

# Возможности и потенциал бактериофагов в лечении атопического дерматита у детей

С.Ф. Гладков<sup>1</sup>, профессор Н.К. Перевощикова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Клиника аллергологии и иммунологии», Юрга

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить эффективность селективной фаговой деконтаминации (СФД) от чрезмерного роста *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* как основного пускового механизма формирования атопического дерматита (АтД).

**Материал и методы:** в исследование проспективно включено 47 детей, средний возраст которых составил  $4,57 \pm 0,71$  нед., прошедших лечение в клинике аллергологии и иммунологии с диагнозом АтД в период 2019–2021 гг. (1-я группа). Всем пациентам этой группы проведена СФД в форме монотерапии. Также ретроспективно сформирована группа из 38 детей (средний возраст  $13,92 \pm 3,44$  мес.), обратившихся в клинику аллергологии и иммунологии с диагнозом АтД в тот же период (2-я группа). Пациентам этой группы в дебюте заболевания СФД не проводилась. В ходе исследования проведена оценка эффективности СФД у детей на старте атопического марша (АМ).

**Результаты исследования:** проведенная СФД, по итогам микробиологического исследования кала выявившая наличие ассоциаций у детей 1-й группы *S. aureus*  $6,59 \pm 0,90$  lg КОЕ/г, *K. pneumoniae*  $5,48 \pm 0,85$  lg КОЕ/г и *K. oxytoca*  $5,00 \pm 1,78$  lg КОЕ/г, позволила уже на 2–3-й день полностью ликвидировать кишечные колики. Сокращение патологических примесей в кале и нормализация кратности дефекации происходили через  $3,82 \pm 0,63$  дня, объективное уменьшение выраженности кожного синдрома — через  $5,29 \pm 0,85$  дня фаготерапии. Индекс SCORAD в момент дебютного обращения в 1-й группе составлял в среднем  $15,5 \pm 2,4$  балла, по истечении первого курса составил 0 баллов у 36 (76,5%) детей, после второго курса — у 11 (23,4%). СФД, выполненная у всех детей 1-й группы, позволила предотвратить рецидивирование заболевания и остановить АМ, что подтверждается наблюдением в катамнезе. Ретроспективный анализ развития АМ у детей 2-й группы выявил отсутствие положительной динамики в связи с ежегодным увеличением спектра сенсibilизации. Анализ контрольных бактериальных высевов показал существенную динамику снижения титра *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* у детей 1-й группы.

**Заключение:** фаготерапия, даже проведенная в форме монотерапии, направленная на деконтаминацию желудочно-кишечного тракта от *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* у детей в дебюте АтД, позволяет эффективно снижать титры этих микроорганизмов, что, в свою очередь, дает возможность эффективно управлять АМ.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, атопический марш, микробиота кишечника, бактериофаги, деконтаминация, лечение.

**Для цитирования:** Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К. Возможности и потенциал бактериофагов в лечении атопического дерматита у детей. РМЖ. 2023;2:62–66.

## ABSTRACT

Possibilities and potential of bacteriophages in the treatment of atopic dermatitis in children

S.F. Gladkov<sup>1</sup>, N.K. Perevoshchikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Allergy and Immunology LLC, Yurga

<sup>2</sup>Kemerov State Medical University, Kemerovo

**Aim:** to determine the efficacy of selective phage decontamination (SPD) from excessive growth of *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* as the main trigger mechanism of atopic dermatitis (AD).

**Patients and Methods:** the study prospectively included 47 children (mean age  $4.57 \pm 0.71$  weeks) who were treated at the clinic with the Allergy and Immunology Department with a diagnosis of AD in the period of 2019–2021 (group 1). All patients in this group underwent SPD in the form of monotherapy. A group of 38 children (mean age  $13.92 \pm 3.44$  months) who visited the clinic of the Allergy and Immunology Department with a diagnosis of AD in the same period (group 2) was also retrospectively formed. Patients of this group did not undergo SPD at the disease onset. The study evaluated the efficacy of SPD in children at the start of the atopic march (AM).

