

Статья поступила в редакцию 15.02.2021 г.

Первощикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С., Суркова М.А., Черных Н.С.  
Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия,  
ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия

## РАННЯЯ ПОСТНАТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА, КАК ГЛАВНЫЙ ФАКТОР ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИИ (МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

Пособие отражает современный подход к лечению и первичной профилактике atopических заболеваний у детей и содержит объективную информацию, накопленную в течение длительного времени. Представлен концептуально новый подход к моделированию микросимбиоза у детей с наследственной предрасположенностью к atopии, основанный на применении бактериофагов.

Представлена оригинальная методика, позволяющая в первые недели жизни ребенка, на основании клинических биомаркеров, проводить превентивное лечение, основой которого является селективная деконтаминация представителей условно-патогенной микрофлоры кишечника, как основного фактора реализации atopического фенотипа.

**Ключевые слова:** дети; atopические заболевания; бактериофаги; лечение atopии; профилактика atopии

Gladkov S.F., Perevoshchikova N.K., Chernykh N.S., Pichugina Yu.S., Surkova M.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,

Yurga City Hospital Kemerovo region, Yurga, Russia

### EARLY POSTNATAL CORRECTION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AS A MAIN FACTOR OF PRIMARY PREVENTION OF ATOPY (METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS FOR DOCTORS)

The manual reflects a modern approach to the treatment and primary prevention of atopical diseases in children and contains objective information accumulated over a long time. A conceptually new approach to modeling microsimbiocenosis in children with a hereditary predisposition to atop, based on the use of bacteriophages, is presented.

An original technique is presented that allows, in the first weeks of a child's life, on the basis of clinical biomarkers, to carry out preventive treatment, the basis of which is the selective decontamination of representatives of opportunistic intestinal microflora, as the main factor in the realization of the atopical phenotype.

**Key words:** children; atopical diseases; bacteriophages; treatment of atop; prevention of atop

На сегодняшний день аллергия, занимая ведущее место в структуре заболеваемости всех возрастных категорий, является серьезной проблемой и представляет собой трудную задачу, решением которой озабочены системы здравоохранения многих стран. По неутешительным прогнозам Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization – WHO), XXI век станет веком аллергии. За последние 20 лет эпидемические показатели удвоились и это далеко не объективные данные. Стремительный рост аллергических заболеваний (АЗ) у детей в начале XXI века имеет устойчивую тенденцию и остается серьезной проблемой современной педиатрии. В настоящее время практически у каждого человека в мире в анамнезе есть эпизод острой аллергической реакции.

Проявления аллергии разнообразны и многогранны, они могут носить как эпизодический, так и хронический характер. По данным Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization – WAO), каждый второй пациент страдает различными проявлениями аллергии [1, 2]. Расширение

спектра потенциально опасных аллергенов, ухудшение экологической обстановки, качества продуктов питания приводят к раннему дебюту и более тяжелому течению заболеваний. В июле 2017 г. на заседании Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) зачитан манифест о необходимости принятия мер в отношении «аллергического кризиса в Европе». По данным Российской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ), в России от 17,5 % до 35 % населения страдает тем или иным АЗ, большую долю среди них занимает бронхиальная астма (БА), объективно же показатель заболеваемости на порядок выше. В России БА страдает от 2 % до 18 % детей, atopическим дерматитом (АтД) – до 7,5 %, аллергическим ринитом (АР) – от 10 % до 25 %, чаще всего ими страдают люди в возрасте 10-40 лет, у 25 % из них регистрируется коморбидное течение, среди заболевших ежегодно увеличивается число детей раннего возраста [3-5]. Частота IgE-опосредованных заболеваний – АтД,

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2021-10015

Первощикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С., Суркова М.А., Черных Н.С. Ранняя постнатальная коррекция микробиоты кишечника, как главный фактор первичной профилактики atopии //Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. №1(84). С. 108-127.

АР и БА — стремительно увеличивается. В настоящее время данная патология занимает первое место среди самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте, в связи с чем значимость разработки новых подходов в лечении и профилактике имеет весьма важное значение [6].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В связи с существенным прогрессом понимания механизмов этиологии и патогенеза, за последние годы в научных кругах ведется активная дискуссия по вопросу объективного определения АтД с учетом многообразия клинических проявлений и обилия факторов, влияющих на инициацию и прогрессирование заболевания. Долгое время врачи различных специальностей, в чью сферу профессиональной деятельности попадали пациенты с дерматозами, по разному трактовали его определение, в связи с чем были разные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболевания. Долгое время в формате работы научных форумов, на страницах научных журналов проходили дискуссии специалистов смежных областей — педиатров, аллергологов-иммунологов, дерматологов. В результате была сформирована общая концепция, позволяющая сформулировать четкое определение [7].

На основании всех современных существующих теорий и взглядов, мнений экспертов атопический дерматит можно рассматривать как **хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как следствие нарушения эпидермального барьера, влекущее дальнейшую его дисфункцию, достигающую максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам** [8].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Одним из самых первых и распространенных проявлений аллергии у детей первых месяцев жизни является АтД, основная причина развития которого — сбой процесса формирования иммунологической толерантности. Дебютировав в первые месяцы жизни и будучи медико-социальной проблемой, АтД становится испытанием, как для пациента, так и для членов его семьи в течение многих лет [9].

Эпидемиологические показатели АтД, как в России, так и в других странах мира, являются весьма переменными в силу гетерогенности клинических проявлений. В настоящее время распространенность АтД в детской популяции разных стран мира составляет в пределах от 10 % до 20 %: в США 17,2 %, в Европе 15,6 %, в Японии 24 %, причем ежегодные эпидемиологические показатели свидетельствуют о неуклонном росте частоты встречаемости, особенно в экономически развитых странах. По результатам стандартизированного эпидемиологического исследования в рамках программы ISSAC (International Study of Asthma and Allergy in

Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей) распространенность симптомов АтД составила от 6,2 % до 15,5 % в разных регионах России. Возрастное ранжирование АтД имеет свои особенности: от 2 до 6 месяцев жизни регистрируется у 45 %, на первом году жизни 60 %. К 7 годам у 65 %, к 16 годам у 74 % пациентов отмечается спонтанная ремиссия. Однако в последующем у 20-43 % из них дебютирует БА и вдвое чаще регистрируется аллергический ринит. Повторные исследования, проведенные через 5 лет в рамках этой программы, продемонстрировали увеличение показателя заболеваемости в 1,9 раза [10-12].

## ПАТОГЕНЕЗ

В большинстве случаев АтД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто является коморбидной патологией, представленной рецидивирующими кожными инфекциями, характеризующимися экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышенным уровнем IgE и гиперчувствительностью к специфическим аллергенам и неспецифическим раздражителям [13, 14].

Являясь полифакториальным, развитие АтД определяется воздействием генетических и средовых факторов, способствующих формированию атопического фенотипа и последовательной сенсibilизации организма, воспаления и гиперреактивности кожи. По механизму развития выделяют IgE-опосредуемый и не IgE-опосредуемый АтД. Факторы, способствующие развитию, можно разделить на внутренние и внешние. Внутренние факторы включают в себя как неиммунные, так и иммунные. К неиммунным относятся: отягощенная наследственность, факторы, вызывающие сухость кожных покровов (нарушение потоотделения, недостаток тканевой жидкости), изменение кожных липидов, снижение порога зуда [15, 16]. Исследования зарубежных и отечественных авторов сходятся во мнении, что в настоящее время известно более 20 генов, ассоциированных с атопией, локализованных на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21 хромосомах. Доказано, что в 4-й, 5-й, 6-й, 7-й, 11-й и 14-й хромосомах расположены гены, связанные с тем или иным признаком атопии, на 5q31-33 хромосоме локализованы гены, кодирующие продукцию ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13, КСФ-ГМ, чем подтверждено ее преобладающее положение в связи с атопией. К сожалению, основной ген, ответственный за развитие атопического фенотипа, в настоящее время не идентифицирован.

Установлена положительная ассоциация АтД с лейкоцитарными антигенами (human leucocyte antigens, HLA): HLA-A24, HLA-B5, HLA-B9, HLA-B12 и HLA-B27. В хромосомах 11 (11q13) и 5 (5q31.1) выявлены гены, отвечающие за аномальную гиперпродукцию иммуноглобулинов класса E (IgE) и образование высокочувствительных рецепторов к этим антигенам. К числу наиболее значимых иммунных нарушений при АтД относятся дисбаланс

Th1/Th2-клеток, повышенная дегрануляция тучных клеток и повышенная антигенпрезентирующая активность клеток Лангерганса. Эти иммунные нарушения лежат в основе гиперпродукции IgE и изменений иммунной реактивности кожи. Больные подвергаются постоянному воздействию пищевых, ингаляционных и микробных аллергенов, которые инициируют аллергический ответ по Th2-типу [17-19].

Нарушение барьерной функции кожи не может предотвратить проникновение антигенных субстанций внешней среды в поврежденную кожу. Одной из причин, способствующих рецидивирующему течению АтД, является локализация на поверхности кожи *Staphylococcus aureus*, способного поддерживать воспаление и приводить к сенсibilизации организма, его присутствие выявляется у 80-95 % больных АтД [20-22]. Золотистый стафилококк является доминирующим микроорганизмом, который способен усиливать или поддерживать воспалительный процесс на коже больных, являясь продуцентом энтеротоксинов, обладающих свойствами суперантигенов, стимулирующих активацию Т-клеток и макрофагов. В 2006 г. I. McLean открыл две нулевые мутации *p.R501X* и *c.2282del4*, гена филлагрина (filaggrin – filament-aggregating protein, FLG) – белка, вырабатываемого кератиноцитами для организации нитей кератина, и сделал вывод, что дефицит FLG приводит к нарушению синтеза ламеллярных телец и архитектоники пластинчатого бислоя, терминальной дифференцировки эпидермиса и образованию защитного барьера кожи.

В результате расчесов происходит многократное инфицирование кожи, ингибирование апоптоза, усиление пролиферации Т-лимфоцитов, что обуславливает хронизацию воспаления в коже. Нарушение кожного барьера определяет темпы поступления аллергенов в организм, что способствует активации Th17, продуцирующих ИЛ-17, который ответствен за хронизацию аллергического воспаления в коже. У 57 % больных АтД выявляются специфические IgE-антитела к этим энтеротоксинам [23-26].

### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ

Многочисленными исследованиями доказано, что АтД развивается у 81 % детей, если оба родителя имеют это заболевание, когда болен только один из родителей – 56 %, заболевание матери увеличивает риск в 4 раза. Частота развития АтД у гомозиготных близнецов составляет 80 %, а у гетерозиготных – 20 %. Наследственная отягощенность – главный фактор риска развития АтД – является результатом совместного воздействия генетической и внешней среды составляющей [27, 28].

