

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИКРОФЛОРЫ, ТАКТИКА ТЕРАПИИ

Науменко М.А.¹, Разнатовский К.И.¹, Кветная А.С.²

¹- ГБОУ ВПО СЗГМУ ИМ. И.И.Мечникова, кафедра дерматовенерологии, Санкт-Петербург, Россия

²-ФГБУ НИИДИ ФМБА России , Санкт-Петербург, Россия

В данной статье представлены результаты научных исследований по изучению этиопатогенетической роли условно-патогенной микрофлоры кожи и слизистой ротоглотки у больных atopическим дерматитом. Предложена стратегия комплексного восстановления эпидермального барьера с использованием иммунокорректирующей терапии на основе оценки показателей антиинфекционной резистентности кожи и слизистой ротовой полости у пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: atopический дерматит, микрофлора кожи и слизистой ротовой полости, антиинфекционная резистентность, иммунокорректирующая терапия

ATOPIC DERMATITIS: ETIOPATHOGENIC FACTORS OF MICROFLORA, TACTICS OF THERAPY

Naumenko M.A.¹, Raznatovskiy K.I. ¹, Kvetnaya A.S.²

¹-NORTH-WESTERN STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER

I.I.MECHNIKOV:CHAIR OF DERMATOVENEROLOGY, ST.PETERSBURG,RUSSIA

²- RESEARCH INSTITUTE OF CHILDHOOD INFECTIONS, ST.PETERSBURG,RUSSIA

Abstract: In this article presents the results of research done on etiopathogenetic role of pathogenic microflora of the skin and mucosal of the oropharynx in patients with atopic dermatitis. Proposed a strategy for the integrated restoration of the epidermal barrier using immunocorrective therapy based on an assessment of indicators of anti-infective resistance of the skin and mucosal of the oropharynx in patients with this pathology.

Key words: atopic dermatitis, microflora of the skin and mucosal of the oropharynx , anti-infective resistance, immunotherapy

Контактное лицо: Науменко Марина Александровна marinanau@mail.ru , 89112270229

Введение. Заболеваемость atopическим дерматитом (АД) в экономически развитых странах мира составляет в среднем 15–20 человек на 1000 населения [1, 2].

Исследованиями последних лет установлена связь между нарушениями эпидермального барьера и риском раннего развития АД, а также тяжелым течением и хронизацией процесса у этой категории больных [3- 7]. Показано, что генетически детерминированной особенностью этих пациентов является снижение антимикробной функции кожи, как за счет процессов снижения выработки антимикробных пептидов, так и неполноценности билипидного слоя [5-7]. Выявлена высокая частота встречаемости на коже пациентов с АД таких возбудителей, как *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), грибов рода *Malassezia furfur*, *Candida albicans* и *Herpes simplex* (I-II типа), роль которых в патогенезе АД регулярно дискутируется [4]. В последние годы в РФ и за рубежом проведено значительное количество исследований, посвященных изучению роли штаммов *S. aureus* в развитии осложненных форм АД [5, 8,9]. Существует точка зрения, что даже бессимптомное бактерионосительство мультирезистентных штаммов *S. aureus*, активно колонизирующих кожные покровы пациентов, может усугублять тяжесть и длительность обострений дерматита. Однако, единого мнения о клинической и прогностической значимости носительства мультирезистентных штаммов *S. aureus* не существует до сих пор [6, 7]. Нет четких рекомендаций по тактике терапии и профилактике обострений АД, ассоциированных с бактериальными и грибковыми инфекциями. Таким образом, неуклонный рост числа больных АД, с развитием вторичных осложнений бактериальной и грибковой этиологии, у которых традиционная терапия бывает, как правило, не эффективна, обуславливают необходимость поиска и практического внедрения в комплексную терапию АД новых иммунокорректирующих средств.

В связи с вышеизложенным, **цель** проведенного исследования - изучить состояние неспецифической резистентности кожи и слизистой ротовой полости, оценить роль этиологически значимых условно патогенных микроорганизмов в развитии хронического воспаления кожи при АД, и на основе полученных результатов разработать тактику комплексной терапии с использованием иммунокорректирующих средств.

Материалы и методы. Обследован 41 больной (12 мужчин и 29 женщин, возраст от 16 до 40 лет) с atopическим дерматитом.

В соответствии с критериями Hanifin, Rajka (1980), при отборе больных учитывали наличие клинически и анамнестически подтвержденного atopического дерматита, рефрактерного к стандартной терапии.

Пациенты были разделены на две группы методом блочной рандомизации, сопоставимые по полу, возрасту, интенсивности клинических проявлений. Оценка

степени тяжести клинических проявлений проводилась согласно индексу SCORAD [10]. В первую группу были включены пациенты (n=21), получавшие стандартную терапию АД, во вторую группу были включены пациенты (n=20), получавшие в дополнение к стандартной терапии иммунокорректирующий полипептидный препарат с противоаллергическим действием, который вводили в стадии неполной клинической ремиссии 1 раз в 7 дней в разовой дозе 0,1-0,2 мл, подкожно, на курс 10 инъекций[11]. Стандартная терапия включала детоксицирующую, десенсибилизирующую терапию, витаминотерапию, комплексную наружную терапию, включающую топические глюкокортикостероиды, эмульлянты, в соответствии с тяжестью клинических проявлений.

Всем больным проводили скрининговые общеклинические и микробиологические исследования.

Показатели микробной обсемененности кожи в очагах поражения и на слизистой ротоглотки оценивали до и после проведенной терапии. Посев, культивирование и идентификацию микроорганизмов проводили в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико–диагностических лабораториях лечебно–профилактических учреждений». Количество, бактерий, выросших в смывах, полученных с пораженных участков кожи площадью 2 см², выражали в КОЕ/см² по методу Клемпарской Н.Н. (1966).

Кроме того, была проведена интегральная оценка резистентности макроорганизма больных по результатам исследования браш-биоптатов слизистой ротоглотки (буккального эпителия) в рамках алгоритма, предложенного А.С.Кветной (1993), включающего определение: электрокинетической активности ядер буккальных эпителиоцитов (ЭЛА) (по методу М.С.Гончаренко, Е.А.Ерещенко, 1987), индекса инфицирования (ИИ), индекса адгезии (ИА), уровня местного неспецифического секреторного иммуноглобулина А(sIgА). Метод изучения браш-биоптатов слизистой буккального эпителия для оценки микробиоценоза и морфофункционального состояния слизистой ротоглотки основан на учете анатомо-функциональных особенностей данной экологической ниши у больных АД[12].

Оценку клинической эффективности терапии осуществляли на основе индекса SCORAD до и после лечения, через 6 месяцев после начала лечения и в эти же сроки оценивали частоту и выраженность рецидивов. Мониторинг эффективности терапии осуществляли на основании критериев клинической эффективности по шкале

SCORAD, показателей микробной обсемененности кожи и слизистой ротоглотки, а также интегрального показателя антиинфекционной резистентности организма-электрокинетической подвижности ядер букальных эпителиоцитов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «Статистика» (Statsoft, Inc). Сравнительный анализ признаков проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Статистический анализ показал, что у большинства (36 больных, 87,8 %) больных АД начался в раннем детском возрасте, продолжительность болезни составила от 4 до 39 лет.

В результате проведенного микробиологического исследования установлено, что на коже всех пациентов с обострением был обнаружен *S.aureus*, причем тяжесть АД коррелировала с плотностью бактериальной обсемененности. Так, при тяжелом течении заболевания значение показателя КОЕ составило $10^7/\text{см}^2$. У всех пациентов с легким течением в фазу обострения до начала терапии преобладали *S.aureus*, обсемененность составила 10^2 , также были выявлены *Neisseria spp* (10^3) и *Candida spp.* (10^3).

Оценка степени тяжести заболевания по шкале SCORAD показала, что пациенты в группах были распределены следующим образом:

в первой группе ($n=21$): 12 больных с легкой степенью ($21,6 \pm 2,4$ балла), 7 пациентов со среднетяжелым течением ($45,4 \pm 3,8$ балла), 2 - с тяжелым ($61,2 \pm 4,1$ балла)

во второй группе ($n=20$): 11 пациентов с легким течением заболевания ($23,4 \pm 1,8$ балла), 6 - со среднетяжелым ($41,3 \pm 3,1$ балла), 3 - с тяжелым ($58,5 \pm 4,2$ балла).

На фоне проводимой терапии у пациентов обеих групп с легким течением АД было отмечено снижение бактериальной обсемененности кожи через 1 месяц, в то же время сохранялся исходный уровень обсемененности *S.aureus* в очагах лихенификации. Грибы рода *Candida spp.* отсутствовали.

У пациентов со среднетяжелым течением заболевания через 1 месяц в обеих группах отмечали снижение обсемененности как *S.aureus*, так и плесневых и дрожжевых грибов. При этом в группе 1 через 6 месяцев наблюдалась полная реколонизация *S.aureus* (до 10^5 КОЕ/ см^2) при полном отсутствии резидентной микрофлоры. В то же время в группе 2 было отмечено снижение уровня показателя колонизации *S.aureus* (до 10^3 КОЕ/ см^2). Это значение не увеличилось через 6 месяцев, что, вероятно, способствовало

снижению интенсивности воспалительного кожного процесса при следующих обострениях.

У пациентов обеих групп с тяжелым течением не было отмечено положительной динамики показателя обсемененности кожи, кожа и слизистая ротовой полости этих больных были интенсивно колонизованы метициллинрезистентными штаммами *S.aureus* (значение показателя составило 10^7 КОЕ /см²), представленных биопленками, что очевидно, обусловило низкую клиническую эффективность наружной терапии этих больных.

После проведенного лечения в секрете слизистой ротовой полости у пациентов с легким течением АД был выявлено значимое увеличение концентрации sIgA – важнейшего фактора неспецифической защиты слизистой оболочки. При исследовании слизистой ротовой полости у всех пациентов с тяжелым течением наблюдалось выраженное снижение уровня sIgA практически до нулевых значений. На фоне проводимой терапии, у этой группы больных была выявлена тенденция к повышению значения этого показателя, хотя достоверных отличий по сравнению с уровнем до лечения выявлено не было.

У пациентов с легким течением отмечалась положительная динамика показателя концентрации sIgA, значение которого в группе 2 (основной) после проведенного лечения было выше, чем в группе 1 (сравнения), соответственно $9,67 \pm 0,94$ и $6,32 \pm 0,42$ ед. ($p < 0,05$).

Исследование электрокинетической подвижности ядер буккальных эпителиоцитов показало, что во время обострения у больных АД значения показателей подвижности составили: $29,7 \pm 1,7\%$ при легком течении заболевания, $19,0 \pm 1,9\%$ - при среднетяжелом и $16,7 \pm 1,5\%$ при тяжелом (рис.1). Уровни этих показателей были значимо ниже нормы для данного возраста и значений в контрольной группе – у лиц без признаков воспалительной патологии ротовой полости и неотягощенным аллергологическим анамнезом ($67,6 \pm 2,1\%$) ($p < 0,05$) .

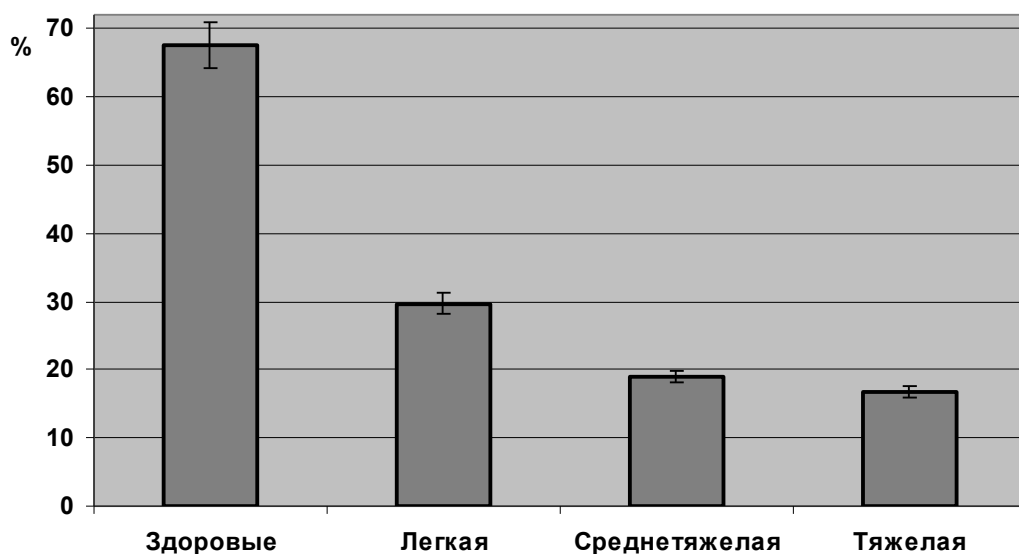


Рис.1 Подвижность ядер буккальных эпителиоцитов у больных атопическим дерматитом различной степени тяжести

Оценка, проведенная после лечения, показала увеличение показателя электрокинетической подвижности ядер клеток буккальных эпителиоцитов у пациентов с АД с различной степенью тяжести заболевания.

При этом у пациентов с легким течением через месяц после начала терапии в группе 1 значение показателя составило $40,7 \pm 1,1$ %, в группе 2 было несколько выше - $41,5 \pm 1,0$ %, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было (рис.2). Спустя 6 месяцев у пациентов группы 1 было отмечено увеличение значения показателя подвижности ядер буккальных эпителиоцитов до $47,6 \pm 1,9$ %, а в группе 2 значение показателя было существенно выше и составило $56,8 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$).

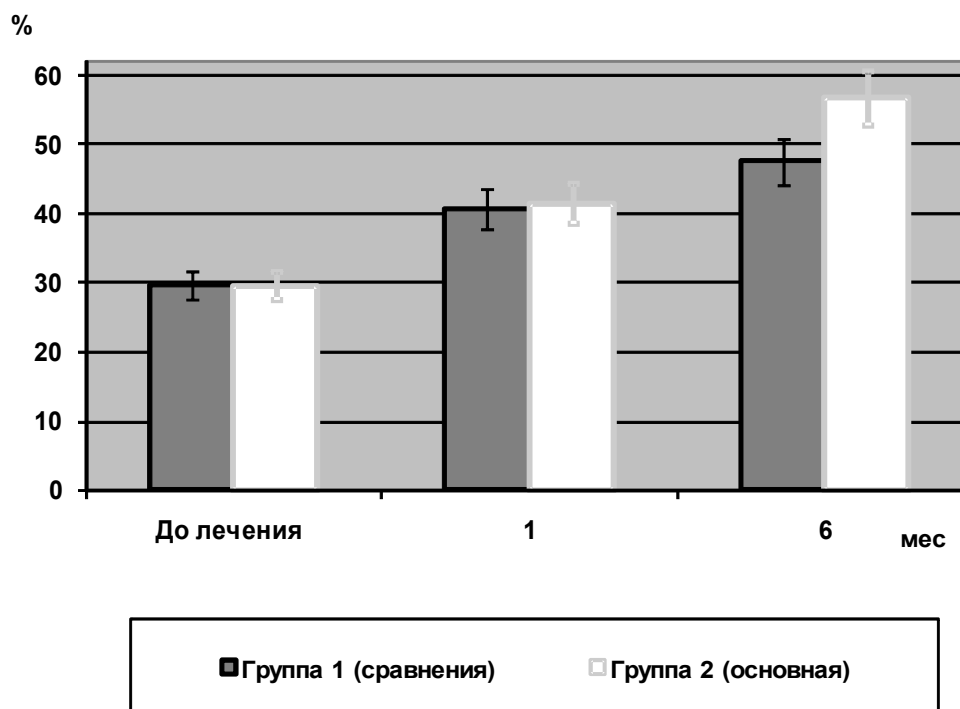


Рис. 2 Динамика показателя подвижности ядер буккальных эпителиоцитов у больных атопическим дерматитом легкой степени тяжести

При среднетяжелой и тяжелой формах заболевания у пациентов обеих групп была выявлена лишь тенденция к повышению этого показателя. Так, у пациентов со среднетяжелой формой АД значение показателя через 1 месяц составило в группе 1 (сравнения) $24,4 \pm 1,5\%$, в группе 2(основной) - $26,0 \pm 2,1\%$ (рис.3). Осмотр через 6 месяцев позволил установить следующие уровни показателя подвижности ядер буккальных эпителиоцитов: в 1 группе $32,4 \pm 1,7\%$, во 2 группе - $35,7 \pm 2,1\%$. Достоверных межгрупповых отличий при этом выявлено не было.

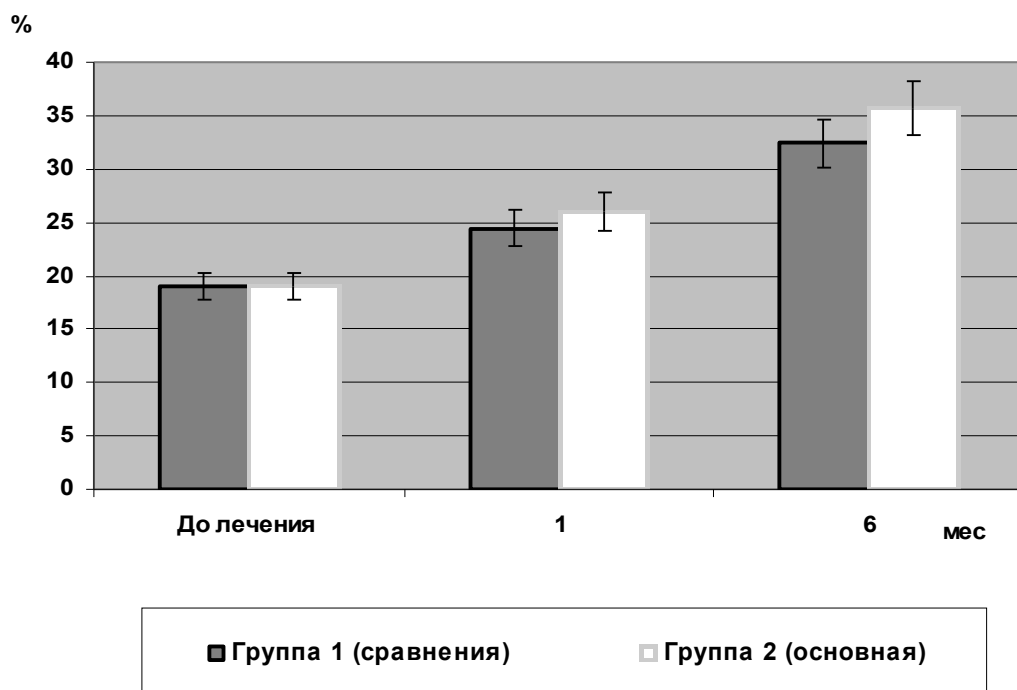


Рис. 3 Динамика показателя подвижности ядер буккальных эпителиоцитов у больных атопическим дерматитом среднетяжелой степени

У больных с тяжелой формой АД спустя месяц после начала лечения значения данного показателя составили в 1 и 2 группах соответственно $21,1 \pm 1,4$ и $21,4 \pm 2,0$ %, а через 6 месяцев - $22,3 \pm 1,8$ % и $23,1 \pm 1,5$ % соответственно (рис.4).

В ранее проведенном нами исследовании была установлена статистически достоверная прямая корреляционная зависимость показателей электрокинетической подвижности ядер буккальных эпителиоцитов и обсемененности *S.aureus* кожи и слизистой ротоглотки у больных АД[12].

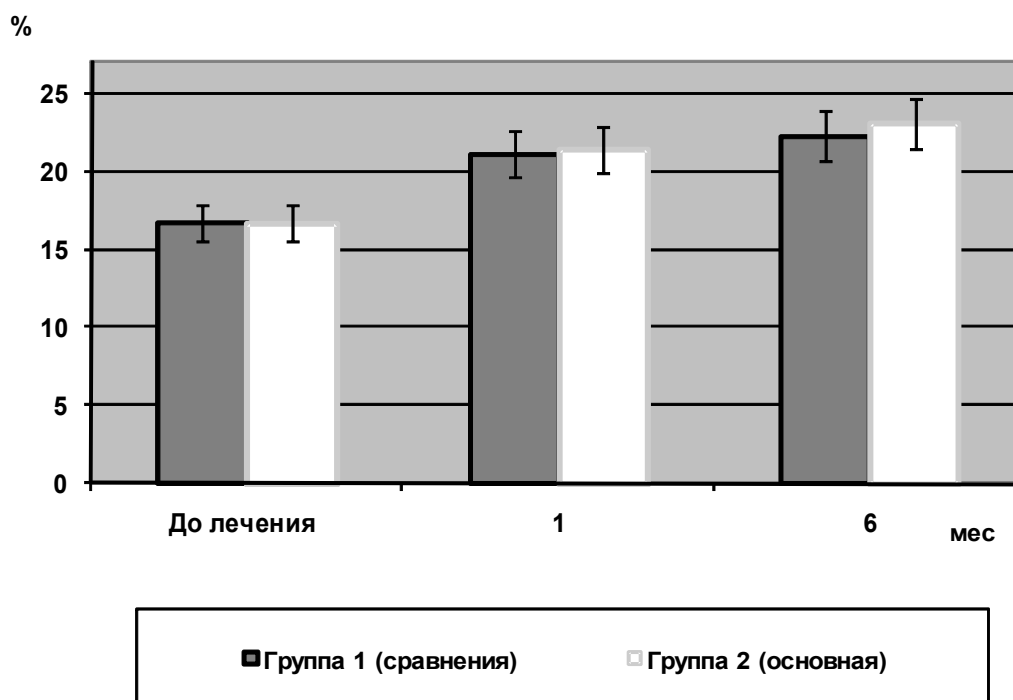


Рис. 4 Динамика показателя подвижности ядер буккальных эпителиоцитов у больных атопическим дерматитом тяжелой степени

Таким образом, вторичное инфицирование при АД, имеющее, как правило, бактериально-микотическую этиологию, поддерживает хроническое воспаление в коже, способствуя более тяжелому течению АД, резистентному к стандартной терапии. Учитывая снижение антиинфекционной резистентности кожи и слизистых ротовой полости, степень микробной обсемененности и преобладание патогенных штаммов *S.aureus* как на коже, так и на слизистой ротовой полости у больных АД, проведенное исследование показало необходимость включения в комплексную терапию АД иммунокорректирующих препаратов, оказывающих селективное воздействие на клетки, продуцирующие медиаторы воспаления. К таким препаратам относится иммунокорректирующий полипептидный препарат с антиаллергической активностью, который был разработан в НИИ пульмонологии МЗ РФ (Патент № 95/277/5 от 04.10.95.), представляющий собой по химической структуре липопротеин, полученный из термофильного микробного штамма *S.aureus* (C2). Показаниями к его применению являются аллергические заболевания. Основным механизмом действия является индукция апоптоза эозинофилов и нейтрофилов, а также уменьшение реакции пассивной кожной анафилаксии, снижение реагиновых антител в крови. Предполагают, что механизм

действия этого лекарственного средства основан на торможении миграции Т-лимфоцитов в легкие, инициируемой разрешающей дозой антигена [11].

Проведенное исследования показало, что после лечения в группе 2 (основной) у пациентов со среднетяжелым и легким течением заболевания наблюдается статистически значимая положительная динамика индекса SCORAD. При этом у больных этой же группы с легким течением АД отмечалось снижение индекса SCORAD на 43,6% при последующих обострениях в течение 6 месяцев. В то же время у пациентов группы 1 индекс SCORAD снизился только на 8,34 % по сравнению с исходным значением и был значимо выше, чем в группе 2 ($p<0,01$) (табл. 1).

Кроме того, в группе 2 (основной) у пациентов с легким течением АД после проведенного курса лечения отмечалось снижение частоты рецидивов в 3 раза наряду с увеличением продолжительности ремиссии до 6 мес (табл.2). Больные этой группы отмечали снижение интенсивности воспалительной реакции кожи при последующих обострениях (у пациентов с легким течением - в 1,8 раза, со среднетяжелым течением - в 1,4 раза). Эти обострения быстрее купировались традиционными средствами терапии.

Таблица 1

Динамика индекса SCORAD (баллы) у обследуемых больных с различной степенью тяжести атопического дерматита

Группы пациентов и степень тяжести заболевания	До лечения	После лечения
Группа 1 (n=21) (сравнения)		
Легкая	21,6±2,4	19,8±3,1
Среднетяжелая	45,4±3,8	39,7±4,3
Тяжелая	61,2±4,1	59,3±3,9
Группа 2 (n=20) (основная)		
Легкая	23,4±1,8	13,2±2,1*
Среднетяжелая	41,3±3,1	29,3±2,9*
Тяжелая	58,5±4,2	48,8±4,3*

Примечание: * - различия достоверны (при $p<0,05$) относительно значений в группе 1

У пациентов с тяжелой степенью заболевания достоверного увеличения сроков ремиссии и частоты рецидивов не было выявлено в обеих группах, хотя эти больные также отмечали снижение интенсивности воспалительного кожного процесса в 1,2 раза.

Таблица 2

Частота рецидивов и длительность ремиссии у больных атопическим дерматитом

Группы пациентов и степень тяжести заболевания	Среднее количество рецидивов в течение 6 мес	Продолжительность ремиссии, мес
Группа 1 (n=21) (сравнения)		
Легкая	1,8±0,2	4,2
Среднетяжелая	3,1±0,4	1,9
Тяжелая	Без ремиссии	-
Группа 2 (n=20) (основная)		
Легкая	0,6±0,3*	5,4 *
Среднетяжелая	2,8±0,5	2,7*
Тяжелая	4,4±0,5	0,9

Примечание: * - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значений в группе 1

Проведенное исследование показало достаточно высокую лечебную эффективность и целесообразность применения иммунокоррегирующего полипептидного препарата с антиаллергическим действием в комплексной терапии пациентов с легкой и среднетяжелой степенью АД, что подтверждается общеклиническими и микробиологическими исследованиями, а также изучением динамики показателей антиинфекционной резистентности организма. Установлено, что до лечения нарушение микробиоценоза было ярко выраженным, в монокультурах и ассоциациях встречается транзиторная микробная флора, большой удельный вес принадлежит патогенной флоре, особенно *S.aureus* в количестве, превышающем 10^7 КОЕ/см². Выявленные изменения свидетельствуют о значительном снижении уровня локальной защиты пораженной кожи, что обуславливает интенсивное инфицирование патогенными микроорганизмами кожи в очагах поражения.

В динамике лечения отмечено изменение микробного пейзажа пораженной кожи, которое характеризовалось исчезновением в популяционном составе флоры патогенных бактерий, а также изменением соотношений условно-патогенных микробов: снизились показатели обсемененности *S.aureus*, также увеличился удельный вес *S.epidermidis* за счет снижения процентного содержания *S.aureus*.

Следует отметить, что, несмотря на комплексное лечение, полной нормализации микробиоценоза пораженной кожи не произошло. Это можно объяснить тем, что врожденные дефекты рогового слоя (неполноценный липидный слой, снижение

продукции антимикробных пептидов, повышение бактериальной адгезии) данной категории пациентов способствуют снижению защитных функций эпидермиса [14]. Этот факт обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения за больными и применение соответствующей тактики терапии, направленной на полное разрешение воспалительных элементов с целью закрепления клинического и микробиологического эффекта, что в дальнейшем может позволить избежать рецидивов заболевания.

Положительная динамика показателя электрокинетической подвижности ядер клеток буккального эпителия, как интегрального показателя антиинфекционной резистентности организма, свидетельствует, наряду со значительным клиническим улучшением кожного процесса, о высокой лечебной эффективности комплексной иммунокорректирующей терапии в терапии АД. Очевидно, что в случае использования выше предложенного комплексного подхода к лечению АД повышается антиинфекционная резистентность к представителям условно-патогенной флоры, что способствует снижению триггерного влияния на развитие атопии.

Кроме того, обострения АД, наблюдаемые после проведения комплексной иммунокорректирующей терапии, характеризовались более низкой интенсивностью кожных проявлений процесса (уменьшением площади высыпаний и выраженности воспалительных кожных проявлений), а также снижением интенсивности зуда. Несомненно, все вышесказанное подтверждает значимую роль микробной флоры в развитии и поддержании хронического воспаления при данной патологии, а также, необходимости дальнейшего изучения этого вопроса, что будет способствовать оптимизации лечебной тактики у больных АД.

Таким образом, комплексный метод оценки тяжести течения АД у пациентов, основанный на результатах изучения микробиоценоза и морфофункционального состояния слизистой ротоглотки, позволил установить, что глубокие микрoэкологические нарушения слизистой ротоглотки с повышением колонизационной активности определенных представителей группы УПМ, ассоциированные со снижением ее антиинфекционной резистентности, могут предшествовать клиническим воспалительным проявлениям на кожных покровах и служить одним из критериев прогноза характера течения АД, что доказало этиопатогенетическую значимость роли УПМ в поддержании хронического воспаления при АД и позволило научно обосновать терапевтическую тактику с применением иммунокорректирующей терапии.

Выводы

1. Высокая степень обсемененности кожи и слизистой ротовой полости представителями условно-патогенной флоры (преимущественно *S.aureus*, представленный как моно- так и в ассоциациях) коррелирует с тяжестью и распространенностью кожного процесса, а также со снижением показателей неспецифической резистентности организма, что, таким образом, позволяет рекомендовать применение иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении осложненных форм АД.

2. Тяжелые формы АД характеризуются наличием на коже и слизистой ротовой полости пациентов штаммов *S.aureus*, образующих биопленки и обладающих значительным количеством факторов патогенности, что может определять стратегию топической и системной терапии.

3. Снижение показателей антиинфекционной резистентности организма кожи и слизистой ротовой полости у пациентов с АД свидетельствует о системном характере патологии, коррелируя со степенью тяжести кожного процесса.

4. Комплексная иммунокорректирующая терапия АД, с применением полипептидного препарата с антиаллергическим действием, полученного из термофильного штамма *S.aureus*(C2), является этиопатогенетически обоснованным методом лечения и повышает клиническую эффективность лечения пациентов с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита, снижая частоту (у пациентов с легким течением в 3 раза) и тяжесть рецидивов (снижение интенсивности воспалительных кожных проявлений в 1,8 раза у пациентов с легкой степенью тяжести и в 1,4 раза у пациентов со среднетяжелым течением АД), что способствует уменьшению сроков стационарного лечения и улучшает качество жизни пациентов и их семей.

Список литературы

1. Mancini A.J., Kaulback K., Chamlin S.L. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: A systematic review // *Pediatr. Dermatol.* - 2008. – Vol.25. – P.1-6.
2. Leung D.Y., Biber T. Atopic dermatitis // *Lancet.* - 2003. – Vol.361. – P.151-160.
3. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat Genet.* – 2006. – Vol.38. – P.441–446.
4. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., Taieb A., Werfel T., Oranje A. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic

dermatitis the European Task Force on Atopic Dermatitis /EADV Eczema Task Force // JEADV. – 2010. – Vol. 24. – P.317–328

5. Jones S.M. Triggers of atopic dermatitis. Immunol. and Allergol // Clinics of North America. – 2002. – Vol.1 (22). – P.55–72.

6. Воронина В.Р., Пампура А.Н., Феденко Е.С. Особенности микробиоценоза кожи больных атопическим дерматитом и терапия его осложнений // Российский аллергологический журнал. - 2007. - № 3. - С.3–11.

7. Guzik T.J., Bzowska M., Kasprowicz A. et al. Persistent skin colonization with Staphylococcus aureus in atopic dermatitis :relationship to clinical and immunological parameters // Clin. Exp. Allergy. - 2005. – Vol. 35. – P.448-455.

8. Breuer K., S Ha, Kapp A., Werfel T. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. - 2002. – Vol.147. – P.55-61.

9. Nilsson E., Henning C., Magnusson J. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1992. – Vol.27. – P.29-34.

10. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD INDEX Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // Dermatology. - 1993. – Vol.186. – P.23-31.

11. Чучалин А.Г., Колганова Н.А., Гайчиева З.Н. Оценка эффективности и безопасности препарата рузам при лечении атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. - № 4. – С.33-37.

12. Науменко М.А., Алексеев М.Е., Попова Е.В., Кветная А.С. Способ прогнозирования течения атопического дерматита. Патент на изобретение №2310195 от 10.11.07.

13. Matsui K., Nishikawa A., Suto H. et al. Comparative study of Staphylococcus aureus isolated from lesional and non-lesional skin of atopic dermatitis patients // Microbiol. Immunol. - 2000. – Vol. 44. – P.945-994.

14. Rippke F., Schreiner V., Doering T., Maibach H. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with Staphylococcus aureus // Am. J. Clin. Dermatol. - 2004. – Vol.5. – P.217-223.