**Results:** the conducted SPD, based on the results of microbiological stool analysis, revealed the associations presence of *S. aureus*  $6.59 \pm 0.90$  lg CFU/g, *K. pneumoniae*  $5.48 \pm 0.85$  lg CFU/g and *K. oxytoca*  $5.00 \pm 1.78$  lg CFU/g in children of the group 1. It allowed for the complete elimination of intestinal colic already on the 2nd or 3rd day. Reduction of pathological impurities in feces and normalization of the defecation frequency occurred after  $3.82 \pm 0.63$  days, a significant decrease in the severity of the skin syndrome — after  $5.29 \pm 0.85$  days of phage therapy. The SCORAD index at the time of the initial visit in group 1 averaged  $15.5 \pm 2.4$  points. At the end of the first course it was 0 points in 36 (76.5%) children, after the second course — in 11 (23.4%). SPD conducted in all children of group 1 allowed to prevent the recurrence of the disease and stop AM, which was confirmed by the follow-up in the catamnesis. A retrospective analysis of the AM progression in group 2 revealed the absence of positive trend due to the annual increase in the spectrum of sensitization. The analysis of control bacterial inoculation showed a significant decrease in the titer of *S. aureus*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* in children of group 1.

**Conclusion:** phage therapy, even in the form of monotherapy, aimed at decontamination of the gastrointestinal tract from *S. aureus*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* in children at the AD onset, allowed to effectively reduce the titers of these microorganisms, which, in turn, made it possible to effectively manage AM.

**Keywords:** atopic dermatitis, atopic march, intestinal microbiota, bacteriophages, decontamination, treatment.

**For citation:** Gladkov S.F., Perevoshchikova N.K. Possibilities and potential of bacteriophages in the treatment of atopic dermatitis in children. *RMJ*. 2023;2:63–66.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых распространенных дерматозов детского возраста является атопический дерматит (АтД), частота которого в детской популяции экономически развитых стран колеблется от 5 до 30,8% [1]. Основываясь на современном понимании парадигмы и мнении экспертов, АтД рассматривают как хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее вследствие нарушения эпидермального барьера, влекущее дальнейшую его дисфункцию, достигающую максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсибилизацию к окружающим аллергенам [2]. Более чем у трети пациентов дерматоз, возникший в младенчестве, имеет среднетяжелое и тяжелое течение, диффузный характер, как правило, торпидное к терапии течение и кратковременные ремиссии [3]. Тяжесть течения заболевания в большинстве случаев снижает качество жизни, приводя к эмоционально-физическим страданиям, когнитивно-эмоциональному дисбалансу и значимым финансовым затратам семьи и государства [4, 5]. Существующие в настоящее время методики лечения и попытки профилактики, основанные на характерных особенностях эволюции заболевания, в лучшем случае способны обеспечить контроль симптомов, но не гарантировать выздоровление. Выбор терапевтического подхода весьма проблематичен по причине множества фенотипов, обусловленных разнообразием цитокиновых профилей АтД [6–8]. Недостаточно изученные механизмы атопического марша (АМ) открывают перспективы дальнейших исследований в области прогнозирования, разработки стратегий первичной и вторичной профилактики, новых методик лечения.

В 2006 г. на кафедре поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России был инициирован процесс по разработке и реализации программы «Первичная профилактика атопии». Ретроспективный анализ дебюта АМ у пациентов с бронхиальной астмой (БА) (n=375) и АтД (n=1218) в начале исследования выявил наличие колитического синдрома, проявляющегося на 3–4-й неделе жизни выраженными кишечными коликами, наличием патологических примесей в кале, нарушением моторной функции. Детальная оценка бактериальных высевов кала детей на средах Baird Parker Agar и Congo Red Agar (CRA) выявила наличие представителей семейств *Micrococcaceae* (*Staphylococcus aureus*) и *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*) соответственно и их сочетание со значительным превышением референсного диапазона во всех случаях.

В настоящее время имеется достаточно исследований, демонстрирующих связь увеличения числа некоторых представителей условно-патогенной микрофлоры (УПМ) с развитием АтД и атопических заболеваний (АЗ) в целом [9, 10]. В процессе нашей исследовательской работы изначально имело место предположение, которое впоследствии оформилось в твердое убеждение, что сверхустойчивые и агрессивные штаммы бактерий, ассоциированные с оказанием медицинской помощи (*Healthcare-associated infections*), вызывают нарушение процесса коагрега-

ции нормофлоры на биопленках (*biofilm*) кишечника, снижая общее число бифидобактерий и приводя к аутоенсибилизации и развитию IgE-опосредованной аллергии, т. е. являются основным фактором инициации АМ [11]. Микробиота кишечника ребенка первых недель жизни с наследственной предрасположенностью к атопии — это генетически детерминированная, эволюционирующая микроэкосистема облигатной, факультативной и транзитной микрофлоры, требующая очень деликатных методов воздействия [12, 13]. Назревший на тот момент вопрос о путях воздействия на чрезмерный рост *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* побудил наш коллектив исследователей в рамках проводимой программы коллегиально принять решение в пользу применения селективной фаговой деконтаминации (СФД).

В настоящее время активно ведутся исследования, посвященные бактериофагам как одному из ключевых факторов иммунного гомеостаза. По мере накопления опыта практического применения фагов растет вероятность появления в ближайшее время инструментов, влияющих на аллерген-индуцированную иммунопатологию [14]. В частности, имеется опыт достаточно эффективного наружного использования бактериофагов при АтД [15]. К сожалению, отсутствует опыт клинического применения энтерального употребления бактериофагов не только в форме монотерапии, но и в качестве дополнения к традиционной терапии в контексте АтД.

Представляя собой высокотехнологичный биологический объект биосферы размером 100 нм, бактериофаг способен направленно проникать внутрь бактериальной клетки, размножаться там, вызывать ее разрушение, имея при этом в своей структуре комплекс белков для совместной репликации, абсолютно исключая возможность воздействия на другие клетки *biofilm* и собственные клетки организма. Помимо избирательного литического действия на клетку, фаги кодируют широкий спектр высокоспецифичных ферментов, разрушающих экзополисахариды матрикса *biofilm*, что позволяет в значительной степени влиять на корректную структурную организацию кишечного биотопа [16].

Усиление фаготерапией традиционного подхода к лечению АтД приводило к быстрому клиническому эффекту, стойкой катамнестической ремиссии и в итоге остановке АМ. Дополнение базового лечения АтД фаготерапией позволило за 15 лет снизить заболеваемость контингента детей, включенного в исследование: БА с 9,7 до 3,6% и АтД с 7,7 до 1,1% без трансформации в БА. В 1,1% вошли дети, родители которых по той или иной причине отказались от лечения бактериофагами [17].

**Цель исследования:** определить эффективность СФД от чрезмерного роста *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* как основного пускового механизма формирования АтД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное и ретроспективное исследование, в рамках которого было сформировано две группы.

Первую, проспективную, группу составили 47 детей, из них 22 мальчика, обратившихся в клинику аллергологии и иммунологии с диагнозом АтД в период 2019–2021 гг. Средний возраст дебютного обращения составил  $4,57 \pm 0,71$  нед. (1–3 мес.). Всем малышам проведена детальная индивидуальная клинико-лабораторная оценка состояния здоровья. По итогам бактериологического исследования кала у всех в посевах выявлено наличие *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, значительно превышающее референсные показатели, после чего в соответствии с протоколом выполнена СФД, проведено катamnестическое наблюдение на протяжении двух лет.

Для ретроспективного анализа была сформирована 2-я группа из 38 детей, из них 21 мальчик, с диагнозом АтД, наблюдавшихся и получивших лечение в условиях детской поликлинической сети, которым на момент первичного обращения в соответствии с протоколом обследования пациентов с АтД было проведено бактериологическое исследование кала, но не проводилась СФД *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. При дебютном обращении в клинику аллергологии и иммунологии возраст пациентов составил  $13,92 \pm 3,44$  мес. (1–1,5 года). Все дети 2-й группы имели постоянное место проживания в других регионах страны, медицинская помощь по профилю «аллергология-иммунология» оказывалась в соответствии с федеральным проектом «Экспорт медицинских услуг» [18].

По результатам проведенного бактериологического исследования кала культурально-зависимым способом всем малышам 1-й группы были проведены три 16-дневных курса фаготерапии бактериофагом стафилококковым (*Bacteriophage Staphylococcus*) в дозе 3 мл *per os* 2 р/сут и 3 мл *per rectum* перед сном в течение 8 дней. Затем бактериофагом клебсиелл поливалентным очищенным (*Klebsiella polyvalent bacteriophage purified*) в случае ассоциации с *K. pneumoniae* и пиобактериофагом поливалентным очищенным (*Piobacteriophage polyvalent purified*) в случае ассоциации с *K. oxytoca* в дозе 3 мл *per os* 2 р/сут и 3 мл *per rectum* перед сном в течение 8 дней с 14-дневным перерывом.

Исследование проводилось на основании решения комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и информированного согласия законного представителя ребенка.

Данные групп исследования указывались в абсолютных значениях и процентных долях. Статистическая обработка вариационных рядов данных проводилась путем расчета средних арифметических величин (M) и средних ошибок средних арифметических (m). Для оценки значимости раз-

личий в нормально распределенных совокупностях рассчитывался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия показателей считали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Индивидуальная клинико-лабораторная оценка состояния здоровья детей выявила следующие закономерности. Все дети имели наследственную предрасположенность к атопии преимущественно по материнской линии (у 70,2 и 88,8% детей 1-й и 2-й групп соответственно). Значения относительного показателя (ОП) эозинофилов (EOS) гемограммы периферической крови при скрининговом исследовании в 1-е сутки жизни составили  $4,68 \pm 1,69$  и  $5,07 \pm 1,93\%$  в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p = 0,850$ ). Многолетний успешный опыт лечения и профилактики детей с АЗ дает нам возможность расценивать значение ОП EOS гемограммы ребенка при скрининговом исследовании в 1-е сутки 2% и более как биомаркер атопии [19].

Приоритетным пусковым механизмом дебюта атопии, по нашему мнению, является генерация дисбаланса симбионтной микрофлоры за счет активной пролиферации УПМ, представленной госпитальными штаммами *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* [20]. Воздействие на химус патологической микробиоты приводит к колитическим проявлениям у детей первых недель жизни — метеоризму, кишечным коликам, увеличению интервала между дефекациями, появлению патологических примесей в виде слизи, зелени, крови. У всех малышей, включенных в исследование, дебютным клиническим проявлением атопии были кишечные колики, сопровождающиеся наличием в стуле слизи и зелени у 85,1% и крови у 25,5% детей в 1-й группе, у 63,1 и 10,5% детей во 2-й группе соответственно.

Колитический синдром в 1-й группе дебютировал в  $3,74 \pm 0,74$  нед., во 2-й группе — в  $3,23 \pm 0,54$  нед. ( $p > 0,05$ ). Явления проктоколита у всех курируемых малышей предшествовали дебютным проявлениям дерматоза. Так, в 1-й группе поражения кожи фиксировались в возрасте  $4,55 \pm 0,74$  нед., во 2-й группе —  $4,28 \pm 0,56$  нед. ( $p > 0,05$ ).

Наличие симптомов проктоколита явилось абсолютным показанием к проведению бактериологического исследования кала на УПМ (табл. 1, 2) [21, 22].

Оценка результатов микробиологических исследований кала позволила выявить наличие ассоциаций *S. aureus* с *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* у всех детей исследуемых групп. Показатели титров *S. aureus* у детей 1-й группы составили  $6,59 \pm 0,90$  lg КОЕ/г, *K. pneumoniae* —  $5,48 \pm 0,85$  lg КОЕ/г, *K. oxytoca* —  $5,00 \pm 1,78$  lg КОЕ/г, во 2-й группе —

Таблица 1. Эффективность коррекции микробиоты кишечника у детей 1-й группы

Микрофлора	Норма у детей, КОЕ/г	До лечения		После 3 курсов фаготерапии		
		показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)	динамика		полная санация n (%)
				показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)	
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i>	0	$10^{4-8}$ $10^{3-7}$	41 (87,2)	$10^{0-3}$ $10^{0-3}$	17 (41,4)	24 (58,5)
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. oxytoca</i>	0	$10^{4-8}$ $10^{3-5}$	6 (12,7)	$10^{0-3}$ $10^{0-3}$	4 (66,6)	2 (33,3)

Таблица 2. Динамика бактериологических высевов у пациентов 2-й группы

Микрофлора	Норма у детей, КОЕ/г	Возраст 1–3 мес.		Возраст 1–1,5 года	
		показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)	показатель, КОЕ/г	количество детей, n (%)
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i>	0	10 <sup>4-8</sup> 10 <sup>3-7</sup>	33 (86,8)	10 <sup>5-8</sup> 10 <sup>6-8</sup>	33 (86,8)
Ассоциация <i>S. aureus</i> , <i>K. oxytoca</i>	0	10 <sup>3-6</sup> 10 <sup>3-5</sup>	5 (13,1)	10 <sup>5-8</sup> 10 <sup>6-7</sup>	5 (13,1)

5,20±1,30, 5,21±0,90 и 5,75±1,26 lg КОЕ/г соответственно и статистически значимо между группами не различались ( $p > 0,05$ ).

С 2006 г. в повседневной практической работе в ходе лечения пациентов первых недель жизни с АтД при разнообразных формах проявления дерматоза, наряду с лекарственными препаратами, рекомендованными Федеральными клиническими рекомендациями по лечению АтД у детей (блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, энтеросорбенты, стабилизаторы мембран тучных клеток, топические глюкокортикостероиды, эмоленды), специалисты нашей клиники начали активно использовать бактериофаги [23]. Многолетняя практика применения в комплексном лечении детей с АЗ бактериофагов демонстрирует достоверно ощутимый клинический эффект. В связи с этим возникшая идея монотерапии фагами была реализована на группе детей в дебюте АтД (1-я группа). Коррекцию избыточного роста *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* путем СФД всем малышам, включенным в 1-ю группу, провели в форме монотерапии. По нашему мнению, при любом воздействии на микробиоту кишечника ребенка, особенно первых недель жизни, чрезвычайно важно учитывать индивидуальные генетические особенности микрорекосистемы. Любые методы воздействия на формирующийся микросимбиоз кишечника должны быть максимально корректными и обоснованными. Активный практический опыт применения бактериофагов для моделирования микросимбиоза у детей первых недель жизни не выявил негативных реакций как в процессе применения, так и в долгосрочной перспективе. Бережное воздействие фаговой частицы на *biofilm* является в настоящее время весьма оправданным и пока безальтернативным в контексте терапии АЗ [24].

Промежуточным клинически значимым результатом уже первого курса явилось отсутствие колитического синдрома у всех малышей. Кожный синдром был купирован у 36 (76,5%) детей после первого курса, у 11 (23,4%) — после второго. По нашим наблюдениям, минимальный оптимальный курс фаготерапии составляет 48 дней с перерывом между курсами 28 дней. Возможность проведения более длительных курсов имеет место, но для достижения адекватного проспективного клинического эффекта, по нашему мнению, достаточно трех курсов. После проведенной СФД *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* всем детям 1-й группы в возрасте от 5,5 до 6,5 мес. был введен прикорм в соответствии с «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019). В процессе введения прикорма ни у кого из малышей не возникло каких-либо проявлений аллергии. В катамнезе до настоящего времени дети 1-й группы полностью со-

циализированы и в дальнейшем до достижения 7-летнего возраста будут находиться на диспансерном наблюдении врача аллерголога-иммунолога.

В результате проведенной СФД удалось достичь существенного улучшения клинической симптоматики в виде уменьшения интенсивности и полного исчезновения кишечных колик уже на 2–3-й день применения. Сокращение патологических включений в стуле и нормализация кратности дефекации наблюдались в среднем уже через 3,82±0,63 дня, объективная динамика кожного синдрома имела место через 5,29±0,85 дня фаготерапии.

Контрольные бактериальные высевы у детей 1-й группы показали существенную динамику снижения титров *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. Однако отсутствие полной деконтаминации *S. aureus* и *K. pneumoniae* у 41,4% детей (n=17) и *S. aureus* и *K. oxytoca* у 33,3% (n=2) — свидетельство медленного *in vivo* литического эффекта фагов (см. табл. 1).

Анализ динамики результатов бактериологического исследования кала на патогенную и условно-патогенную микрофлору у детей 2-й группы выявил неблагоприятную динамику пролиферации *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, выражавшуюся в увеличении титров указанных микроорганизмов (см. табл. 2).

Одним из объективных оценочных индексов степени тяжести АтД является индекс SCORAD. На момент дебютного обращения пациентов 1-й группы индекс SCORAD варьировал в пределах от 10,4 до 21,5 балла и составлял в среднем 15,5±2,4 балла, по истечении первого курса составил 0 баллов у 36 (76,5%) детей, после второго курса — у 11 (23,4%).

Анализ динамики АМ у детей 2-й группы выявил следующие закономерности. В процессе проводимой терапии, направленной на лечение АтД в условиях городских детских поликлиник, отмечались лишь временные, преимущественно сезонные (в летние месяцы или на отдыхе в субтропических странах) улучшения. Индекс SCORAD во 2-й группе имел неуклонную тенденцию к увеличению. При дебютном обращении в детские поликлиники городов проживания индекс SCORAD варьировал от 11,4 до 21,5 балла, составив в среднем 15,7±2,4 балла. В период обращения в клинику аллергологии и иммунологии средний возраст пациентов 2-й группы составил 13,92±3,44 мес. и индекс SCORAD определялся в интервале от 27,9 до 58,9 балла, в среднем составляя 43,73±7,09 балла, что свидетельствовало о ежегодном возрастном расширении спектра сенсibilизации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема неуправляемой пандемии АЗ, отсутствие общей концепции лечения и профилактики заставляют

нас обратить пристальное внимание на способы лечения, предоставленные нам самой природой, неотъемлемой частью которой являются бактериофаги. Фаготерапия, проведенная в первые недели жизни детям с наследственной предрасположенностью к атопии, позволяет приостановить процесс формирования атопического фенотипа за счет максимально корректной СФД *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* как основных представителей УПМ, способных индуцировать процесс атопии. Активное персонализированное применение бактериофагов в лечении детей с АтД в настоящее время является абсолютно оправданным в связи с быстрым наступлением клинического эффекта и отсутствием побочных реакций.

### Литература

1. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Иванов Р.А. и др. Современные представления о возможностях вторичной профилактики «атопического марша» у детей с атопическим дерматитом. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(6):514–519. [Murashkin N.N., Namazova-Baranova L.S., Ivanov R.A. et al. Modern Outlooks on "Atopic March" Secondary Prevention Capabilities in Children with Atopic Dermatitis. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2020;19(6):514–519 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2142.
2. Атопический дерматит у детей: обновление 2020 (на правах руководства). Сопубликованный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2020. [Atopic dermatitis in children: 2020 update (guideline). Conciliation document of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia. M.: ADAIR, 2019; LLC "Printing Association «Standard", 2019 (in Russ.)].
3. Аллергия и иммунология. Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Хайтова Р.М. М.: ПедиатрЪ; 2018. [Allergy and immunology. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., eds. M.: Pediatric; 2018 (in Russ.)].
4. Аллергология и клиническая иммунология. Под ред. Хайтова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Allergology and clinical immunology. Khaitov R.M., Ilyina N.I., eds. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)].
5. Patel K.R., Immaneni S., Singam V. et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):402–410. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.063.
6. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелого атопического дерматита в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. 2019;4:4–14. [Krysanov I.S., Krysanova V.S., Karpov O.I., Ermakova V.Yu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2019;4:4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14.
7. Baldwin H., Aguh C., Andriessen A. et al. Atopic Dermatitis and the Role of the Skin Microbiome in Choosing Prevention, Treatment, and Maintenance Options. J Drugs Dermatol. 2020;19(10):935–940. DOI: 10.36849/JDD.2020.10.36849/JDD.2020.5393.
8. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
9. Nomura T., Wu J., Kabashima K., Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):1840–1852. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.02.022.
10. De Pessemer B., Grine L., Debaere M. et al. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. Microorganisms. 2021;9(2):353. DOI: 10.3390/microorganisms9020353.
11. Fang Z., Li L., Zhang H. et al. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. Front Immunol. 2021;12:720393. DOI: 10.3389/fimmu.2021.720393.
12. Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф. Возможности первичной профилактики аллергических заболеваний у детей раннего возраста. Мать и Дитя в Кузбассе. 2013;3(54):4–11. [Perevoshchikova N.K., Gladkov S.F. Possibilities of primary prevention of allergic diseases in young children. Mother and Child in Kuzbass. 2013;3(54):4–11 (in Russ.)].
13. Mandal R.S., Saha S., Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015;13(3):148–158. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.005.
14. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Митиш М.Д. и др. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(1):29–38. [Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Mitish M.D. et al. Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2017;16(1):29–38 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1692.
15. Górski A., Jończyk-Matysiak E., Łusiak-Szelachowska M. et al. Phage therapy in allergic disorders? Exp Biol Med (Maywood). 2018;243(6):534–537. DOI: 10.1177/1535370218755658.
16. Абдрахманова Г.Ж., Ягофаров Ф.Ф., Козубаева Д.Б., Кудайбергенова Н.К. Современные методы лечения атопического дерматита бактериофагами. Наука о жизни и здоровье. 2019;4:45–49. [Abdrakhmanova G.Zh., Yagofarov F.F., Kozubaeva D.B., Kudaibergenova N.K. Modern methods of treatment of atopic dermatitis with bacteriophages. Nauka o zhizni i zdorov'ye. 2019;4:45–49 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/1995-5871-2019-10049.
17. Давыдова Е.К. Белковая инженерия: достижения фагового дисплея в науке и медицине. Успехи биологической химии. 2022;62:319–368. [Davydova E.K. Protein Engineering: Advances in Phage Display for Basic Science and Medical Research. Biochemistry (Mosc). 2022;87(Suppl 1):S146–S110. DOI: 10.1134/S0006297922140127].
18. Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С. и др. Ранняя постнатальная коррекция микробиоты кишечника, как главный фактор первичной профилактики атопии. Мать и Дитя в Кузбассе. 2021;1(84):108–127. [Perevoshchikova N.K., Gladkov S.F., Pichugina Yu.S. et al. Early postnatal correction of the intestinal microbiota as the main factor in the primary prevention of atopy. Mother and Child in Kuzbass. 2021;1(84):108–127 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2686-7338-2021-10015.
19. Указ президента РФ от 07.05.2018 № 204 (ред. от 21.07.2020) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 No. 204 (as amended on 07.21.2020) "On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024" (in Russ.)].
20. Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф., Черных Н.С. Возможности профилактики аллергических заболеваний с учетом региональных особенностей. Мать и Дитя в Кузбассе. 2017;2(69):38–46. [Perevoshchikova N.K., Gladkov S.F., Chernykh N.S. Opportunities for the prevention of allergic diseases, taking into account regional characteristics. Mother and Child in Kuzbass. 2017;2(69):38–46 (in Russ.)].
21. A new approach to the treatment and prevention of atopic dermatitis. Possible way of crisis resolution. European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2020;7(2):2689–2698.
22. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91500.11.0004-2003). [Industry standard "Protocol of patient management. Intestinal dysbiosis" (OST 91500.11.0004-2003) (in Russ.)].
23. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: методические рекомендации. М.; 1977. [Bacteriological diagnosis of intestinal dysbacteriosis: guidelines. M.; 1977 (in Russ.)].
24. Федеральные клинические рекомендации. Атопический дерматит у детей. М.; 2016. [Federal clinical guidelines. Atopic dermatitis in children. M.; 2016 (in Russ.)].
25. Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К., Черных Н.С. и др. Роль фаготерапии в моделировании микрорекосистемы кишечника. Медико-фармацевтический журнал «ПULSE». 2020;22(12):183–191. [Gladkov S.F., Perevoshchikova N.K., Chernykh N.S. et al. The role of phage therapy in modeling the intestinal microecosystem. Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2020;22(12):183–191 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2686-7338-2021-10015.