Внешние факторы – это воздействие реактивных химических соединений, аллергенов, пищевых антигенов, микроорганизмов, стресса, климатических условий. Основные факторы, способствующие развитию АтД – наследственная предрасположенность к атопии, иммунные механизмы формирования АтД,

бактериальная флора, поверхностные грибковые инфекции, паразитарные инвазии (лямблиоз, аскаридоз, описторхоз, токсакароз), геликобактерная инфекция и др. Как при всех аллергических реакциях гиперчувствительности немедленного типа, так и при паразитарных инвазиях, дифференцировка иммунного ответа стремится к Th2-типу. Образующие Th2-лимфоцитами интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5) вызывают активацию и увеличение количества эозинофилов, тучных клеток и образование реактивных антител – IgE и IgG4 [29, 30].

Экзогенные факторы включают в себя причинные (триггеры) и факторы, усугубляющие действие триггеров. Весомая роль принадлежит пищевому фактору. Это связано с врожденными и приобретенными нарушениями функций пищеварительного тракта у детей с наследственной предрасположенностью, нерациональным вскармливанием, ранним введением в рацион питания высокоаллергенных продуктов, кишечным дисбиозом, наличием высокого титра УПМ, нарушением цитопротективного барьера. Все это способствует проникновению антигенов из пищевой кашицы через слизистую оболочку во внутреннюю среду организма и появлению сенсibilизации к пищевым продуктам.

На сегодня неоспоримым фактом остается главенствующее значение колонизационного дисбаланса микробиоты кишечника, вызванного чрезмерным ростом УПМ (внутрибольничный экovar), как пускового механизма развития атопического фенотипа у детей группы риска. Клиника гастроинтестинальных нарушений у ребенка первых недель жизни должна рассматриваться в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра как нарушения церебро-интестинального взаимодействия, и определение ребенка в группы риска по развитию атопии должно основываться на клинических биомаркерах атопии, одним из которых и являются церебро-интестинальные нарушения. Многочисленные исследования, как отечественные, так и зарубежные, демонстрируют на протяжении многих лет общее направление терапии АтД, основанное на коррекции нарушений микробиоценоза кишечника пробиотическими препаратами, но, к сожалению, эпидемические показатели заболеваемости за последние десятилетия достигли уровня пандемии [31].

### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления АтД разнообразны и зависят от возраста и периода заболевания. Общепринятыми являются диагностические критерии, предложенные S.M. Hanifin и G. Raka в 1980 г. Общепринятой классификации АтД в настоящее время нет. Рабочая классификация АтД предложена РААКИ в 2002 г. Она удобна для практических врачей, отражает возрастную динамику, клинико-морфологические формы, тяжесть и стадии течения болезни. В ней выделены стадии развития, фазы и периоды болезни, клинические формы в зависимости от возраста, распространенности кож-

ного процесса, тяжести течения, клинико-этиологических вариантов. Манифестация заболевания происходит на первом году жизни и проходит в своем развитии три стадии, которые могут быть разделены периодами ремиссии или переходить одна в другую.

**Рабочая классификация атопического дерматита**  
(Федеральные клинические рекомендации  
Атопический дерматит: 2016)

**Возрастные периоды:** младенческий (с 1 мес до 1 г. 11 мес.), детский (с 2 до 11 лет), подростковый (старше 12 лет).

**Младенческий период АтД.** Первые характерные для АтД элементы возникают у малышей преимущественно на 2-3 месяце жизни и имеют характерную локализацию. Дебютирует кожный процесс остро с появлением единичных папул и микровезикул с выраженной экссудацией и мокнутием, сосредоточенных на лице, реже на конечностях, что характеризует локальную экссудативную форму АтД. Диссеминация процесса характеризуется появлением экзематозных элементов на передней поверхности грудной клетки, латеральных поверхностях голеней и бедер, сгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, волосистой части головы. Дерматоз имеет характерную динамику, вначале появляется эритематозный участок, затем на его поверхности локализуются папулы и микровезикулы. Выраженный зуд, сопровождающийся расчесами, приводит к появлению воспалительного экссудата на пораженной поверхности с последующей трансформацией микроэрозий в мокнутие. На фоне течения острого процесса появляются корочки, чешуйки, эксфолиации, пустулы. Расположение очагов поражения кожи преимущественно симметричное. Эритема и кожный зуд имеют особенность — более интенсивно выражены вечером и почти не беспокоят в утренние часы.

**Детский период АтД.** Младенческий период, завершающийся в 1 г. 11 мес., в случае отсутствия стойкой ремиссии продолжается детской фазой до подросткового возраста. Прогрессирование кожного процесса характеризуется уменьшением площади экссудативных компонентов и появлением участков более выраженной гиперемии с утолщением складок и гиперкератозом с локализацией в типичных местах. Появление подобных элементов характеризует эритематосквамозную форму АтД. Увеличение лихеноидных элементов, обильного шелушения, множественных расчесов, трещин, участков вторичного инфицирования, увеличение регионарных лимфатических узлов определяют как лихеноидную форму. В этой фазе происходит характерное поражение кожи лица, проявляющееся гиперпигментацией век с подчеркнутыми складками, шелушением кожи век и вычесыванием бровей — «атопическое лицо». Зуд в детской фазе приобретает упорный, мучительный характер, особенно выражен в вечернее и ночное время.

**Подростковый период АтД.** Подростковый период заболевания начинается у детей старше 12-летнего возраста и часто сопровождает пациентов на протяжении всей жизни, сочетаясь с коморбидной патологией. Проявления дерматоза характеризуются выраженной лихенизацией, сухостью, шелушением с преимущественным поражением сгибательных поверхностей в области естественных складок, лица и шеи, верхних конечностей и спины, тыльной поверхности кистей рук, ступней, пальцев рук и ног и непрерывно рецидивирующим течением. Высыпания представлены эритематозно-сquamозными бляшками различных размеров на хронических очагах поражения кожи. В подростковом периоде имеет место пруригинозная форма заболевания, характеризующаяся сильнейшим зудом, появлением множественных фолликулярных папул плотной консистенции, шаровидной формы с многочисленными рассеянными эксфолиациями на поверхности.

**Стадии**

Хроническое рецидивирующее течение АтД определяет его стадийность.

**Начальная стадия обострения** развивается в младенческом возрасте и представлена присутствием на коже характерных элементов: эритемы, папул, микровезикул, мокнутия, множественных эксфолиаций, корок, шелушения, гнейсом. Зуд выражен интенсивно, преимущественно в ночные часы. Особенностью начальной фазы обострения является ее обратимость при подборе адекватного персонализированного лечения.

**Стадия неполной ремиссии** характеризуется стиханием симптомов и сохранением очагов поражения с инфильтрацией, лихенификацией, сухостью и шелушением кожи, гиперпигментацией.

**В стадии полной ремиссии** происходит уменьшение или исчезновение симптомов. Длительность периода ремиссии может быть от нескольких недель до нескольких лет. Полная ремиссия характеризуется исчезновением всех клинических симптомов заболевания в течение 3-7 лет.

В случаях тяжелого, неконтролируемого течения заболевание протекает без периодов ремиссии и рецидивирует на всем протяжении жизни.

**Клинические формы**

**Экссудативная форма** проявляется у детей грудного возраста характерными симметричными эритематозными, папуловезикулезными элементами на коже лица и волосистой части головы с образованием на эритематозных участках кожи чешуек и корочек. Диссеминирование элементов происходит на кожу наружной поверхности голеней, предплечий, места естественных складок, на туловище и ягодицах. Для экссудативной формы характерен красный или смешанный дермографизм.

**Эритематозно-сquamозная форма** характеризуется гиперемией, неярко выраженной отечностью, появлением зудящих узелков, эрозий, шелушением и эксфолиациями, экссудация отсутствует, дермо-

графизм розовый или смешанный, ярко выражен зуд кожи.

*Эритематозно-сквамозная форма* с лихенификацией характеризуется появлением на коже эритематозно-сквамозных, папулезных участков. Сухая, лихенифицированная кожа представлена большим количеством эскориаций и мелкопластинчатых чешуек. Высыпания локализованы преимущественно на сгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, тыльной поверхности кистей. Динамика течения кожного синдрома определяет характерные для этого возраста изменения складок под нижним веком (линии Дени-Моргана). Зуд выраженный, в вечернее и ночное время, дермографизм белый стойкий или смешанный. Диагностируется у детей в возрасте 2-12 лет.

*Пруригинозная форма* диагностируется редко, и присуща подросткам и взрослым лицам. Представлена множественными изолированными плотными отечными папулами, на вершине которых часто выявляются мелкие пузырьки с уплотненным эпителием, на фоне лихенифицированной кожи. Очаги поражения: веки, периоральная область, шея, верхняя часть грудной клетки, локтевые сгибы, запястья, тыльная часть кистей. Дермографизм выраженный белый стойкий, стойкий зуд. Длительность течения заболевания определяет реализацию атопического марша (АМ) и наличие респираторных форм атопии (АР, БА).

#### Тяжесть течения

*Легкое течение* – ограниченно-локализованные проявления кожного процесса, незначительный кожный зуд, частота обострений 1-2 раза в год, продолжительность рецидивов до 1 месяца, длительность ремиссии 8-10 месяцев и более, хороший эффект от проводимой терапии.

*Среднетяжелое течение* – распространённый характер поражения кожи. Частота обострений 3-4 раза в год, длительность ремиссий 2-3 месяца. Процесс принимает упорное, торпидное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

*Тяжелое течение* – процесс имеет распространённый, диффузный характер, частота обострений 5 раз более в год, длительность ремиссии 1-1,5 месяца. Несмотря на проводимую терапию, улучшения кратковременные.

#### Распространенность процесса

*Ограниченно-локализованный:* площадь поражения не превышает 10 % кожного покрова.

*Распространённый:* площадь поражения составляет более 10-50 % кожного покрова.

*Диффузный:* наиболее тяжелая форма заболевания, поражена вся поверхность кожи, за исключением носогубного треугольника и ладоней. Площадь поражения более 50 % кожи.

#### Клинико-этиологические варианты АтД

*Обусловленный пищевой аллергией* вследствие употребления причинно-значимых аллергенов, про-

дуктов с высокой чувствительностью организма (молочные продукты, орехи, морепродукты, яйцо, фрукты и овощи, содержащие яркие биологические пигменты – каротиноиды), с возникновением гастроинтестинальных проявлений. Хороший эффект терапии пищевого клинико-этиологического варианта АтД наблюдается в случае назначения врачом-педиатром элиминационной диеты.

*Связанная с клещевой, грибковой, пыльцевой сенсibilизацией* реакция гиперчувствительности развивается при попадании в дыхательные пути или на кожные покровы чужеродных белковых компонентов, содержащихся в пыли. Пыль является сложным «коктейлем», состоящим из колоссального количества минеральных и органических компонентов (человеческий эпидермис, продукты жизнедеятельности и частички тел насекомых, шерсть, слюна, эпидермис домашних животных, споры плесени, пыльца и др.), в связи с чем АтД имеет непрерывное круглогодичное тяжелое, рецидивирующее течение. Улучшение наступает при смене места проживания или госпитализации в лечебное учреждение.

Важно учитывать, что «чистые» варианты грибковой, клещевой и пыльцевой сенсibilизации встречаются редко. Обычно речь идет о преобладающей роли того или иного вида аллергена [32].

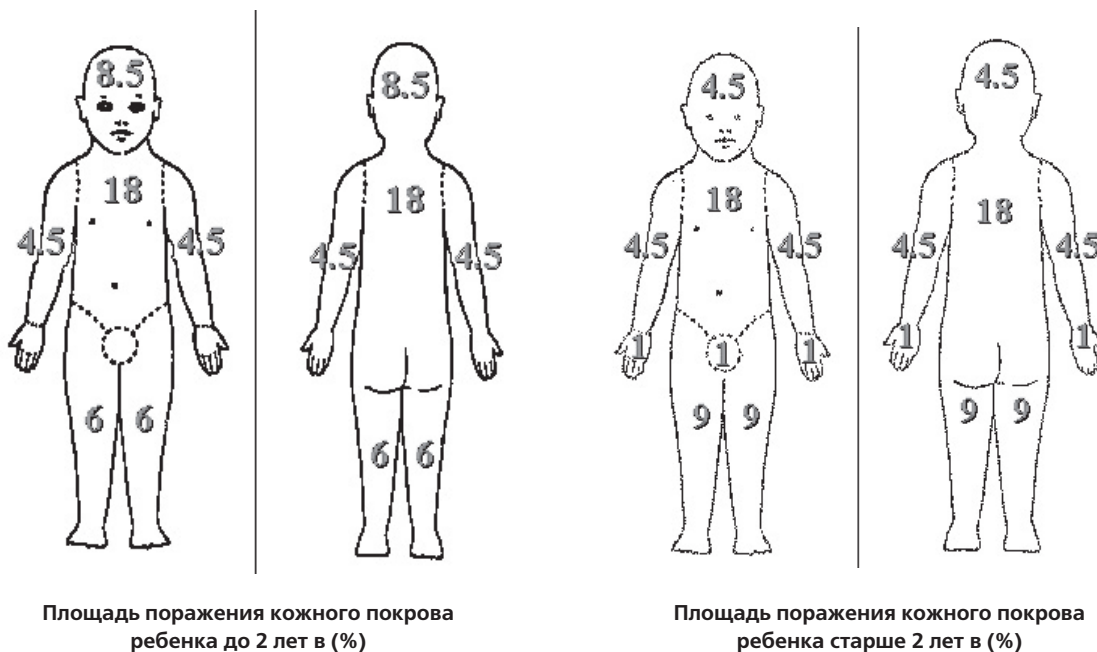
### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностика АтД основана в значительной степени на клинических проявлениях. Для постановки диагноза достаточно наличия 3-х главных критериев, 3-х и более дополнительных критериев при минимальном сроке сохранения симптомов не менее 6 недель. В 1993 г. Европейской международной группой экспертов из 9 стран разрабатывалась система оценки проявлений и тяжести АтД. Результатом этой работы явилась публикация обобщающего согласительного документа Severity Scoring of Atopic Dermatitis (дословный перевод с английского – «шкалирование тяжести атопического дерматита»), с разработкой и обоснованием внедрения в клиническую практику «The SCORAD Index».

Методика оценки проявлений и степени тяжести АД по индексу SCORAD включает комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений (А), их выраженность или интенсивность (В) и субъективные симптомы (С). Для оценки распространенности поражения на основе переднезаднего рисунка по шкале 0-100 используют правило «девятки», где за единицу принята площадь ладонной поверхности кисти. Оценка степени тяжести АтД осуществляется с помощью шкалы SCORAD, которая включает в себя IV этапа (рис.).

На первом этапе проводится определение и оценка признаков интенсивности (объективные симптомы). Выделяются 6 признаков: 1) эритема (гиперемия), 2) отек/папулообразование, 3) мокнутие/корки, 4) эскориация, 5) лихенификация,

Расчет площади поражения кожных покровов. Атопический дерматит у детей: обновление 2016 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.



6) сухость. Каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие, 1 – легкий, 2 – средний, 3 – тяжелый). На втором этапе производится расчет площади поражения кожных покровов по правилу «девятки». На третьем этапе оценка субъективных признаков (интенсивность зуда и степень нарушения сна) оценивается именно по 10-балльной шкале (от 0 до 10) за последние три дня/ночи. Четвертый этап – расчет величины индекса SCORAD по формуле:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7 \times B/2 + C,$$

где А – площадь пораженной кожи, в %; В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость); С – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Существуют обязательные и дополнительные диагностические критерии. К обязательным критериям относятся: зуд кожных покровов, типичная морфология и локализация кожных высыпаний, хроническое рецидивирующее течение, начало заболевания в раннем детском возрасте, атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность. Дополнительные критерии: ксероз, ладонный ихтиоз, реакция немедленного типа при кожном тестировании с аллергенами, повышенный уровень сывороточного IgE, эозинофилия в крови, частые инфекционные поражения кожи, в основном стафилококковой и герпетической этиологии, связанные с ослаблением клеточного иммунитета, локализация кожного процесса на кистях и стопах, экзема сосков, рецидивирующий конъюнктивит, дополнительные суборбитальные складки Денни-Моргана,

периорбитальная гиперпигментация, катаракта, кератоконус, эритродермия, белый дермографизм [32].

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика, основанная на возрастной специфике локализаций морфологических элементов АТД, отличает его от других экзематозных и лихеноидных заболеваний кожи. Даже опытный специалист испытывает определенные трудности, связанные с полиморфизмом кожного синдрома. Для постановки правильного диагноза непременным условием является тщательный сбор и анализ собранного анамнеза, клинических проявлений с учетом возрастных периодов заболевания. Основными критериями АТД являются зуд, характерная картина и локализация морфологических элементов, дебютирование в раннем возрасте, наличие наследственной предрасположенности, коморбидной патологии. Трансформация заболевания посредством атопического марша в респираторные проявления атопии требует участия не только педиатра и аллерголога-иммунолога, но и дерматолога, пульмонолога, гастроэнтеролога и отоларинголога. Даже скорпунезно и детально разработанные обязательные и дополнительные критерии АТД Hanifin и Rajka (1980) не позволяют точно диагностировать заболевание. Правильно выбранная тактика лечения и в дальнейшем диспансерного наблюдения требует от врача колоссальных знаний о заболевании для проведения дифференциальной диагностики [33].

**Себорейный дерматит (*Pityrosporum ovale*)**

Существенное отличие — отсутствие генетической предрасположенности. Элементы сыпи представлены папулами с четкими границами, эритематозные участки с фестончатыми краями, наличие скоплений желтых жирных чешуек, расположены на коже в местах скопления сальных желез. Зуд отсутствует или выражен слабо. Дебютирует в первые недели жизни и сохраняется до подросткового возраста.

**Эритродермия Лейнера-Муссу (*Erythrodermia descquamativa*)**

Этиология и патогенез заболевания в настоящее время выяснены не достаточно. Предположительно в основе патологического состояния лежит неспецифический иммунодефицит с нарушением активности нейтрофилов, гипериммуноглобулинемией E, персистирующей гипогаммаглобулинемией, снижением фагоцитарной активности в связи с дефицитом фракции C5 комплемента сыворотки крови. Отличительной чертой является дебютирование исключительно в период новорожденности, характеризуется тяжелым течением, обусловленным быстрым прогрессированием диспептического и кожного синдромов. Эритема в первые дни жизни представлена преимущественно на коже ягодиц и в паховых складках, в течение нескольких суток происходит генерализация поражения. В других возрастных группах не встречается.

**Пеленочный дерматит (*Diaper dermatitis*)**

Причина развития связана, как правило, с недостаточным уходом за ребенком. Кожный синдром характеризуется везикулярной, эритематозной, папулезной сыпью, расположенной в местах естественных складок кожи. Диагностируется у детей раннего возраста, зуд отсутствует.

**Чесотка (*Sarcoptes scabi*)**

Элементы сыпи представлены зудящими папулами и везикулами, располагающимися линейно, парно, имеют место характерные чесоточные ходы, расчесы. Диагностируется во всех возрастных группах.

**Розовый лишай Жибера (*Pityriasis rosea*)**

Острое воспалительное заболевание кожи, предположительно инфекционно-аллергической и вирусной природы, характеризующееся появлением распространенной эритематозно-сквамозной сыпи, сезонностью (преимущественно в осеннее и весеннее время) и склонностью к самопроизвольному разрешению. Локализация сыпи — преимущественно боковая поверхность туловища, спина, плечи, бедра. Зуд выражен слабо. Диагностируется преимущественно в подростковом периоде.

**Наследственные нарушения обмена триптофана**

Заболевание имеет наследственную природу. Дебютирует в раннем детском возрасте, характерна неврологическая симптоматика — мозжечковая атаксия, панкреатит. Поражаются лицо, разгибательные поверхности конечностей; туловище, ягодицы, в старшем возрасте — область шеи, сгибательные

поверхности суставов конечностей, периорбитальная и перианальная области. Зуд различной степени интенсивности.

**Синдром Вискотта-Олдрича (*Wiskott-Aldrich syndrome – WAS*)**

Иммунодефицитное наследственное заболевание, характеризующееся развитием экземы, геморрагического синдрома, высокой вероятностью развития опухолей, инфекционных и аутоиммунных патологий. Ключевыми симптомами являются длительные кровотечения при травмах, частые носовые кровотечения и гематомы, рецидивирующие бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, кожная сыпь, провоцирующая зуд. Дерматит, напоминающий АтД — упорные эритематозно-сквамозные высыпания, эксфолиация, экссуляция.

**Ихтиоз (*Ichthyosis*)**

Гетерогенное наследственное заболевание, для которого характерна мутация генов, отвечающих за правильное развитие кожи, следствием чего являются специфические поражения дермы и другие системные патологии. Кожный синдром представлен очагами усиленного шелушения кожи, образованием плотных чешуек с болезненными бороздками между ними, склонностью к гиперпирексии, системным поражением внутренних органов, дефектами лица.

**Микробная экзема (*Microbial eczema*)**

Клиническая разновидность экземы, которая имеет вторичный характер и развивается на участках микробного или грибкового поражения кожи. Сыпь представлена эритематозными очагами с четкими границами (1-3 см) насыщенного красного цвета. Локализованы чаще асимметрично на голени или имеют распространенный характер.

**Псориаз (*Psoriasis*)**

Мультифакторный дерматоз с наследственной предрасположенностью, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме. Кожный синдром представлен папулами с быстрым образованием бляшек, покрытых серебристыми чешуйками. Преимущественная локализация — волосистая часть головы, разгибательная поверхность локтевых и коленных суставов, а также на любых других участках кожного покрова. Зуд слабый. Дебютирование в любом возрасте.

**Герпетический дерматит Дюринга (*During's herpeticform dermatitis*)**

Хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеновой энтеропатией и характеризующееся полиморфными зудящими высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы. Сыпь локализована на коже туловища, разгибательных поверхностях конечностей, ягодицах. Зуд сильный, жжение кожи. Заболевание характерно для пациентов старшего возраста.

**T-клеточная лимфома кожи на ранних стадиях (*T-cell lymphoma of the skin*)**

Злокачественная опухоль лимфоидной ткани. На ранних стадиях представлена отечными пятнами

ярко-розовой окраски с шелушением; затем формируются бляшки и узлы. Локализация — туловище и конечности. Зуд сильный, мучительный. Заболевание характерно для пациентов любого возраста [34-43].

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Бактериальные осложнения АтД являются самыми распространенными. Особенностью кожи детей с дерматозами является выраженная локальная иммуносупрессия. Снижение антимикробной резистентности вызывает наличие ограниченных участков чрезмерной колонизации грамположительных бактерий (стафилококки, микрококки, стрептококки, дрожжеподобные грибы). Вторичные инфекции, вызванные дрожжами, дерматофитами или стрептококками, становятся триггерными факторами при АтД.

Помимо бактериальных осложнений, часто имеют место вторичные вирусные поражения. Нередким осложнением АтД является присоединение вируса herpes simplex (eczema herpeticum) с появлением характерных для него везикул с прозрачным содержимым внутри, с типичной локализацией на лице и слизистых оболочках.

В настоящее время описаны случаи поражения вирусом кошачьей оспы. Заболевание дебютирует с высокой лихорадкой с последующим появлением идентичных элементов с аналогичной локализацией и стадийностью. При отсутствии персонализированного подхода в подборе системных и топических антибактериальных препаратов, в связи с дефектом функции кожного барьера, пациенты становятся более подвержены риску рецидивирования бактериальной инфекции кожи.

Типичными осложнениями, связанными с присутствием на коже *Staphylococcus aureus*, являются увеличение регионарных лимфатических узлов, фурункулез, редко наружный отит [44-48].

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящий момент для пациентов с АтД не существует специфических форм лабораторных исследований. Наличие значительного спектра сопутствующей патологии в развитии atopического процесса оправдывает привлечение специалистов смежных специальностей (педиатр, аллерголог-иммунолог, оториноларинголог, дерматолог, невролог, детский психолог, гастроэнтеролог и эндокринолог).

**Клинический анализ крови.** Учитывая аллергическую природу заболевания, неспецифическим признаком и маркером atopического процесса могут быть эозинофилия, базофилия, лимфопения как проявление иммунодефицита Т-клеточного направления (Cell-mediated immunity). При осложненном течении АтД, обусловленном вторичным инфицированием, возможен нейтрофильный лейкоцитоз. При длительном течении, распространенной форме, наличии фоновых заболеваний, отсутствии возмож-

ности вхождения в ремиссию возможны проявления макроцитарной анемии.

**Биохимические анализы крови.** Сопутствующая патология ЖКТ приводит к нарушениям белкового, углеводного, жирового обмена, что отражают указанные показатели.

**Исследование мочи.** Показанием для исследования мочевыделительной системы является исключение очагов хронической инфекции и определение функциональной полноценности почек. Исключение патологии необходимо для понимания полноценного функционирования, связанного с длительной элиминацией продуктов обмена, характерных для аллергических дерматозов.

**Кожное тестирование.** Тесты с аллергенами (аллергопробы) являются наиболее распространенными и точными методами определения чувствительности (сенсibilизации) организма к различным аллергенам. С целью диагностики гиперчувствительности немедленного типа в педиатрии в основном применяют скарификационные и прик-методы кожного тестирования. Показанием для проведения кожных тестов являются данные анамнеза, указывающие на причинно-значимую связь аллергена с развитием заболевания. Прик-тесты являются наиболее предпочтительными за счет меньшей травматизации кожных покровов, реже дают ложноположительные реакции, чем скарификационные пробы. Проведение осуществляется при отсутствии острых проявлений АтД и отмене антигистаминных препаратов за 3-7 дней до предполагаемого срока исследования.

**Определение концентрации общего сывороточного IgE.** В настоящее время основным лабораторным методом, применяемым для подтверждения atopического процесса, является анализ на выявление специфических IgE к определенному или ряду аллергенов. Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови имеет низкую диагностическую ценность, но не является критерием для исключения диагноза. Показатель уровня общего IgE используется больше как вспомогательный метод для проведения дифференциальной диагностики. Заболевание, при которых выявляется повышение уровня IgE в сыворотке крови: atopические заболевания, гельминтозы, алкогольный цирроз печени, инфекционный мононуклеоз, изолированный дефицит IgA, целиакия, идиопатический гемосидероз легких, лекарственный интерстициальный нефрит, буллезный пемфигоид, болезнь Кавасаки, гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, IgE-плазмоцитомы, недостаточность клеточного иммунитета (синдром Ди Джорджи, синдром Вискотта-Олдрича, лимфоцитоз), синдром гиперпродукции IgE.

**Проведение провокационных тестов.** В настоящее время для проведения открытой пищевой провокации в соответствии с клиническими рекомендациями используются три основных оральных пищевых провокационных теста: открытый (Open Food Challenge — OFC), одиночный слепой (Single



Blind Food Challenge — SBFC), двойной слепой плацебо-контролируемый (Double-blind, placebo-controlled food challenge — DBPCFC). В процессе проведения тестирования пациенту дают некоторое количество предполагаемого аллергена и, под строгим наблюдением врача аллерголога-иммунолога, во избежание развития острой анафилаксии, определяют интенсивность реакции. Проведение провокационных тестов необходимо для подтверждения диагноза, оценки формирования толерантности и проведения десенсибилизирующей терапии.

**Анализ фекалий на дисбактериоз.** Особенностью детей группы риска по развитию атопии является медленное становление бифидофлоры кишечника. В связи с этим, быстрое заселение полирезистентных штаммов условно патогенной микрофлоры (УПМ) приводит к развитию дисбиотических процессов в кишечнике детей первых недель жизни. Дисбиоз достаточно часто обнаруживается у детей раннего возраста и может рассматриваться как фактор риска развития дермато-респираторных поражений, заболеваний органов дыхания, пищеварения и центральной нервной системы. Диагностика содержимого кишечника ребенка, определение культурального состава кишечного содержимого осуществляется в строгом соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

**Копрологическое исследование.** Копрограмма позволяет обнаружить признаки броидильной или гнилостной диспепсии, сопровождающей дисбактериоз. Характер стула, как правило, обильный, кашицеобразный, пенистый, реакция кислая, присутствуют мышечные волокна, жирные кислоты, увеличено количество выделяемых органических кислот. Выявляется значительное содержание крахмала, перевариваемой и неперевариваемой клетчатки, йодофильной флоры.

**Анализ кала на гельминты.** Паразитарная инвазия является одной из причин развития хронической сенсibilизации организма. Характер иммунного ответа зависит от структурно-функциональных особенностей паразита и его жизненного цикла. В ответ на проникновение гельминтов происходит активация гуморального и клеточного иммунитета — появление антител классов М и G, которые активируют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность с участием макрофагов, а в случае внутриклеточного паразитирования — естественных киллеров и  $\gamma\delta$ T-лимфоцитов. Паразитарные инвазии — это гиперчувствительность замедленного типа на протозойные антигены.

Ведущим маркером гельминтозов являются эозинофилы, которые с помощью специфических IgE или IgA распознают его и, вследствие последующей дегрануляции, которая происходит с выделением токсических субстанций (ферменты, белковые токсины), приводят к его гибели. Помимо эозинофилов, антигены гельминтов вызывают дегрануляцию тучных клеток с последующим выделением биологически активных соединений, которые вызывают

интенсивную перистальтику, удаляющую паразита или его останки из просвета кишки. Синтезированные эозинофилами и тучными клетками цитокины, липидные медиаторы потенцируют воспалительную реакцию в месте внедрения гельминта [49-52].

## ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

**Кодирование по МКБ-10:**

L20 — Атопический дерматит;

L20.8 — Другие атопические дерматиты;

L20.9 — Атопический дерматит неуточненный.

На протяжении последних двух десятилетий, на основании результатов проведенных исследований во многих странах мира в области изучения этиопатогенеза АтД, способов современных методов лечения и профилактики, активно ведется работа по созданию согласительных документов, руководств, основанных на мнении различных специалистов, связанных с изучением АтД. Первой попыткой достичь консенсуса в этом вопросе Союзом педиатров России в 2000 г. создана научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение, профилактика». В 2002 году, объединив в единый документ позиции терапевтов, педиатров, дерматологов и аллергологов-иммунологов, вышел в свет согласительный документ «Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей». В 2019 году, объединив передовую научную информацию, результаты мировых и отечественных исследований, был создан «Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России: Атопический дерматит у детей».

Учитывая современное определение, что АтД — это хроническое рецидивирующее воспаление кожи, нельзя исключать полиорганный характер поражений. Особого внимания заслуживают коморбидные заболевания, явившиеся результатом реализации атопического марша. В таких случаях целесообразно объединить комплекс нозологий в единый диагноз, привлекая к этому специалистов смежных специальностей. К примеру, диагноз: АтД, степень тяжести течения (легкое, средней тяжести, тяжелое), фаза (обострение, ремиссия). Если есть другие проявления атопии, то перед диагнозом АтД пишут: «Атопический синдром», затем ставят двоеточие и далее — АтД, другие атопические заболевания.

### Примеры формулировки диагноза:

- Атопический дерматит, младенческий период, острая стадия, экссудативная форма, среднетяжелое течение, распространенный, с пищевой сенсibilизацией.
- Атопический дерматит, детский период, подострая стадия, эритематозно-сквамозная форма, среднетяжелое течение, распространенный, с пищевой/бытовой сенсibilизацией.
- Атопический дерматит, подростковый период, хроническая стадия, лихеноидная форма, тяжелое течение, диффузный, с бытовой/пыльцевой сенсibilизацией [53].

## ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая полифакториальный характер заболевания, терапия АТД должна иметь комплексный характер и направлена на подавление аллергического воспаления в коже, ослабление влияния триггерных факторов, устранение симптомов коморбидных заболеваний.

Сформировавшийся на протяжении длительного периода времени стереотип подхода к лечению атопии был основан на устранении действия провоцирующих факторов и коррекции развития патофизиологических механизмов. В большей степени группы препаратов и схемы лечения, предлагаемые согласительными документами по лечению АТД, позволяли лишь купировать симптомы и контролировать состояние пациентов, а не устранять патогенетические механизмы атопии. Отсутствие на сегодняшний день эффективных и безопасных методов лечения АТД, позволяющих добиваться контроля над течением заболевания, обостряет непростую эпидемиологическую ситуацию. В настоящее время существуют основные направления терапии заболевания, которые рассчитаны на неопределенный и достаточно длительный промежуток времени. Врач-педиатр не может четко прогнозировать длительность курсового лечения, время и количество рецидивов, контролировать фазы атопического марша.

Общепринятые направления в терапии АТД: лечебное питание, элиминационные режимы, контроль окружающей среды, системная (общая) фармакотерапия, наружная терапия, уход за кожей, реабилитационное лечение, образовательные программы для членов семьи и самих пациентов.

*Лечебное питание* считается важным фактором комплексного лечения пациентов с АТД. В случае, если ребенок находится на исключительно грудном вскармливании, необходимо скорректировать рацион кормящей матери, исключая продукты с высокой сенсибилизирующей активностью на весь период кормления грудью.

Одной из самых частых причин развития АТД у малышей первого года жизни является реакция на белки коровьего молока. В этом случае в качестве заменителей коровьего молока предлагается использование соевых смесей (Алсой, Бона-соя, Нутрилак-соя, Симилак-изомил, Тутелли-соя, Фрисолай, Хумана СЛ, Энфамил-соя). При наличии реакции на белки сои следует рекомендовать смеси на основе продуктов высокого гидролизата молочного белка — Альфаре, Алиментум, Пепти-Юниор, Прегестимил, Нутрагиген. Смеси с частичным гидролизом молочного белка (Хумана ГА1, Хумана ГА2, Фрисопеп), рекомендованные для детей со слабой или умеренной чувствительностью к белкам коровьего молока, возможно использовать для профилактики аллергии к белкам молока у детей из группы риска по развитию атопии.

Если обращение пациента к врачу-педиатру по поводу дебютных проявлений АТД произошло в

первые два месяца жизни и терапия заболевания успешна (полное отсутствие признаков заболевания), прикорм вводится в те же сроки, что и здоровым детям. Родители малыша должны быть информированы о правилах введения прикорма и возможных реакциях на его введение. У малышей более поздних сроков обращения лечебное питание рекомендуется с учетом индивидуальной переносимости.

*Синдром патологической активности иммунной системы (дизергия).* Учитывая природу заболевания, применение H<sub>1,2,3</sub> блокаторов гистаминовых рецепторов является весьма обоснованным, так как за счет ингибирования рецепторов устраняются эффекты гистамина. Общая продолжительность курсового лечения зависит от периода, продолжительности заболевания и индивидуальной переносимости препарата (иногда отмечаются парадоксальные реакции).

*Кожный синдром.* Благодаря выраженному местному противовоспалительному эффекту в отношении кожного процесса, топические глюкокортикостероидные средства (тГКС) являются препаратами первого выбора для местной противовоспалительной терапии и могут использоваться в различных лекарственных формах: водные растворы, эмульсии, лосьоны, аэрозоли, пасты, кремы, мази. Количество тГКС препарата измеряется, исходя из правила «длины кончика пальца» (FTU, Finger Tip Unit — единица, равная концевой фаланге указательного пальца). При этом 1 FTU соответствует столбику мази диаметром 5 мм и длиной, равной дистальной фаланге указательного пальца, что соответствует массе около 0,5 г, наносить только на пораженные участки, не затрагивая здоровую кожу.

Показанием для применения тГКС являются как локальные, так и генерализованные формы, различные проявления зуда и отсутствие эффекта от применения других препаратов наружной терапии дерматоза. Применение экстенпоральных мазей является так же обоснованным действием за счет их комплексного противовоспалительного, кератолитического, кератопластического действия. Несмотря на многообразие положительных характеристик, тГКС имеют ряд противопоказаний/ограничений: бактериальные, грибковые, вирусные инфекции кожи, розацеа, периоральный дерматит, акне, местные реакции на вакцинацию, гиперчувствительность, значительные трофические изменения кожи.

Учитывая, что применение тГКС является одним из пунктов терапии АТД, но не является ведущим, курсовое применение должно быть потенциально рассчитано не более чем на 4 недели применения. Длительная трансдермальная абсорбция тГКС способна вызывать побочные эффекты, проявляющиеся локальными изменениями (атрофия кожи, стрии, стероидные акне, гирсутизм, инфекционные осложнения, периоральный дерматит, розацеа, телеангиэктазии, нарушения пигментации), системными в

Таблица 1

Возможности применения H1 блокаторов гистаминовых рецепторов I поколения в зависимости от возрастных периодов

	0 мес.	1 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.	3-6 лет	Более 6 лет
H1 блокаторы гистаминовых рецепторов I поколения								
Диметинден (Фенистил) капли 20 мл (1 мл = 20 капель = 1 мг) таблетки 0,0025 капсулы 0,004			5-10 капель	2-3 раза в сутки		10-15 капель в сутки		15-20 кап. 2-3 раза в сутки
Хифенадина гидрохлорид (Фенкорол)						5 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	10-15 мг 2-3 раза в сутки
Хлоропирамин (Супрастин) р-р 2% 1 мл		0,25 мл в/м 1 раз в сутки на ночь				0,5 мл в/м 1 раз в сутки на ночь		0,5-1,0 мл в/м 1 раз в сутки на ночь
Клемастин (Тавегил) сироп 500 мкг/5 мл флак. табл. 0,001						2-2,5 мл 2 раза в сутки	5 мл 2 раза в сутки	5-10 мл 2 раза в сутки. Возможны таблетки
Мекбидролин (Диазолин) драже 0,1 табл. 0,05						С 2 лет 50-150 мг в сутки в 1-3 приема		5-10 лет 100-200 мг в сутки в 3 приема
Кетотифен таблетки 0,001 г сироп (1 мл = 0,2 мг)						0,0005 г 2 раза в сутки		0,001 г 2 раза в сутки
H1 блокаторы гистаминовых рецепторов II поколения								
Лоратадин (Кларитин) сироп 0,1% 5 мг/5 мл по 60 и 120 мл. табл. 0,01 (кларидол, лорагексал, ломилам)								С 2 лет при массе до 30 кг – 5 мг в сутки, более 30 кг – 10 мг в сутки
Цетиризин (Зиртек) капли 10 мг/мл, флаконы 10 и 20 мл таблетки 0,01 (цетрин, зодак и др.)					1,5 мг (3 капли) 1 раз в сутки. Только Зиртек!	2,5 мг (5 кап.) 1 раз в сутки. Возможны дженерики	С 2-х лет 5 мг (15 капель) 2 раза в сутки	10 мг в 1-2 приема
Эбастин (Кестин)								С 12 лет 5 мг в сутки
H1 блокаторы гистаминовых рецепторов III поколения								
Дезлоратадин (Эриус) сироп 2,5 мг, 5 мл, флаконы 10 и 20 мл табл. 0,005						1,25 мг = 2,5 мл в день (сироп)		2,5 мг = 5 мл в день
Фексофенадин (Телфаст) табл. 0,03; 0,12; 0,18								30 мг 1 раз в сутки

виде угнетения функции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» [54, 57].

**Колитический синдром.** Важная роль в лечении АтД отводится коррекции нарушений со стороны ЖКТ. Известно, что у 90 % больных АтД ассоциирован с гастроинтестинальными нарушениями. Исследования последних лет показали закономерность изменения видового разнообразия микробиоты у детей раннего возраста с наследственной предрасположенностью к атопии. Основной причиной, способной инициировать аутоиммунизацию с развитием аллергических реакций, является нарушение процесса конкурентного взаимодействия лакто- и бифидофлоры младенца с агрессивными штаммами госпитального происхождения представителей семейств *Micrococcaceae* (*Staphylococcus aureus*) и *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*). Проведенная оценка антибио-

тикочувствительности культур подтвердила их госпитальное происхождение [58, 59]. Микробный дисбаланс кишечника, вызванный чрезмерным ростом УПМ, на фоне медленного роста бифидофлоры у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии позволяет сделать вывод о корреляции риска развития заболеваний органов пищеварения, дермато-респираторных, и поражений других органов [60, 61].

До настоящего времени главным направлением коррекции дисбиотических нарушений для формирования колонизационной резистентности микробиоты кишечника является применение пробиотических препаратов [62, 63]. Однако в последние годы накапливается информация об отсутствии доказательной базы применения пробиотиков как для лечения, так и для профилактики атопии [64]. К сожалению, применение согласительных докумен-

Таблица 2

## Рекомендуемый перечень наиболее часто используемых топических глюкокортикостероидов

	0 мес.	1 мес.	3 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.	3-6 лет	Более 6 лет
IV класс активности				1 раз в сутки на ночь			1 раз в сутки на ночь	
Метилпреднизолона ацепонат (Адвантан)				только эмульсия			крем и мазь	
II класс активности							1 раз в сутки на ночь	
Мометазона фураат (Элоком), крем и мазь на ночь							крем и мазь	
I класс активности							1 раз в сутки	
Бетаметазона дипропионат (Тридерм), крем и мазь на ночь							на ночь	
Дерматопротекторное средство							1 раз в сутки	
Цинк пиритион активированный (Скин-кап)							на ночь	

тов, клинических рекомендаций не привело к снижению заболеваемости АтД.

В данных рекомендациях мы делимся своим многолетним опытом лечения и профилактики atopических заболеваний, основанном на разработанных нами методиках [65].

На кафедре поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России в 2006 году была разработана программа «Первичная профилактика атопии» в рамках областной программы «Развитие здравоохранения Кузбасса до 2020 года». На территории Юргинского муниципального округа была развернута «Экспериментальная научно-клиническая площадка», в структуру которой вошли амбулаторно-поликлинический и диагностический кластеры (Приказ Управления здравоохранения администрации г. Юрга № 96 от 04.05.2006 г. «О создании экспериментальной научно-клинической площадки»). Государственная программа развития здравоохранения Кемеровской области подтверждена Постановлением Коллегии Администрации Кемеровской области от 15 октября 2013 г. № 443 Об утверждении государственной программы Кемеровской области «Развитие здравоохранения Кузбасса на 2014-2020 годы».

Проведенный нами анализ atopического марша у детей, больных бронхиальной астмой и atopическим дерматитом, показал, что первым обращением родителей малыша к врачу-педиатру или аллергологу-иммунологу являлось наличие кишечного синдрома, дебютировавшего на первом месяце жизни в виде кишечных колик, наличия патологических примесей в кале, нарушения моторной функции, чаще задержки стула до нескольких дней. Бактериологическое исследование показало идентичность выделяемой у детей условно-патогенной микрофлоры – *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* практически в 100 % случаев. Имея в настоящее время большой клинический опыт по лечению и профилактике аллергических заболеваний, мы выявили дополнительные, достаточно весомые клинические проявления кожного синдрома в зависимости от наличия представителей УПМ, доминирующей в определенный момент в микробиоценозе, и определили их как клинические маркеры. Клиника дебюта и мор-

фология кожных проявлений существенно отличались в зависимости от вида доминирующей УПМ. Так, к примеру, наличие *Staphylococcus aureus* на первом месяце жизни проявлялось дисфункцией кишечника, которая сопровождалась кишечными коликами, выделением с каловыми массами слизи и зелени. На втором месяце жизни появлялась сыпь в типичных местах (щеках, шее, ягодицах, местах естественных складок), с последующим распространением по всему телу. Сыпь имела эритематозный и эритематозно-сквамозный характер. Наличие в кишечнике *Klebsiella pneumoniae* и/или *Klebsiella oxytoca* обуславливала проявления гемоколита разной степени интенсивности (от единичных прожилков крови до обильного выделения). Кожные проявления характеризовались участками уплотнения и десквамации дермы на латеральной поверхности голени и бедер. У детей, имеющих в кишечнике *Staph. aureus* и *Kl. pneumoniae*, *Kl. oxytoca* клинические проявления суммировались (табл. 3).

Представителей УПМ находили и у детей с гастроинтестинальными проявлениями без наследственной отягощенности по атопии, однако формирование atopического фенотипа у них не происходило, ограничиваясь непродолжительными кишечными коликами.

Первоначально коррекцию дисбиоза мы начинали с помощью пробиотиков. Однако эффекта не было, а у 17 % детей отмечалось обострение кожного синдрома и усиление кишечных колик. Решение мы нашли в самом документе «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника (ОСТ 91500.11.0004-2003), где в пункте 7.3.8. «Факторы алгоритмов и особенности применения медикаментов» отмечено, что при чрезмерном росте УПМ возможно применение бактериофагов.

С большой осторожностью, в дозировках в 3-4 раза меньше рекомендуемых, начали применение бактериофагов. Эффект даже в низких дозах был весьма существенным. В настоящее время, имея 15-летний опыт применения бактериофагов, применив их у детей с АтД и у детей с наследственной предрасположенностью к атопии для лечения и профилактики более чем у 16 тысяч пациентов, можем с большой уверенностью говорить, что фаговая коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у детей первых недель жизни является на

Кишечный и кожный синдром у детей в зависимости от представительства УПМ

Признак	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Кишечные колики	+	+	+
Слизь, зелень в стуле	+	-	+
Гемоколит	-	+	+
Сыпь на коже	+*	+**	+
Сухая кожа	+	+	+

**Примечание:** \* – эритематозная, эритематозно-сквамозная сыпь; \*\*р – участки уплотнения и десквамации дермы на латеральной поверхности голени и бедер.

данный момент действенной альтернативой пробиотической коррекции [66, 67].

Применение бактериофагов должно осуществляться в строгом соответствии с рекомендуемыми возрастными дозировками: орально до 6 месяцев – 5 мл; 6-12 месяцев – 10 мл; 1-3 года – 15 мл; 3-8 лет – 15-20 мл; старше 8 лет – 20-30 мл; при ректальном применении оральная доза препарата увеличивается вдвое. Многолетняя практика применения бактериофагов показала, что детям с АтД в возрасте 2-3 месяцев объем препарата орально и ректально следует назначать в дозе не более 3 мл. Курсовая длительность фаготерапии зависит от клинических проявлений и степени деконтаминации УПМ, и составляет 10 дней с кратностью от 1 до 3 курсов с десятидневными перерывами. Критерием эффективности проводимого лечения является полная деконтаминация *Staph. aureus*, *Kl. pneumoniae* и *Kl. oxytoca*.

Селективная деконтаминация представителей условно-патогенной микрофлоры, как основного фактора реализации атопического фенотипа, дает возможность сохранить и ускорить становление уникального и индивидуального состава микробиоты кишечника ребенка, способного сформировать иммунорегуляторный баланс. За столь длительный срок применения бактериофагов в терапии АтД мы не наблюдали ни одного отрицательного результата или развития случая индивидуальной непереносимости.

### ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОГНОЗ

Исход и прогноз для жизни пациентов с АтД является благоприятным и зависит от времени дебюта, степени тяжести заболевания и, прежде всего, от момента обращения к врачу-педиатру или аллергологу-иммунологу. Если первое обращение совпадает с первыми клиническими проявлениями и адекватно подобран комплекс персонализированного лечения, учитывающий мультифакториальность заболевания, возможно добиться не только стойкой ремиссии, но и полного выздоровления.

В случае позднего дебютирования и наличия коморбидной патологии вследствие реализации атопического марша прогноз менее благоприятен, но медикаментозная коррекция обострений, основан-

ная на тщательном параклиническом обследовании пациента, мультидисциплинарном подходе и высоком уровне комплаентности, позволяет добиться хороших результатов.

### ПРОФИЛАКТИКА

Наследственная предрасположенность к атопии – это совокупность относительно устойчивых морфологических и функциональных свойств организма человека, обусловленных, прежде всего, наследственным фактором, возрастом и уровнем воздействия агрессивных факторов окружающей среды, определяющих функциональные возможности и реактивность организма. Атопия – генетически детерминированная особенность организма, определяющая своеобразие его адаптивных реакций и предрасполагающая к определенной группе заболеваний только при наличии взаимодействия с условиями среды обитания. На сегодняшний день отсутствие общей доктрины, концептуальных схем лечения и профилактики атопических заболеваний способствует тенденции неконтролируемого их роста. Еще каких-то десять лет назад мы говорили об эпидемии атопических заболеваний, сегодня мы констатируем все признаки пандемии и, к сожалению, причины этого явления остаются до конца невыясненными. Анализ результатов крупномасштабных когортных исследований, проведенных в Европе за последние пятнадцать лет (GINI, LISA, COALA), подтвердил отсутствие убедительных доказательств профилактического действия рационального диетического режима беременной и кормящей матери, грудного вскармливания, сроков введения прикорма и других факторов окружающей среды [68].

В настоящее время достаточно подробно изучен вопрос влияния кишечной микробиоты на формирование атопического фенотипа. Особенностью детей из группы риска по развитию атопии является медленное становление бифидофлоры в ответ на бурный рост представителей условно патогенной микрофлоры, что приводит к нарушению процесса формирования иммунологической толерантности, вызывая аутосенсбилизацию с развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу [69].

Главным направлением коррекции дисбиотических нарушений для формирования колонизацион-

ной резистентности микрофлоры кишечника до недавнего времени являлось применение пробиотических препаратов. Однако накапливаются сведения о низкой эффективности (уровень доказательности D) и даже небезопасности применения пробиотических препаратов у детей первых недель жизни. Более перспективным способом коррекции микрофлоры кишечника является фаготерапия. Бактериофаги селективно действуют только на УПМ, что позволяет гарантировать сохранность и ускорять формирование генетически детерминированного микросимбиоза. Это, в свою очередь, дает возможность формировать у ребенка способность к Th1 направленности иммунного ответа [70].

Многими отечественными и зарубежными авторами установлено, что временной промежуток формирования atopического фенотипа составляет не более 4-6 недель с момента рождения. Обращение на прием к аллергологу-иммунологу с первыми морфологическими элементами atopического дерматита на 2-3 месяце жизни – свидетельство уже сформированной формы иммунного ответа и время, отведенное для профилактических мер, к большому сожалению, упущено. Таким образом, главной задачей профилактики дебютирования atopии является превентивное лечение, направленное на формирование нормофлоры микрофлоры кишечника ребенка первых недель жизни с наследственной предрасположенностью на основании клинических биомаркеров [71].

Клиническими биомаркерами atopии, позволяющими инициировать превентивные меры, мы определили следующие:

1. Наследственная предрасположенность с учетом даже незначительных проявлений у родственников до 3 поколения степени родства.

2. Уровень эозинофилов периферической крови в первые сутки жизни, равный и выше 2 %, отражающий внутриутробную сенсибилизацию плода и возможность формирования atopического фенотипа в дальнейшем. Уровень эозинофилов, равный 2 %, обозначен как региональный показатель (средний уровень эозинофилов в 1-й день жизни у курируемых нами детей без atopической наследственности составил 1,7 %, к 3 мес. – 1,16 %, к 6 мес. – 1,23 %).

3. Функциональные гастроинтестинальные расстройства, проявляющиеся выраженными кишечными коликами, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени, крови, нарушением моторных функций у детей с наследственной предрасположенностью к atopии необходимо расценивать как проявление аллергической энтеропатии. Учитывая, что гастроинтестинальные расстройства свидетельствуют уже о реализации atopии, в практической работе мы ограничиваемся наличием первых двух биомаркеров. Уровень эозинофилов периферической крови в 1-е сутки жизни, равный и выше 2 %, является показанием для проведения бактериологического исследования кала на УПМ и последующего прове-

дения коррекции нарушений микросимбиоза кишечника.

Фаговая превенция у детей с наследственной предрасположенностью по atopии должна составлять не более 3 мл при оральном и ректальном применении. Длительность фаготерапии зависит от клинических проявлений и степени деконтаминации УПМ и составляет 10 дней, кратность курсов не более 1-2 с десятидневным перерывом. В случае отсутствия или низкой фаговой чувствительности количество курсов увеличивается на 1 или 2 с обязательным контролем титра представителей УПМ.

Результатом реализации программы лечения и профилактики АтД в г. Юрга явилось снижение числа детей, больных бронхиальной астмой, в 8 раз. Распространенность АтД в г. Юрга в настоящее время составляет 1,1 % и представлена детьми, матери которых не пожелали получать лечение по предложенной методике, и вновь прибывшими на проживание.

## ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

Диспансеризация детей и взрослого населения в Российской Федерации осуществляется в соответствии с приказом № 514н от 10 августа 2017 г. «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [72]. Пациенты с АтД относятся к третьей диспансерной группе (Д-III). Диспансеризация является самым оптимальным методом дифференцированного подхода к оздоровлению контингента детей с atopией.

*Группы диспансерного наблюдения:*

I группа – внимания, включает в себя детей с повышенным риском развития АтД, когда оба родителя или мать болеют АтД, БА, АР (группа здоровья ПА);

II группа – дети с лёгким течением АтД (группа здоровья П);

III группа – дети, имеющие среднюю степень тяжести АтД (группа здоровья III);

IV группа – дети с тяжелой, торпидно протекающей формой АтД, имеющие сопутствующую висцеральную патологию, очаги хронической инфекции или врожденные нарушения обмена веществ (группа здоровья III-IV);

V группа – дети с дермато-респираторным синдромом (группа здоровья III-IV). Диспансеризация категории детей с atopией имеет междисциплинарный подход и определяет участие следующих специалистов: педиатр, дерматолог, иммунолог, аллерголог-иммунолог, стоматолог, гастроэнтеролог, оториноларинголог, невролог, психоневролог, вертебролог, пульмонолог.

*Кратность профилактических осмотров:*

I группа: врач-педиатр 1 раз в месяц, аллерголог-иммунолог 1 раз в 6 месяцев, другие специалисты по показаниям.

II группа: врач-педиатр в стадии обострения 2 раза в месяц, в ремиссии 1 раз в месяц в течение первого года наблюдения, в последующем 1 раз в

квартал. Дерматолог осматривает при взятии на диспансерный учет, в последующем по показаниям, аллерголог-иммунолог 1 раз в 6 месяцев. Осмотр специалистов смежных специальностей осуществляется по показаниям. Минимальный срок наблюдения – 2 года от начала ремиссии.

III группа: кратность осмотров врачом-педиатром и дерматологом, как и во II группе, оториноларинголог, стоматолог 1-2 раза в год, аллерголог-иммунолог 1 раз в 6 месяцев, гастроэнтеролог, невролог или психоневролог по показаниям. Срок наблюдения – 3 года от начала ремиссии.

IV группа: частота осмотров педиатром и дерматологом аналогична III группе, оториноларинголог, стоматолог 2 раза в год, гастроэнтеролог, аллерголог-иммунолог, невролог или психоневролог по показаниям, но не реже 2 раз в год. Срок наблюдения до подросткового возраста.

V группа: врач-педиатр и дерматолог аналогичны III группе, пульмонолог 1 раз в квартал, стоматолога, оториноларинголог 2 раза в год, аллерголог-иммунолог 2 раза в год, по показаниям. По показаниям невролог или психоневролог.

*Методы обследования диспансерных групп больных с АтД:*

I группа: общий анализ крови и мочи (на первом году жизни в 3 и 10 месяцев); развернутая копрограмма по показаниям.

II группа: общий анализ крови и мочи, развернутая копрограмма 2 раза в год, по показаниям анализ кала на УПМ и дисбактериоз кишечника, яйца глистов. Иммунограмма 2 раза в год.

III группа: общий анализ крови и мочи, развернутая копрограмма, анализ кала на яйца глистов 1 раз в квартал, иммунограмма 2 раза в год. По показаниям: анализ кала на УПМ и дисбактериоз кишечника, дуоденальное зондирование, холеграфия, гепатограмма, фиброгастроуденоскопия, фракционное исследование желудочного сока, рентгенографическое исследование придаточных пазух носа.

IV группа: общий анализ крови и мочи, развернутая копрограмма, анализ кала на УПМ и дисбактериоз кишечника, на яйца глистов 1 раз в квартал, иммунограмма 2 раза в год. В случае торпидного течения заболевания комплексное лабораторно-инструментальное обследование в условиях специализированного стационара.

V группа: до 2 лет частота и методы обследования аналогичны III группе, после 2 лет регулярное лабораторно-инструментальное обследование в условиях специализированного стационара.

*Показания для снятия с диспансерного учета:*

I группа: при отсутствии дебютирования в течение первого года жизни;

II группа: в возрасте 3 лет при отсутствии проявлений АтД в течение года;

III группа: по истечении 2 лет после полного исчезновения проявлений АтД;

IV и V группы: не снимаются и подлежат передаче под наблюдение в подростковый кабинет.

## ВАКЦИНАЦИЯ

В настоящее время вакцинация является гарантом безопасности и эпидемического благополучия. Вакцинированию подлежат как контингент здоровых детей, так и дети с различными хроническими заболеваниями. Вакцинацию детей с аллергическими заболеваниями, включая АтД, проводят только в лицензированных кабинетах иммунопрофилактики детских поликлиник, в прививочных кабинетах, фельдшерско-акушерских пунктах или в стационарах при наличии набора средств противошоковой терапии, с последующим наблюдением врача аллерголога-иммунолога в течение 40 минут. При соблюдении основных принципов, АтД не является противопоказанием для вакцинации. Опасение развития молниеносной реакции анафилаксии у ребенка с атопией весьма преувеличено, живые и инактивированные вакцины практически не стимулируют стойкого повышения уровня IgE и гиперпродукцию специфических IgE-антител. Решение о вакцинации должно иметь персонализированный характер, учитывать нозологическую форму и стадию заболевания и следовать ряду общих принципов.

### Основные принципы вакцинации детей с АтД:

Дети с АтД подлежат вакцинации от всех инфекций, включенных в календарь профилактических прививок.

Вакцинация осуществляется только при достижении стойкой клинической ремиссии (не ранее чем через 1 месяц после обострения). По эпидемическим показаниям возможна и в период обострения заболевания при обязательном контроле врача аллерголога-иммунолога.

В случае наличия в анамнезе частых респираторных поражений целесообразно дополнить календарь за счет ежегодной вакцинации против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций. Предшествовать вакцинации должен анамнез всех документированных системных аллергических реакций.

Коррекция диеты, максимальное исключение облигатных аллергенов и гистаминолибераторов.

Санация очагов хронической инфекции, дегельминтизация.

Отсутствие в период, предшествующий вакцинации, острых инфекционно-воспалительных заболеваний не менее 2-х месяцев.

Использование гипосенсибилизирующих препаратов второго поколения за 2-3 дня до и 10-14 дней после.

Дети, у которых на введение вакцины в поствакцинальном периоде произошла системная аллергическая реакция (генерализованная крапивница, отек Квинке, анафилактический шок), не подлежат последующей иммунизации данным препаратом. Продление иммунизации решается индивидуально в каждом конкретном случае.

Кожные аллергопробы с аллергенами могут быть выполнены за 1,5 недели до введения вакцинных препаратов или спустя 1-1,5 месяца после него.

При проведении ребенку аллергенспецифической иммуномодулирующей терапии (АСИТ), терапии Гистаглобулином, Аллергоглобулином или Противоаллергическим иммуноглобулином, вакцинацию начинают через 1-1,5 месяца после завершения курса лечения, за исключением ситуации, обусловленной эпидпоказаниями.

После проведения пробы Манту введение вакцинных препаратов (за исключением БЦЖ и БЦЖ-М) рекомендуется проводить не ранее чем через 10-12 дней.

Детям с нарушенным графиком вакцинации, имеющим в анамнезе одну прививку АКДС-вакцины, независимо от времени, прошедшего после нее, достаточно ввести еще одну дозу АДС или АДС-М

анатоксина с последующей ревакцинацией через 6 месяцев.

Следует отметить, что развитие поствакцинальных реакций или обострения АД после введения вакцинных препаратов не являются абсолютным противопоказанием к проведению профилактических прививок в дальнейшем [73-78].

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (revision 2014) / ed. A.S. Belevsky. M., 2015. 150 s. Russian (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) /под ред. А.С. Белевского. М., 2015. 150 с.)
2. Kozulina IE, Kurbacheva OM, Ilina NI. Allergy today. Analysis of new epidemiological data. *Russian Journal of Allergy*. 2014; 3: 3-10. Russian (Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных //Российский аллергологический журнал. 2014. № 3. С. 3-10.)
3. Namazova-Baranova LS, Vishnava EA, Dobrynina EA, Vinyarskaya IV, Alekseeva AA, Chernikov VV, Selimsianova LR. Assessing the quality of life using the Health Utilities Index questionnaire in children with severe persistent asthma during the treatment with omalizumab. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14(5): 356-365. Russian (Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Винярская И.В., Алексеева А.А., Черников В.В., Селимзянова Л.Р. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом //Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 5. С. 356-365.)
4. Preventive Pediatrics: A Guide for Physicians /ed. A.A. Baranova, L.S. Namazova-Baranova. M.: Pediatr, 2015. 744 p. Russian (Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Педиатр, 2015. 744 с.)
5. Gurina OP, Blinov AE, Varlamova ON, Dementeva EA, Stepanova AA, Blinov GA. Immunity and atopy. Especially in children. *Medicine: theory and practice*. 2019; 4(1): 233-240. Russian (Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Деметьева Е.А., Степанова А.А., Блинов Г.А. Иммулитет и атопия. Особенности у детей //Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 1. С. 233-240.)
6. Chuchalin AG, Belyavsky AA, Ogorodova LM. Efficiency of the strategy for achieving and maintaining control over bronchial asthma in real clinical practice: data from the STRELA-AST multicenter study. *Pulmonology*. 2010; 1: 80-86. Russian (Чучалин А.Г., Белявский А.А., Огородова Л.М. и др. Эффективность стратегии достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ //Пульмонология. 2010. № 1. С. 80-86.)
7. Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva TI. Atopic dermatitis in children: immunological aspects of pathogenesis. *Journal of Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2017; 2: 128-135. Russian (Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. № 2. С. 128-135.)
8. Atopic Dermatitis in Children: 2019 Update (Guidebook). Consensus document of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia. M.: ADAIR; LLC «Polygraphic Association» Standard «, 2019.- 222 p. Russian (Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР; ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.)
9. Allergy and immunology /ed. Baranova AA, Namazova-Baranova LS, Khaitova RM. M.: Pediatr, 2018. 492 p. Russian (Аллергия и иммунология /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Р.М. Хаитова. М.: Педиатр, 2018. 492 с.)
10. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Kubanova AA, Ilina NI, Kurbacheva OM, Vishneva EA, et al. Atopic Dermatitis in Children: Current Clinical Guidelines for Diagnosis and Therapy. *Current Pediatrics*. 2016; 15(3): 279-294. Russian (Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнёва Е.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии //Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 3. С. 279-294.) DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1566
11. Ksenzova LD. Atopic march. Risk of developing of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2018; 4(55): 25-30. Russian (Ксензова Л.Д. Атопический марш. Риск развития



- аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом //Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. № 4(55). С. 25-30.)
12. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014; 69: 17-27.
  13. Kasokhov TB, Tsoraeva ZA, Kasokhova VV, Mazur AI. Atopic dermatitis of children. *Scientific Review. Medical sciences*. 2016; 1: 8-26. Russian (Касохов Т.Б., Цораева З.А., Касохова В.В., Мазур А.И. Атопический дерматит у детей //Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 1. С. 8-26.)
  14. Yanchevskaya EYu, Bashkina OA, Ben Mbarek Makrem. Severity assessment of atopic dermatitis in children. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016; 6: 334-339. Russian (Янчевская Е.Ю., Башкина О.А., Мбарек Макрем Бен. Анализ оценок степени тяжести atopического дерматита у детей //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. № 6. С. 334-339.)
  15. Revyakina VA, Taganov AV, Kuvshinova ED, Larkova IA, Mukhortykh VA. Atopic dermatitis, modern strategy in therapy. *Lechashchi vrach*. 2019; 5: 32-37. Russian (Ревякина В.А., Таганов А.В., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А., Мухортых В.А. Атопический дерматит, современная стратегия в терапии //Лечащий врач. 2019. № 5. С. 32-37.)
  16. Balabolkin II, Bulgakova VA, Eliseeva T. Atopic dermatitis in children: immunologic aspects of pathogenesis and therapy. *Journal Pediatriya named after G.N. Speransky*. 2017; 2: 128-135. Russian (Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. № 2. С. 128-135.)
  17. Varlamov EE, Pampura AN, Sukhorukov VS. The importance of cytokines for the atopic dermatitis pathogenesis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(1): 28-33. Russian (Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Сухоруков В.С. Значение цитокинов в патогенезе atopического дерматита //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 1. С. 28-33.)
  18. Kubanova AA, Kubanov AA, Karamova AE, Proshutinskaya DV. Biological therapeutic treatment of atopic dermatitis. *Dermatology and Venereology Bulletin*. 2017; 5: 34-46. Russian (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Карамова А.Э., Прошутинская Д.В. Перспективные направления в терапии atopического дерматита //Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 5. С. 34-46.)
  19. Macharadze DS. On pathogenesis of food allergy. *Journal Pediatriya named after G.N. Speransky*. 2016; 6: 151-157. Russian (Мачарадзе Д.Ш. О патогенезе пищевой аллергии //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. № 6. С. 151-157.)
  20. Levasheva SV, Etkina EI, Gurieva LL, Babenkova LI, Biktasheva AR, Orlova NA, et al. Filaggrin gene mutations as a factor in dysregulation of the epidermal barrier in children *Lechashchi vrach*. 2016; 1: 24-26. Russian (Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л., Бабенкова Л.И., Бикташева А.Р., Орлова Н.А. и др. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей //Лечащий Врач. 2016. № 1. С. 24-26.)
  21. Kaburagi Y, Shimada Y, Nagaoka T, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Enhanced production of CC-chemokines (RANTES, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, and eotaxin) in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 2001; 293: 350-355.
  22. D'Auria E, Banderali G, Barberi S, Gualandri L, Pietra B, Riva E, Cerri A. Atopic dermatitis: recent insight on pathogenesis and novel therapeutic target. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016; 34(2): 98-108.
  23. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012; 87: 729-734.
  24. Lee JB, Chen CY, Liu B, et al. IL-25 and CD4(+) TH2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(4): 1216-1225. e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.019.
  25. Di ZH, Ma L, Qi RQ, Sun XD, Huo W, Zhang L et al. T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(3): 295-303.
  26. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51(3): 315-328.
  27. Akhmina NI. Antenatal formation of children's health. М.: MEDpress-inform, 2005. 208 p. Russian (Ахмина Н.И. Антенатальное формирование здоровья детей. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 208 с.)
  28. Allergology and Clinical Immunology /ed. RM Khaitova, NI Ilyina. М.: GEOTAR-Media, 2019. 336 p. Russian (Аллергология и клиническая иммунология /под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 336 с.)
  29. Lityaeva LA, Nosyreva SY. Epigenetic risk factors of fetal sensitization to allergens in the system «mother-fetus-newborn». *Children infections*. 2017; 16(4): 25-29. Russian (Литяева Л.А., Носырева С.Ю. Эпигенетические факторы риска внутриутробной сенсибилизации к аллергенам в системе «мать-плод-новорожденный» //Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 4. С. 25-29.)
  30. Treneva MS, Ivannikov NYu, Pampura AN. Family history of allergy in moscow newborns. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013; 2: 61-65. Russian (Тренева М.С., Иванников Н.Ю., Пампура А.Н. Отягощенность по аллергии родословных у новорожденных детей Москвы //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. № 2. С. 61-65.)
  31. Turti TV, Bokuchava EG, Illarionov AS, Selivanova AG. A case of the early development of atopic dermatitis in a nursing infant. *Current Pediatrics*. 2018; 17(3): 236-241. Russian (Турти Т.В., Богучаева Е.Г., Илларионов А.С., Селиванова А.Г. Случай раннего развития atopического дерматита у ребенка на грудном вскармливании //Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17, № 3. С. 236-241.)

32. Federal clinical guidelines Atopic dermatitis in children. M.: Ministry of Health of Russia, 2016. Russian (Федеральные клинические рекомендации Атопический дерматит у детей. М.: МЗ РФ, 2016.)
33. Preventive pediatrics: a guide for doctors /ed. AA Baranova, LS Namazova-Baranova. M.: Pediatr, 2015. 743 p. Russian (Профилактическая педиатрия: руководство для врачей /под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Педиатр, 2015. 743 с.)
34. Potekaev NN, Akimov VG. Differential diagnosis and treatment of skin diseases: Atlas-reference book. M.: GEOTAR-Media, 2016. 456 p. Russian (Потекаев Н.Н., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 456 с.)
35. Differential diagnosis of skin diseases /ed. BA Berenbein, AA Studnitsina. M.: Medicine, 1989. 672 p. Russian (Дифференциальная диагностика кожных болезней /под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. М.: Медицина, 1989. 672 с.)
36. Kubanova AA, Volnukhin VA, Vavilov AM. Rational pharmacotherapy of skin diseases and sexually transmitted infections. M.: LitTerra Publishing House, 2007. 512 p. Russian (Кубанова А.А., Волнухин В.А., Вавилов А.М. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М.: Изд-во ЛитТерра, 2007. 512 с.)
37. Dermatovenereology: National Guide /ed. YuK Skripnik, YuS Butova, OL Ivanova. M.: GEOTAR-Media, 2011. 1024 p. Russian (Дерматовенерология: Национальное руководство /под ред. Ю.К. Скрипника, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1024 с.)
38. Rodionov AN. Dermatovenereology: A Complete Guide for Physicians. M.: Nauka i tekhnika, 2012. 1200 p. Russian (Родионов А.Н. Дерматовенерология: Полное руководство для врачей. М.: Наука и техника, 2012. 1200 с.)
39. Federal clinical guidelines. Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. M.: Business Express, 2016. 768 p. Russian (Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.)
40. Dermatology, 3rd ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. ed. 2012. Editorial Saunders, Reino Unido. 2494 p. DOI: 10.1016/j.adengl.2012.07.022
41. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. 12th ed. Saunders, 2015. 968 p.
42. Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM. European Handbook of Dermatological Treatments. 3rd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015. 1579 p.
43. Rook's Textbook of Dermatology /Eds.: T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths. 9th ed. 4 Volume Set – Wiley-Blackwell, 2016. 4339 p.
44. Baranov AA et al. Atopic dermatitis and skin infections in children: diagnosis, treatment and prevention: a guide for doctors. M., 2004. 104 p. Russian (Баранов А.А. и соавт. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей. М., 2004. 104 с.)
45. Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras. Dermatol.* 2012; 87: 729-734.
46. Murashkin NN, Materikin AI, Ambarchyan ET, Epishev RV, Fedorov DV. Innovations in the treatment of atopic dermatitis complicated by secondary infection. *Pediatric Pharmacology.* 2018; 15(4): 318-323. Russian (Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Епишев Р.В., Фёдоров Д.В. Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией //Педиатрическая фармакология. 2018. Т. 15, № 4. С. 318-323.) DOI: 10.15690/pf.v15i4.1946.
47. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(1): 116-132. doi: 10.1016/j.jaad. 2014.03.023.
48. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4): 769-779. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.
49. Kudryavtseva AV, Mingaliev RA, Boguslavskaya YuA. Provocative tests for food allergies. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017; 1: 82-85. Russian (Кудрявцева А.В., Мингалиев Р.А., Богуславская Ю.А. Провокационные тесты при пищевой аллергии //Педиатрия. Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 82-85.)
50. Adaskevich VP. Dermatovenereology. M., 2019. 408 p. Russian (Адаскевич В.П. Дерматовенерология. М., 2019. 408 с.)
51. Sun M, He C, Cong Y, Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(5): 969-978.
52. Allergy and Immunology /ed. AA Baranova, RM Khaitova. M.: Pediatr, 2018. 492 p. Russian (Аллергия и иммунология / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: Педиатр, 2018. 492 с.)
53. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. M., 2015. Russian (Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. М., 2015.)
54. Atopic dermatitis. Series: Diseases of childhood from A to Z /ed. LS Namazova-Baranova. M.: Pediatr, 2014. 72 p. Russian (Атопический дерматит. Серия: Болезни детского возраста от А до Я. /под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Педиатр, 2014. 72 с.)
55. Levina YuG, Alekseeva AA, Vishneva EA, Efendieva KE, Tomilova AYU. Features of external therapy of atopic dermatitis in children: the role of methylprednisolone aceponate. *Pediatric Pharmacology.* 2014; 11(5): 52-58. Russian (Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Томилова А.Ю. Особенности наружной терапии атопического

- дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната //Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11, № 5. С. 52-58.) DOI: 10.15690/pf.v11i5.1165.
56. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin disorders- a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(1): 85-92. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2005.00754.x.
  57. Levina YuG, Alekseeva AA, Vishneva EA, Efendieva KE, Dobrynina EA. The place of the topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate in the external therapy of atopic dermatitis in children. *Pediatric Pharmacology.* 2017; 14(6): 520-526. Russian (Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А. Место топического глюкокортикостероида метилпреднизолона ацепоната в наружной терапии atopического дерматита у детей // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 6. С. 520-526.) DOI: 10.15690/pf.v14i6.1836.)
  58. Brusina EB, Zuyeva LP, Kovalishena OV, Stasenko VL, Feldblum IV, Briko NI, Akimkin VG. Healthcare-associated infections: modern doctrine of prophylaxis. Part II. Basic concept. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2018; 17(6): 4-10. Russian (Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И., Акимкин В.Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 6. С. 4-10.)
  59. Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, Ryapis LA, Stasenko VL, et al. Hospital strain – mysterious reality. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2013; 12(1): 30-35. Russian (Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Ряпис Л.А., Стасенко В.Л. и др. Госпитальный штамм – непознанная реальность //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. Т. 12, № 1. С. 30-35.)
  60. Netrebenko OK. Gut microbiota and brain: mutual influence and interaction. *Journal Pediatriya named after G.N. Speransky.* 2015; 6: 134-140. Russian (Нетребенко О.К. Кишечная микробиота и мозг: обоюдное влияние и взаимодействие // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. № 6. С. 134-140.)
  61. Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, Potekhina TV, Kharitonova NA. Ontogenesis and dysontogenesis of the gut microbiota in young children: a trigger mechanism of child health disorders. *Current Pediatrics.* 2017; 16(1): 29-38. Russian (Беляева И.И., Бомбардирова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В., Харитоновна Н.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья //Вопросы современной педиатрии. 2017. Т. 16, № 1. С. 29-38.)
  62. Zakharova IN, Dmitrieva YuA. Intestinal microbiota and the use of probiotics from the standpoint of evidence-based medicine. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2016; 4: 24-28. Russian (Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины //Педиатрия. Consilium Medicum. 2016. № 4. С. 24-28.)
  63. Smirnova GI. Gut microbiota and the use of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children. *Lechashchi vrach.* 2016; 1: 6-10. Russian (Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении atopического дерматита у детей //Лечащий врач. 2016. № 1. С. 6-10.)
  64. Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Ereshko OA, Yasakov DS, Sadchikov PE. Gut microbiota and allergies. Pro- and prebiotics in the prevention and treatment of allergic diseases *Pediatric Pharmacology.* 2019; 16(1): 7-18. Russian (Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний //Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16, № 1. С. 7-18.) DOI: 10.15690/pf.v16i1.1999.)
  65. Gladkov SF, Perevoshchikova NK, Pichugina YuS, Surkova MA. A new approach to the treatment and prevention of atopic dermatitis. Possible way of crisis resolution. *Eur J MolClin Med.* 2020; 7(2): 2689-2698.
  66. Kostyukevich OI. The use of bacteriophages in clinical practice: the Renaissance. *Russian Medical Journal.* 2015; 21: 1258-1262. Russian (Костюкевич О.И. Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения // Русский медицинский журнал. 2015. № 21. С. 1258-1262.)
  67. Gladkov SF, Perevoshchikova NK, Chernykh NS, Pichugina YuS, Surkova MA. The role of phage therapy in the formation of the intestinal microecosystem. *Pulse.* 2020; 22(12): 183-191. Russian (Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К., Черных Н.С., Пичугина Ю.С., Суркова М.А. Роль фаготерапии в моделировании микроэко системы кишечника //Пульс. 2020. Т. 22, № 12. С. 183-191.)
  68. Chen CM, Sausenthaler S, Bischof W, et al. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35(3): 238-244.
  69. Gladkov SF, