в патогенезе атопического дерматита.**

В дополнение к генетическим дефектам барьерной функции и иммунного ответа одним из патогенетических факторов является нарушение микробного пейзажа кожи. Человеческая кожа является не только естественным биологическим барьером, отделяющим организм от внешней среды, но и сложной экосистемой, которая может служить благоприятной средой для различных представителей бактерий, вирусов, грибов и клещей [82]. Большинство микроорганизмов, обитающих на поверхности кожи, существуют в симбиозе с макроорганизмом. Они выполняют защитную функцию путем конкурентной колонизации кожной поверхности с патогенными видами [189]. Помимо этого, комменсалы влияют на врожденный и адаптивный иммунный ответ, способствуя «обучению» иммунной системы кожи правильному распознаванию и адекватному ответу на внешние раздражители [128]. Использование новых технологий в области геномных исследований позволило установить значительно более высокое разнообразие и вариабельность микробной колонизации, по сравнению с данными классической микробиологии [129].

У пациентов с АД, отмечается выраженное снижение микробного разнообразия, при росте колонизации *Staphylococcus aureus*, которая, в свою очередь, способствует усугублению клинического течения заболевания [105, 116].

Золотистый стафилококк является ведущей причиной инфекционных заболеваний у человека на протяжении всей истории [65]. Наиболее часто наблюдается бессимптомная форма колонизации макроорганизма *S. aureus*, достигающая постоянного носительства у 20% и транзитного носительства у 60% взрослого населения [175, 183]. Приобретенная в процессе эволюции группой штаммов *S. aureus* устойчивость ко всему ряду  $\beta$ -лактамовых антибиотиков (пенициллин, метициллин) сформировала класс особотяжелых в лечении

метициллин-устойчивых *S. aureus* (MRSA) [139]. По данным Hassoun A. и соавторов [87] распространенность MRSA-опосредованных инфекций в мире колеблется в пределах 13-74%, что делает ее крайне актуальной и серьезной медицинской проблемой.

Исследования генетической структуры *S. aureus* методом мультилокусного секвенирования (MLST), основанного на сравнении нуклеотидных последовательностей внутренних фрагментов генов: *arc*, *aro*, *glp*, *gmk*, *pta*, *tpi*, *yqi*, отвечающих за метаболизм микробной клетки, позволило определить в каждом штамме *S. aureus* набор мутаций (аллельных вариант) этих генов, получивший название сиквенс-тип. По наличию мутаций в 1-3 генах «домашнего хозяйства» сиквенс-типы группируют в клональные комплексы [19].

Анализируя результаты геномного секвенирования, Lindsay J.A. и соавторы [117] пришли к заключению, что, приблизительно, 75% генетического материала является одинаковым, принадлежит всем штаммам *S. aureus* и рассматривается в качестве ядра генома. Генетическая пластичность микроорганизма обусловлена пристеночными мобильными генетическими элементами, такими как: профаги, плазмиды, острова патогенности, геномные острова, транспозоны и стафилококковые хромосомные кассеты. Для МГЭ характерно наличие генов, кодирующих протеины, участвующие в механизмах резистентности, патогенности и других жизненно важных функциях микроорганизма [117, 125].

Расположение генов многих факторов патогенности в составе МГЭ обеспечивает возможность как вертикального, так и горизонтальных механизмов их передачи [118], обеспечивая штаммы *S. aureus* способностью оперативно приобретать новые факторы агрессии.

Золотистый стафилококк обладает обширным арсеналом факторов патогенности, ведущими из которых являются:

- 1) адгезины (протеин А, сиалопротейн-связывающий протеин, фибронектин-связывающие протеины А и В), участвующие в колонизации тканей макроорганизма;

- 2) инвазины (гиалуронидаза, нейраминидаза, стафилокиназа), обеспечивающие микроорганизму проход через мукозные и соединительно-тканые оболочки и мембраны;
- 3) Мембраноповреждающие токсины:
  - а)  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемолизины, обладающие дерматонекротическими свойствами, а также свойствами лизирующими эритроциты, тромбоциты, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, Т-лимфоциты, пневмоциты и эндотелиоциты;
  - б) двухкомпонентные лейкотоксины и  $\gamma$ -гемолизин, вызывающие лизис эритроцитов, полиморфноядерных лейкоцитов и фагоцитов;
  - в) Фенолрастворимые модулины и  $\delta$ -гемолизин, лизирующие лейкоциты и обладающие дерматонекротическими свойствами, соответственно.
- 4) Эксфолиативные токсины (ETA, ETB и ETD), разрушающие связи между клетками эпидермиса.
- 5) Суперантигены (энтеротоксины SEA-SEG, энтеротоксин-подобные токсины *SEL-I*, *SEL-M*, *SEL-N*, *SEL-O*, *SEL-U*, Токсин синдрома токсического шока TSST-1), способные стимулировать неспецифическую активацию Т-лимфоцитов без предварительной презентации на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК), вызывать лихорадку, менструальный и неменструальный токсический шок [4, 153].

В качестве одного из ведущих факторов инвазии *S. aureus* выступает стафилокиназа (SAK). В исследовании Peetermans M. и соавторов [145] было показано, что при кожных инфекциях SAK–опосредованная протеолитическая активность способствует местному распространению *S. aureus*, усиливая повреждения кожи и ослабляя естественные механизмы элиминации бактериального патогена.

Особого внимания заслуживает группа мембраноповреждающих токсинов. Таргетное действие токсинов, входящих в данную группу направлено на уничтожение эритроцитов, и, преимущественно, клеток миелоидного ряда, что позволяет микроорганизму минимизировать эффективность иммунного ответа

макроорганизма хозяина, и обеспечить беспрепятственную колонизацию. Данную группу формируют три класса цитолитических токсинов:

1. однокомпонентные  $\alpha$ - и  $\beta$ -гемолизин;
2. двухкомпонентные лейкотоксины и  $\gamma$ -гемолизин;
3. фенолрастворимые модулины и  $\delta$ -гемолизин [7].

Наиболее изученным, характерным фактором патогенности *S. aureus* является  $\alpha$ -гемолизин (Hla), который секретируют 95% штаммов. Данный токсин обладает гемолитическими, дермoneкротическими, летальными свойствами [86, 106].

$\beta$ -гемолизин (Hlb) экспрессируется у 10% изолятов *S. aureus*, выделенных от человека, и значительно менее изучен. Hlb разрушает клетки путем окисления сфингомиелина, – липида, входящего в структурный состав клеточной стенки, проявляет выраженную цитотоксичность в отношении кератиноцитов, способствует колонизации и образованию биопленок *S. aureus* [92, 100].

Бикомпонентные лейкотоксины и  $\gamma$ -гемолизин относятся к порообразующим токсинам, образующим трансмембранные каналы, приводящие к миграции ионов  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ , что приводит к гибели клеток [119, 178]. Парные комбинации структурообразующих субъединиц трансмембранных каналов образуют токсины: лейкоцидин Пантона-Валентайна (PVL), LukDE и LukAB, также упоминаемого как LukGH, и  $\gamma$ -гемолизин HlgAB и HlgCB [37].

Установлена эпидемиологическая связь между штаммами, обладающими генами PVL, и наиболее распространёнными внебольничными рецидивирующими стафилококковыми инфекциями кожи, мягких тканей и некротизирующей пневмонией [79]. Наличие генов PVL было обнаружено у MRSA-штаммов, характеризующихся повышенной вирулентностью [55], а также у MSSA-штаммов *S. aureus*, полученных от больных со стафилококковым поражением кожи и мягких тканей [124]. Таким образом, несмотря на весомое патогенетическое значение, PVL обладает неоднозначной эпидемиологической распространённостью как среди MRSA, так и среди MSSA-штаммов.

Выраженными цитолитическими свойствами обладает LukDE. Помимо прямого лизиса иммунокомпетентных клеток, LukDE обладает дерматонекротическими и иммуномодулирующими свойствами, вызывающими угнетение секреции провоспалительных цитокинов [36].

Значительно менее изученным представителем класса лейкоцидинов является лейкоцидин LukAB. Лейкоцидин обладает идентичными цитолитическими свойствами по отношению к фагоцитирующим клеткам, вызывая их некроз через взаимодействие с инфламасомами NLRP3, ASC и опосредованную секрецию IL-1 $\beta$  [122].

Отдельный самостоятельный класс мембраноповреждающих токсинов включает в себя фенол-растворимые модулины (ФРМ). Фенол-растворимые модулины *S. aureus* включают два семейства, различающиеся по длине пептидов: ФРМ $\alpha$ , в состав которых входят  $\delta$ -гемолизин (Hld), ФРМ $\alpha$ 1-4, ФРМ-мес; второе семейство, состоящее из ФРМ $\beta$ 1, ФРМ $\beta$ 2 [148]. Помимо образования трансмембранных каналов, ФРМ могут лизировать клетки путем изменения кривизны, дестабилизации и растворения цитоплазматической мембраны [179]. Наряду с лизированием эритроцитов и лейкоцитов, ФРМ участвуют в образовании биопленок, а также обладают бактерицидным по отношению к *S. pyogenes* и другим микроорганизмам, конкурирующим с *S. aureus* за колонизацию макроорганизма [58, 97].

Обособленным классом токсинов, разрушающих механизмы межклеточных соединений, являются эксфолиативные токсины. Стафилококковые эксфолиативные токсины А, В и D представляют собой изоформы ферментов, способные избирательно расщеплять соединение десмоглеина-1, поддерживающей межклеточную адгезию кератиноцитов. Таким образом эксфолиативные токсины действуют как «молекулярные ножницы», и способствуют дальнейшей колонизации *S. aureus* [132]. Разрыв межклеточных связей ведет к образованию пузырных элементов, характерных для буллезного импетиго и эксфолиативного дерматита Риттера.

Менее изученной является группа факторов, обеспечивающих уклонение микроорганизма от ведущих защитных механизмов иммунной системы. Одним из таких факторов является протеин, ингибирующий хемотаксис (CHIPS). Механизм действия данного протеина базируется на ингибировании C5a и fMLP-опосредованной активации нейтрофилов и моноцитов. В результате этого блокируется их миграция в область колонизации патогена, обеспечивающая микроорганизму преимущество для дальнейшего распространения по тканям хозяина [62].

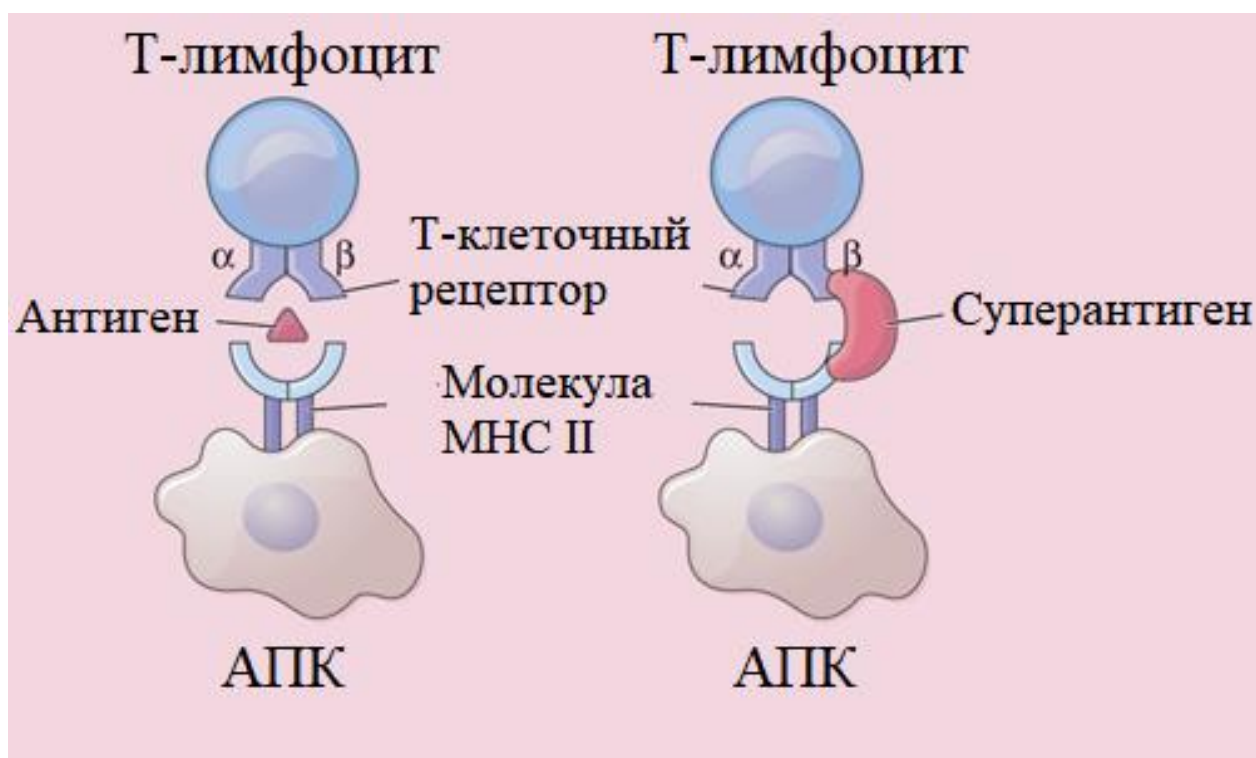
*S. aureus* способен секретировать стафилококковый ингибитор комплемента (SCIN), препятствующий функционированию C3 компонента комплемента. SCIN является ключевым ингибитором C3bBb конвертазы, а также способен подавлять активацию комплемента блокируя образование C3a и C5a- хемотаксических компонентов комплемента [143].

#### 1.2.4 Суперантигены

Среди многочисленных секретируемых золотистым стафилококком факторов патогенности отдельное место занимает семейство токсинов, обладающих свойствами суперантигенов. Стафилококковые суперантигены являются одними из наиболее мощных Т-клеточных митогенов, известных к настоящему времени. На сегодняшний день описано 23 суперантигена: стафилококковые энтеротоксины А-Е (SEA-SEE, SEG-SEJ, SER-SET), стафилококковые энтеротоксинподобные токсины К-Q и U-X (SelK-SelQ, SelU-SelX), а также TSST-1 [166]. В процессе генетического анализа клинических изолятов *S. aureus*, включающего полногеномное секвенирование, было определено, что клинические изоляты могут обладать 5-6 токсинами, обладающими свойствами суперантигенов.

Большая часть генов, кодирующих токсины со свойствами суперантигенов, располагаются на мобильных генетических элементах, таких как бактериофаги, плазмиды, геномные острова [118, 137], однако, недавно описанный ген энтеротоксина SelX расположен в геноме ядра [186].

Механизм действия энтеротоксинов как суперантигенов был открыт и описан Флейшером и Шрезенмайером в 1988 г. [73]. В отличие от традиционных белковых антигенов, суперантигены одновременно активируют большую часть Т-лимфоцитов. Обычные антигены связываются антигенпрезентирующими клетками и подвергаются воздействию протеаз. Образовавшиеся пептиды взаимодействуют с молекулами главного комплекса гистосовместимости и представляются на поверхности АПК в качестве пептидных комплексов. В дальнейшем они распознаются Т-клетками с помощью  $\alpha$  и  $\beta$  цепей Т-клеточных рецепторов. Суперантигены способны обходить этот высокоспецифичный антиген-опосредованный механизм взаимодействия Т-клеток с АПК. Они напрямую связывают  $\nu\beta$  фрагменты ТКР с молекулами главного комплекса гистосовместимости на поверхности АПК [77]. (Рис. 3)



**Рисунок 3. Т-клеточная активация антигеном и суперантигеном**

(Goldsmith, L.A. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2012)

Каждый суперантиген взаимодействует с набором ТКР, определенным  $\nu\beta$ -последовательностями, активируя до 30% Т-лимфоцитов [146]. Тогда как пептиды классических антигенов стимулируют лишь 1 из  $10^5$ - $10^6$  наивных Т-клеток [76]. Простимулированные суперантигенами Т-клетки, в свою очередь способствуют

высвобождению цитокинов АПК, активированными через МНС [146]. После этого наступает состояние глубокой Т-клеточной ареактивности и анергии, в котором клетки не только не способны к пролиферации и секреции IL-2 [150], но даже подвергаются некротизированию [35].

Наиболее тяжелым клиническим проявлением суперантиген-опосредованной инфекции является синдром стафилококкового токсического шока. Впервые синдром был описан в 1978 году у детей и молодых женщин во время менструаций [168], а позднее и у других категорий населения с тяжелой стафилококковой инфекцией, в связи с чем были определены менструальная и неменструальная формы токсического шока. Данный симптомокомплекс обусловлен суперантигеном TSST-1 и других энтеротоксинов. В результате токсинемии и бушующей «цитокиновой бури» в короткие сроки развивается тяжелая полиорганная недостаточность с летальным исходом [77, 88].

### 1.2.5 Суперантигены и атопический дерматит

АД является хроническим, рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, течение которого усугубляется присоединением стафилококковой инфекции и изменением реактивности к внешним аллергенам и вирусным патогенам [109]. Генетически опосредованные нарушения барьерной функции создают благоприятные условия для развития стафилококковой инфекции в коже атопических больных. Обсуждение возможности влияния продуктов микробных агентов на течение АД в научной литературе началось во второй половине прошлого века. Первые данные об ассоциации *S. aureus* с тяжестью клинического течения АД появились из исследований Leyden J.J. [116] в 70-е годы XX века. В процессе исследования Neuber K. и König W. [130] пришли к выводу, что продукты клеточной стенки и токсины *S. aureus* способны модулировать цитокин-зависимый иммунный ответ, поддерживая острые и хронические аллергические реакции. Так, в исследовании Zollner T.M. и соавторов [191] было показано, что штаммы, продуцирующие SEA и SEB, значительно увеличивают тяжесть клинического течения АД. Позднее эти данные были подтверждены в экспериментальных

условиях. Изучив воздействие препаратов, очищенных SEA, SEB и токсина синдрома токсического шока TSST-1 на кератиноциты, выделенные из очагов кожных поражений больных АД и культивированных в условиях *in vitro*, Kim K. H. и соавторы [101] показали, что названные экзотоксины стимулирует выработку эукариотическими клетками провоспалительных цитокинов: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . В ряде работ было показано, что тяжесть течения АД зависит не только от наличия у пациента токсинпродуцирующего золотистого стафилококка, но и от спектра секретируемых токсинов. Кудрявцева А.В. и соавторы [18], изучали *invitro* продукцию SEA, SEB, TSST-1 у штаммов *S. aureus*, выделенных от больных АД, с использованием метода иммуноферментного анализа. Было установлено, что способность штаммов *S. aureus* продуцировать TSST-1 дополнительно к SEA и/или SEB значительно утяжеляет течение заболевания. По данным Schlievert P. и соавторов [154], на коже пациентов с тяжелым клиническим течением АД, резистентного к стероидной терапии, преобладали представители *S. aureus*, с большим набором генов токсинов, обладающих свойствами суперантигенов. Однако, результаты работы Rojo A. и соавторов [151] свидетельствуют о корреляции тяжести клинического течения АД со значением общего уровня IgE, но не демонстрируют связи с показателями специфического IgE к SEA, SEB, SEC, TSST-1. Проведенные в РФ фенотипические исследования выявили у больных АД преобладание SEA, SEB, SEC и TSST-1 [33]. Семейство суперантигенов обладает рядом механизмов опосредованного воздействия на иммунную систему, способствующих усугублению воспалительного процесса у больных АД. У большинства пациентов с АД в коже обнаруживаются IgE против суперантигенов [115], кроме того, наличие IgE четко коррелирует с тяжестью течения заболевания [52]. Было продемонстрировано, что посредством стимуляции продукции IL-12, суперантигены способны индуцировать экспрессию Т-клеточных рецепторов в коже [112]. Взаимодействуя с базофилами и тучными клетками, суперантигены стимулируют их дегрануляцию, приводящую к усилению зуда и отягощению воспалительного процесса [48]. Cornelissen C. и соавторы [60] обнаружили, что

взаимодействие энтеротоксинов с Th2- лимфоцитами способствует усилению секреции IL-31, угнетающего процесс кератинизации и вызывающий сильный зуд.

В экспериментах с нанесением на здоровую кожу стафилококкового очищенного энтеротоксина В, Skov L. и соавторы [158] наблюдали развитие экзематозных изменений здоровой кожи. Исследования Ou L.S. и соавторов [140] показали, что воздействие SEB на Т-регуляторные клетки, приводит к потере иммуносупрессивных свойств, подтверждая суперантигенный механизм активации Т-клеток у больных АД. Установлено, что суперантигены повышают резистентность к кортикостероидной терапии. Это предполагает наличие механизмов, с помощью которых суперантигены усиливают тяжесть течения заболевания [114].

Таким образом, суперантигены способны непосредственно и опосредованно влиять на состояние кожного барьера и адаптивного иммунного ответа, способствуя поддержанию воспалительного процесса и обеспечивая уклонение от защитных механизмов макроорганизма.

На сегодняшний день активно изучается влияние *S. aureus* и его суперантигенов на сопутствующую АД широкораспространенную atopическую бронхиальную астму. У больных бронхиальной астмой установлена колонизация *S. aureus* слизистых оболочек верхних дыхательных путей [93]. При обследовании больных была определена корреляция тяжести течения бронхиальной астмы с уровнем IgE к стафилококковым суперантигенам [42]. Патологический эффект развивается в результате воздействия факторов патогенности микроорганизма на эпителий слизистых, стимуляции Т- и В-клеточных звеньев иммунного ответа, и последующей секрецией группы провоспалительных цитокинов [41].

Таким образом, у больных АД и бронхиальной астмой слизистые оболочки дыхательных путей являются дополнительным резервуаром обитания *S. aureus*, обладающего токсинами со свойствами суперантигенов, способствующим распространению возбудителя и поддержанию хронического воспалительного процесса.

### **1.3 Терапия атопического дерматита**

#### **1.3.1 Традиционные методы терапии атопического дерматита**

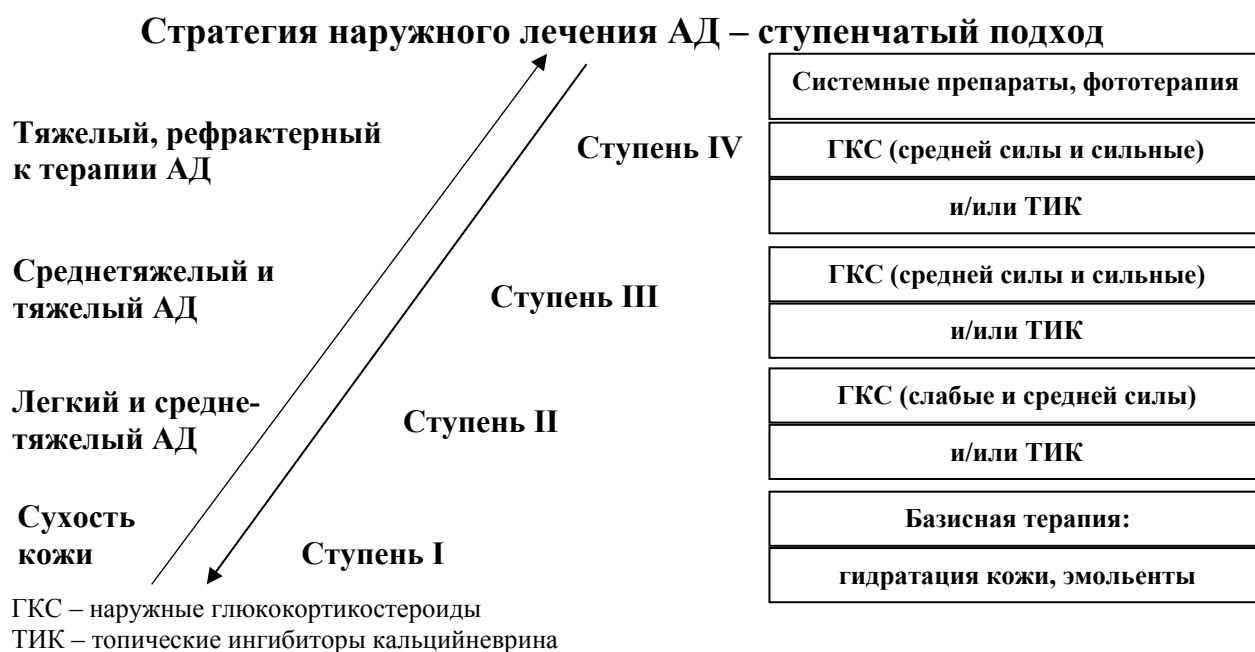
Лечение АД представляет собой сложную задачу, не имеющую однозначного решения в силу обширного списка этиопатогенетических факторов, экспрессия которых уникальна у каждого пациента. Тем не менее, систематизированными ведущими направлениями терапии АД являются: мероприятия по устранению причинно-значимых факторов; системная фармакотерапия; наружная фармакотерапия; физиотерапия и санаторно-курортное лечение [12]. Первоначальные терапевтические мероприятия направлены на элиминацию аллергенов и контроль провоцирующих факторов окружающей среды [26]. В ряде случаев назначается длительная элиминационная диета, сбалансированная по составу нутриентов, с ограничением причинно-значимых продуктов, выявленных с помощью аллергологического обследования. Требуется ограничение поступления аэроаллергенов: обеспечение вентиляции, чистоты и влажности воздуха, сокращение коллекторов пыли, ограничение контактов с домашними животными, с одеждой из шерсти и меха [27]. На ряду с гипоаллергенным режимом пациенты регулярно должны получать базовую увлажняющую терапию, направленную на уход за кожей, восстановление барьерной функции и гидратацию кожных покровов [34].

На сегодняшний день основополагающим является принцип ступенчатой терапии АД, разработанный европейской и американской академиями аллергологии и клинической иммунологии, который включает в себя ряд последовательных этапов, в зависимости от клинической тяжести течения заболевания [34]. (Рис. 4)

Медикаментозная терапия АД во многом определяется характером течения заболевания, клинической формой, степенью тяжести больного, а также наличием и выраженностью сопутствующей патологии. Больным АД необходимо проводить коррекцию сопутствующих нарушений. У большинства пациентов отмечаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. По показаниям применяются

гепатопротекторы, регуляторы моторики, полиферментные препараты, пробиотики для улучшения пищеварения и нормализации кишечного микробиоценоза [74].

Одним из ведущих направлений в лечении АД, является применение средств из группы антигистаминных препаратов. Ключевым отличием антигистаминных средств 1-го поколения является беспрепятственное проникновение сквозь гематоэнцефалический барьер с достижением седативного эффекта, наиболее востребованного у больных с непрерывно-рецидивирующей формой АД. В силу нежелательных и побочных эффектов антигистаминных веществ первого поколения, наиболее предпочтительными являются препараты 2-го поколения, для которых характерно высокое сродство к H-1 рецепторам, отсутствие седативного, кардиотоксического эффектов и М-холинолитического действия [156]. Особое значение отводится коррекции нарушений нервной системы, развивающихся на фоне длительно протекающего зудящего дерматоза. По показаниям дополнительно назначаются седативные, вегетотропные препараты, антидепрессанты, ноотропные препараты, а также нейролептики. Одной из ведущих задач в лечении АД является борьба с инфекционными осложнениями при АД. Системная терапия бактериальной инфекции проводится на основании предварительного определения



**Рисунок 4. Ступенчатая терапия атопического дерматита**  
(Akdis, J. Allergy Clin Immunol, 2006)

видовой принадлежности возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Препаратами выбора являются цефалоспорины 1-го и 2-го поколения и полусинтетические пенициллины. При аллергических реакциях на пенициллины, используют клиндамицин, фузидиевую кислоту [89]. Присоединение вирусной инфекции, вызванное Herpes Simplex, способно спровоцировать рецидив или тяжелое обострение течения АД, и требует системной специфической противовирусной терапии [188]. При тяжелом АД, сопровождающимся хроническим течением с частыми обострениями, распространённостью воспалительного процесса, латентным течением обострений и отсутствием клинического эффекта от проведенной терапии назначается иммуномодулирующая терапия. По данным Oganje A. [138] системная иммуносупрессивная терапия больным АД назначается в 10% случаев. Системная иммуносупрессивная терапия при тяжелом торпидном течении проводится циклоспорином А, азатиоприном, метотрексатом, ронколейкином [85, 171].

Обязательной составляющей комплексного лечения АД является использование наружной терапии. Подбор наружной терапии определяется возрастом больного, характером воспалительного процесса, его распространённостью, клинической формой заболевания и переносимостью препарата. Наружная терапия при АД применяется с целью увлажнения кожи и восстановления кожного барьера, купирования патологических процессов и субъективных ощущений, разрешения вторичной инфекции и элиминации деструктивных метаболитов. На ряду с традиционными наружными средствами современные рекомендации включают использование группы топических глюкокортикостероидов и их комбинированных форм с антибактериальными и противогрибковыми препаратами, топических ингибиторов кальциневрина, антисептиков, дерматопротекторов, активированного пиритион цинка, препаратов на основе нафталина, дегтя, ихтиола [2].

Помимо медикаментозной терапии в лечении АД применяются неинвазивные немедикаментозные физиотерапевтические методы. Как в стационарный, так и в амбулаторный период больным АД показан курс

бальнеологических процедур, который в комбинации с базовым применением дерматопротективных препаратов, способен значительно пролонгировать период ремиссий, а в состоянии обострения купировать воспалительный процесс и повысить эффективность наружной терапии [13, 15].

В лечении АД широко применяется низко интенсивное лазерное излучение (НИЛИ). Наиболее эффективными методиками облучения при АД являются: чрескожное лазерное облучение крови, миллиметроволновая терапия и лазеропунктура по биологически активным точкам [22].

### **1.3.2. Современные подходы к оптимизации методов лечения стафилококковой инфекции при atopическом дерматите.**

Санация патогенных микроорганизмов была и остается актуальной проблемой в лечении АД. Её достижение осуществляется с помощью этиотропной системной и / или топической терапии. Системная терапия проводится антибактериальными, иммуномодулирующими (стафилококковый анатоксин). Системная терапия показана при тяжелом длительном хроническом распространенном течении процесса, сопровождающегося проявлениями общей интоксикации, лихорадки, регионарными осложнениями и т.д. Назначение системной антибиотикотерапии требует предварительного определения антибиотикорезистентности. В топической терапии наиболее широко используются антисептики, антибактериальные средства, противовоспалительные препараты, растительные вещества (хлорфиллипт), протеолитические ферменты, препараты серебра, йода, серы и т.д. [30].

По мнению Lyons J.J. и других авторов [9, 120] на сегодняшний день ведущим терапевтическим подходом в лечении вторичного инфицирования при АД является этиотропная топическая терапия монокомпонентными или комбинированными антибактериальными препаратами, проводимая на основании предварительного определения чувствительности. Наружное использование антибактериальной терапии, особенно в комбинации с глюкокортикостероидами, демонстрирует высокую клиническую эффективность, однако, сопряжено с рядом недостатков.

Наиболее значимым недостатком такой терапии является неуклонно растущая резистентность, вырабатываемая *S. aureus* к группе антибактериальных препаратов, вынуждающая устанавливать строгое курсовое применение средств данной группы. Темпы роста устойчивости *S. aureus* зачастую не уступают в скорости разработкам новых препаратов для борьбы с ним. Проведенные исследования демонстрируют высокие значения устойчивости *S. aureus* к бацитрацину (100%), неомицину (42,6%) [45], эритромицину (21%), клиндамицину (21%), триметоприм/сульфометаксазолу (23%), левофлоксацину (23%) [131].

Согласно действующим европейским рекомендациям по лечению кожных инфекций от 2014 года, топическими препаратами выбора являются мупироцин и фузидовая кислота, к которым отмечается наиболее высокая чувствительность *S. aureus* [174]. Эффективность данных препаратов была подтверждена в отечественных исследованиях Кострыкиной Л.Н. [11] и Текучевой Л.В. [31]. Широкое применение данных препаратов в дальнейшем может быть сопряжено с развитием у *S. aureus* устойчивости к ним. Данное явление можно наблюдать на примере фузидовой кислоты: из 4957 изолятов *S. aureus*, собранных в стационарах Австралии, Канады и США, где данный препарат не имеет широкого распространения, только 87 (1,7%) изолятов проявляли устойчивость к фузидовой кислоте [56], тогда как в Новой Зеландии, где данный препарат широко распространен и отпускается без рецепта, резистентность к фузидовой кислоте увеличивается с 1993 года и к 2014 году достигла 29% [185]. Помимо развития резистентности у *S. aureus*, продолжительность использования комбинированных наружных средств ограничивается группой побочных эффектов, вызванных длительным применением глюкокортикостероидного компонента (атрофия, гипопигментация, гипертрихоз, телеангиоэктазии и др.). Применение топических антибактериальных препаратов или их комбинаций, не всегда позволяет добиться ожидаемого результата, в большинстве случаев отмечается лишь временная элиминация *S. aureus* с пораженной кожи, не исключающая реинфицирование после окончания наружной антибиотикотерапии [48].

Одним из перспективных способов преодоления проблемы нарастающей антибиотикорезистентности может стать применение серебра – самого сильного природного антибиотика [108]. История терапевтического использования серебра исчисляется тысячелетиями. В лечебных целях серебро успешно применялось в Древнем Египте, Индии и Китае. Серебро использовалось для обеззараживания ран и воды. Серебряная посуда позволяла длительно сохранять качество продуктов питания. Помимо медицинской отрасли, в которой серебро включают в состав средств для лечения ожоговых ран, наружной терапии, хирургических, ортопедических конструкций, серебро активно применяется в косметологии, космической индустрии, клининговой отрасли и экологической промышленности [29]. Тем не менее, длительное употребление серебросодержащих препаратов может способствовать развитию побочных эффектов, таких как: аргирия, аргироз, диабет, гипертензия, гипертрофия простаты, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8]. В настоящее время наиболее распространенными формами серебра являются соли (нитрат серебра, сульфадиазин серебра, ацетат серебра), коллоидные растворы, микросеребро и наносеребро. Соли серебра активно применяются в наружной и ожоговой терапии, благодаря выраженным противомикробным эффектам, но они имеют определенные недостатки. Нитрат серебра неустойчив, быстро инактивируется и опасен развитием метгемоглобинемии из-за восстановления бактериями нитрата до нитрита [133]. Комбинированные формы серебра и сульфаниламидов способны приводить к развитию аллергических реакций и лейкопении при длительном применении. Исследования коллоидных форм серебра в различных концентрациях продемонстрировало отсутствие его активности в отношении бактериальных патогенов [175]. На сегодняшний день наиболее востребованной формой серебра является – наносеребро. Выраженные бактерицидные свойства вещества и технологический прогресс позволяют использовать данную форму, представленную частицами размером  $10^{-9}$  м в любой отрасли. Однако, на основании результатов ряда исследований, посвященных изучению свойств наносеребра, была установлена кумулятивная токсичность данной формы металла. Так, в

исследовании Paddle-Ledinek J.E. [141] и соавторов было показано, что при лечении ран повязками, в состав которых входят нанокристаллы серебра, наблюдается цитотоксический эффект в отношении кератиноцитов и фибробластов. Arora S. и соавторы [40] обнаружили миграцию наночастиц с повреждением ДНК и развитием апоптоза гепатоцитов. Установлено токсичное воздействие наносеребра на легкие, печень, головной мозг, репродуктивную систему [147].

Наиболее эффективной и безопасной для наружного применения формой серебра является микросеребро. В состав наружной формы (лосьон и крем) входит высокоочищенный металлический серебряный порошок, состоящий из микрочастиц серебра диаметром 6-10 микрон, не проникающих в кожу и формирующих сеть на ее поверхности [61]. При взаимодействии с кислородом и продуктами экскреции кожи происходит окисление микросеребра с выделением свободных ионов серебра, обладающих антибактериальными свойствами. Свободные ионы серебра связываются с белками бактерий, инактивируют и разрушают их трехмерную структуру, вызывая гибель микроорганизма [72]. Применение наружных форм микросеребра при нейродермите и легком течении атопической экземы у взрослых и детей, описанное в исследовании Ekanayake-Mudiyanselage S. и соавторов [70], вызывало выраженный терапевтический эффект, способствовало восстановлению барьерной функции, купированию остроты воспалительного процесса, уменьшению ксероза кожи и улучшению качества жизни участников. В отечественной литературе материалов о применении микросеребра в лечении АД не обнаружено.

По результатам последних исследований, колонизация слизистых дыхательных путей суперантиген-кодирующими штаммами *S. aureus* играет значительную роль в развитии и течении таких респираторных заболеваний как аллергический ринит, бронхиальная астма, назальные полипы [93]. Элиминация *S. aureus* позволит не только санировать полость носа как очаг хронической инфекции, но и как резервуар потенциального реинфицирования санированной кожи.

Ведущие подходы к санации патогенных микроорганизмов со слизистой оболочки носа также базируются на применении антибактериальных и антисептических препаратов. Одним из наиболее распространенных в мировой практике антибактериальных средств является назальная форма мупироцина, к которой наблюдается значительное снижение чувствительности на протяжении последних лет, что подтверждают результаты исследований Watanabe Н. и соавторов [181]. Применение антисептических препаратов на базе коллоидных растворов серебра в ряде исследований продемонстрировало отсутствие антимикробной эффективности [175]. В свою очередь, высокоэффективные антисептики такие как повидон-йод [38] и другие препараты на основе спиртовых растворов [160], могут иметь низкую комплаентность при использовании у детей из-за красящих свойств и неприятных субъективных ощущений. В качестве альтернативного метода санации может быть использована топическая форма иммуномодулирующих средств, стимулирующих местные механизмы иммунного ответа и усиливающих неспецифическую резистентность организма, доказавших свою эффективность при системном применении в комплексной терапии АД [16].

В заключении необходимо отметить, что приведенные в обзоре литературы сведения подтверждают роль *S. aureus* как одного из ведущих патогенетических факторов АД. Влияние *S. aureus* на воспалительный процесс обусловлено широким спектром факторов патогенности микроорганизма, встраивающихся в круговорот генетических нарушений и осуществляющих не только местное повреждение тканей, но системное воздействие на механизмы клеточного и гуморального иммунитета. Изучение представителей семейства энтеротоксинов, обладающих суперантигенными свойствами, позволит расширить знания о механизмах воздействия *S. aureus* на макроорганизм человека, и в целом, о роли данного микроорганизма в патогенезе АД. До настоящего времени в Российской Федерации исследование спектра стафилококковых суперантигенов у больных АД ограничивалось лишь фенотипическими методами. Расширение методов исследования позволит улучшить научное представление о молекулярно-генетических особенностях возбудителя.

В свою очередь, оптимизация методов лечения АД, осложненного стафилококковой инфекцией, без использования антибактериальных препаратов позволит не только решить актуальную проблему, связанную с развитием антибиотикорезистентности, но и увеличить продолжительность ремиссий у atopических больных. Комплексное санирование ведущих экотопов колонизации/инфицирования *S. aureus*, позволит облегчить тяжесть течения заболевания, снизить бактериальную нагрузку, а также вероятность повторного аутореинфицирования больных АД.

## ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

### 2.1 Общая характеристика пациентов

В исследование было включено 60 больных АД в возрасте от 2 до 17 лет ( $8,97 \pm 4,71$ ) из них 29 мальчиков и 31 девочка, а также 30 детей с неотягощенным дерматологическим анамнезом в возрасте от 2 до 17 лет ( $8,27 \pm 4,2$ ), из которых 15 мальчиков и 15 девочек. Исследование проводилось с 2015 по 2018 год. Все дети с АД являлись пациентами отделения дерматовенерологии (заведующий отделением – д.м.н., профессор Н.Г. Короткий) ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (главный врач – К.В. Константинов). Все дети, не имеющие АД, являлись амбулаторными пациентами поликлинического отделения.

Критериями включения в исследование для детей с АД являлись:

- Возраст от 2 до 17 лет;
- Подтвержденный диагноз «атопический дерматит» средней (SCORAD более 20) и тяжелой (SCORAD более 40) степени тяжести, осложненный стафилококковой инфекцией;
- Отсутствие острых заболеваний ЛОР-органов за две недели до включения в исследование;
- Подписанное родителями или опекунами добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критериями включения в исследование детей с неотягощенным дерматологическим анамнезом являлись:

- Возраст от 2 до 17 лет;
- Отсутствие острых и хронических дерматологических заболеваний в анамнезе;
- Отсутствие острых и хронических заболеваний ЛОР-органов за две недели до включения в исследование;
- Подписанное родителями или опекунами добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Продолжительность течения АД составляла от 1 года до 16,5 лет. У всех пациентов наблюдалось обострение кожного процесса средней и тяжелой степени.

## **2.2 Методы физикального обследования**

В начале исследования у всех пациентов собирался анамнез жизни и настоящего заболевания, включающий аллергологический анамнез: наследственные, бытовые, алиментарные, ингаляционные, контактные, сезонно-климатические и прочие факторы среды. В анамнезе заболевания были учтены сопутствующие заболевания, осложнения, обострения, их причины, частота и периодичность. Были зафиксированы методы предыдущего лечения, периоды ремиссий, их частота и продолжительность.

В начале обследования проводился дерматологический осмотр всех участников исследования с оценкой у них степени тяжести АД. Тяжесть состояния оценивалась по международному стандартизированному индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Индекс SCORAD является полуколичественной шкалой, разработанной для объективной оценки тяжести состояния пациента [159]. Она включает в себя балльную оценку площади поражения кожи, выраженности зуда и интенсивности 6 ведущих клинических симптомов АД: эритемы, отека/папулезных элементов, мокнутие/корки, эскориации, лихенификации/шелушение. (Рис. 5)

Для оценки площади поражения используется правило «девятки», согласно которому за единицу измерения принимается площадь поверхности ладони больного, сопоставимая с 1% площади поверхности. Цифрами обозначается значение площади кожи для пациентов старше 2 лет и до 2 лет (в скобках), соответственно. Оценка субъективных ощущений (у детей до 7 лет проводится с помощью родителей) представляет собой совокупное цифровое обозначение выраженности зуда в дневное и ночное время за предыдущие 3 дня. Оценка интенсивности клинических симптомов проводится с помощью четырехуровневой

шкалы: 0 – отсутствие; 1 – слабая; 2 – умеренная; 3 – сильная. Вычисление значения индекса SCORAD производится по формуле:

## SCORAD European task force on atopic dermatitis

**Фамилия**

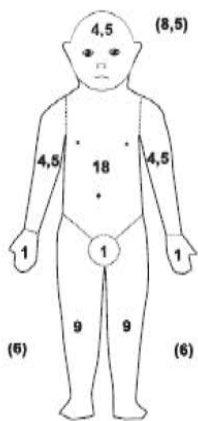
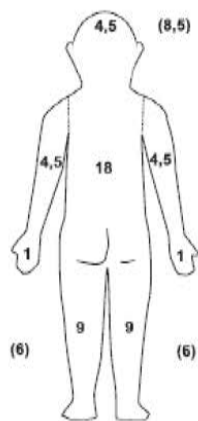
**Имя**

**Лечебное учреждение:**

**Дата рождения**

**Дата обследования**

**ФИО врача:**

**A: Распространенность**      укажите площадь поражения

**B: Интенсивность**

| Критерий                   | Выраженность | Способ расчета                                                                                |
|----------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Эритема                    |              | Выраженность признака<br>0 — отсутствует<br>1 — слабая<br>2 — умеренная<br>3 — сильная        |
| Отек / папулезные элементы |              |                                                                                               |
| Корки / мокнутие           |              |                                                                                               |
| Экскориации                |              |                                                                                               |
| Лихенификация              |              |                                                                                               |
| Сухость кожи *             |              | * Сухость кожи оценивается вне очагов островоспалительных изменений и участков лихенификации. |

**C: Субъективные симптомы**

зуд + нарушение сна

**C: Субъективная оценка симптомов**

**A/5+7B/2**

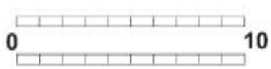
**SCORAD**

**A/5+7B/2**

**Визуальная аналоговая шкала (средний показатель за последние 3 дня и/или ночи)**

**Зуд (от 0 до 10)**

**Нарушение сна (от 0 до 10)**



**Рисунок 5. Оценка тяжести клинического течения по индексу Scoraд.**  
(Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Москва. – 2015.)

$SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$ , где:

A — площадь распространения кожных поражений;

B — суммарное значение показателей интенсивности клинических симптомов;

C — суммарное значение показателей субъективных нарушений.

Значение SCORAD может находиться в интервале от 0 (отсутствует заболевание) до 103 (максимально степень тяжести течения).

## **2.3 Методы лабораторных исследований.**

### **2.3.1 Общеклинические лабораторные исследования**

Всем участникам исследования с АД до начала лечения проводился общий анализ периферической крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, эозинофилов и лейкоцитарных показателей. Исследование осуществлялось с использованием автоматического гематологического анализатора Sysmex XS-1000i (Япония) методом флуоресцентной проточной цитометрии в цитологической клинической лаборатории (заведующая лабораторией – Л.В. Байдун) РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Исследование общих показателей мочи и биохимических показателей крови, включающих: общий белок, мочевины, креатинин, триглицериды, билирубин (общий, прямой, непрямой), АлАТ, АсАТ, глюкозу, щелочную фосфатазу, проводилось с помощью автоматических анализаторов, в соответствии с рекомендациями производителя, в клинко-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – Е.Г. Лукьянова) РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Определение общего IgE, осуществлялось методом иммунонефелометрии с помощью автоматического анализатора специфических белков IMMAGE 800 (Beckman Coulter, США) в лаборатории клинической иммунологии (заведующая лабораторией – Л.А. Грачева) РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Для определения пределов нормальных значений применялись референтные величины, указанные производителями наборов диагностических реактивов.

### 2.3.2 Бактериологическое исследование

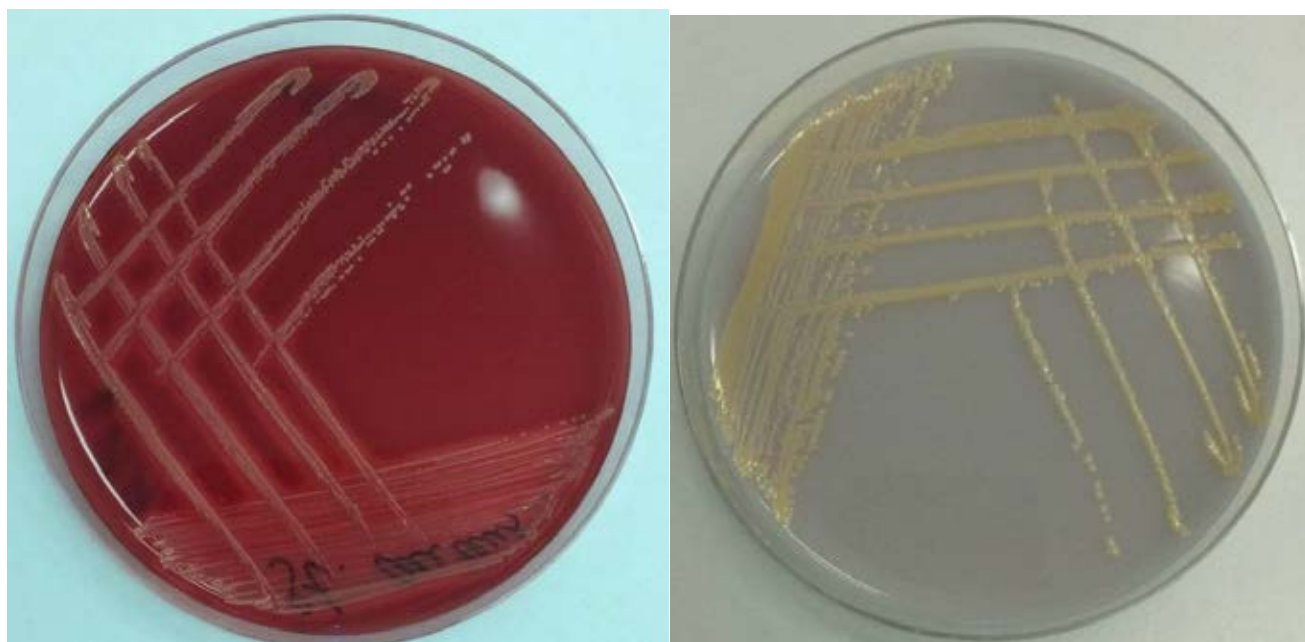
У всех участников исследования с АД в первые 48 часов после поступления в стационар, после физикального осмотра и оценки тяжести состояния, проводился забор биоматериала из передних отделов носовых ходов и с поверхности пораженной кожи. Участникам, не имеющим заболеваний кожи и ЛОР-органов, забор биоматериала осуществлялся в поликлиническом отделении, во время планового посещения. Взятие, транспортировка и бактериологическое исследование полученного материала проводилось в соответствии с приказом № 535 Минздрава СССР от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинικο-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» и методических указаний 4.2.2039-05 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».

Сбор биоматериала с пораженной кожи выполнялся вращательными движениями от центра к периферии с помощью сухого стерильного вязкого тупфера «*Transwab*» (Medical Wire, England). После взятия материала тампон помещался в стерильную пластиковую пробирку с транспортной средой Эймса, которая обеспечивает сохранение жизнеспособности аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, присутствующих в биоматериале, на этапе транспортировки образца до лаборатории клинической бактериологии.

При взятии мазка со слизистых передних отделов носовых ходов стерильный вязкий тампон вводился в носовой ход до упора на уровне носовой раковины. Сбор биоматериала проводился вращательными движениями, в каждом носовом ходу. Затем, тампон с биоматериалом помещался в стерильную пластиковую пробирку «*Transwab*» с транспортной средой Эймса (Medical Wire, England). Оба образца в течение часа доставлялись в лабораторию клинической бактериологии (заведующая лабораторией – к.м.н., ассистент Федорова Н.И.) РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Посев биоматериала проводился на твердые питательные среды: кровяной агар (BD, США), шоколадный агар (BD, США),

МакКонки агар (BD, США), манит-Солевой агар (BD, США), хромогенный агар «*Uriselect*» (Bio-Rad, Франция), Сабуро агар с хлорамфениколом (bioMerieux, Франция).

Посев выполнялся методом «тампон-петля»: тампоном проводилась «дорожка» по диаметру чашки Петри, затем другой стороной тампона засеивалась еще одна «дорожка», параллельная первой. После этого материал рассеивался по чашке при помощи петли штрихами, перпендикулярными «дорожкам». Чашки инкубировались при температуре 35°C в течение 5 суток. Инкубация чашек с кровяным и шоколадным агаром осуществлялась при той же температуре в атмосфере 5-10% CO<sub>2</sub>. Ответ об отсутствии роста выдавался на 5 сутки. Получение чистой культуры проводили методом посева по Гольду или методом истощающего штриха. (Рис. 6)



**Рисунок 6. Посев культуры *S. aureus* на питательные среды.**

Количественная оценка результатов, в соответствии с Приказом №535 от 22.04.1985 МЗ СССР, проводилась по критериям интенсивности роста на плотной питательной среде: скудный (0-10 колоний), умеренный (10-100 колоний), обильный (>100 колоний). Видовая идентификация микроорганизмов осуществлялась методом масс-спектрометрии на анализаторе «*Vitek MS*» (bioMerieux, Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на автоматическом микробиологическом анализаторе

«Phoenix» (BD, США) методом серийных разведений с определением минимальной ингибирующей концентрации антибиотика. Определение чувствительности и резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам проводилось в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Европейского Комитета Тестирования Антимикробной Чувствительности (EUCAST) от 01.01.2018 ([http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).

Контроль качества осуществлялся с применением контрольных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

### 2.3.3 Молекулярно-генетические исследования

Было проведено исследование 180 клинических изолятов *S. aureus*, выделенных от 60 пациентов с АД отделения дерматовенерологии и 30 посетителей поликлинического отделения «Российской Детской Клинической Больницы», не имеющих заболеваний кожи и ЛОР-органов. Выделение ДНК проводили из 1,5 мл ночной культуры *S. aureus*, выращенной в Brain-Heart бульоне, которую осаждали центрифугированием, после чего отмывали в 500 мкл ТЕ буфера (pH 8,0). После осаждения микробных клеток буфер сливали, оставляли в пробирке 50 мкл и добавляли 100 мкл 6 М раствора гуанидина тиоционата. Затем проводилась 20 минутная инкубация пробирок в ультратермостате при 65°C. Во время инкубации пробирки регулярно встряхивались на Вортексе с интервалом в 3 минуты. После инкубации добавляли 20 мкл сорбента (SiO<sub>2</sub>) и продолжали инкубировать на ультратермостате в течение 10 минут, регулярно встряхивая пробирки на Вортексе. Очистка полученной ДНК проводилась двукратно с использованием 70°C этилового спирта. Остатки этанола удалялись с помощью центрифугирования. Полученный раствор ДНК хранили в замороженном состоянии при температуре -20°C [6]. Наличие расположенных на бактериофагах генов, детерминирующих синтез SEA и энтеротоксин-подобного SEP, а также присутствующих в составе островов патогенности различных типов генов, кодирующих синтез энтеротоксинов: SEB, SEC, SEG и токсина синдрома токсического шока (TSST-1)

определяли методом ПЦР с использованием праймеров [90]. Наличие генов *sed* и *see* тестировали согласно методике [69]. Наличие генов лейкоцидина LukDE и генов комплекса иммунного уклонения (CHIPS, SCIN, SAK) определялось согласно методике [5]. ПЦР-амплификацию осуществляли в объеме 25 мкл с использованием 0,4 мкл Таг-полимеразы (Силекс-М, Россия). Реакционная смесь состояла из реакционного буфера (2,5 мкл, pH=8,6), MgCl<sub>2</sub> (2,5 мМ), а также 2,5 мМоль дезоксинуклеотидтрифосфата (Силекс-М, Россия). Праймеры были синтезированы фирмой «Евроген» (Россия). (Табл. 2)

Таблица 2.

**Праймеры, использованные в молекулярно-генетических исследованиях**

| Ген        | Праймер           | Нуклеотидная последовательность<br>(5'- 3')                                        | Размер<br>фрагмента |
|------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <i>sea</i> | Nsea-F<br>Nsea-R  | gaa aaa agt ctg aat tgc agg gaa ca<br>caa ata aat cgt aat taa ccg aag gtt c        | 560                 |
| <i>seb</i> | Nseb-F<br>Nseb-R  | att cta tta agg aca cta agt tag gga<br>atc ccg ttt cat aag gcg aac                 | 404                 |
| <i>sec</i> | Nsec-F<br>Nsec-2R | ctt gta tgt atg gag gaa taa caa aac atg<br>cat atc ata cca aaa ag tatt gcc gt      | 275                 |
| <i>sed</i> | Nsed-F<br>Nsed-R  | gaa tta agt agt acc gcg cta aat aat atg<br>gct gta ttt ctc cga gag t               | 492                 |
| <i>see</i> | Nsee-F<br>Nsee-R  | caa aga aat gct tta agc aat ctt agg c<br>cac ctt acc gcc aaa gct g                 | 482                 |
| <i>seg</i> | Gseg-F<br>Gseg-R  | tct cca cct gtt gaa gg<br>aag tga ttg tct att gtc g                                | 323                 |
| <i>sep</i> | Gsep-F<br>Gsep-R  | gaa ttg cag gga act gct<br>ggc ggt gtc ttt tga ac                                  | 182                 |
| <i>tst</i> | Ntst-F<br>Ntst-R  | ttc act att tgt aaa agt gtc aga ccc act<br>tac taa tga att ttt tta tcg taa gcc ctt | 180                 |

|              |                      |                                                                          |     |
|--------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>chp</i>   | Nchp-F<br>Nchp-R     | aac cgt ttc cta caa atg aag<br>tta cat aag atg att tag act               | 318 |
| <i>scn</i>   | Nscn-F<br>Nscn-R     | tgt tta aac ttc cag tag cta<br>aat cta tac ttg cgg gaa ctt tag c         | 192 |
| <i>sak</i>   | Nsak-F<br>Nsak-R     | acc ttt gta att taa agt tga atc cag<br>cta tta aac ctg gga cta cac tta c | 250 |
| <i>lukDE</i> | NlukDE-F<br>NlukDE-R | gcc ata aga ata acct aa tgt<br>taa tcc atc gtt tat cac tac               | 662 |

В зависимости от пары праймеров, их концентрация подбиралась эмпирическим путем и составляла от 15 до 50 пкм. Амплификация выполнялась на термоциклире «Терцик» (ДНК-технология, Россия). В процессе амплификации проводилась предварительная 2-х минутная денатурация при 94°, с последующими 30 циклами амплификации, включающих 30 секундную денатурацию при 94°C, 1 минуту отжига при 50°C и 2 минуты удлинения при 72°C. Визуализацию продуктов амплификации осуществляли с помощью гель-электрофореза в трис-ацетатном буфере с использованием 2,75% агарозы (Promega, США) и этидиум бромид. Размер ампликонов определяли, используя ДНК-руллер фирмы «Fermentas». В качестве положительных контролей использовали ДНК из референтных штаммов *S. aureus* NCTC 8511 (*sea*, *seb*), NCTC 9315 (*tst*), NCTC 8331 (*sec*, *tst*), FRI1151m (*sed*), FRI913 (*see*), N315 (*sep*).

Результаты молекулярно-генетического исследования изолятов на предмет обнаружения генов кластера иммунного уклонения были сгруппированы в 7 типов, описанных в исследовании Van Wamel W.J.B. и соавторов [176].

#### **2.4 Комбинированная коррекция стафилококковой инфекции.**

На основании проведенного бактериологического обследования, участники исследования с АД методом случайных чисел (четные – группа сраавнения, нечетные – основная группа) были разделены на две группы, численностью 30 (N=30) детей в каждой. В третью группу (N=30) были включены амбулаторные

посетители поликлинического отделения с неотягощенным дерматологическим анамнезом.

Участники обеих групп исследования получали системную терапию АД. Лечение было направлено на устранение и предупреждение взаимодействия с провоцирующими/триггерными факторами, способствующими обострению воспалительного процесса. В условиях дерматологического отделения на больных, по-возможности, было минимизировано воздействие алиментарных, ингаляционных, контактных и бытовых триггерных факторов среды. Все пациенты получали гипоаллергенную диету, направленную на уменьшение антигенной нагрузки на организм. Обязательным компонентом системной терапии были антигистаминные препараты. Группой выбора являлись антигистаминные препараты 2-го поколения: лоратадин (klaritin), цетиризин (зиртек), дезлоратадин (эриус). При выраженном кожном зуде применялись препараты 1-го поколения: клемастин (тавегил), хлоропирамин (супрастин), обладающие выраженным седативным эффектом. Антигистаминные препараты использовались, в соответствии с суточной и возрастной дозировкой.

Пациенты получали препараты кальция в возрастной дозировке в качестве десенсибилизирующего средства. Пациенты с тяжелым клиническим течением АД, получали системную иммуносупрессивную терапию циклоспорином А. Циклоспорин А применялся в начальной дозировке 2,5-3,5 мг/кг/сутки и максимальной дозировке 5 мг/кг/сутки с последующим снижением дозы на 0,5-1 мг/кг/сутки каждые 2 недели по достижении терапевтического эффекта. Применение циклоспорино А сопровождалось регулярным контролем показателей артериального давления и клиренса креатинина.

Наружная терапия участников, вошедших в группу сравнения, включала в себя набор средств антибактериального, противовоспалительного, антисептического и увлажняющего механизма действия. В качестве антибактериальной, противовоспалительной терапии на пораженные участки кожи 2 раза в день, утром и вечером наносилась мазь, содержащая бетаметазон (0,05%) и гентамицин (0,1%). Антисептическая обработка пораженных участков кожи

проводилась с помощью туширования растворами анилиновых красителей: 1% водный раствор метиленового синего, спиртовой раствор фукурцина. Увлажнение кожных покровов осуществлялось с помощью крема Унны.

Пациенты, вошедшие в основную группу исследования в качестве топической терапии, получали монотерапию препаратами микросеребра. В зависимости от клинико-морфологической формы применялся лосьон с 0,2% и крем с 0,3% концентрацией микросеребра, соответственно. Топические препараты микросеребра наносились на кожу 2 раза в день, а также после получения водных процедур. Кроме наружной терапии препаратами микросеребра, с целью санации *S. aureus* со слизистой оболочки передних отделов носа был применен  $\alpha$ -глутамил триптофан, топический иммуномодулятор, используемый в комплексной терапии острых и хронических инфекций дыхательных путей. Он применялся интраназально в форме дозированного спрея (25 мкг/доза). Дети от 1 года до 6 лет получали 1 дозу в день в один носовой ход; в возрасте от 7 до 14 лет – по 1 дозе в каждый носовой ход один раз в день; исследуемые в возрасте старше 14 лет – по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день. Продолжительность лечебного курса составляла 10 дней.

После 14-и дневного курса наружной терапии у пациентов обеих групп исследования было проведено контрольное бактериологическое исследование очагов кожных поражений. Контрольное обследование слизистой оболочки передних носовых ходов осуществлялось после окончания 10 дневного курса интраназальной терапии  $\alpha$ -глутамил триптофаном.

## **2.5 Методы статистической обработки данных**

Полученные результаты статистически обрабатывались с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 версии Windows 10, а также STATISTICA 10 for Windows. Анализ количественных признаков проводился с использованием параметрических (t-критерия Стьюдента для несвязанных групп) и непараметрических методов (критерий Манна-Уитни), в зависимости от полученной формы распределения. При определении нормального распределения

признака предпочтение отдавалось параметрическому методу, которым являлся t-критерий Стьюдента для несвязанных групп. Непараметрический метод с определением критерия Манна-Уитни для несвязанных групп применялся при отсутствии нормального распределения. Проводилось вычисление среднего арифметического (M), среднего квадратичного отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), доверительного интервала (CI, 95%). Данные считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

Сравнение относительных показателей проводилось с помощью точного критерия Фишера. Анализ связи признаков проводился с помощью вычисления непараметрического критерия корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Для качественной оценки количественного значения линейного коэффициента корреляции использовалась шкала Чеддока.

#### **2.4.1 Характеристика препарата микросеребра.**

Наружные формы препарата микросеребра являются лечебным косметическим средством, обладающим дерматопротективным, антисептическим и увлажняющим эффектом. Действующим веществом в составе препарата является высокоочищенный металлический серебряный порошок 0,2% и 0,3% (в зависимости от формы: лосьон и крем, соответственно), состоящий из микрочастиц серебра диаметром 6-10 микрометров, не проникающих в кожу и формирующих сеть на ее поверхности [61].

Входящие в состав препарата масло Жожоба, масло Энотеры, масло Эхиума, масло семян подсолнечника, кардиоспермума (*Cardiospermum halicacabum*) экстракт, глицерин, гидрированные коко-глицериды, цетилпальмитат, токоферола ацетат, гума ксантан оказывают противовоспалительное, увлажняющее и регенераторное действие на кожу. Наружные формы микросеребра не имеют возрастных ограничений, а также ограничений по сроку использования, могут применяться у детей грудного возраста. Препарат наносится 2-3 раза в день на сухие, инфицированные и непораженные участки кожи, втирается легкими

движениями. При использовании препарата побочных эффектов его применения установлено не было.

#### **2.4.2 Характеристика препарата $\alpha$ -глутамил-триптофан.**

$\alpha$ -глутамил триптофан является синтетическим иммуномодулятором, стимулирующим клеточные факторы иммунного ответа.  $\alpha$ -глутамил триптофан способствует нормализации соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров, стимулирует фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Помимо этого,  $\alpha$ -глутамил триптофан усиливает неспецифическую резистентность организма, а также обладает антимиediatorными свойствами. Препарат применяется для профилактики и комплексной терапии острых и хронических инфекционных заболеваний дыхательных путей. Он используется в форме внутримышечного раствора и интраназального спрея. Рекомендуемые дозы для внутримышечного (суточная доза вводится за один прием) применения: детям до 1 года – по 10 мкг, 1-3 лет – по 10-20 мкг, 4-6 лет – по 20-30 мкг, 7-14 лет – по 50 мкг. Продолжительность курса лечения составляет 3-10 дней и зависит от выраженности нарушений иммунитета. При необходимости повторный курс проводят через 1-6 месяцев. С профилактической целью применяют интраназально ежедневно: детям – по 10-50 мкг в течение 3-5 дней. Спрей дозированный (25 мкг/доза): детям от 1 года до 6 лет – 1 дозу в один носовой ход, 7-14 лет – по 1 дозе в каждый носовой ход 1 раз в день, детям от 14 лет и взрослым – по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день. Продолжительность применения – 10 дней с лечебной целью, 3-5 дней с целью профилактики.

### ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований.

#### 3.1 Клиническая характеристика больных атопическим дерматитом.

В исследовании принимало участие 60 детей с АД, из них 29 (48,3%) мальчиков и 31 (51,7%) девочка, в возрастном интервале от 2 до 17 лет (средний возраст  $8,97 \pm 4,71$  лет), а также 30 детей, не имеющих заболеваний дерматологического и оториноларингологического профиля, из них 15 (50%) мальчиков и 15 (50%) девочек в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст  $8,27 \pm 4,2$  лет). (Табл. 3)

**Таблица 3.**

#### Возрастное и гендерное распределение больных АД.

| Возрастной интервал | Мальчики | Девочки | Количество участников |      |
|---------------------|----------|---------|-----------------------|------|
|                     |          |         | Количество (N)        | %    |
| 2-4 года            | 5        | 4       | 9                     | 15   |
| 5-6 лет             | 6        | 7       | 13                    | 21,6 |
| 7-8 лет             | 5        | 5       | 10                    | 16,6 |
| 9-10 лет            | 3        | 3       | 6                     | 10   |
| 11-12 лет           | 1        | 6       | 7                     | 11,6 |
| 13-14 лет           | 4        | 1       | 5                     | 8,3  |
| 15-17 лет           | 5        | 5       | 10                    | 16,6 |
| Итого:              | 29       | 31      | 60                    | 100  |

Длительность заболевания составляла от 1 года до 16,5 лет. У 51(91,6%) ребенка манифестация АД наступила в течение первых двух лет жизни. На основании данных анамнеза заболевания были установлены вероятные триггерные факторы, индуцировавшие манифестацию дерматоза. (Табл. 4)

Таблица 4.

**Вероятные триггерные факторы манифестации атопического дерматита**

| <b>Триггерные факторы</b>                                                                       | <b>Всего участников</b> |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|
|                                                                                                 | <b>Кол-во (N)</b>       | <b>%</b>    |
| Алиментарные факторы (погрешности диеты матери, искусственное вскармливание, введение прикорма) | <b>35</b>               | <b>58,3</b> |
| Нейро-стрессорные факторы                                                                       | <b>9</b>                | <b>15</b>   |
| Профилактическая вакцинация                                                                     | <b>5</b>                | <b>8,3</b>  |
| Инфекционные заболевания и медикаментозное вмешательство                                        | <b>10</b>               | <b>16,6</b> |
| Неустановленные факторы                                                                         | <b>1</b>                | <b>1,6</b>  |

Анализ данных наследственного анамнеза позволил проследить наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям у 49 (81,6%) участников настоящего исследования. Необходимо отметить, что

- По материнской линии – 20 (33,3%) больных;
- По отцовской линии – 8 (13,3%) детей;
- По линии обоих родителей – 10 (16%) пациентов;
- По линии братьев и сестер – 3 (5%) больных;
- По линии ближайших родственников – 8 (13,3%) детей;
- У 11 (18,3%) детей отсутствовала наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям у близких родственников.

Было установлено, что 41 (68,3%) ребенок (18 мальчиков и 23 девочки) находился на грудном вскармливании. Тогда как 19 пациентов (11 мальчиков и 8 девочек) получали искусственные питательные смеси. Повышенная чувствительность к климатическим и сезонным изменениям была определена у 47 (78,3%) пациентов исследования, из них, у 36 (60%) – наибольшая частота

обострений наблюдалась в осенне-зимний период, сопровождаясь разрешением клинической симптоматики в весенне-летний период. У 11 (18,3%) больных отмечался летний тип клинического течения АД, с характерными обострениями в летний период. Непрерывно-рецидивирующий тип течения заболевания наблюдался у 13 (21,6%) детей. Он сопровождался длительными обострениями АД, независимо от климатических и сезонных факторов. В процессе сбора анамнестических сведений у 37 (61,6%) пациентов была установлена связь клинических обострений с бытовыми аллергенами, резкими изменениями погодных условий, в том числе, колебаниями температуры, влажности и атмосферного давления.

Сопутствующие заболевания определялись у 53 (88,3%) детей. (Табл. 5)

**Таблица 5.**

**Сопутствующие заболевания, обнаруженные у пациентов с АД**

| Сопутствующие<br>заболевания       | Участники исследования |      |               |      | Значение р |
|------------------------------------|------------------------|------|---------------|------|------------|
|                                    | Мальчики               |      | Девочки       |      |            |
|                                    | Кол-во<br>(N)          | %    | Кол-во<br>(N) | %    |            |
| Атопическая<br>бронхиальная астма  | 17                     | 58,6 | 21            | 67,7 | 0,5933     |
| Атопический<br>ринит/Поллиноз      | 6                      | 10   | 3             | 5    | 0,4906     |
| Аллергический<br>конъюнктивит      | 0                      | 0    | 1             | 1,6  | 1          |
| Аденоидит                          | 1                      | 1,6  | 0             | 0    | 0,4833     |
| Хронический тонзиллит              | 2                      | 3,3  | 3             | 5    | 1          |
| Хронический<br>гастродуоденит      | 23                     | 38,3 | 18            | 30   | 0,0996     |
| Дискинезия<br>желчевыводящих путей | 17                     | 28,3 | 21            | 35   | 0,5933     |
| Психоэмоциональные<br>нарушения    | 13                     | 21,6 | 18            | 30   | 0,4384     |

Преобладающей группой сопутствующих нозологий были аллергические заболевания. Так, у 38 (63,3%) детей (17 мальчиков и 21 девочка) отмечались признаки стероид-чувствительной атопической бронхиальной астмы, характеризующейся длительным хроническим рецидивирующим течением, у 5 (8,3%) – отмечались проявления атопического ринита, у 4 (6,6%) – сезонного течения поллиноза, у 1 (1,6%) – аллергический конъюнктивит. Сопутствующие заболевания неаллергического характера были установлены у 6 пациентов, из них, у 1 (1,6%) – гипертрофия аденоидов, у 5 (8,3%) – хронический тонзиллит. Помимо этого, отмечались нарушения со стороны ЖКТ, представленные: хроническим гастродуоденитом у 41 (68,3%) ребенка и дискинезией желчевыводящих путей – у 38 (63,3%). Изменения психозмоционального характера наблюдались у 31 (51,6%) пациента.

Все дети с АД находились в стадии обострения основного заболевания. (Табл. 6). Острый характер воспалительного процесс наблюдался у 26 (43,3%) пациентов. Подострый воспалительный процесс отмечался у 16 (26,6%) больных АД. Обострение хронического течения было зафиксировано у 18 (30%) детей. В исследовании принимали участие пациенты с эритематозно-сквамозной и эритематозно-сквамозной с лихенификацией клинико-морфологической формой. На основании клинического осмотра эритематозно-сквамозная форма была определена у 36 (60%) больных АД. У 24 пациентов была определена эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией. среднее значение SCORAD составило  $58,587 \pm 13,896$ , доверительный интервал 95% CI (54,98-62,16). Тяжесть клинического течения АД оценивалась с помощью международного стандартизированного индекса SCORAD. У всех больных была определена средняя и тяжелая степень АД. Статистически обработанные данные SCORAD находились в интервале [29; 88,1].

У большинства пациентов (88,3%) отмечалось тяжелое течение АД. (Рис. 8)

Таблица 6.

## Клинические характеристики обследованных пациентов.

| Критерий                                |                                                 | Количество участников |      |                   |      | Значение p |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|------|-------------------|------|------------|
|                                         |                                                 | Мальчики<br>(N=29)    |      | Девочки<br>(N=31) |      |            |
|                                         |                                                 | N                     | %    | N                 | %    |            |
| Возраст<br>пациентов                    | 2-11 лет<br>(детский)                           | 21                    | 72   | 24                | 77,4 | 0,7685     |
|                                         | 12-17 лет<br>(подростковый)                     | 8                     | 28   | 7                 | 22,6 | 0,7685     |
| Вид<br>вскармливания                    | Естественный                                    | 18                    | 62   | 23                | 74,2 | 0,4076     |
|                                         | Искусственный                                   | 11                    | 38   | 8                 | 25,8 | 0,4076     |
| Клинико-<br>морфологическая<br>форма    | Эритематозно-<br>сквамозная                     | 17                    | 58,6 | 19                | 61,3 | 1          |
|                                         | Эритематозно-<br>сквамозная с<br>лихенификацией | 12                    | 41,4 | 12                | 38,7 | 1          |
| Характер<br>воспалительного<br>процесса | Острый                                          | 12                    | 41,4 | 14                | 45,1 | 0,7997     |
|                                         | Подострый                                       | 7                     | 24,1 | 9                 | 29   | 0,7737     |
|                                         | Хронический                                     | 10                    | 34,5 | 8                 | 25,8 | 0,5759     |
| Значение<br>SCORAD                      | 20-40                                           | 2                     | 6,9  | 5                 | 16,1 | 0,4259     |
|                                         | 40 <                                            | 27                    | 93,1 | 26                | 83,8 | 0,4259     |

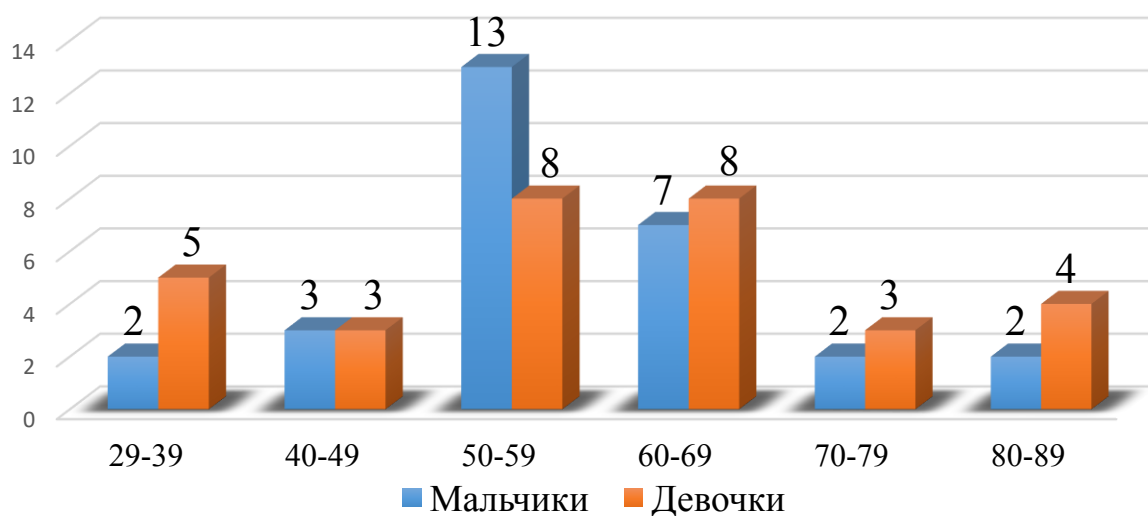


Рисунок 8. Количественное распределение больных по тяжести течения клинического процесса.

Для ограниченной формы воспалительного процесса при тяжелом течении АД был характерен ксероз, застойная синюшная эритема, лихенификация, папулезные высыпания и выраженная инфильтрация очагов поражения. Интенсивный зуд способствует образованию эскориаций, чешуек и корочек в области сгибаемых поверхностей локтевых и подколенных ямок, области лица, задней поверхности шеи и заушных складок. (Рис. 9)



**Рисунок 9. Среднетяжелый атопический дерматит. Ограниченная форма.**

Наиболее часто при тяжелом течении отмечалась распространённая форма воспалительного процесса, при которой, помимо характерных очагов на сгибаемых поверхностях локтевых и подколенных ямок, высыпания распространялись на кожу волосистой части головы, лица и шеи, с переходом на спину, грудь и туловище. Эфлоресценции, представленные множественными папулами на фоне эритемы, сливаются между собой, образуя сплошную папулезную инфильтрацию. Интенсивный нестерпимый зуд приводит к расчесыванию очагов поражения, с образованием открытых эрозивных мокнущих поверхностей, которые заживают с образованием серозно-геморрагических корок. На фоне эритемы наблюдается выраженный ксероз кожных покровов,

сопровождается мелкопластинчатым шелушением, лихенификацией и образованием болезненных трещин на сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. (Рис. 10-11)



**Рисунок 10. Тяжелый атопический дерматит. Распространенная форма.**



**Рисунок 11. Тяжелый атопический дерматит. Распространенная форма**

Наиболее тяжелые генерализованные формы АД, для которых характерен диффузный характер поражения кожных покровов, сопровождаются выраженной

генерализованной застойной синюшной эритемой, принимающей форму эритродермии, стойкой инфильтрацией и лихенификацией.

Больные страдают от непрекращающегося сильного зуда, обуславливающего распространение экскориаций, эрозий и корок. (Рис. 12-13)



**Рисунок 12. Тяжелый атопический дерматит. Генерализованная форма.**



**Рисунок 13. Тяжелый атопический дерматит. Генерализованная форма.**

Полученные анамнестические данные и результаты дерматологического осмотра свидетельствуют о неоднородности причин заболевания, доминировании аллергических нозологий в качестве сопутствующего компонента АД, а также о коррелировании тяжести течения заболевания со степенью выраженности нарушения целостности кожного покрова, способствующей колонизации и инфицированию патогенной флоры, усугубляющей течение дерматоза.

### 3.2 Анализ данных лабораторных исследований.

#### 3.2.1 Общеклинические результаты.

Полученные результаты цитологического исследования крови были систематизированы и подвергнуты статистической обработке. (Табл. 7)

Результаты исследования продемонстрировали, что средние значения большинства показателей общего анализа крови находятся в пределах возрастных норм. Исключение составляли показатели эозинофилов. В дальнейшем подтвердилось наличие эозинофилии у 49 (81,6%) больных АД.

**Таблица 7.**

#### **Показатели цитологического исследования крови у детей с АД**

| Показатель | Среднее арифметическое (M) (N=60) | Пределы допустимых значений (N=60) | 95% CI      | Min  | Max  |
|------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------|------|------|
| Эритроциты | 4.8252                            | 3.9 - 4.7 ( $10^{12}/л$ )          | 4.72 – 4.9  | 4.06 | 5.76 |
| Гемоглобин | 132.87                            | 120 – 140 г/л                      | 130.1-135.6 | 107  | 167  |
| Гематокрит | 39.36                             | 36 – 42%                           | 38.5 – 40.2 | 31.7 | 49.9 |
| Тромбоциты | 309.37                            | 180 – 320 ( $10^9/л$ )             | 286.9-331.8 | 162  | 659  |
| Лейкоциты  | 8.079                             | 4-9 ( $10^9/л$ )                   | 7.36-8.797  | 4.2  | 14.9 |
| Нейтрофилы | 3.7175                            | 40-60%<br>( $10^9/л$ )             | 2.715-4.719 | 1.53 | 31.3 |
| Лимфоциты  | 3.3385                            | 19-37%<br>1,2-3 ( $10^9/л$ )       | 2.955-3.727 | 1.14 | 9.8  |
| Моноциты   | 0.6038                            | 3-11%                              | 0.55-0.6543 | 0.2  | 1.1  |

|            |        |                             |             |      |      |
|------------|--------|-----------------------------|-------------|------|------|
|            |        | 0,09-0,6 (10*9/л)           |             |      |      |
| Базофилы   | 0.0623 | 0-1%<br>0,065 (10*9/л)      | 0.051-0.075 | 0.06 | 0.2  |
| Эозинофилы | 2.3593 | 0,5-5%<br>0,02-0,3 (10*9/л) | 1.054-3.663 | 0.1  | 25.1 |
| СОЭ        | 7.02   | 0-20 мм/ч                   | 5.85-8.19   | 2    | 20   |

Статистически обработанные результаты биохимического анализа крови находились в пределах допустимых возрастных значений. Отклонения от нормы наблюдались в единичных случаях. (Табл. 8)

Таблица 8.

**Показатели биохимического исследования крови у больных с АД**

| Показатель         | Среднее арифметическое (М) (N=60) | Пределы допустимых значений (N=60) | 95% CI      | Min  | Max  |
|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------|------|------|
| Общий белок        | 70.27                             | 60-80 (г/л)                        | 69.06-71.47 | 58   | 81   |
| Мочевина           | 4.0367                            | 2,5-6,4 (ммоль/л)                  | 3.815-4.258 | 2.6  | 6.8  |
| Креатинин          | 42.4212                           | 19-88 (мкмоль/л)                   | 39.08-45.75 | 20   | 78.2 |
| Триглицериды       | 1.0208                            | 0,45–1,82 (ммоль/л)                | 0.951-1.09  | 0.33 | 1.94 |
| Общий билирубин    | 9.85                              | 2–13,7 (мкмоль/л)                  | 8.382-11.31 | 2.7  | 32   |
| АлАТ               | 15.8                              | 10-45 МЕ/л                         | 13.97-17.63 | 9    | 63   |
| АсАТ               | 25.4                              | 10-42 МЕ/л                         | 23.4-27.4   | 14   | 59   |
| Щелочная фосфатаза | 185.45                            | 60-400 МЕ/л                        | 168-202.9   | 37   | 379  |
| Глюкоза            | 4.452                             | 3,5-5,8 (ммоль/л)                  | 4.309-4.594 | 2.7  | 5.6  |

Аналогичным образом была осуществлена обработка результатов иммунологического обследования крови, в частности определение уровня иммуноглобулина Е. (Табл. 9)

Таблица 9.

## Уровень IgE в различных возрастных группах больных АД

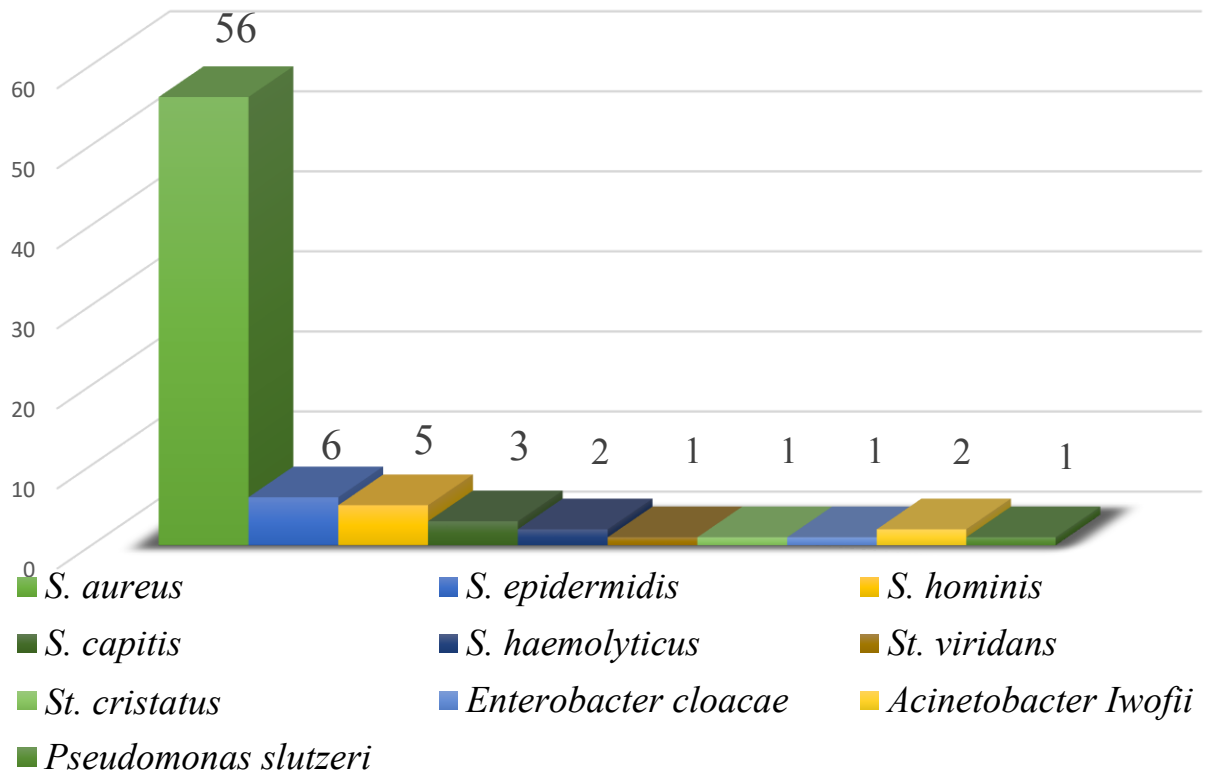
| Возраст участников (N) | Возрастная норма IgE | Среднее арифметическое (M) | Среднеквадратическое отклонение (SD) | Min  | Max   |
|------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------|------|-------|
| 1-5 лет (18)           | 0-60 МЕ/мл           | 3169.550                   | 3386.249                             | 69.4 | 8510  |
| 6-9 лет (17)           | 0-90 МЕ/мл           | 1349.67                    | 1413.26                              | 13   | 4810  |
| 10-16 лет (17)         | 0-200 МЕ/мл          | 4259.8989                  | 4938.3789                            | 6.08 | 19700 |
| >16 лет (8)            | 0-150 МЕ/мл          | 6231.240                   | 13288.230                            | 17.2 | 30000 |

По результатам иммунологического исследования у 56 (93,3%) детей наблюдалось превышение допустимого возрастного предела значения IgE, свидетельствовавшее о гиперергическом типе течения АД.

При исследовании общего анализа мочи физико-химические показатели (цвет, прозрачность, удельный вес), а также критерии микроскопического обследования, такие как: эпителий, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, слизь, бактерии, оксалаты, ураты, мочевая кислота, аморфные фосфаты, трипельфосфаты, мицелий гриба и мочеислый аммоний находились в пределах допустимых возрастных значений.

### 3.2.2 Бактериологическое исследование материала, полученного с пораженной кожи и слизистых оболочек носа.

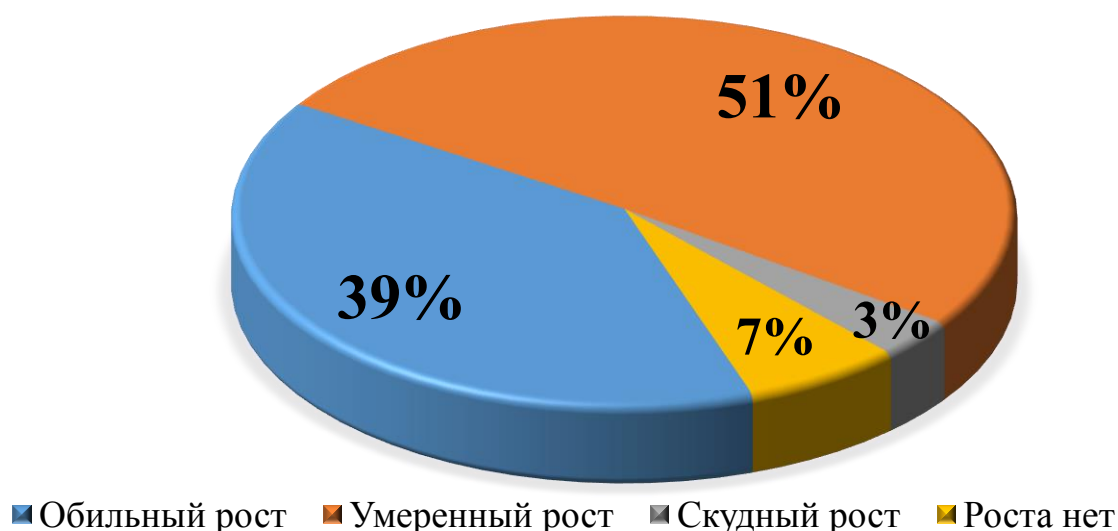
На основании проведенного бактериологического исследования мазков, полученных с кожи области локтевых сгибов больных АД, было обнаружено 10 видов микроорганизмов, принадлежащих к 5 бактериальным родам: *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*), *Streptococcus* (*St. viridans*, *St. cristatus*), *Enterobacter* (*Enterobacter cloacae*), *Acinetobacter* (*Acinetobacter Iwofii*) и *Pseudomonas* (*Pseudomonas slutzeri*). (Рис. 15)



**Рисунок 15. Видовая принадлежность микроорганизмов, высеянных с очагов кожных поражений больных атопическим дерматитом.**

Доминирующая роль в колонизации кожных покровов принадлежала *S. aureus*, который высевался с кожи 56 (93,3%) больных АД. На втором месте по частоте колонизации кожных покровов находился *S. epidermidis*, обнаруженный в мазках у 6 (10%) детей. Кроме того, у 5 (8,33%) пациентов с кожи высевался *S. hominis*, у 3 (5%) – *S. capitis*, у 2 (3,33%) – *S. haemolyticus* и *Acinetobacter Iwofii*. Установлены случаи единичной (1,6%) колонизации кожных покровов *St. viridans*, *St. cristatus*, *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas slutzeri*, соответственно. (Рис. 15).

При оценке степени микробной обсемененности кожных покровов (по интенсивности роста *S. aureus* на плотной питательной среде) у 24 (39%) больных отмечался обильный рост (>100 колоний), у 31 (51%) пациентов был обнаружен умеренный рост (10-100 колоний), только у одного – скудный рост (0-10 колоний). (Рис. 16)

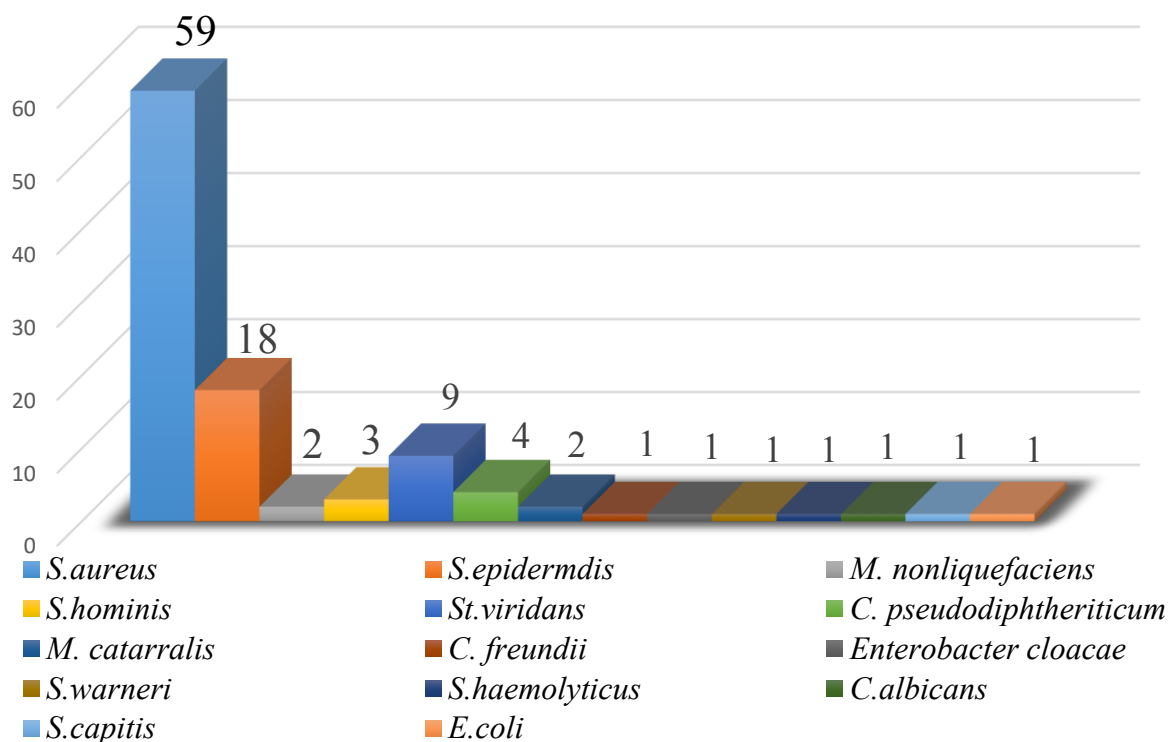


**Рисунок 16. Интенсивность обсемененности *S. aureus* пораженных участков кожи у больных атопическим дерматитом.**

По результатам бактериологического исследования слизистых оболочек передних отделов носа было установлено 13 бактериальных видов, относящихся к 7 родам, а также дрожжевой грибок *Candida albicans*. Слизистые оболочки носовых ходов были колонизированы еще более разнообразной группой микроорганизмов. Так, помимо вышеперечисленных видов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis* и *S. haemolyticus*, высеянных как с поверхности кожных поражений, так и со слизистых носа, представительство рода *Staphylococcus* на слизистой оболочке носа дополнилось видом *S. warneri*. Род *Streptococcus* был представлен группой *St. viridans*. Единственным представителем рода *Enterobacter* являлся *Enterobacter cloacae*. Впервые в исследовании были обнаружены микроорганизмы родов: *Moraxella*, *Corynebacterium*, *Citrobacter*, *Escherichia*, а также дрожжевые грибы рода *Candida*.

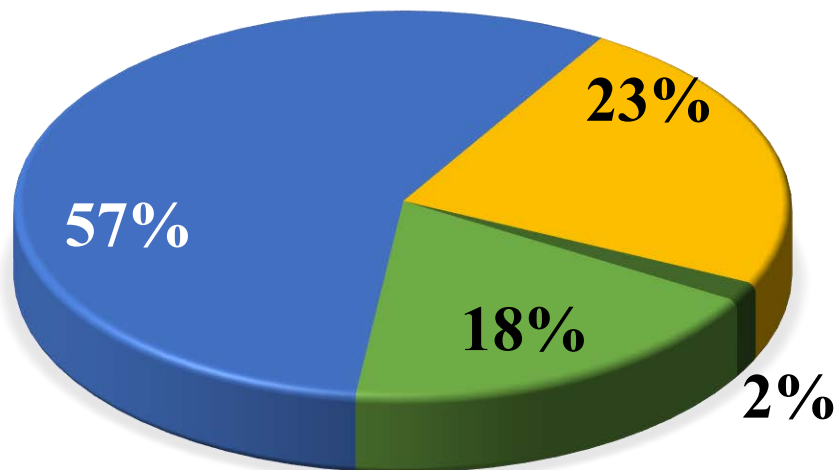
Как и в очагах кожных поражений в колонизации слизистой оболочки носовых путей преобладал *S. aureus*. Колонизация данным микроорганизмом отмечалась у 59 (98,3%) больных АД. У 18 (30%) детей высевался *S. epidermidis*, у 9 (15%) – *St. viridans*, у 4 (6,6%) – *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. Вид *S. hominis* высевался у 3 (5%) больных с АД, представители рода *Moraxella*: вид *M. nonliquefaciens* – у 2 (3,3%) и вид *M. catarrhalis* у 2 (3,3%) детей, соответственно.

Установлены единичные (1,6%) случаи колонизации *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *S. warneri*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *E. coli*, а также *C. albicans*. (Рис. 17).



**Рисунок 17. Видовая принадлежность микроорганизмов, высеянных со слизистой носа больных атопическим дерматитом.**

Анализ интенсивности колонизации *S. aureus* слизистой оболочки передних отделов носа показал, что у 11 (18,3%) больных АД наблюдался обильный рост (>100 колоний), у 34 (56,6%) – умеренный рост микроорганизма (10-100 колоний), у 14 (23,3%) детей – скудный рост (0-10 колоний). (Рис. 18).



■ Обильный рост ■ Умеренный рост ■ Скудный рост ■ Роста нет

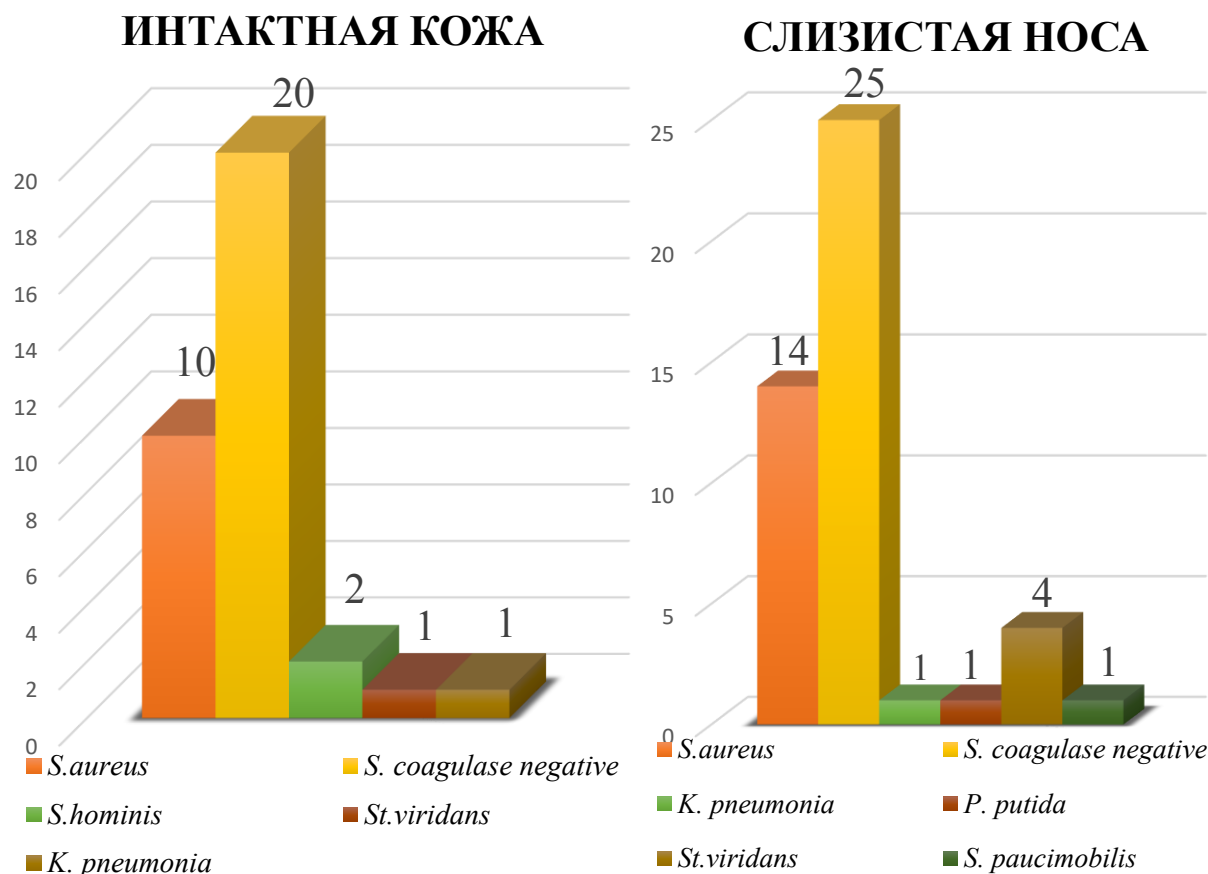
**Рисунок 18. Интенсивность обсемененности *S. aureus* слизистых оболочек передних отделов носа больных атопическим дерматитом.**

Таким образом, бактериологическое исследование позволило выявить выраженное разнообразие микробного пейзажа как очагов пораженной кожи, так и слизистых оболочек передних отделов носа, дополненное грибковым компонентом. Было определено тотальное доминирование *S. aureus* в колонизации обоих экотопов, свидетельствующее о том, что он является ключевым бактериальным агентом, влияющим на течение АД.

При анализе результатов бактериологического исследования материала, полученного с кожи здоровых детей, установлено носительство 5 видов микроорганизмов, представляющих 3 бактериальных рода: *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. hominis*, *Staphylococcus коагулазонегативный*), *Streptococcus* (*St. viridans*) и *Klebsiella* (*K. pneumonia*). (Рис. 19). Первое место по частоте колонизации кожи здоровых детей занимала группа коагулазоонегативных видов *Staphylococcus*, которая определялась у 20 (66,6%) здоровых детей. *S. aureus* был высеян от 10 (33,3%) детей, тогда как *S. hominis* – у 2 (6,6%) детей. *St. viridans* и *K. pneumonia* определялись на коже в единичных случаях (3,3%), соответственно.

Микробный пейзаж слизистой оболочки передних носовых ходов у здоровых детей, был более разнообразным. На ряду с родами *Staphylococcus* и *Streptococcus*, определялись представители родов *Klebsiella*, *Pseudomonas* и *Spingomonas*. По

аналогии с поверхностью кожи лидирующее значение в колонизации слизистых занимали коагулазонегативные виды *Staphylococcus*, обнаруженные у 25 (83,3%) детей. Носительство *S. aureus* установлено у 14 (46,6%) детей. *St. viridans* – у 4 (13,3%). Тогда как, носительство *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas putida*, *Spingomonas paucimobilis* было единичным (3,3%) явлением. (Рис. 19).



**Рисунок 19. Видовая принадлежность микробного пейзажа кожи и слизистой носа здоровых детей.**

При оценке интенсивности колонизации *S. aureus* кожи здоровых детей (Табл. 10), у 5 (16,6%) определялся умеренный и скудный рост, соответственно. В свою очередь, слизистая оболочка передних отделов носа была обильно колонизирована у 2 (6,6%) детей, умеренный рост наблюдался у 6 (20%), скудный рост – у 6 (20%). (Табл. 10)

Таблица 10

Степень микробной обсемененности *S. aureus* кожи и слизистых оболочек носа здоровых детей

| Интенсивность роста<br><i>S. aureus</i> | Интактная кожа<br>(N=30) |       | Слизистая оболочка<br>носа (N=30) |     |
|-----------------------------------------|--------------------------|-------|-----------------------------------|-----|
|                                         | N                        | %     | N                                 | %   |
| Обильный рост                           | 0                        | 0     | 2                                 | 7%  |
| Умеренный рост                          | 5                        | 16,5% | 6                                 | 20% |
| Скудный рост                            | 5                        | 16,5% | 6                                 | 20% |
| Роста нет                               | 20                       | 67%   | 16                                | 53% |

### 3.2.4 Анализ антибиотикочувствительности штаммов *S. aureus*, высеянных с пораженной кожи и слизистой оболочки носа больных АД.

Оценка чувствительности высеянных штаммов *S. aureus* проводилась к антибактериальным препаратам следующих групп:

- Аминогликозиды (гентамицин);
- Пенициллины (пенициллин, ампициллин, ампициллин-сульбактам, амоксициллин-клавулановая кислота, оксациллин);
- Амфениколы (хлорамфеникол);
- Ансамицины (рифампицин);
- Линкозамиды (клиндамицин);
- Макролиды (эритромицин);
- Оксазолидиноны (линезолид);
- Сульфаниламиды (триметоприм-сульфаметоксазол);
- Тетрациклин;
- Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин);
- Цефалоспорины (цефазолин, цефокситин);
- Другие (даптомицин, фузидовая кислота).

Определение антимикробной чувствительности штаммов *S. aureus*, высеянных с пораженных кожных поверхностей проводилось у 56 детей с АД. (Табл. 11) Так, к амоксициллин-клавулановой кислоте, даптомицину, левофлоксацину, линезолиду, оксациллину, цефтриаксону, цефокситину, фузидовой кислоте определялась 100% чувствительность. Чувствительность менее 100% установлена к моксифлоксацину (98,15%), цефазолину (97,15%), ампициллин-сульбактаму (96,4%), ципрофлоксацину (94,6%), триметоприм-сульфаметоксазолу (92,6%), рифампину (88,6%). Чувствительность ниже 80% наблюдалась к гентамицину (79,5%), эритромицину (76%), хлорамфениколу (75,9%), тетрациклину (73%), клиндамицину (66,6%). У всех исследованных штаммов отмечалась 100% устойчивость к пенициллину и ампициллину.

Проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам штаммов *S. aureus*, полученных со слизистых оболочек передних отделов носа у детей с АД. (Табл. 11) Была определена 100% чувствительность к амоксициллин-клавулановой кислоте, ампициллин-сульбактаму, даптомицину, левофлоксацину, линезолиду, оксациллину, цефокситину, фузидовой кислоте. Высокая чувствительность отмечалась к моксифлоксацину (97,7%), ципрофлоксацину (94,7%), цефазолину (96,8%), триметоприм-сульфаметоксазолу (92,6%), рифампину (89,7%). Чувствительность менее 80% определялась к гентамицину (80%), эритромицину (73,6%), хлорамфениколу (73,1%), тетрациклину (72%), клиндамицину (64,2%). Все обследованные штаммы демонстрировали 100% устойчивость к ампициллину и пенициллину, идентично штаммам с кожных покровов.

Таблица 11.

**Чувствительность к антибактериальным препаратам *S. aureus*, высеянного кожи и слизистых оболочек носа больных АД**

| Антибактериальный препарат | Чувствительность <i>Staphylococcus aureus</i> |                                   |
|----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
|                            | Изоляты с пораженной кожи                     | Изоляты со слизистой полости носа |

|                                   | N  | %     | N  | %    |
|-----------------------------------|----|-------|----|------|
| Амоксициллин-клавулановая кислота | 27 | 100   | 24 | 100  |
| Ампициллин                        | 0  | 0     | 0  | 0    |
| Ампициллин-сульбактам             | 28 | 96,4  | 26 | 100  |
| Гентамицин                        | 27 | 79,5  | 24 | 80   |
| Даптомицин                        | 43 | 100   | 44 | 100  |
| Клиндамицин                       | 20 | 66,6  | 18 | 64,3 |
| Левифлоксацин                     | 28 | 100   | 26 | 100  |
| Линезолид                         | 42 | 100   | 43 | 100  |
| Моксифлоксацин                    | 53 | 98,15 | 43 | 97,7 |
| Оксациллин                        | 39 | 100   | 42 | 100  |
| Пенициллин                        | 0  | 0     | 0  | 0    |
| Рифампин                          | 31 | 88,6  | 26 | 89,7 |
| Тетрациклин                       | 35 | 73    | 36 | 72   |
| Триметоприм-сульфометоксазол      | 50 | 92,6  | 50 | 92,6 |
| Хлорамфеникол                     | 22 | 75,9  | 19 | 73,1 |
| Цефазолин                         | 34 | 97,15 | 30 | 96,8 |
| Цефокситин                        | 24 | 100   | 24 | 100  |
| Цефтазидим                        | 0  | 0     | 0  | 0    |
| Ципрофлоксацин                    | 35 | 94,6  | 36 | 94,7 |
| Фузидовая кислота                 | 16 | 100   | 16 | 100  |

Таким образом, у обнаруженных штаммов *S. aureus*, колонизировавших кожу и слизистые оболочки носа больных АД, была определена высокая чувствительность к большинству антимикробных препаратов. Однако, к двум препаратам (ампициллину и пенициллину) установлена абсолютная устойчивость. Их не рекомендуется использовать в терапии стафилококковой инфекции.

### 3.2.5 Анализ результатов молекулярно-генетических исследований изолятов, полученных от здоровых детей и детей с АД.

Дальнейшим этапом исследования являлась детекция генов токсинов, обладающих свойствами суперантигенов. Для этого были проведены ПЦР-исследования изолятов *S. aureus*, полученных из очагов кожных поражений (56) (Табл. 12) и слизистых оболочек передних отделов носа (59) (Табл. 13). На основании результатов ПЦР-исследования изолятов с поверхности кожных поражений, в 39 (69,6%) из них определялось не менее 1 гена тестируемых токсинов со свойствами суперантигенов (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *sep*, *tst*). Наиболее распространенным являлся ген *seg*, обнаруженный в 28 (50%) изолятах. Гены токсинов, кодирующие SEA, были обнаружены у 8 (14,2%) пациентов, SEB – у 3 (5,3%), SEC – у 6 (10,7%) и SEP – у 7 (12,5%). Ген *sed* был идентифицирован в 1,7% случаев. Ген *see* в этой группе не определялся. (Табл. 12)

Таблица 12.

**Наличие генов токсинов со свойствами суперантигенов у *S. aureus*, выделенных с кожных покровов больных АД.**

| Число выделенных изолятов | Число изолятов, у которых обнаружены гены токсинов (%) |            |             |            |     |            |             |              | Число изолятов, гены токсинов не обнаружены (%) |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|-----|------------|-------------|--------------|-------------------------------------------------|
|                           | SEA                                                    | SEB        | SEC         | SED        | SEE | SEG        | SEP         | TSST-1       |                                                 |
| 56                        | 8<br>(14,2)                                            | 3<br>(5,3) | 6<br>(10,7) | 1<br>(1,7) | 0   | 28<br>(50) | 7<br>(12,5) | 11<br>(19,6) | 17<br>(30,3)                                    |

Установлены гены одного токсина: *seg* – у 10 (17,8%) детей, *sea* – у 3 (5,3%), *sep* – у 2 (3,5%), *tst* – у 1 (1,7%); гены 2-х токсинов одновременно были обнаружены в изолятах *S. aureus*, выделенных у 21 (37,5%) пациента, в том числе: *seg+tst* – у 8 (14,2%), *seg+sec* – у 4 (7,1%), *seg+sea* – у 4 (7,1%), *seb+sep* – у 2 (3,5%), *sep+tst* – у 2 (3,5%), *seg+seb* – у 1 (1,7%), *sea+sec* – у 1 (1,7%). У одного ребенка был выделен

штамм *S. aureus*, который содержал одновременно гены 3-х токсинов *seg+sec+sep*.  
(Рис. 20, 21)

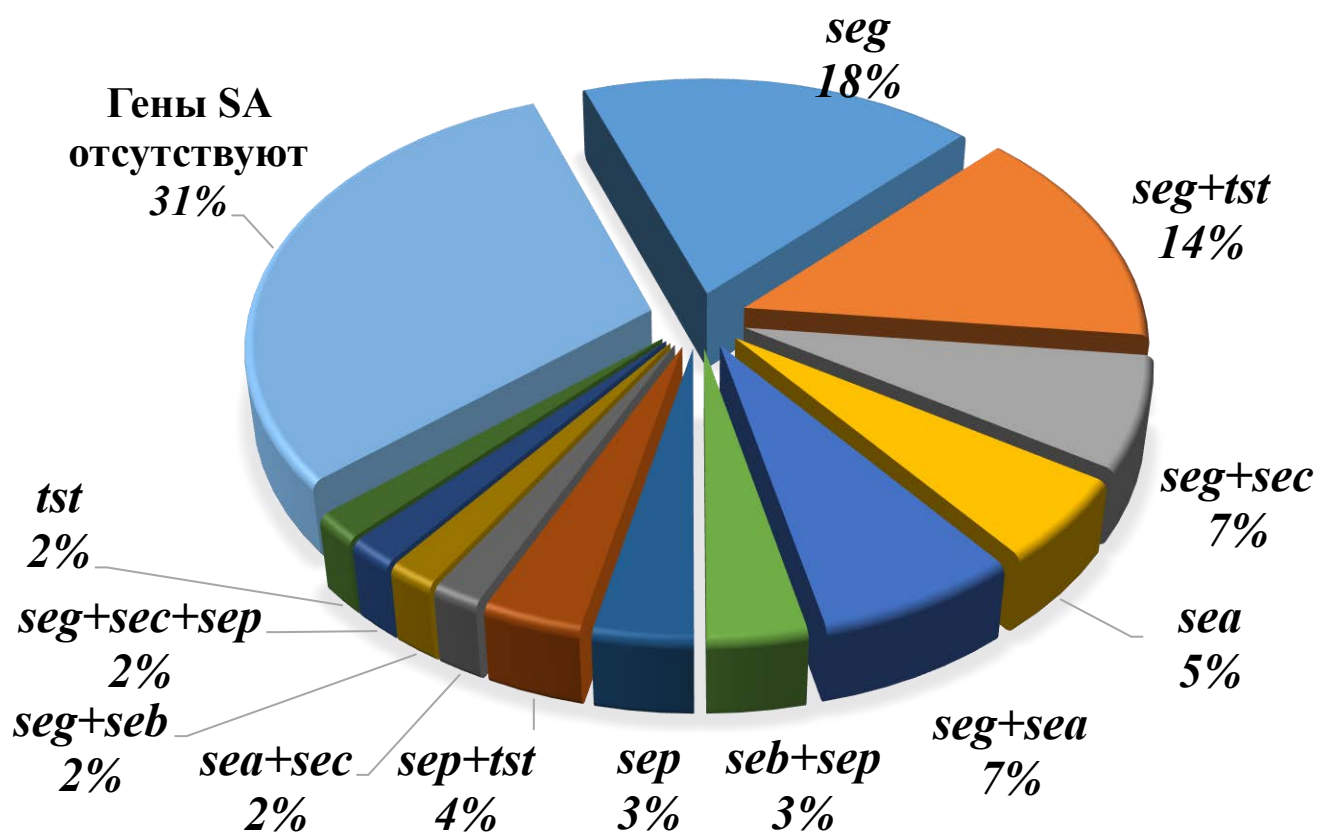


Рисунок 20. Распределение генов экзотоксинов у изолятов *S. aureus*, полученных с пораженной кожи больных АД.

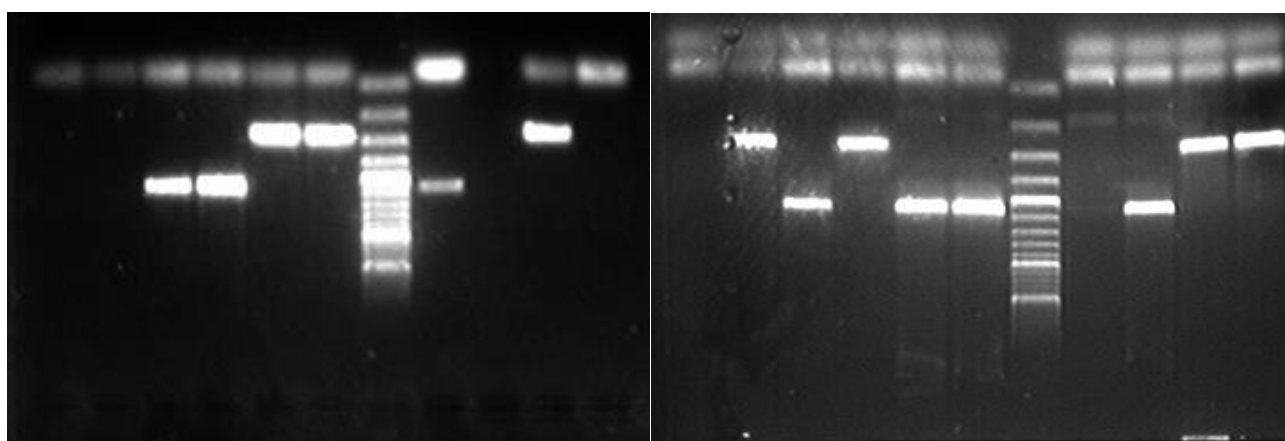


Рисунок 21. Молекулярно-генетическое исследование генов токсинов со свойствами суперантигенов *S. aureus*.

Таким образом, в 23 изолятах (41%) были определены штаммы *S. aureus*, одновременного несущие гены двух и более токсинов, обладающих свойствами суперантигенов.

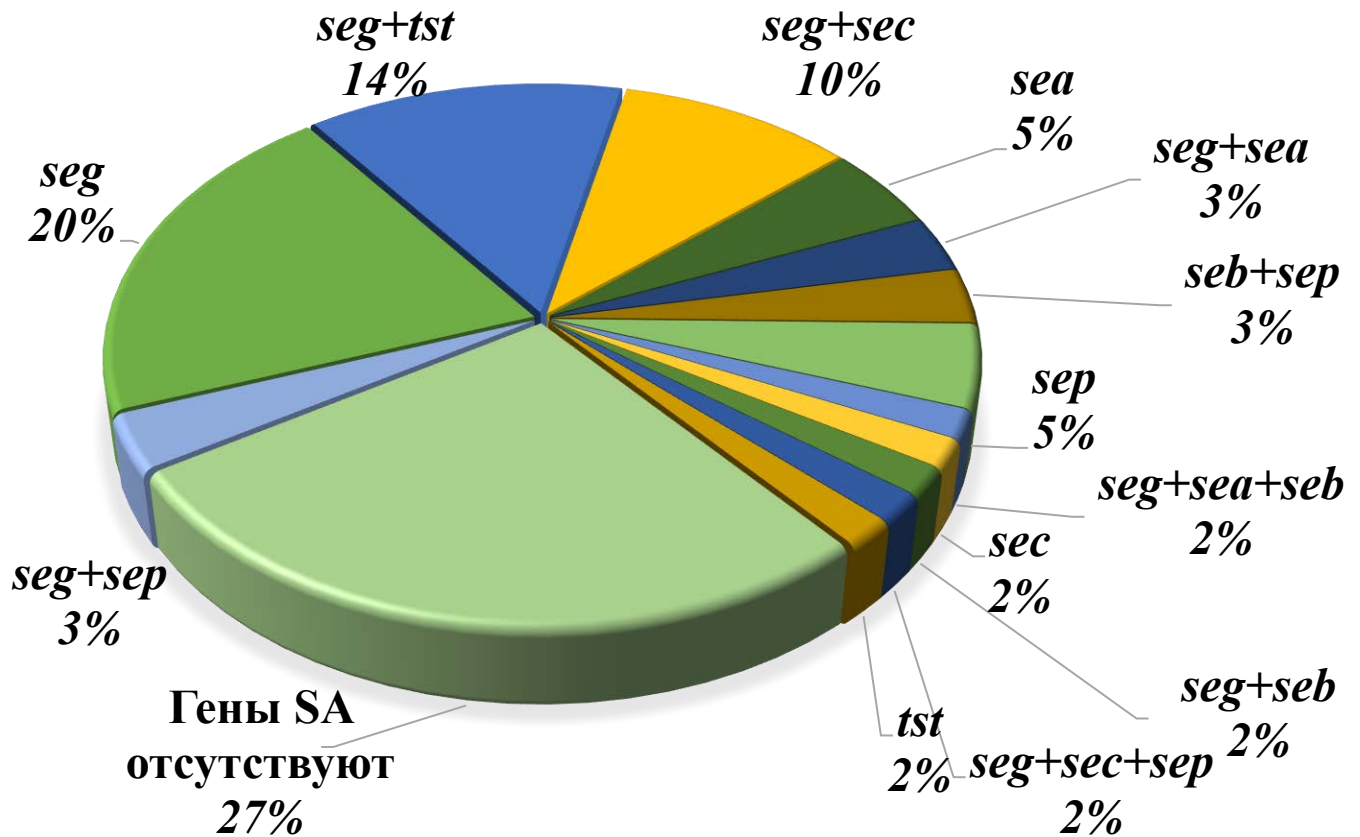
Были исследованы изоляты *S. aureus*, полученные со слизистых оболочек передних отделов носа. (Табл. 13) В 43 (72,8%) изолятах были определены 1 и более генов токсинов со свойствами суперантигенов (*sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *sep*, *tst*). Самым распространенным являлся ген *seg*, обнаруженный у 33 (55,9%) пациентов. Ген *tst* определялся у 9 (15,2%) детей, гены *sep* и *sec* – у 8 (13,5%), соответственно. У 6 (10,1%) изолятов был идентифицирован ген *sea*, а *seb* – у 4 (6,7%).

**Таблица 13.**

**Наличие генов токсинов со свойствами суперантигенов у *S. aureus*, выделенных со слизистых передних отделов носа больных АД.**

| Число<br>выделенных<br>изолятов | Число изолятов, у которых обнаружены<br>гены токсинов (%) |            |             |     |            |              |             |             | Число изолятов,<br>гены токсинов<br>не обнаружены<br>(%) |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|-------------|-----|------------|--------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------------|
|                                 | SEA                                                       | SEB        | SEC         | SED | SEE        | SEG          | SEP         | TSST-1      |                                                          |
| 59                              | 6<br>(10,1)                                               | 4<br>(6,7) | 8<br>(13,5) | 0   | 1<br>(1,7) | 33<br>(55,9) | 8<br>(13,5) | 9<br>(15,2) | 16<br>(27,1)                                             |

Установлены гены одного токсина: *seg* – у 12 (20,3%) пациентов, *sea* – у 3 (5,0%), *sep* – у 3 (5,0%), *sec* и *tst* – у 1 (1,6%), соответственно; гены 2-х токсинов одновременно: *seg+tst* – у 8 (13,5%) пациентов, *seg+sec* – у 6 (10,1%), *seg+sea* – у 2 (3,3%), *seb+sep* – у 2 (3,3%), *seg+sep* – у 2 (3,3%), *seg+seb* – у 1 (1,7%); гены 3-х токсинов: *seg+sep+sec* – у 1 (1,7%) пациента, *seg+sea+seb* – у 1 (1,7%). (Рис. 23)



**Рисунок 23.** Распределение генов экзотоксинов в изолятах *S. aureus*, полученных со слизистой носа больных АД.

При молекулярно-генетическом исследовании изолятов с поверхности кожных покровов и слизистых оболочек носа гены лейкоцидина *LukDE* обнаружены в 45 (80,3%) и 44 (74,5%) случаев, соответственно.

При исследовании изолятов, полученных с пораженной кожи и слизистой полости носа на предмет обнаружения генов кластера иммунного уклонения (CHIPS, SCIN, SAK), было установлено, что 52 (92,5%) изолята, полученных с очагов кожных поражений, несли ген *scn*, 49 (87,5%) – ген *chp* и 47 (83,9%) – ген *sak*. При исследовании изолятов со слизистой оболочки полости носа, в 55 (93,2%) из них обнаружено носительство гена *scn*, в 46 (77,9%) – гена *chp* и в 51 (86,4%) – гена *sak*. (Табл. 14).

Таблица 14.

Наличие генов факторов уклонения *S. aureus*.

| Кластер иммунного уклонения |                        | Больные АД |                    | Здоровые дети |                    |
|-----------------------------|------------------------|------------|--------------------|---------------|--------------------|
| Тип                         | Гены                   | Кожа (N)   | Слизистая носа (N) | Кожа (N)      | Слизистая носа (N) |
| A                           | <i>sak+chp+scn+sea</i> | 6          | 3                  | -             | -                  |
| B                           | <i>sak+chp+scn</i>     | 31         | 30                 | 2             | 9                  |
| C                           | <i>chp+scn</i>         | 6          | 4                  | 2             | 1                  |
| D                           | <i>sak+scn+sea</i>     | 1          | 2                  | -             | -                  |
| E                           | <i>sak+scn</i>         | 2          | 7                  | 4             | 3                  |
| F                           | <i>sak+chp+scn+sep</i> | 5          | 7                  | -             | -                  |
| G                           | <i>sak+scn+sep</i>     | 1          | 1                  | -             | -                  |

При молекулярно-генетическом исследовании изолятов, полученных с поверхности кожи и слизистых оболочек передних отделов носовых ходов здоровых детей, были получены следующие результаты. При исследовании 10 изолятов *S. aureus* с поверхности кожи, у 3 из них обнаружены гены токсинов, обладающих свойствами суперантигенов. Ген одного токсина *sec* был обнаружен в одном изоляте, гены двух токсинов (*seg+tst* и *seg+sec*, соответственно) – одновременно в двух.

Аналогичное исследование 14 (46,6%) изолятов *S. aureus*, полученных со слизистой оболочки носа здоровых детей показало, что у 7 (23,3%) участников исследования обнаружены токсигенные штаммы *S. aureus*. Гены одного токсина со свойствами суперантигена определялись у 5 детей: ген *seg* у 3, *tst* – у одного, ген *sec* – у одного. Гены двух токсинов определялись у 2 детей: *seg+tst* – у одного и *seg+sec* – у одного. (Табл. 15) (Рис. 24)

Таблица 15.

Наличие генов токсинов, обладающих суперантигенной активностью, у *S. aureus*, выделенных от здоровых детей.

| Источник выделенных изолятов | Число выделенных изолятов | Число изолятов, у которых обнаружены гены токсинов (%) |     |          |     |     |          |     |          | Число изолятов, гены токсинов не обнаружены (%) |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|-----|----------|-----|-----|----------|-----|----------|-------------------------------------------------|
|                              |                           | SEA                                                    | SEB | SEC      | SED | SEE | SEG      | SEP | TSST-1   |                                                 |
|                              |                           |                                                        |     |          |     |     |          |     |          | -                                               |
| Поверхность пораженной кожи  | 10                        | 0                                                      | 0   | 2 (20)   | 0   | 0   | 2 (20)   | 0   | 1 (10)   | 7 (70)                                          |
| Слизистая носа               | 15                        | 0                                                      | 0   | 2 (13,3) | 0   | 0   | 5 (33,3) | 0   | 2 (13,3) | 8 (53,3)                                        |
| Всего:                       | 25                        | 0                                                      | 0   | 4 (16)   |     |     | 7 (28)   | 0   | 3 (12)   | 16 (64)                                         |

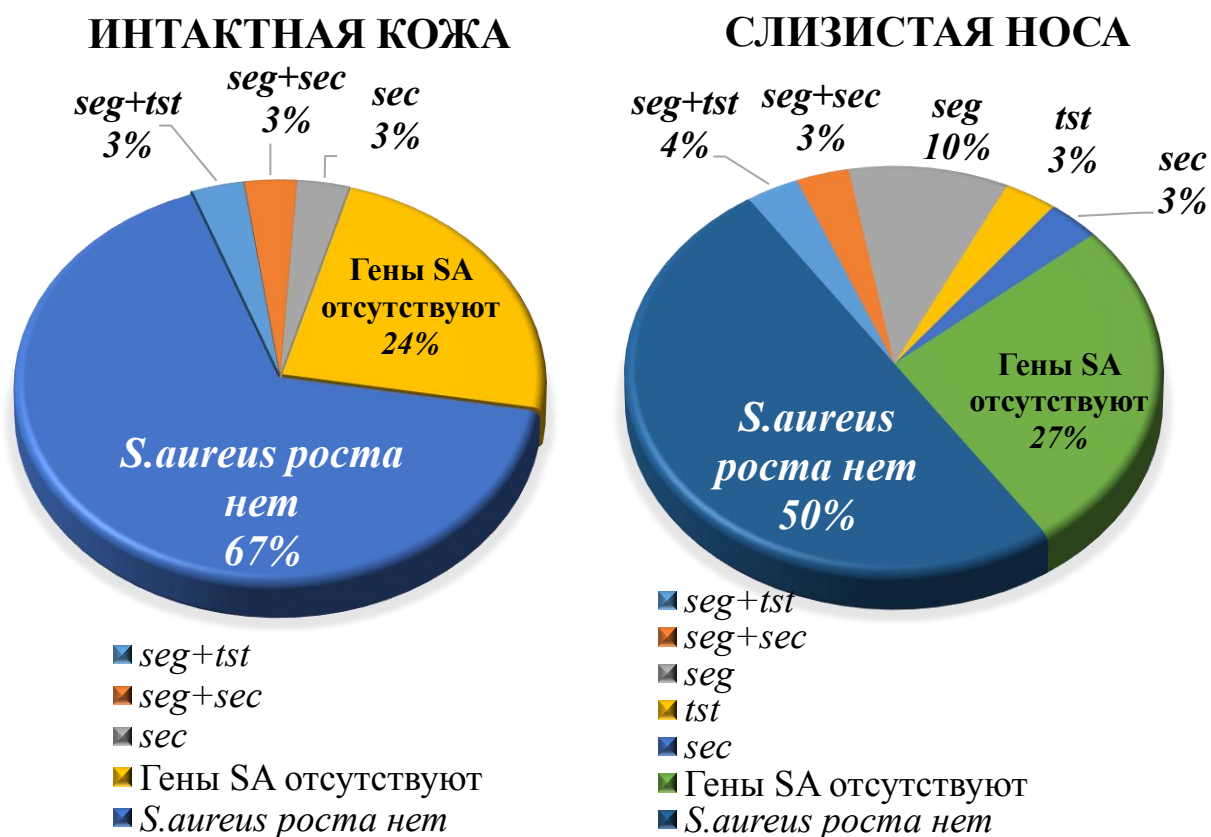


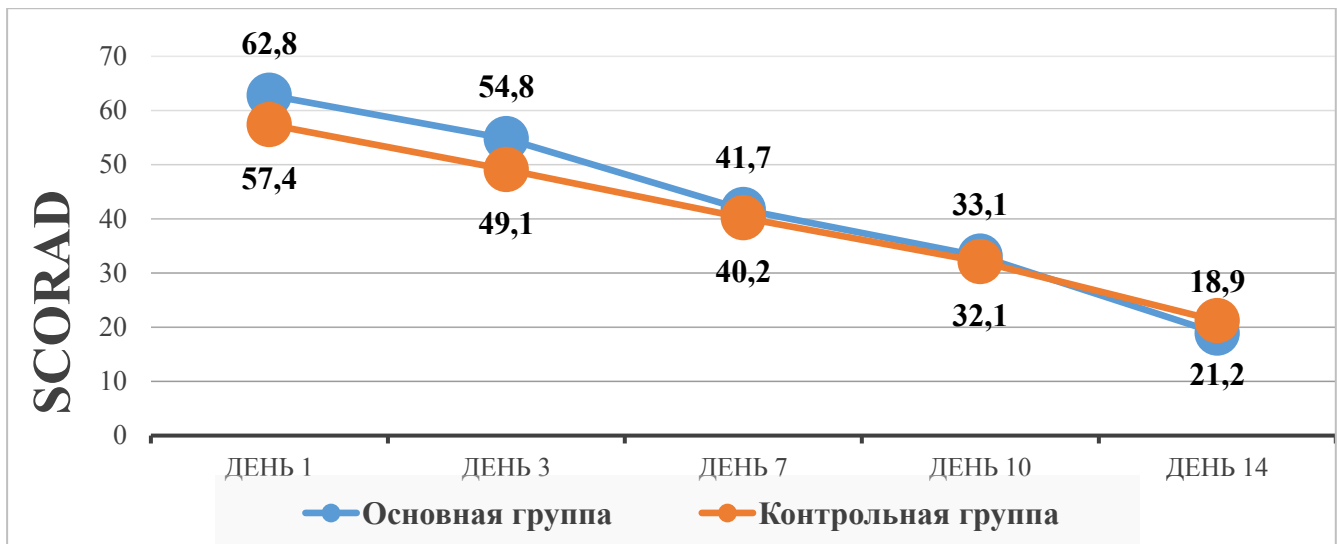
Рисунок 24. Распределение генов экзотоксинов у изолятов *S. aureus*, полученных с кожи слизистых оболочек носа и здоровых детей.

Исследование изолятов *S. aureus*, полученных с кожи здоровых детей продемонстрировало у 3 (10%) детей носительство гена лейкоцидина *LukDE*, у 8 (26,6%) – генов *sak* и *scn*, у 4 (13,3%) – гена *chr*. При исследовании изолятов со слизистой оболочки носа на предмет обнаружения генов лейкоцидина *LukDE* и кластера иммунного уклонения (*chips*, *scn*, *sak*), было установлено, что 5 (16,6%) изолятов имеют ген лейкоцидина *LukDE*, 13 (43,3%) – ген *scn*, 11 (36,6%) – ген *chr* и 12 (40%) – ген *sak*.

### **3.2.6 Оценка эффективности комбинированной коррекции стафилококковой инфекции/носительства препаратами микросеребра и α-глутамил триптофаном у детей с АД.**

Больные АД, включенные в основную группу (N=30), в течение 14 дней получали антигистаминные препараты, системный иммуносупрессор – циклоспорин А (по показаниям), десенсибилизирующие препараты, интраназально α-глутамил триптофан, наружно микросеребро (лосьон/крем). Дети с АД, включенные в группу сравнения (N=30), в течение 14 дней получали антигистаминные препараты, системный иммуносупрессор – циклоспорин А (по показаниям), десенсибилизирующие препараты, наружно: 1% мазь бетаметазон+фузидовая кислота, туширование анилиновыми красителями (метиленовый синий, фукорцин), крем Унны.

Динамическое наблюдение за больными АД основной группы исследования продемонстрировало снижение среднего значения SCORAD с  $62,85 \pm 13,23$  до  $18,95 \pm 7,25$ , что составило 69,6% от исходного значения. В свою очередь, динамика изменений среднего значения SCORAD в группе сравнения больных АД продемонстрировала снижение с  $57,45 \pm 12,92$  в начале исследования, до  $21,45 \pm 8,35$  на 14 день, что составило 63,0% от первоначального значения. При сравнении результатов лечения, различия были статистически незначимы  $p=0,1858$ , ( $p > 0,05$ ). (Рис. 25).



**Рисунок 25. Динамика SCORAD основной группы и группы сравнения исследования.**

При повторном клиническом обследовании на 14 день, дети основной группы отмечали снижение зуда как в дневное, так и в ночное время. Объективно, наблюдалось отсутствие шелушения, ксероза кожи, умеренная гидратация эпидермиса, отчетливое разрешение инфильтрации обрабатываемых очагов. Отмечалась выраженная эпителизация эрозированных поверхностей, трещин и эксфолиаций. Снижение зуда способствовало уменьшению появления новых расчесов и очагов нарушения барьерной целостности кожи.

Помимо клинического осмотра на 10 и 14 день у детей основной группы и группы сравнения было проведено повторное бактериологическое исследование обрабатываемых  $\alpha$ -глутамил триптофаном слизистых оболочек передних отделов носа и очагов кожных поражений, обрабатываемых микросеребром.

По результатам повторного бактериологического исследования кожных поверхностей у 28 (93,3%) детей основной группы отмечалось значительное уменьшение интенсивности колонизации. Так, у 7 (23,3%) детей наблюдалась полная санация *S. aureus* с поверхности кожи, обрабатываемой препаратом микросеребра. Кроме того, у остальных пациентов прослеживалась выраженная тенденция к сокращению колонизации *S. aureus* на поверхности кожи. У 6 (20%) детей наблюдался умеренный рост, еще у 17 (56,6%) – скудный рост единичных колоний *S. aureus*. (Табл. 16).

Таблица 16.

**Показатели колонизации *S. aureus* пораженной кожи основной группы исследования.**

| Интенсивность<br>роста <i>S. aureus</i> | Пораженная кожа (N=30) |            |           |            |
|-----------------------------------------|------------------------|------------|-----------|------------|
|                                         | День 1                 |            | День 14   |            |
|                                         | N                      | %          | N         | %          |
| <b>Обильный рост</b>                    | <b>11</b>              | <b>37%</b> | -         | -          |
| <b>Умеренный рост</b>                   | <b>18</b>              | <b>60%</b> | <b>6</b>  | <b>20%</b> |
| <b>Скудный рост</b>                     | <b>1</b>               | <b>3%</b>  | <b>17</b> | <b>57%</b> |
| <b>Санация</b>                          | -                      | -          | <b>7</b>  | <b>23%</b> |

При повторном бактериологическом обследовании группы сравнения колонизация кожи наблюдалась у 26 (86,6%) детей. При этом установлено: обильный рост в посевах отмечался у 5 (16,6%) детей, умеренный рост – у 11 (36,6%), скудный рост – у 10 (33,3%). Ни у одного больного не наблюдалось санации *S. aureus*. (Табл. 17).

Таблица 17

**Показатели колонизации *S. aureus* пораженной кожи в группе сравнения.**

| Интенсивность<br>роста <i>S. aureus</i> | Пораженная кожа (N=30) |            |           |            |
|-----------------------------------------|------------------------|------------|-----------|------------|
|                                         | День 1                 |            | День 14   |            |
|                                         | N                      | %          | N         | %          |
| <b>Обильный рост</b>                    | <b>13</b>              | <b>46%</b> | <b>5</b>  | <b>17%</b> |
| <b>Умеренный рост</b>                   | <b>13</b>              | <b>46%</b> | <b>11</b> | <b>37%</b> |
| <b>Скудный рост</b>                     | -                      | -          | <b>10</b> | <b>33%</b> |
| <b>Санация</b>                          | -                      | -          | -         | -          |
| <b>Роста нет</b>                        | <b>4</b>               | <b>13%</b> | <b>4</b>  | <b>13%</b> |

Повторное бактериологическое исследование слизистых оболочек носа у детей основной группы продемонстрировало изменение степени колонизации *S. aureus*. У 5 (16,6%) пациентов зафиксирована санация *S. aureus*, у остальных – также наблюдалась положительная динамика, направленная на уменьшение степени колонизации *S. aureus* слизистой полости носа. Так, у 8 (26,6%) детей отмечался умеренный рост, из них у 3 (10%) – изменений колонизации не наблюдалось. У 17 (56,6%) пациентов определялся скудный рост *S. aureus*, из них у 3 (10%) – степень обсемененности не изменилась. (Табл. 18)

Таблица 18.

**Показатели колонизации *S. aureus* слизистой оболочки носа основной группы исследования.**

| Интенсивность<br>роста <i>S. aureus</i> | Слизистая оболочка носа (N=30) |            |           |            |
|-----------------------------------------|--------------------------------|------------|-----------|------------|
|                                         | День 1                         |            | День 10   |            |
|                                         | N                              | %          | N         | %          |
| <b>Обильный рост</b>                    | <b>4</b>                       | <b>13%</b> | <b>-</b>  | <b>-</b>   |
| <b>Умеренный рост</b>                   | <b>19</b>                      | <b>63%</b> | <b>8</b>  | <b>27%</b> |
| <b>Скудный рост</b>                     | <b>7</b>                       | <b>23%</b> | <b>17</b> | <b>57%</b> |
| <b>Санация</b>                          | <b>-</b>                       | <b>-</b>   | <b>5</b>  | <b>17%</b> |

На основании повторного бактериологического исследования слизистых оболочек носа у детей группы сравнения, не получавших терапию, направленную на санацию *S. aureus*, положительной динамики не было, более того отмечалось увеличение интенсивности обсемененности данного экотопа *S. aureus*. У 13 (43,3%) детей наблюдался обильный рост *S. aureus*, у 17 (56,6%) – умеренный рост. (Табл. 19).

Таблица 19.

**Показатели колонизации *S. aureus* слизистой оболочки носа группы  
сравнения.**

| Интенсивность<br>роста <i>S. aureus</i> | Слизистая оболочка носа (N=30) |            |           |            |
|-----------------------------------------|--------------------------------|------------|-----------|------------|
|                                         | День 1                         |            | День 10   |            |
|                                         | N                              | %          | N         | %          |
| <b>Обильный рост</b>                    | <b>4</b>                       | <b>13%</b> | <b>13</b> | <b>43%</b> |
| <b>Умеренный рост</b>                   | <b>19</b>                      | <b>63%</b> | <b>17</b> | <b>57%</b> |
| <b>Скудный рост</b>                     | <b>7</b>                       | <b>23%</b> | <b>-</b>  | <b>-</b>   |

Таким образом, была продемонстрирована клиническая и лабораторная эффективность комбинированной терапии стафилококковой инфекции с применением препаратов микросеребра и  $\alpha$ -глутамил-триптофана. Использование препаратов микросеребра в составе комплексного лечения в качестве монокомпонента наружной терапии, способствовало уменьшению интенсивности зуда и выраженности клинических симптомов АД, разрешению воспалительного процесса и восстановлению кожного барьера. Применение комбинированного метода обеспечило значительное снижение степени обсемененности *S. aureus*, вплоть до полной санации. Традиционная терапия, включающая антибактериальные и антисептические препараты, приводила к снижению интенсивности колонизации *S. aureus* кожи пациентов, однако, санации *S. aureus* у пациентов данной группы не наблюдалось. Отсутствие мероприятий, направленных на санацию *S. aureus* со слизистой оболочки передних отделов носа в группе сравнения, способствовало дальнейшей колонизации данного экотопа.

Отдаленные результаты наблюдения за детьми основной группы исследования, продолжавших использовать препарат микросеребра в составе базовой терапии после окончания исследования, свидетельствовали об увеличении продолжительности периодов ремиссий в первые 3, 6 и 12 месяцев у 76,6%, 60% и 43,3% случаев, соответственно. Тогда как, по отдаленным результатам наблюдения

у детей группы сравнения увеличение продолжительности клинической ремиссии в 3, 6 и 12 наблюдалось в 40%, 30% и 16,6% случаев соответственно.

При анализе средних показателей SCORAD на 14 день различия были статистически незначимы  $p=0,1858$ , ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности предложенной наружной терапии, не уступающей по эффективности традиционной методике, включающей топические антибиотики и глюкокортикостероиды.

При статистической оценке колонизации *S. aureus* было установлено: у больных АД колонизация кожи *S. aureus*, в том числе, несущих гены экзотоксинов, выше, чем у здоровых детей; у детей с АД колонизация слизистых оболочек носа *S. aureus* выше, чем у здоровых детей, однако, по носительству штаммов *S. aureus*, обладающими генами экзотоксинов, отличий не было. (Табл. 20)

**Таблица 20.**

**Колонизация *S. aureus* различных экотопов больных АД и здоровых детей.**

| Количество образцов <i>S. aureus</i> | Группа больных АД<br>N=60 (%) | Группа здоровых<br>N=30 (%) | Значение $p$ |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------|
| На коже                              | 56 (93,3%)                    | 10 (33,3%)                  | $p<0,0001$   |
| - несущие гены суперантигенов        | 39 (65,0%)                    | 3 (10,0%)                   | $p=0,0293$   |
| На слизистой оболочке носа           | 59 (98,3%)                    | 14 (46,6%)                  | $p<0,0001$   |
| - несущие гены суперантигенов        | 42 (72,8%)                    | 7 (23,3%)                   | $p=0,2040$   |

При анализе данных, включающем сопоставление показателей интенсивности колонизации пораженной кожи и значений индекса SCORAD, среднее значение индекса SCORAD у 24 детей, с кожи которых был получен обильный рост *S. aureus*, составляло  $68,548 \pm 10,669$ , у 31 ребенка, с кожи которого был получен умеренный рост, –  $51,175 \pm 11,188$ , тогда как у единственного пациента со скудным ростом индекс SCORAD составлял 29,1. Последующая оценка связи тяжести клинического течения с показателями степени обсемененности *S. aureus*

кожи больных АД показала, что связь между исследуемыми признаками прямая ( $p=0,716$ ), при этом сила связи по шкале Чеддока – высокая.

При анализе влияния колонизации *S. aureus*, несущих гены суперантигенов, на тяжесть клинического течения АД было установлено, что среднее значение SCORAD у 17 пациентов, колонизированных штаммами *S. aureus*, не несущими гены экзотоксинов, составляло  $56,87 \pm 16,1$ . У детей, колонизированных штаммами *S. aureus*, несущими гены экзотоксинов, средние значения SCORAD составляло  $59,45 \pm 12$ . При сравнении значения SCORAD группы без генов экзотоксинов (56,87) с самым высоким значением группы с генами экзотоксинов (68,45), различия статистически не значимы  $p=0.3569$ , ( $p > 0,05$ ). (Табл. 21)

**Таблица 21.**

**Наличие генов экзотоксинов *S. aureus*, и их влияние на значение SCORAD.**

| Гены токсинов         | Количество изолятов |       | Среднее значение SCORAD |
|-----------------------|---------------------|-------|-------------------------|
|                       | (N)                 | (%)   |                         |
| Гены SA отсутствовали | 17                  | 30,3% | 56,9                    |
| <i>seg</i>            | 10                  | 17,8% | 57,0                    |
| <i>seg+tst</i>        | 8                   | 14,3% | 58,6                    |
| <i>seg+sec</i>        | 4                   | 7,1%  | 66,2                    |
| <i>seg+sea</i>        | 4                   | 7,1%  | 59,0                    |
| <i>sea</i>            | 3                   | 5,3%  | 55,7                    |
| <i>seb+sep</i>        | 2                   | 3,5%  | 68,4                    |
| <i>tst+sep</i>        | 2                   | 3,5%  | 57,0                    |
| <i>sep</i>            | 2                   | 3,5%  | 56,2                    |
| <i>sea+sec</i>        | 1                   | 1,8%  | 59,0                    |
| <i>seg+seb</i>        | 1                   | 1,8%  | 64,1                    |
| <i>seg+sec+sep</i>    | 1                   | 1,8%  | 64,4                    |
| <i>tst</i>            | 1                   | 1,8%  | 58,1                    |

Оценка связи тяжести клинического течения с наличием у колонизирующих штаммов *S. aureus* генов токсинов со свойствами суперантигенов показала, связь

между исследуемыми признаками прямая ( $p=0,201$ ), однако, сила связи по шкале Чеддока – низкая.

Наличие у штаммов *S. aureus* гена лейкотоксина *LukDE*, влияло на среднюю тяжесть течения АД, различия статистически значимы  $p=0,009$ , ( $p<0,05$ ).

Таким образом, у больных АД установлена тотальная колонизация *S. aureus* пораженной кожи и слизистых оболочек носа, по сравнению со здоровыми детьми. Интенсивность колонизации кожи коррелировала с тяжестью течения АД. У 69,7% больных отмечалась колонизация кожи штаммами *S. aureus*, несущими гены токсинов со свойствами суперантигенов, у 80,3% колонизированных детей штаммы *S. aureus* несли ген лейкоцидина *LukDE*. Комбинированная терапия, включающая топические формы микросеребра и  $\alpha$ -глутамил триптофан, продемонстрировала высокую клиническую эффективность: у 93% наблюдалось клиническое улучшение, вплоть до клинической ремиссии и санации *S. aureus* у 23% детей, по сравнению с группой детей, получавших стандартную терапию АД, в которой улучшение наблюдалось у 69% детей, при этом клинической ремиссии и санации *S. aureus* не наблюдалось. Отдаленные наблюдения свидетельствовали о пролонгировании клинической ремиссии у пациентов, использовавших препараты микросеребра в 2,5 раза, по сравнению с группой сравнения, получавшей традиционные эмоленты.

#### ГЛАВА 4. Обсуждение результатов собственных исследований.

АД был и продолжает оставаться острой социально-медицинской проблемой современности. Согласно данным зарубежных и отечественных наблюдений частота встречаемости АД неуклонно растет. Распространенность АД достигает 15-20% детской и 1-3% взрослой популяции: в США составляет 17,2%, в странах Евросоюза – 15,5%, в Японии – 24%, в России – 30-35%, и сохраняет тенденцию к дальнейшему росту [59, 184]. Особое значение в патогенезе дерматоза имеет колонизация *S. aureus*, достигающая 80-100% больных АД. На сегодняшний день активно исследуются различные факторы патогенности данного микроорганизма, вовлеченные в патогенез заболевания. Наибольший интерес к своему участию в патогенезе стафилококковой инфекции при АД, в силу мощных иммуномодулирующих свойств, вызывает семейство суперантигенов. Исследователи разных стран определяли разнообразные наборы генов экзотоксинов *S. aureus* у детей с АД, а также получали противоположные результаты оценки влияния генов экзотоксинов на тяжесть течения дерматоза [18, 104, 127, 151, 154, 191].

Таким образом, в свете дискутабельности механизмов влияния и окончательной роли стафилококковых экзотоксинов в патогенезе АД, отсутствия молекулярно-генетических исследований генов токсинов со свойствами суперантигенов *S. aureus*, колонизирующих детей с АД на территории РФ, исследование данных токсинов и способов санации *S. aureus*, обладающих данными факторами патогенности, является актуальной задачей.

Цель исследования: патогенетическое обоснование комбинированной терапии АД у детей и подростков, в условиях колонизации/инфицирования кожи и слизистых оболочек носа штаммами *S. aureus*, несущими гены токсинов со свойствами суперантигенов.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить клинические особенности течения АД, отягощенного колонизацией *S. aureus*, включающие: степень тяжести, значение SCORAD, клинικο-морфологическую форму, характер воспалительного процесса, частоту

обострений, продолжительность ремиссий, уровень IgE и сопутствующие заболевания у обследуемых больных.

2. Установить частоту колонизации, интенсивность микробной обсемененности, превалирующие гены экзотоксинов, кластера иммунного уклонения и лейкоцидина *LukDE* у штаммов *S. aureus*, выделенных с пораженной кожи и слизистых оболочек носа больных АД, а также с кожи и слизистых оболочек носа здоровых детей.
3. Сопоставить и оценить влияние генов экзотоксинов, *LukDE* и факторов иммунного уклонения *S. aureus* на тяжесть клинического течения АД.
4. Оценить клиническую эффективность топических форм препаратов микросеребра и  $\alpha$ -глутамил триптофана на санацию *S. aureus* и продолжительность ремиссии у больных АД.

В настоящем исследовании принимало участие 90 детей, 60 из которых являлись пациентами дерматологического отделения, из них 29 мальчиков и 31 девочка, в возрасте от 2 до 17 лет, с эритематозно-сквамозной и эритематозно-сквамозной с лихенификацией формами АД. Еще 30 детей, 15 мальчиков и 15 девочек в возрасте от 2 до 17 лет, не имели патологических изменений со стороны кожи и ЛОР-органов. Они были включены в исследование для сравнения бактериологических и молекулярно-генетических результатов у больных АД и у представителей здоровой популяции.

В первые часы после поступления всем больным АД проводился дерматологический осмотр, со сбором анамнеза жизни, настоящего заболевания и оценкой тяжести клинического течения заболевания, лабораторное исследование мочи, крови на предмет общих, биохимических показателей и IgE. Среднее значение тяжести клинического течения у детей с АД по SCORAD составило  $58,587 \pm 13,896$ . Проводилось бактериологическое исследование очагов пораженной кожи и слизистых оболочек носа. Параллельно проводилось обследование здоровых детей, включающее клинический осмотр и бактериологическое исследование кожи и слизистой оболочки носа.

На основании полученных анамнестических данных у 38 (63,3%) детей наблюдалась сопутствующая аллергическая бронхиальная астма. По результатам общеклинических лабораторных исследований у 49 (81,6%) детей отмечалось стойкое повышение уровня эозинофилов. Исследование общего IgE продемонстрировало превышение допустимых возрастных значений данного показателя у 56 (93,3%) пациентов с АД. Первичное бактериологическое исследование позволило установить инфицирование *S. aureus* очагов кожных поражений у 56 (93,3%) детей, что соответствует данным литературы [43]. У 24 (39%) и 31(51%) ребенка наблюдался обильный и умеренный рост *S. aureus*, соответственно. При этом была установлена корреляция тяжести клинического течения АД с интенсивностью бактериальной обсемененности кожи *S. aureus*. При обследовании слизистой оболочки носа, носительство *S. aureus* определялось у 59 (98,3%) детей. Таким образом, у больных АД одновременно была установлена крайне высокая колонизация как пораженной кожи, так и слизистых оболочек передних отделов носа, что значительно отличается от данных Cavalcante F.S. и соавторов [57], определивших колонизацию кожи у 7,5% обследованных пациентов, колонизацию слизистой оболочки носа у 85%, а сочетанное носительство на 2 экотопах у 2%.

При бактериологическом обследовании здоровых детей носительство *S. aureus* обнаружено на коже у 10 (33,3%) детей, тогда как на слизистой оболочке носа у 14 (46,6%). Данные, полученные при обследовании здоровых детей, находились в рамках допустимых значений постоянной и транзиторной колонизации биотопов *S. aureus*, достигающей 50% популяции [75]. Все штаммы *S. aureus*, высеянные у больных и здоровых детей относятся к классу метициллин-чувствительных (MSSA). При этом они проявляли 100% устойчивость к пенициллину, ампициллину и природную резистентность к цефтазидиму.

Исследование генов *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *sep*, *tst*, осуществленное с помощью молекулярно-генетических методов, позволило определить в 39 (69,7%) изолятах, полученных с поверхности кожи, гены токсинов со свойствами суперантигенов, из них в 23 (41%) выявлялись гены 2 и более токсинов со

свойствами суперантигенов. В изолятах, полученных со слизистой оболочки передних отделов носа, гены суперантигенов *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *see*, *seg*, *sep*, *tst* определялись в 43 (72,3%). При этом в 23 (39%) изолятах было установлено носительство 2-х и более токсинов.

Таким образом, суммировав полученные данные о наличии у *S. aureus* генов токсинов с суперантигенными свойствами с двух экотопов можно констатировать, что наиболее распространённым был ген *seg*, определявшийся у 61 (53%) ребенка; ген *tst* зафиксирован у 20 (17,4%) детей; ген *sep* – у 15 (13%); гены *sea* и *sec* – у 14 (12,1%), носительство гена *seb* – у 7 (6%). Полученные в настоящем исследовании результаты отличаются от данных, установленных ранее фенотипическими методами [18], и свидетельствуют о преобладании другого набора генов (*seg* (50%) и *tst* (19,6%)) токсинов со свойствами суперантигенов у штаммов *S. aureus*, колонизирующих кожу больных АД.

Результаты настоящего исследования коррелируют с данными Schlievert P. (США) [154], полученными молекулярно-генетическими методами. Тем не менее, наши данные имеют статистически значимые отличия от результатов молекулярно-генетических исследований Schlievert P. по распространенности генов *tst*, *see*, что свидетельствует об отличии набора генов экзотоксинов, обладающих суперантигенными свойствами, у представителей вида *S. aureus*, циркулирующих на территории нашей страны среди пациентов с АД, и о необходимости их дальнейшего всестороннего изучения.

SEP по своему аминокислотному составу сходен с SEA, и суммарно гены *sea* и *sep* были обнаружены в 25,1% изолятах и, таким образом, занимали второе место после *seg*. Известно, что помимо энтеротоксинов эти фаги несут комплекс генов, продукты которых обеспечивают *S. aureus* способность противостоять действию факторов иммунной системы макроорганизма, в том числе CHIP, SCIN, а также SAK. Исследование данных факторов иммунного уклонения продемонстрировало, что суммарно по результатам обследования обоих биотопов ген *chr* был обнаружен у 95 (82,6%) изолятов, ген *scn* у 107 (93%) образцов, тогда как носительство гена *sak* было определено у 98 (85,2%) исследованных изолятов. Высокие показатели

наличия генов данных факторов может свидетельствовать об их активной роли в патогенезе АД, наряду с экзотоксинами со свойствами суперантигенов.

При статистическом анализе корреляции тяжести клинического течения заболевания по SCORAD со степенью колонизации штаммами *S. aureus*, несущими гены токсинов, обладающих свойствами суперантигенов установлено, что связь между исследуемыми признаками прямая, ( $p=0,201$ ) сила связи по шкале Чеддока – слабая. Данное заключение может свидетельствовать о том, что токсины со свойствами суперантигенов оказывают опосредованное действие на макроорганизм, регулируя механизмы иммунной системы, наряду с лейкотоксинами и факторами иммунного уклонения, тогда как интенсивность колонизации *S. aureus* непосредственно усугубляет тяжесть клинического течения АД.

Определение наличия генов токсинов *in vitro*, не подтверждает их экспрессию и продукцию токсина в организме *in vivo*. На сегодняшний день методы, позволяющие обнаружить суперантигены в условиях макроорганизма, остаются не разработанными. Таким образом, для окончательного заключения по данному вопросу, требуются дополнительные исследования и разработка новых методов детекции токсинов, поскольку из упомянутого ранее исследования Rojo A. и соавторов [151], тяжесть клинического течения не коррелирует со значениями специфического IgE к токсинам со свойствами суперантигенов.

В настоящем исследовании у высеянных штаммов *S. aureus* было изучено наличие гена лейкоцидина *lukDE*, способного лизировать иммунокомпетентные клетки (моноциты/макрофаги, зрелые нейтрофилы, клетки Лангерганса и Т-лимфоциты), а также обладающего дерматонекротическими и противовоспалительными (иммуномодулирующими) свойствами, обеспечивающими распространение микроорганизма и защиту от механизмов иммунного ответа. У 45 (80%) пациентов, колонизирующие штаммы *S. aureus* несли ген *lukDE*, у них же наблюдалось статистически значимое более тяжелое течение АД (по SCORAD).

Наличие бактериальной инфекции у больных АД является показанием к назначению курса системной или топической антибактериальной терапии, в зависимости от тяжести клинического состояния больного. В 2007 году в работе Кострыкиной Л.Н. [11] описано успешное применение наружной формы мупироцина в комбинации с ликописом у больных АД. Позднее в работе Текучевой Л.В. [31] была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность наружных форм 2% фузидовой кислоты. Однако, не смотря на успешную элиминацию патогенных микроорганизмов с поверхности пораженной кожи, существующие курсовые подходы имеют ряд недостатков. На сегодняшний день самой серьезной проблемой лечения стафилококковой инфекции является прогрессирующая антибиотикорезистентность. Широкая доступность и продолжительное, нерегулируемое использование антибактериальных препаратов приводят к снижению чувствительности и повышают риск развития антибиотикорезистентности микроорганизмов. Изучение чувствительности *S. aureus* к антибактериальным препаратам, проведенное в рамках настоящего исследования, продемонстрировало высокие показатели чувствительности к большинству исследованных средств. Чувствительность менее 80% отмечалась к гентамицину, клиндамицину, тетрациклину и хлорамфениколу. Однако, не смотря на высокую чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *S. aureus*, выделенных в данном исследовании, их необоснованное регулярное и длительное применение будет способствовать развитию устойчивости и снижать их терапевтическую эффективность.

Курсовое применение топических антибиотиков позволяет достичь временной санации патогенных микроорганизмов, помимо этого, оно угнетает естественную микрофлору кожи, и приводит к снижению ее антибактериального потенциала.

Решение проблемы, связанной с развитием антибиотикорезистентности, открыло бы возможность для перманентного использования противомикробных препаратов в составе базовой терапии АД. Регулярное применение противомикробных препаратов в составе базовой терапии поможет уменьшить

влияние одного из ведущих патогенетических факторов развития АД, достичь восстановления естественного микробиоценоза кожи и пролонгировать период ремиссии у больных АД.

В настоящем исследовании была разработана комбинированная методика санации *S. aureus* из очагов кожных поражений и слизистых оболочек передних отделов носа. Для санации микробных патогенов с пораженной кожи в настоящем исследовании было изучено влияние топических форм препарата микросеребра в качестве наиболее эффективного и безопасного средства, обеспечивающего как санацию бактериальных патогенов, так и противовоспалительный, увлажняющий и дерматопротекторный эффекты, позволяющие восстановить барьерные свойства кожи.

Для санации микробных патогенов с поверхности слизистой оболочки полости носа применялась назальная форма  $\alpha$ -глутамил триптофана (тимоген) – синтетического иммуномодулятора, обладающего антимедиаторными свойствами, стимулирующего фагоцитарную функцию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, способствующего нормализации соотношения Т-хелперов/Т-супрессоров и повышающего неспецифическую резистентность организма.

Бактериологическая оценка клинической эффективности применения  $\alpha$ -глутамил триптофана и препаратов микросеребра показала, что в основной группе, получавшей наружную терапию препаратом микросеребра и  $\alpha$ -глутамил триптофан интраназально, колонизация кожи *S. aureus* уменьшилась у 93,3% детей. При этом, обильный (37%), умеренный (60%) и скудный рост (3%), сократился до умеренного (20%), скудного (57%) роста и элиминации (23%), соответственно. При оценке колонизации *S. aureus* слизистой носа: обильный (13%), умеренный (63%) и скудный рост (23%), сократился до умеренного (26,6%), скудного (56,6%) роста и санации (16,6%), соответственно.

В свою очередь, оценка колонизации кожи *S. aureus* в группе сравнения, получавшей традиционную наружную терапию АД, продемонстрировала снижение колонизации, без полной санации микроорганизма: обильный (39%), умеренный рост (51%), сократился до обильного (16,6%), умеренного (36,6%) и

скудного (33,3%) роста, соответственно. При обследовании слизистых оболочек передних отделов носа у детей группы сравнения положительной динамики установлено не было.

При клинической оценке результатов, полученных на 14 день обследования детей с АД, как в основной, так и в группе сравнения отмечалась положительная динамика клинического состояния, характеризующаяся снижением SCORAD на 69,6% в основной и на 63% в группе сравнения от исходных значений, соответственно. Наблюдалось снижение интенсивности зуда с последующим уменьшением расчесов и экскориаций. Применение препаратов микросеребра способствовало разрешению инфильтрации, эритемы, десквамации корочек, а также гидратации и эпителизации эпидермиса.

При статистическом анализе результатов лечения в основной и группе сравнения по SCORAD, статистически значимых различий не обнаружено. Отсутствие статистических различий от применения наружной терапии, содержащей антибактериальные, стероидные и антисептические препараты, свидетельствует о высокой терапевтической эффективности препаратов микросеребра в лечении АД, осложненного стафилококковой инфекцией. Использование микросеребра в качестве монокомпонента наружной терапии способно уменьшить медикаментозную нагрузку на пациента, повысить комплаентность и эффективность проводимой терапии.

Отдаленные результаты исследования, полученные от участников основной группы, продолжавших использовать препарат микросеребра в составе базовой терапии после окончания исследования, свидетельствовали об увеличении продолжительности периодов ремиссий в первые 3, 6 и 12 месяцев у 76,6%, 60% и 43,3% детей, соответственно. Тогда как, по отдаленным результатам исследования у пациентов группы сравнения увеличение продолжительности клинической ремиссии в 3, 6 и 12 наблюдалось в 40%, 30% и 16,6% случаев соответственно.

Таким образом, комбинированная наружная терапия препаратами микросеребра и  $\alpha$ -глутамил триптофаном продемонстрировала не только клиническую, но и высокую лабораторную эффективность в отношении санации *S.*

*aureus* с кожи и слизистой оболочки полости носа, а также, при регулярном использовании в составе базовой терапии, позволила значительно увеличить продолжительность клинических ремиссий у больных АД.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клиническое наблюдение 1.

*Больная В.А., 7 лет, поступила в отделение дерматовенерологии РДКБ с диагнозом: распространенный атопический дерматит, осложненный стафилококковой инфекцией. Сопутствующая диагноз: бронхиальная астма.*

*Из анамнеза: ребенок от 3й беременности, протекавшей с токсикозом. Роды вторые, срочные, плановое кесарево сечение. Перенесенный пустулез новорожденных. Естественное вскармливание до 14 дней, далее искусственное. Отягощенный наследственный анамнез: у матери, отца, сестры – атопический дерматит; у отца и бабушки – бронхиальная астма. Манифестация атопического дерматита в возрасте 6 месяцев, связанная с нарушением диеты. Клинически заболевание проявлялось в виде высыпаний на коже лица, туловища, ягодиц, верхних и нижних конечностей. Получала амбулаторное лечение (антигистаминные, кортикостероидные препараты, физиотерапия). После лечения отмечалось улучшение клинической симптоматики, однако, полной ремиссии не наблюдалось. Далее отмечалось течение заболевания с сезонными обострениями в осенне-зимний период. При достижении раннего детского возраста воспалительный процесс локализовался на сгибательных поверхностях конечностей, на лице в виде папулезно-везикулезных элементов с мокнутием, корочками шелушением. Наблюдалось присоединение бактериальной инфекции. Отмечался сильный зуд как в дневное, так и в ночное время, сопровождающийся нарушением сна. Врачом-дерматовенерологом по месту жительства поставлен диагноз: «Атопический дерматит, осложненный пиодермией». Назначена строгая гипоаллергенная диета, супрастин, локоид, доксициклин, туширование антисептиками. После назначенного лечения наблюдалась положительная динамика кожного процесса. В возрасте 5 лет произошло тяжелое обострение заболевания, в связи с чем была госпитализирована в «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, где получала системную и топическую стероидную терапию. В тот же период наступила*

манифестация бронхиальной астмы. С 6 лет получает лечение в ФГБУ РДКБ МЗ РФ. На момент поступления: патологический кожный процесс островоспалительного характера, распространенный, симметричный, локализован на коже лица, шеи, туловища, сгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей. Представлен папузными высыпаниями на эритематозном фоне, мелкопластинчатым шелушением, эскориациями, серозно-гнойно-геморрагическими корочками. Субъективно отмечался сильный зуд и нарушения сна.

При обследовании: индекс SCORAD – 54,1; общий IgE – 3860 МЕ/л (норма 0-90), лейкоциты –  $10,38 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма 4,5- 10,5), эозинофилы –  $1,4 \cdot 10^9/\text{л}$  (норма 0,02-0,3).

Бактериологически: посев с очагов пораженной кожи – *S. aureus* (умеренный рост), *S. коагулазонегативный* (умеренный рост); посев со слизистых оболочек передних отделов носа - *S. aureus* (умеренный рост), *St. viridans* (обильный рост).

Молекулярно-генетическое обследование: определены гены *seg*, *lukDE*, *chr*, *scn*, *sak*.

На основании проведенных клинико-лабораторных исследований пациентке поставлен диагноз: «Атопический дерматит, осложненный суперантиген-опосредованной стафилококковой инфекцией, тяжелое течение, эритематозно-сквамозная клинико-морфологическая форма».

Назначена комплексная терапия, включающая: гипоаллергенную диету, 10% сульфат магния, седативная микстура (1 ст. ложка 3 р/д), глюконат кальция (50 мг 2 р/д), тавегил (1т. вечер), ванны с оксидат торфом №10, лазеротерапия №10, наружно лосьон микросеребро (утром, вечером, после ванн), интраназально  $\alpha$ -глутамил триптофан (по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 1 р/д).

Контрольное бактериологическое обследование: посев с очагов пораженной кожи – *S. aureus* (единичные колонии); посев со слизистых оболочек передних отделов носа - *S. aureus* ((единичные колонии), *St. viridans* (умеренный рост).

*При клиническом осмотре: тяжесть состояния по SCORAD – 16,3, отмечается разрешение инфильтрации, эпителизация эскориаций, поствоспалительная гиперпигментация, умеренная гидратация кожных покровов. (Рис. 26)*

*При последующем наблюдении за пациенткой, использовавшей в течение года микросеребро в форме лосьона в составе базовой терапии, отмечалось увеличение продолжительности клинической ремиссии и отсутствие случаев вторичного инфицирования.*

## **Клиническое наблюдение 2.**

*Больная Е.А., 12 лет, поступила в отделение дерматовенерологии РДКБ с диагнозом: распространенный атопический дерматит, осложненный стафилококковой инфекцией. Сопутствующая диагноз: бронхиальная астма.*

*Из анамнеза: ребенок от 2й беременности, протекавшей с угрозой выкидыша на 3-4 неделях. Роды первые, естественные, срочные. Вес 3900 г, длина 55 см, Оценка по шкале Апгар – 7/8. В послеродовом периоде наблюдались опрелости в области ягодиц. Естественное вскармливание до 4 месяцев, далее искусственное. Отягощенный наследственный анамнез: у матери – атопический дерматит, бронхиальная астма. Психическое и физическое развитие без особенностей. Манифестация атопического дерматита в возрасте 2 месяцев. Клинически заболевание проявлялось в виде эксудативных высыпаний на коже лица, ягодиц, туловища. С 3 месяцев присоединились высыпания пятнисто-папулезного характера на верхних и нижних конечностях. Получала амбулаторное лечение (антигистаминные, противовоспалительные, кортикостероидные препараты, физиотерапия). В возрасте 10 месяцев наблюдались проявления дисбактериоза, получала патогенетическую терапию. Далее отмечалось течение заболевания с сезонными обострениями в осенне-зимний период. В возрасте 3 лет манифестация бронхиальной астмы. С 3 лет патологический кожный процесс представлен очагами застойной эритемы, папуло-везикулами, эскориациями, серозно-геморрагическими корочками, трещинами, лихенификацией, локализуется*

**Рисунок 26. Клинический эффект комплексной терапии АД, осложненного *S. aureus*, с применением препаратов микросеребра.**



на коже шеи, туловища, сгибаемых поверхностях верхних и нижних конечностей. Отмечается сильный зуд в дневное и в ночное время.

На момент поступления: патологический кожный процесс островоспалительного характера, распространенный, симметричный, локализован на коже шеи, туловища, сгибаемых поверхностей верхних и нижних конечностей. Представлен папузными высыпаниями на эритематозном фоне, мелкопластинчатым шелушением, эскориациями, трещинами, лихенификацией, серозно геморрагическими корочками. Субъективно отмечался сильный зуд и нарушение сна.

При обследовании: индекс SCORAD – 88,1; общий IgE – 19700 МЕ/л (норма 0-200), лейкоциты –  $7,25 \cdot 10^9$ /л (норма 4- 9), эозинофилы –  $1,2 \cdot 10^9$ /л (норма 0,02-0,3).

Бактериологически: посев с очагов пораженной кожи – *S. aureus* (обильный рост), *S. epidermidis* (единичные колонии); посев со слизистых оболочек передних отделов носа – *S. aureus* (умеренный рост), *S. epidermidis* (единичные колонии). Молекулярно-генетическое обследование: определены гены *sea*, *seg*, *lukDE*, *scn*, *sak*.

На основании проведенных клинико-лабораторных исследований пациентке поставлен диагноз: «Атопический дерматит, осложненный суперантиген-опосредованной стафилококковой инфекцией, тяжелое течение, эритематозно-сквамозная с лихенификацией клинико-морфологическая форма.

Пациентке назначена комплексная терапия, включающая: гипоаллергенную диету, 10% сульфат магния, седативная микстура (1 ст. ложка 3 р/д), глюконат кальция (50 мг 2 р/д), тавегил (1т. вечер), ванны с оксидат торфом №10, лазеротерапия №10, наружно крем микросеребро (утром, вечером, после ванн), интраназально  $\alpha$ -глутамил триптофан (по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 1 р/д).

Контрольное бактериологическое обследование: посев с очагов пораженной кожи – *St. parvasanguinis* (единичные колонии); посев со слизистых оболочек

передних отделов носа - *S. aureus* (единичные колонии), *S. epidermidis* (единичные колонии).

При клиническом осмотре: тяжесть состояния по SCORAD – 24,5, наблюдается положительная клиническая динамика в виде разрешения инфильтрации и лихенификации, десквамации корочек, умеренной увлажненности и отсутствия шелушения, эпителизации эскориаций и трещин. (Рис. 27)

Мониторинг клинического состояния пациентки, применявшей в течение года крем микросеребра в составе базовой терапии, продемонстрировал значительное увеличение продолжительности клинической ремиссии без рецидивов вторичной пиодермии. Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности препаратов микросеребра и α-глутамил триптофана, а также об обоснованности и целесообразности их включения в комплексную терапию atopического дерматита, осложненного стафилококковой инфекцией. Помимо этого, препараты микросеребра рекомендованы к включению в базовую терапию пациентов с atopическим дерматитом, осложненным пиодермией, с целью элиминации возбудителя и предотвращения повторного инфицирования кожных покровов.

**Рисунок 27. Клинический эффект комплексной терапии АД, осложненного стафилококковой инфекцией, с применением препаратов микросеребра.**



## ВЫВОДЫ.

1. У наблюдаемых нами больных АД, отягощенным колонизацией *S. aureus*, было определено среднетяжелое и тяжелое течение дерматоза, SCORAD [29.0; 88.1]. У больных наблюдался острый, подострый и хронический характер воспалительного процесса, продолжительность заболевания от 1 месяца до 16,5 лет, с частотой обострений от 1 раза в 3 месяца до непрерывно-рецидивирующего течения, высокая частота сопутствующих аллергических заболеваний, наряду с повышенным уровнем эозинофилов и общего IgE в сыворотке крови.
2. У пациентов с АД, по сравнению со здоровыми детьми, определялась тотальная колонизация *S. aureus* пораженной кожи и слизистых оболочек носа. Интенсивность роста *S. aureus* на исследованных экотопах больных АД многократно превосходила показатели, полученные от здоровых детей. Изоляты *S. aureus*, полученные более чем от 2/3 детей с АД, несли гены лейкоцидина *LukDE*, кластера иммунного уклонения и экзотоксинов, из которых преобладали: *seg*, *tst*, *sep*, *sea*, *sec*. У здоровых детей изоляты, с соответствующими генами, определялись менее чем в 1/3 случаев.
3. Между тяжестью течения АД и колонизацией *S. aureus*, несущими ген лейкоцидина *LukDE* и гены кластера иммунного уклонения была определена корреляционная связь умеренной силы, тогда как между тяжестью течения и наличием генов экзотоксинов корреляционная связь была слабая.
4. Комбинированная терапия с применением топических форм препарата микросеребра и  $\alpha$ -глутамил триптофана продемонстрировала высокую клиническую эффективность, способствовала снижению средних значений SCORAD и уменьшению колонизации *S. aureus*, вплоть до полной санации, что было подтверждено повторным бактериологическим исследованием. Катамнестические данные свидетельствовали об увеличении продолжительности клинической ремиссии в 2,5 раза у пациентов, получавших в течение года препараты микросеребра, по сравнению с группой сравнения, применявшей традиционные эоленты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для правильного подхода к терапии атопического дерматита, включающего санацию организма от микробных патогенов, рекомендуется бактериологическое исследование участков пораженной кожи и слизистых оболочек носа, с целью определения суперантиген-опосредованной стафилококковой инфекции, являющейся важным триггерным фактором развития и поддержания течения заболевания.

Проведение молекулярно-генетического исследования клинических изолятов *S. aureus* позволяет определить гены факторов патогенности, оценка которых позволяет прогнозировать тяжесть течения заболевания

Для санации слизистой оболочки полости носа рекомендуется назначение назальной формы  $\alpha$ -глутамил триптофана, топического иммуномодулятора, повышающего неспецифическую резистентность организма, в дозах: детям от 1 года до 6 лет – 1 дозу в один носовой ход, 7-14 лет – по 1 дозе в каждый носовой ход 1 раз в день, детям от 14 лет и взрослым – по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день. Продолжительность применения – 10 дней с лечебной целью, 3-5 дней с целью профилактики.

С целью санации *S. aureus* с очагов кожных поражений рекомендуется топическое применение препаратов микросеребра, подтвердивших свою высокую клиническую и лабораторную эффективность, в форме лосьона или крема. Препарат наносится 2-3 раза в день на сухие, инфицированные и непораженные участки кожи, втирается легкими движениями.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбанова, В.И. Атопический дерматит / В.И. Альбанова, А.Н. Пампура. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 128 с.
2. Атопический дерматит у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016 [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_ad.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf)
3. Атопический дерматит у детей / Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, А.В. Таганов, А.В. Моисеенко. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2003. – 238 с.
4. Брусина, Е.Б. Эпидемиология и эпидемиологический мониторинг инфекций, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка / Е.Б. Брусина, О.А. Дмитренко, Л.С. Глазовская, Т.В. Ефимова // Федеральные клинические рекомендации. – М. 2014. – 50 с.
5. Гостев, В. В. Фенотипическая и генотипическая характеристика метициллинрезистентных представителей вида *Staphylococcus aureus*: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. биол. наук: 03.02.03 / Гостев Владимир Валерьевич — Москва, 2013 г. — 22 с.
6. Дмитренко, О.А. Исследование полиморфизма *mec* ДНК у метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка, выделенных в стационарах разных регионов России/ О.А. Дмитренко, И.А. Шагинян, А.Л. Гинцбург // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. – 2005. – 3. – с. 11-17.
7. Дмитренко, О.А. Токсины золотистого стафилококка и их токсины: роль в патогенезе и профилактике стафилококковой инфекции / О.А. Дмитренко // Молекулярная медицина. – 2016. – 14(4) - с. 10-19.
8. Зейналов, О.А О влиянии наночастиц серебра на физиологию живых организмов. / О.А. Зейналов, С.П. Комбарова, Д.В. Багров, М.А. Петросян, Г.Х. Толибова, А.В. Феофанов, К.В.Шайтан // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – 14(4) с. 42-51.
9. Караулов, А. В. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза. / А. В. Караулов, А. Ю. Сергеев, Ю.

- В. Сергеев [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2001. — № 3. — с. 61-73.
10. Катина, М.М. Атопический дерматит у детей: эпидемиологические аспекты / М.М. Катина, Е.А. Потрохова, О.В. Антонов, Е.Г. Грибовская // Педиатрия. — 2012. — 91(2) — с. 107-110.
  11. Кострыкина, Л. Н. Роль инфекционного фактора при атопическом дерматите у детей: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.00.09: 14.00.11 / Кострыкина Людмила Николаевна — Санкт-Петербург, 2007 г. — 21 с.
  12. Короткий, Н.Г. Атопический дерматит. Справочное пособие для врачей/ Н.Г. Короткий, Т.А. Тихомиров, А.В. Таганов, В.Н. Короткий, А.А. Тихомиров. — М.: ООО «Прондо», 2016.
  13. Короткий, Н.Г. Бальнеотерапия в комплексном лечении атопического дерматита и ихтиоза у детей /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, О.Н. Андреевко //Актуальные вопросы и особенности дерматовенерологии в детском возрасте. Проблемы и перспективы. — М.: «Медицинская книга», 2007. — с.17.
  14. Короткий, Н.Г. Кожные и венерические болезни / Н.Г. Короткий, Н.М. Шарова / Учебник. - М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 336 с.
  15. Короткий, Н.Г. Опыт применения масел для ванн «Бальнеум» и «Бальнеум плюс» в комплексной терапии атопического дерматита и ихтиоза у детей /Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов //Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2007. — 3. — с. 26-32.
  16. Короткий Н.Г. Эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении атопического дерматита у детей. / Н.Г. Короткий, Ч.В.Унгарлинов // Вопросы практической педиатрии. - 2008. — 3(6). — с. 75-77.
  17. Кубанова, А.А. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003– 2016 гг. /

- А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, Л.Е. Мелехина, Е.В. Богданова //Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – 6. – с. 22–33.
18. Кудрявцева, А.В. Зависимость тяжести течения атопического дерматита у детей от токсинпродуцирующих свойств штаммов золотистого стафилококка /А.В. Кудрявцева, Ф.С. Флуер, И.И. Балаболкина, В.Я. Прохоров, Л.К. Катосова, А.В, Лазарева, О.А. Пономаренко // Российский педиатрический журнал. – 2009; 3. – с. 31-35.
  19. Лабинская, А.С. Руководство по медицинской микробиологии: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Кн. 2: Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций/ под ред. А. С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой – Москва. – Бином, 2015. - 1151 с.
  20. Мазитова, Л.П. Современные аспекты патогенеза и лечения аллергодерматозов у детей/ Л.П. Мазитова //Русский медицинский журнал. – 2001. – 9(11). – с. 457–461.
  21. Мачарадзе, Д.Ш. Атопический дерматит у детей /Д.Ш. Мачарадзе. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. - 384 с.
  22. Москвин, С.В. Лазерная терапия в педиатрии /С.В. Москвин, А.Н. Наседкин, А.Я. Осин, М.А. Хан. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2009. – 480 с.
  23. Перламутров, Ю.Н. Атопический дерматит: этиопатогенетические аспекты, клинические особенности течения / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская. // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – 4. – с. 643–648.
  24. Прошутинская, Д.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом/Д.В. Прошутинская, В.В. Чикин, Л.Ф. Знаменская, К.Н. Монахов, Д.В. Заславский, А.А. Минеева. – Москва. – 2015.
  25. Ревякина, В. А. Индекс SCORAD - объективный и стандартизованный метод оценки поражения кожи при атопическом дерматите/ В. А. Ревякина, И. А. Горланов, Д. С. Коростовцев //Аллергология. – 2000. – 3. – с. 39-43.

26. Смирнова, Г. И. Современная концепция лечения атопического дерматита/ Г. И. Смирнова. – М. – 2006. – 132 с.
27. Смирнова, Г. И. Современные технологии диагностики и лечения тяжелых форм аллергодерматозов у детей/ Г. И. Смирнова // М. — Тверь: Альба Плюс. – 2006. – 156 с.
28. Смирнова, Г.И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей/ Г.И. Смирнова// Consilium Medicum. Педиатрия. – 2006. – 01. – с. 112-118.
29. Тамразова, О.Б. Возможности преодоления антибиотикорезистентности в терапии пиодермий/ О.Б. Тамразова//Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – 6. – с. 64-73.
30. Тамразова, О.Б. Препараты серебра в лечении пиодермий. / О.Б. Тамразова// Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – 3. – с. 46-43.
31. Текучева, Л. В. Терапия детей, больных атопическим дерматитом, с учетом степени бактериальной обсемененности кожи и тяжести течения заболевания: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.00.11 / Текучева Лилиана Владимировна — Москва, 2009 г. — 22 с.
32. Феденко, Е.С. Роль грибковой инфекции в развитии атопического дерматита и целесообразность противогрибковой терапии. / Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина // Росс. аллергол. журнал. – 2006. – 5. – с. 4–13.
33. Флуер, Ф.С. Стафилококки и их энтеротоксины как фактор риска возникновения атопического дерматита/Ф.С. Флуер // Педиатрия. – 2014. – 93(3). – с. 124-129.
34. Akdis, C.A. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus Report C. / C.A. Akdis, M. Akdis//A. Allergy. – 2006. – 61. P. 969–987.
35. Alderson, M.R. Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes. / M.R. Alderson, T.W. Tough, T. Davis-Smith, S. Braddy, B. Falk,

- K.A. Schooley, R.G. Goodwin, C.A. Smith, F. Ramsdell, D.H. Lynch, //J. Exp. Med. – 1995. – 181. P. 71–77.
36. Alonzo, F. 3<sup>rd</sup>. CCR5 is a receptor for *Staphylococcus aureus* leukotoxin ED/ F. 3<sup>rd</sup>. Alonzo, L. Kozhaya, S.A. Rawlings, T. Reyes-Robles, A.L. DuMont, D.G. Myszka, N.R. Landau, D. Unutmaz, V.J.Torres// Nature. – 2013. – Jan 3. 493(7430). P. 51-5. doi: 10.1038/nature11724. Epub 2012 Dec 12.
  37. Aman, M. J. Staphylococcal bicomponent pore-forming toxins: targets for prophylaxis and immunotherapy/M.J. Aman, R.P. Adhikari//Toxins (Basel). – 2014. – Mar 4. 6(3). P. 950-72. doi: 10.3390/toxins6030950.
  38. Anderson, M.J. Efficacy of skin and nasal povidone-iodine preparation against mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *S. aureus* within the anterior nares. / M.J. Anderson, M.L. David, M. Scholz, S.J. Bull, D. Morse, M. Hulse-Stevens, M.L. Peterson // Antimicrob Agents Chemother. – 2015. – 59(5). – P. 2765-73. doi: 10.1128/AAC.04624-14. Epub 2015 Mar 2.
  39. Argudín, M. Food Poisoning and *Staphylococcus aureus* Enterotoxins/ M. Argudín, M. Mendoza, M. Rodicio//. Toxins. – 2010. – 2(7), P. 1751-1773.
  40. Arora, S. Cellular responses induced by silver nanoparticles: In vitro studies. / S. Arora, J. Jain, J.M. Rajwade, K. M. Paknikar // Toxicol. Lett. – 2008. – 179. P. 93-100.
  41. Bachert, C. Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE ‘above atopy/ C. Bachert, N. Zhang// J Intern Med. – 2012. – 272. P. 133–143.
  42. Bachert, C. Ige to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in serum is related to severity of asthma/ C. Bachert, P. Gevaert, P. Howarth, G. Holtappels, P. van Cauwenberge, S.G. Johansson// J Allergy Clin Immunol. – 2003. – 111. P. 1131–1132.
  43. Baochen, Shi. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis/Shi. Baochen, J. Nathanael, B.S. Bangayan, Emily Curd, Patricia A.

- Taylor, Richard L. Gallo, Donald Y.M. Leung, Huiying Li // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – Volume 138. Issue 4. P.1233 – 1236.
44. Berry, D. Pierre-Francois Olive Rayer: Biography/ D. Berry// Med Hist Suppl. – 2005. – P. 7-13.
  45. Bessa, G.R. Staphylococcus aureus resistance to topical antimicrobials in atopic dermatitis./ G.R. Bessa, V.P. Quinto, D.C. Machado, C. Lipnarski M.B. Weber, R.R. Bonamigo, P.A. D'Azevedo// An Bras Dermatol. – 2016. – 91(5). P. 604-610. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164860
  46. Bieber, T. Human epidermal langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI)/ T. Bieber, H. de la Salle, A. Wollenberg, J. Hakimi, R. Chizzonite, J. Ring, D. Hanau, C. de la Salle// J Exp Med. – 1992. – 175. P.1285–1290.
  47. Bin, L. *Staphylococcus aureus* alpha-toxin modulates skin host response to viral infection/ L. Bin, B.E. Kim, A. Brauweiler, E. Goleva, J. Streib, Y. Ji, P.M. Schlievert, D.Y. Leung// J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – 130. P. 683– 691.
  48. Boguniewicz, M. Recent Insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. / M. Boguniewicz, D.Y. Leung// J Allergy Clin Immunol. – 2010. – 125(1). P. 4-13; quiz 14-5. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.027. Review.
  49. Brattsand, M. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. / M. Brattsand, K. Stefansson, C. Lundh, Y. Haasum, T. Egelrud// J Invest Dermatol. – 2005. – 124. P. 198-203.
  50. Broccardo, C.J. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and Staphylococcus aureus colonization. / C.J. Broccardo, S. Mahaffey, J. Schwarz, L. Wruck, G. David, P.M. Schlievert, N.A. Reisdorph, D.Y. Leung// J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – 127. P. 186 –193.
  51. Brunner, P.M. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. /P.M. Brunner, J.I. Silverberg, E. Guttman-Yassky, A.S.

- Paller, K. Kabashima, M. Amagai, T.A. Luger, M. Deleuran, T. Werfel, K. Eyerich, G. Stingl // *J Invest Dermatol.* – 2017. – 137. P. 18-25.
52. Bunikowski, R. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis/R. Bunikowski, M. Mielke, H. Skarabis, U. Herz, R.L. Bergmann, U. Wahn, H. Renz//*J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – 103. P. 119 – 124.
  53. Candi, E. Transglutaminase cross-linking properties of the small proline-rich 1 family of cornified cell envelope proteins integration with loricrin/ E. Candi, E. Tarcsa, W.W. Idler, T. Kartasova, L.N. Marekov, P.M. Steinert // *J Biol Chem.* – 1999. – 274. P. 7226-37.
  54. Carbone, A. Pediatric atopic dermatitis: a review of the medical management /A. Carbone, A. Siu, R. Patel // *Ann Pharmacother.* – 2009. – Vol.44. – P.1448-1458.
  55. Carpaij, N. Genetic variation in spatio-temporal confined USA300 community-associated MRSA isolates: a shift from clonal dispersion to genetic evolution? / N. Carpaij, R.J. Willems, T.W. Rice, R.A. Weinstein, J. Hinds, A.A. Witney, J.A. Lindsay, M.J. Bonten, A.C. Fluit// *PLoS ONE.* – 2011. – 6, e16419
  56. Castanheira, M. Fusidic acid resistance rates and prevalence of resistance mechanisms among *Staphylococcus* spp. isolated in North America and Australia, 2007– 2008 /M. Castanheira, A.A. Watters, J.M. Bell, J.D. Turnidge, R.N. Jones // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010. – 54. P. 3614–7.
  57. Cavalcante, F. S. High prevalence of methicillin resistance and PVL genes among *Staphylococcus aureus* isolates from the nares and skin lesions of pediatric patients with atopic dermatitis. / F.S. Cavalcante, E.D. Abad, Y.C. Lyra, S.B. Saintive, M. Ribeiro, D.C. Ferreira, K.R. Santos // *Braz J Med Biol Res.* – 2015. – 48(7). – P. 588-94. doi: 10.1590/1414-431X20154221. Epub 2015 May 8.
  58. Cheung, G.Y. *Staphylococcus epidermidis* strategies to avoid killing by human neutrophils/ G.Y. Cheung, K. Rigby, R. Wang, S.Y. Queck, K.R. Braughton,

- A.R. Whitney, M. Teintze, F.R. DeLeo, M. Otto, // *PLoS Pathog.* – 2010. – 6. e1001133.
59. Cipriani, F. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema / F. Cipriani, A. Dondi, G. Ricci // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2014. – 25 (7). P. 630–638.
  60. Cornelissen, C. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models / C. Cornelissen, Y. Marquardt, K. Czaja, J. Wenzel, J. Frank, J. Luscher-Firzlaff, B. Luscher, J.M. Baron // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – 129. P. 426–433.
  61. Daniels, R. MicroSilver – An old active substance in new clothes/ R. Daniels, M. Mempel, M. Ulrich, P. Steinrücke // *Pharmaceutical Journal.* – 2009. – 4.
  62. de Haas, C. J. Chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus*, a bacterial antiinflammatory agent/ C.J. de Haas, K.E.Veldkamp, A. Peschel, F. Weerkamp, W.J. Van Wamel, E.C. Heezius, M.J. Poppelier, K.P. Van Kessel, J.A. van Strijp // *J Exp Med.* – 2004. – Mar 1.199(5). P. 687-95.
  63. Deraison, C. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction/ C. Deraison, C. Bonnart, F. Lopez, C. Besson, R. Robinson, A. Jayakumar et al. // *Mol Biol Cell.* – 2007. – 18. P. 3607 -19.
  64. DiColandrea, T. Subcellular distribution of envoplakin and periplakin insights into their role as precursors of the epidermal cornified envelope/ T. DiColandrea, T. Karashima, A. Maatta, F.M. Watt // *J Cell Biol.* – 2000. – 151. P. 573-86.
  65. Diekema, D.J. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999 / D.J. Diekema, M.A. Pfaller, F.J. Schmitz, J. Smayevsky, J. Bell, R.N. Jones et al // *Clin Infect Dis.* – 2001. – 32. 2 P. 114–132.

66. Eckert, R.L. Transglutaminase function in epidermis / R.L. Eckert, M.T. Sturniolo, A.M. Broome, M. Ruse, E.A. Rorke // *J Invest Dermatol.* – 2005. – 124. P. 481-92.
67. Egawa, G. Barrier dysfunction in the skin allergy / G. Egawa, K. Kabashima // *Allergology International.* – 2018. – 67. P. 3-11.
68. Eigenmann, P.A. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis / P.A. Eigenmann, S.H. Sicherer, T.A. Borkowski, B.A. Cohen, H.A. Sampson // *Pediatrics.* – 1998. – 101. E8.
69. Eissa, M.B.N. Molekularbiologischer Nachweis mutmaßlicher Virulenzfaktoren bei *Staphylococcus aureus*-Kulturen, isoliert von Rinder Mastitiden / Eissa, M.B.N. // *Inaugural-Diss. Dr. Vet. Med. Gießen.* – 2007. – P. 187.
70. Ekanayake-Mudiyanselage, S. Anwendungsbeobachtung mit topischen silberhaltigen Pflegeproduct (Multilind® MikroSilber Crème) zur Überprüfung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und kosmetischen Akzeptanz beim atopischen Ekzem. / S. Ekanayake-Mudiyanselage, A. Balk, V. Schoder, P. Hansen, W. Wigger-Alberti, K. Wilhelm // *Kosmetische Medizin.* – 2007. – 28(6). – ISSN 1430-4031.
71. European Task Force on atopic dermatitis severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of European Task Force on atopic dermatitis // *Dermatology.* – 1993. -Vol.186. №1. – P.23-31.
72. Feng, Q.L. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* / Q.L. Feng, J. Wu, G.Q. Chen et al. // *J Biomed Mater Res.* – 2000. – 52(4). P. 662-8.
73. Fleischer, B. T cell stimulation by staphylococcal enterotoxins. Clonally variable response and requirement for major histocompatibility complex class II molecules on accessory or target cells. / B. Fleischer, H. Schrezenmeier // *J. Exp. Med.* – 1988. – 167. P. 1697–1707.
74. Foolad, N. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children / N. Foolad, A.W. Armstrong // *Benef Microbes.* – 2014. – 5 (2). P. 151–160.

75. Frank, D.N. The Human Nasal Microbiota and *Staphylococcus aureus* Carriage /D.N. Frank, L.M. Feazel, M.T. Bessesen, C.S. Price, E.N. Janoff, N.R. Pace// PLoS One. – 2010. – 5(5). e10598. Published online 2010 May 17. doi: 10.1371/journal.pone.0010598
76. Fraser, J. Superantigens – powerful modifiers of the immune system /J. Fraser, V. Arcus, P. Kong, E. Baker, T. Proft. // Mol. Med. Today. – 2000. – 6. P. 125–132.
77. Fraser, J.D. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins / J.D. Fraser, T. Proft. // Immunol. Rev. – 2008. – 225. P. 226–243.
78. Gibbs, K. Recent advances in urocanic acid photochemistry, photobiology and photoimmunology. / K. Gibbs, J. Tye, M. Norval // Photochem Photobiol Sci. – 2008. – 7. P. 655-67.
79. Gillet, Y. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantón-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. / Y. Gillet, B. Issartel, P. Vanhems, J.C. Fournet, G. Lina, M. Bes, F. Vandenesch, Y. Piemont, N. Brousse, D. Floret, J. Etienne // Lancet. – 2002. – 359. – P. 753–759.
80. Gittler, J.K. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. /J.K. Gittler, A. Shemer, M. Suárez-Fariñas, J. Fuentes-Duculan, K.J. Gulewicz, C.Q. Wang, H. Mitsui, I. Cardinale, C. de Guzman Strong, J.G. Krueger, E. Guttman-Yassky//J Allergy Clin Immunol. – 2012. – 130(6). – P. 1344-54. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.012. Epub 2012 Aug 27.
81. Graves, R. Suetonius: The Twelve Caesars. / R. Graves. – 2007. – Harmondsworth, UK: Penguin Books Ltd.
82. Grice, E.A. The skin microbiome. / E.A. Grice, J.A. Segre// Nat Rev Microbiol. – 2011. – 9. – P. 244–245.
83. Hanifin, J.M. Diagnostic features of atopic dermatitis. / J.M. Hanifin, G. Rajka // Acta Dermatovener (Stockholm) Suppl. – 1980. – 92. – P. 44–47.
84. Hanifin, J.M. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. / J.M. Hanifin// J Invest Dermatol. – 2009. – 129. – P. 320-322.

85. Harskamp, C.T. Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies / C.T. Harskamp, A.W. Armstrong // *Semin Cutan Med Surg.* – 2013. – 32(3). – P. 132–139.
86. Haslinger, B. Staphylococcus aureus alpha-toxin induces apoptosis in peripheral blood mononuclear cells: role of endogenous tumour necrosis factor-alpha and the mitochondrial death pathway. / B. Haslinger, K. Strangfeld, G. Peters, K. Schulze-Osthoff, B. Sinha // *Cell Microbiol.* – 2003. – 5(10). – P. 729-41.
87. Hassoun, A. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. / A. Hassoun, P. K. Linden, B. Friedman // *Critical Care.* – 2017. – 21. – P. 211. doi:10.1186/s13054-017-1801-3
88. Herzer, C.M. Toxic shock syndrome: broadening the differential diagnosis. / C.M. Herzer // *J Am Board Fam Pract.* – 2001. – 14(2). – P. 131-6.
89. Hoeger, P.H. Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing *S. aureus* strains in children with atopic dermatitis. / P.H. Hoeger // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2004. – 15. – P. 474-7.
90. Holtfreter, S. Clonal distribution of superantigen genes in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. / S. Holtfreter, D. Grumann, M. Schmudde, H.T. Nguyen, P. Eichler, B. Strommenger, K. Kopron, J. Kolata, S. Giedrys-Kalemba, I. Steinmetz, W. Witte, B.M. Bröker // *J Clin Microbiol.* – 2007. – 45(8). – P. 2669-80.
91. Hönzke, S. Influence of th2 cytokines on the cornified envelope, tight junction proteins, and beta-defensins in filaggrin-deficient skin equivalents. / S. Hönzke, L. Wallmeyer, A. Ostrowski, M. Radbruch, L. Mundhenk, M. Schäfer-Korting, S. Hedtrich // *J Invest Dermatol.* – 2016. – 136. – 3. – P. 631-639.
92. Huseby, M. Structure and biological activities of beta toxin from *Staphylococcus aureus*. / M. Huseby, K. Shi, C.K. Brown, J. Digre, F. Mengistu, K.S. Seo, G.A. Bohach, P.M. Schlievert, D.H. Ohlendorf, C.A. Earhart // *J. Bacteriol.* – 2007. – 189. – P. 8719–8726 10.1128/JB.00741-07

93. Huvenne, W. Role of Staphylococcal Superantigens in Airway Disease / W. Huvenne, P.W. Hellings, C. Bachert// *Int Arch Allergy Immunol.* – 2013. – 161. – P. 304–314.
94. Ishizaka, K. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with E-globulin activity. / K. Ishizaka, T. Ishizaka, M.M. Hornbrook // *J Immunol.* – 1966. – 97. – P. 840–853.
95. Iwai, I. The human skin barrier is organized as stacked bilayers of fully extended ceramides with cholesterol molecules associated with the ceramide sphingoid moiety. / I. Iwai, H. Han, L. den Hollander, S. Svensson, L.G. Ofverstedt, J. Anwar, J. Brewer, M. Bloksgaard, A. Laloef, D. Nosek, S. Masich, L.A. Bagatolli, U. Skoglund, L. Norlén // *J Invest Dermatol.* – 2012. – 132. – P. 2215-25.
96. Johansson, S.G. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. / S.G. Johansson // *Lancet.* – 1967. – 2. – P. 951-953.
97. Joo, H.S. Antimicrobial activity of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is caused by phenolsoluble modulin derivatives. / H.S. Joo, G.Y. Cheung, M. Otto // *J Biol Chem.* – 2011. – 286. – P. 8933–8940.
98. Juhlin, L. Immunoglobulin E in dermatoses. Levels in atopic dermatitis and urticaria. / L. Juhlin, G.O. Johansson, H. Bennich, C. Hogman, N. Thyresson // *Arch Dermatol.* – 1969. – 100. – P. 12–16.
99. Kannenberg, S.M. Triggers in atopic dermatitis/eczema: separating fact from fiction/ S.M. Kannenberg, H.F. Jordaan // *Current Allergy & Clinical Immunology.* – 2014. – Vol 27. – No.2. – P. 75-80.
100. Katayama, Y. Beta-hemolysin promotes skin colonization by *Staphylococcus aureus*. / Y. Katayama, T. Baba, M. Sekine, M. Fukuda, K. Hiramatsu. // *J Bacteriol.* – 2013. – 195(6). – P. 1194-203. doi: 10.1128/JB.01786-12. Epub 2013 Jan 4.
101. Kim, K.H. Role of Staphylococcal Superantigen in Atopic Dermatitis: Influence on Keratinocytes. / K.H. Kim, J.H. Han, J.H. Chung, K.H. Cho, H.C. Eun// *J Korean Med Sci.* – 2006. – 21(2). – P. 315–323.

102. Koga, C. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. / C. Koga, K. Kabashima, N. Shiraishi, M. Kobayashi, Y. Tokura // *J Invest Dermatol.* – 2008. – 128. – 11. – P. 2625-2630.
103. Kong, H.H. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. / H.H. Kong, J. Oh, C. Deming, S. Conlan, E.A. Grice, M.A. Beatson, E. Nomicos, E.C. Polley, H.D. Komarow; NISC Comparative Sequence Program, P.R. Murray, M.L. Turner, J.A. Segre// *Genome Res.* – 2012. – 22. – P. 850–9.
104. Kozman, A. Encoding a superantigen by *Staphylococcus aureus* does not affect clinical characteristics of infected atopic dermatitis lesions. / A. Kozman, Y. Yao, P. Bina, C. Saha, W. Yao, M.H. Kaplan, J.B. Travers // *Br J Dermatol.* – 2010. – 163(6). – P. 1308-11. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09966
105. Krakauer, T. Staphylococcal superantigens spark host-mediated danger signals. / T. Krakauer, K. Pradhan, B.G. Stiles // *Front Immunol.* – 2016. – 2. – 7. – 23. doi: 10.3389/fimmu.2016.00023. eCollection 2016.
106. Kumar, S. The characterization of staphylococcal toxins. I. The electrophoretic migration of the alpha hemolytic, dermonecrotic, lethal, and leucocidal activities of crude toxin./ S. Kumar, R.K. Lindorfer // *J Exp Med.* – 1962. – 1. – 115. – P. 1095-106.
107. Lack, G. Avon longitudinal study of parents and children study team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. / G. Lack, D. Fox, K. Northstone, J. Golding // *N Eng J Med.* – 2003. – 348. – P. 977–985.
108. Lansdown, A.B. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. / A.B. Lansdown // *Curr Prob Dermatol.* – 2006. – 33. – P. 17—34.
109. Laouini, D. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. / D. Laouini, S. Kawamoto, A. Yalcindag, P. Bryce, E. Mizoguchi, H. Oettgen, R.S. Geha // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – 112. – P. 981–987.
110. Le, N. A. Regulation of serine protease inhibitor Kazal type-5 (SPINK5) gene expression in the keratinocytes. / N.A. Le, M. Katsuyama, M. Demura, H.

- Tanii, H. Katsuyama, K. Saijoh // *Environ Health Prev Med.* – 2014. – 19(4). – P. 307-13. doi: 10.1007/s12199-014-0393-7. Epub 2014 Jun 4.
111. Leitch, C.S. Filaggrin-null mutations are associated with increased maturation markers on Langerhans cells. / C.S. Leitch, E. Natafji, C. Yu, S. Abdul-Ghaffar, N. Madarasingha, Z.C. Venables, R. Chu, P.M. Fitch, A.J. Muinonen-Martin, L.E. Campbell, W.H. McLean, J. Schwarze, S.E. Howie, R.B. Weller// *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – 138. – P. 482-90. e7.
  112. Leung, D.Y. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. / D.Y. Leung, M. Gately, A. Trumble, B. Ferguson-Darnell, P.M. Schlievert, L.J. Picker // *J. Exp. Med.* – 1995. – 181. – P. 747–753.
  113. Leung, D.Y. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. / D.Y. Leung, E. Guttman-Yassky // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2014. – 134. – 4. – P. 769-779.
  114. Leung, D.Y. Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicenter vehicle-controlled trial. / D.Y. Leung, J.M. Hanifin, D.M. Pariser, K.A. Barber, R.G. Langley, P.M. Schlievert, B. Abrams, T. Hultsch // *Br. J. Dermatol.* – 2009. – 161. – P. 435– 443.
  115. Leung, D.Y. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. / D.Y. Leung, R. Harbeck, P. Bina, R.F. Reiser, E. Yang, D.A. Norris, J.M. Hanifin, H.A. Sampson // *J. Clin. Invest.* – 1993. – 92. P. 1374 –1380.
  116. Leyden, J.J. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. / J.J. Leyden, R.R. Marples, A.M. Kligman // *Br J Dermatol.* – 1974. – 90. – P. 525– 530.
  117. Lindsay, J.A. Microarrays reveal that each of the ten dominant lineages of Staphylococcus aureus has a unique combination of surface-associated and regulatory genes. / J.A. Lindsay, C.E. Moore, N.P. Day, S.J. Peacock, A.A.

- Witney, R.A. Stabler, S.E. Husain, P.D. Butcher, J. Hinds. // *J. Bacteriol.* – 2006. – 188. – P. 669–676.
118. Lindsay, J.A. Understanding the rise of the superbug: investigation of the evolution and genomic variation of *Staphylococcus aureus*. / J.A. Lindsay, M.T. Holden // *Funct Integr Genomics.* – 2006. – 6. – P. 186–201.
  119. Los, F.C. Role of pore-forming toxins in bacterial infectious diseases. / F.C. Los, T.M. Randis, R.V. Aroian, A.J. Ratner// *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2013. – 77(2). – P.173-207. doi: 10.1128/MMBR.00052-12.
  120. Lyons, J. J. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. / J.J. Lyons, J.D. Milner, K.D. Stone // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2015. – 35(1). – P.161-83. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.008. Epub 2014 Nov 21.
  121. Matsui, T. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. / T. Matsui, K. Miyamoto, A. Kubo, H. Kawasaki, T. Ebihara, K. Hata, S. Tanahashi, S. Ichinose, I. Imoto, J. Inazawa, J. Kudoh, M. Amagai // *EMBO Mol Med.* – 2011. – 3. – P. 320-33.
  122. Melehani, J.H. *Staphylococcus aureus* Leukocidin A/B (LukAB) Kills Human Monocytes via Host NLRP3 and ASC when Extracellular, but Not Intracellular. / J.H. Melehani, D.B. James, A.L. DuMont, V.J. Torres, J.A. Duncan // *PLoS Pathog.* – 2015. – Jun 12;11(6):e1004970. doi: 10.1371/journal.ppat.1004970. eCollection 2015 Jun.
  123. Miajlovic, H. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. / H. Miajlovic, P.G. Fallon, A.D. Irvine, T.J. Foster // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – 126. – P. 1184 –1190.
  124. Monecke, S. High diversity of Panton-Valentine leukocidin-positive, methicillin-susceptible isolates of *Staphylococcus aureus* and implications for the evolution of community-associated methicillin-resistant *S. aureus*. / S. Monecke, P. Slickers, M.J. Ellington, A.M. Kearns, R. Ehricht. // *Clin Microbiol Infect.* – 2007. – 13(12). – P.1157-64. Epub 2007 Oct 19.

125. Moon, B.Y. Phage-mediated horizontal transfer of a *Staphylococcus aureus* virulence-associated genomic island/ B.Y. Moon, J.Y. Park, S.Y. Hwang, D.A. Robinson, J.C. Thomas, J.R. Fitzgerald, Y.H. Park, K.S. Seo. //Sci Rep. – 2015. – 5: 9784. Published online 2015 Apr 20. doi: 10.1038/srep09784
126. Morar, N. The genetics of atopic dermatitis. / N. Morar, S.A. Willis-Owen, M.F. Moffatt, W.O. Cookson // J Allergy Clin Immunol. – 2006. – 118. – P. 24-34.
127. Nada, H. A. Skin colonization by superantigen-producing *Staphylococcus aureus* in Egyptian patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and serum interleukin-4 level. / H.A. Nada, N.I. Gomaa, A. Elakhras, R. Wasfy, R.A. Baker // Int J Infect Dis. – 2012. – 16(1). – P. 29-33. doi: 10.1016/j.ijid.2011.09.014. Epub 2011 Oct 30.
128. Naik, S. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. / S. Naik, N. Bouladoux, C. Wilhelm, M.J. Molloy // Science. – 2012. – 6098. – P. 1115–1119.
129. Nelson, K.E. A catalog of reference genomes from the human microbiome/ K.E. Nelson, G.M. Weinstock, S.K. Highlander, K.C. Worley, H.H. Creasy, J.R. Wortman, D.B. Rusch, M. Mitreva, E. Sodergren, A.T. Chinwalla, M. Feldgarden, D. Gevers, B.J. Haas, R. Madupu, D.V. Ward, B.W. Birren, R.A. Gibbs, B. Methe, J.F. Petrosino, R.L. Strausberg, G.G. Sutton, O.R. White, R.K. Wilson, S. Durkin, M.G. Giglio, S. Gujja, C. Howarth, C.D. Kodira, N. Kyrpides, et al // Science. – 2010. – 328. P. 994–999.
130. Neuber, K. Effects of *Staphylococcus aureus* cell wall products (teichoic acid, peptidoglycan) and enterotoxin B on immunoglobulin (IgE, IgA, IgG) synthesis and CD23 expression in patients with atopic dermatitis. / K. Neuber, W. König // Immunology. – 1992. – 75(1). – P. 23-8.
131. Niebuhr, M. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. / M. Niebuhr, U. Mai, A. Kapp // Exp Dermatol. – 2008. – 17(11). – P. 953–957.

132. Nishifuji, K. Staphylococcal exfoliative toxins: «molecular scissors» of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. / K. Nishifuji, M. Sugai, M. Amagai // *J Dermatol Sci.* – 2008. – 49. – P. 21–31.
133. Noronha, C. Local burn treatment - topical antimicrobial agents. / C. Noronha, A. Almeida // *Annals of Burns and Fire Disasters.* – 2000. – 13(4). – P. 236.
134. Novak, N. Immunoglobulin E-bearing antigen presenting cells in atopic dermatitis. / N. Novak, T. Bieber, S. Kraft // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2004. – 4. – P. 263-269.
135. Novak, N. Unraveling the mission of the FcεRI on antigenpresenting cells. / N. Novak, S. Kraft, T. Bieber // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – 3. – P. 38-44.
136. Ong P.Y. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. / P.Y Ong, T. Ohtake, C. Brandt, I. Strickland, M. Boguniewicz, T. Ganz, R.L. Gallo, D.Y. Leung // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347. – P. 1151–1160.
137. Ono, H.K. Identification and Characterization of Two Novel Staphylococcal Enterotoxins, Types S and T. / H.K. Ono, K. Omoe, K.I. Imanishi, Y. Iwakabe, D.L. Hu, H. Kato, N. Saito, A. Nakane, T. Uchiyama, K. Shinagawa // *Infect. Immun.* – 2008. – 76. – P. 4999–5005.
138. Oranje, A.P. Evidence — based pharmacological treatment of atopic dermatitis: an expert opinion and new expectations/ A.P. Oranje // *Indian J Dermatol.* – 2014. – 59(2). – P. 140–142.
139. Otto, M. MRSA virulence and spread. /M. Otto// *Cellular microbiology.* – 2012. –14(10). – P. 1513-1521. doi:10.1111/j.1462-5822.2012.01832.x.
140. Ou, L.S. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. / L.S. Ou, E. Goleva, C. Hall, D.Y. Leung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – 113. – P. 756 –763.
141. Paddle-Ledinek, J. E. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. / J.E. Paddle-Ledinek, Z. Nasa, H.J. Cleland // *Plast Reconstr Surg.* – 2006. – 117. – P. 110-118.
142. Palmer, C. N. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. / C.N.

- Palmer, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski, Y. Zhao, H. Liao, S.P. Lee, D.R. Goudie, A. Sandilands, L.E. Campbell, F.J. Smith, G.M. O'Regan, R.M. Watson, J.E. Cecil, S.J. Bale, J.D. Compton, J.J. DiGiovanna, P. Fleckman, S. Lewis-Jones, G. Arseculeratne, A. Sergeant, C.S. Munro, B. El Houate, K. McElreavey, L.B. Halkjaer, H. Bisgaard, S. Mukhopadhyay, W.H. McLean // *Nat Genet.* – 2006. – 38(4). – P. 441-6. Epub 2006 Mar 19.
143. Panelius, J. Complement system in dermatological diseases - fire under the skin. / J. Panelius, S. Meri // *Front Med (Lausanne).* – 2015. – 29. – 2. P. 3. doi: 10.3389/fmed.2015.00003. eCollection 2015.
144. Pascher, F. Sulzberger on atopic dermatitis. / F. Pascher // *Int J Dermatol.* – 1977. – 16. – P. 376-379.
145. Peetermans, M. Plasminogen activation by staphylokinase enhances local spreading of *S. aureus* in skin infections. / M. Peetermans, T. Vanassche, L. Liesenborghs, J. Claes, G. Vande Velde, J. Kwiecinski, T. Jin, B. De Geest, M.F. Hoylaerts, R.H. Lijnen, P. Verhamme // *BMC Microbiol.* – 2014. – 17. – 14. – P. 310. doi: 10.1186/s12866-014-0310-7.
146. Proft, T. Bacterial superantigens. / T. Proft, J.D. Fraser // *Clin Exp Immunol.* – 2003. – 133. – P. 299–306.
147. Pulit, J. Nanosilver - making difficult decisions. / J. Pulit, M. Banach, Z. Kowalski // *Ecological chemistry and engineering.* – 2011. – 18(2). – P. 185-196.
148. Queck, S.Y. Mobile genetic element-encoded cytolysin connects virulence to methicillin resistance in MRSA. / S.Y. Queck, B.A. Khan, R. Wang, T.H. Bach, D. Kretschmer, L. Chen, B.N. Kreiswirth, A. Peschel, F.R. Deleo, M. Otto // *PLoS Pathog.* – 2009. – 5(7), e1000533. doi: 10.1371/journal.ppat.1000533. Epub 2009 Jul 31.
149. Rayer, P.F.O. *A Theoretical and Practical Treatise on the Diseases of the Skin/* P.F.O. Rayer. – Philadelphia. – 1845. – Carey and Hart, for G.N. Loomis.
150. Rellahan, B.L. In vivo induction of anergy in peripheral V beta 8+ T cells by staphylococcal enterotoxin B. / B.L. Rellahan, L.A. Jones, A.M. Kruisbeek, A.M. Fry, L.A. Matis // *J. Exp. Med.* – 1990. – 172. – P. 1091–1100.

151. Rojo, A. Staphylococcus aureus genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved?/ A. Rojo, A. Aguinaga, S. Monecke, J.R. Yuste, G. Gastaminza, A. España // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2014. – 33(4). – P. 651-8.
152. Saunders, S.P. Tmem79/ Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. / S.P. Saunders, C.S. Goh, S.J. Brown, C.N. Palmer, R.M. Porter, C. Cole, L.E. Campbell, M. Gierlinski, G.J. Barton, G. Schneider, A. Balmain, A.R. Prescott, S. Weidinger, H. Baurecht, M. Kabesch, C. Gieger, Y.A. Lee, R. Tavendale, S. Mukhopadhyay, S.W. Turner, V.B. Madhok, F.M. Sullivan, C. Relton, J. Burn, S. Meggitt, C.H. Smith, M.A. Allen, J.N. Barker, N.J. Reynolds, H.J. Cordell, A.D. Irvine, W.H. McLean, A. Sandilands, P.G. Fallon// J Allergy Clin Immunol. – 2013. – 132. – P. 1121- 9.
153. Schlievert, P.M. Secreted virulence factor comparison between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus, and its relevance to atopic dermatitis. / P.M. Schlievert, K.L. Strandberg, Y.C. Lin, M.L. Peterson, D.Y. Leung // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – 125. – P. 39–49.
154. Schlievert, P.M. Superantigen Profile of Staphylococcus aureus Isolates from Patients with Steroid Resistant Atopic Dermatitis. / P.M. Schlievert, L. Case, K.L. Strandberg, B. Abrams, D.Y. Leung // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – 46(10). – P. 1562-1567.
155. Schmid-Ott, G. Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. / G. Schmid-Ott, B. Jaeger, C. Adamek, H. Koch, F. Lamprecht, A. Kapp, T. Werfel // J Allergy Clin Immunol. – 2001. – 107. P. 171-7.
156. Simons, F.E. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. / F.E. Simons, K.J. Simons // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – 128(6). – P. 1139–1150.
157. Simpson, E. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. / E.L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman - Yassky, L.A. Beck, A. Blauvelt, M.J. Cork, J.I. Silverberg, M. Deleuran, Y. Kataoka, J.P. Lacour, K.

- Kingo, M. Worm, Y. Poulin, A. Wollenberg, Y. Soo, N.M. Graham, G. Pirozzi, B. Akinlade, H. Staudinger, V. Mastey, L. Eckert, A. Gadkari, N. Stahl, G.D. Yancopoulos, M. Ardeleanu // *N Engl J Med.* – 2016. – 375(24). – P. 2335-2348. Epub 2016 Sep 30.
158. Skov, L. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. / L. Skov, J.V. Olsen, R. Giorno, P.M. Schlievert, O. Baadsgaard, D.Y. Leung // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – 105. – P. 820–826.
  159. Stadler, J.F. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: the SCORAD Index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis /J.F. Stadler, A. Taieb, D.J. Atherton et al. // *Dermatology.* – 1993. – Vol.186, N1. – P.23-31
  160. Steed, L.L. Reduction of nasal *Staphylococcus aureus* carriage in health care professionals by treatment with a nonantibiotic, alcohol-based nasal antiseptic. / L.L Steed, J. Costello, S. Lohia, T. Jones, E. W. Spannhake, S. Nguyen // *Am J Infect Control.* – 2014. – ;42(8). – P. 841-6. doi: 10.1016/j.ajic.2014.04.008. Epub 2014 Jun 2.
  161. Stelwagon, L. Prurigo Infantum; Psoriasis-Eczema; Primary Pigmented Sarcoma of the Skin; Xeroderma Pigmentosum; Dermatitis Herpetiformis. On the nature and treatment of eczema. / L. Stelwagon// *The American Journal of the Medical Sciences.* – 1891. – 101. – P. 95 - 96.
  162. Strachan, D. Hay fever, hygiene, and household size. / D. Strachan// *BMJ.* – 1989. – 299. – P. 1249-1260.
  163. Sullivan, M. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. /M. Sullivan, N.B. Silverberg // *Clin Dermatol.* – 2017. – 35(4). – P. 349-353. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.006. Epub 2017 Mar 23.
  164. Taïeb, A. Handbook of Atopic Eczema / A. Taïeb, D. Wallach, G. Tiles. – 2006. – Springer. – Berlin, Germany.
  165. Taylan, F. Whole-exome sequencing of Ethiopian patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. / F. Taylan, D. Nilsson, S. Asad, A. Lieden, C.F.

- Wahlgren, M.C. Winge, K.D. Bilcha, M. Nordenskjöld, M. Bradley // *J All and Clin Immunol.* – 2015. – 136(2). – P. 507- 509e19.
166. Thomas, D. Diversity in *Staphylococcus aureus* enterotoxins. / D. Thomas, S. Chou, O. Dauwalder, G. Lina // *Chem Immunol Allergy.* – 2007. – 93. – P. 24–41.
  167. Thomas, D. *Staphylococcus aureus* superantigens elicit redundant and extensive human Vbeta patterns / D. Thomas, O. Dauwalder, V. Brun, C. Badiou, T. Ferry, J. Etienne, F. Vandenesch, G. Lina // *Infect Immun.* – 2009. – 77(5). – P. 2043-50.
  168. Todd, J. Toxic-shock syndrome associated with phage-group 1 staphylococci. / J. Todd, M. Fishaut, F. Kapral, T. Welch // *Lancet.* – 1978. – 2. – P. 1116–8.
  169. Toyoda, M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. / M. Toyoda, M. Nakamura, T. Makino, T. Hino, M. Kagoura, M. Morohashi // *Br J Dermatol.* – 2002. – 147. – P. 71-9.
  170. Trautmann, A. T cell-mediated fas-induced keratinocytes apoptosis plays a key pathogenic role in eczematous dermatitis. / A. Trautmann, M. Akdis, D. Kleemann, F. Altnauer, H.U Simon, T. Graeve, M. Noll, E.B. Bröcker, K. Blaser, C.A. Akdis // *J Clin Invest.* – 2000. – 106. – P. 25-35.
  171. Tsakok, T. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal / T. Tsakok, C. Flohr // *Br J Dermatol.* – 2014. – 170(3). – P. 496–498.
  172. Unknown. Besnier's Prurigo. / Unknown/ *The Lancet.* – 1952. – 259. – P. 406-407.
  173. van Belkum, A. Reclassification of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Types. / A. van Belkum, N.J. Verkaik, C.P. de Vogel, H.A. Boelens, J. Verveer, J.L. Nouwen, H.A. Verbrugh, H.F. Wertheim // *J. Infect. Dis.* – 2009. – 199. – P. 1820–1826.
  174. van Bijnen, E.M. Primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. / E.M. van Bijnen, W.J. Paget, C.D. den Heijer, E.E.

- Stobberingh, C.A. Bruggeman, F.G. Schellevis // BMC Fam Pract. – 2014. – 15. – 175. doi: 10.1186/s12875-014-0175-8.
175. Van Hasselt, P. Colloidal silver as an antimicrobial agent: fact or fiction? / P. Van Hasselt, B.A. Gashe, J. Ahmad // J Wound Care. – 2004. – 13(4). – P. 154-5.
  176. Van Wamel, W.J.B. The innate immune modulators staphylococcal complement inhibitor and chemotaxis inhibitory protein of *Staphylococcus aureus* are located on  $\beta$ -hemolysin-converting bacteriophages. / W.J.B. Van Wamel, S.H.M. Rooijackers, M. Ruyken, K.P.M. van Kessel, J.A.G. van Strijp. Journal of Bacteriology. – 2006. – 188(4). – P. 1310-1315. doi:10.1128/JB.188.4.1310-1315.2006.
  177. Vasilopoulos, Y. The 3-UTR AACCins5874 in the stratum corneum chymotryptic enzyme gene (SCCE/KLK7), associated with atopic dermatitis; causes an increased mRNA expression without altering its stability. / Y. Vasilopoulos, N. Sharaf, F.di Giovine, M. Simon, M.J. Cork, G.W. Duff, R. Tazi-Ahnini // J Dermatol Sci. – 2011. – 61. – P. 131-3.
  178. Ventura, C.L. Identification of a novel *Staphylococcus aureus* two-component leukotoxin using cell surface proteomics. / C.L. Ventura, N. Malachowa, C.H. Hammer, G.A. Nardone, M.A. Robinson, S.D. Kobayashi, F.R. DeLeo // PLoS ONE. – 2010. – 5. – e11634.
  179. Verdon, J. Delta-hemolysin, an update on a membrane-interacting peptide. / J. Verdon, N. Girardin, C. Lacombe, J.M. Berjeaud, Y. Hechard // Peptides. – 2009. – 30. – P. 817–823.
  180. Wallach, D. Histoire de la dermatite atopique. / D. Wallach, G. Tilles, A. Taieb. – 2004. – Masson. – Paris.
  181. Watanabe, H. Emergence and spread of low-level mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a community hospital in Japan. / H. Watanabe, H. Masaki, N. Asoh, K. Watanabe, K. Oishi, A. Furumoto, S. Kobayashi, A. Sato, T. Nagatake // J Hosp Infect. – 2001. – 47(4). – P. 294-300.

182. Wen, H.J. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors / H.J. Wen, P.C. Chen, T.L. Chiang, S.J. Lin, Y.L. Chuang, Y.L. Guo // *Br J Dermatol.* – 2009. – 5(161). – P. 1166-72.
183. Wertheim, H.F. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. / H.F. Wertheim, D.C. Melles, M.C. Vos, W. van Leeuwen, A. van Belkum, H.A. Verbrugh, J.L. Nouwen // *Lancet Infect Dis.* – 2005. – 5. – P. 751–762.
184. Williams, H. C. Epidemiology of human atopic dermatitis — seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance. /H.C. Williams // *Vet Dermatol.* – 2013. – 24(1). – P. 3–9.
185. Williamson, D. A. High usage of topical fusidic acid and rapid clonal expansion of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus*: a cautionary tale. / D.A. Williamson, S. Monecke, H. Heffernan, S.R. Ritchie, S.A. Roberts, A. Upton, M.G. Thomas, J.D. Fraser // *Clin Infect Dis.* – 2014. – 59(10). – P. 1451-4. doi: 10.1093/cid/ciu658. Epub 2014 Aug 18.
186. Wilson, G.J. A novel core genome-encoded superantigen contributes to lethality of community-associated MRSA necrotizing pneumonia. / G.J. Wilson, K.S. Seo, R.A. Cartwright, T. Connelley, O.N. Chuang-Smith, J.A. Merriman, C.M. Guinane, J.Y. Park, G.A. Bohach, P.M. Schlievert, W.I. Morrison, J.R. Fitzgerald // *PLoS Pathog.* – 2011. – 7. – e1002271.
187. Wise, F. The 1933 Year Book of Dermatology and Syphilology. / F. Wise, M.B. Sulzberger. – Chicago. – 1933. – Year Book Publishers Inc.
188. Wollenberg, A. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. / A. Wollenberg, C. Zoch, S. Wetzel, G. Plewig, B. Przybilla // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – 49. – P. 198-205.
189. Zeeuwen, P.L. Microbiome and skin diseases. / P.L. Zeeuwen, M. Kleerebezem, H.M. Timmerman, J. Schalkwijk // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2013. – 13(5). – P. 514–520.
190. Zhao, L.P. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. / L.P. Zhao, Z. Di, L. Zhang, L. Wang, L. Ma, Y. Lv, Y. Hong,

- H. Wei, H.D. Chen, X.H. Gao // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2012. – 26. – P. 572-7.
191. Zollner, T.M. Colonization with superantigen-producing *Staphylococcus aureus* is associated with increased severity of atopic dermatitis. / T.M. Zollner, T.A. Wichelhaus, A. Hartung, C. Von Mallinckrodt, T.O. Wagner, V. Brade, R. Kaufmann // Clin Exp Allergy. – 2000. – 30(7). – P. 994-1000.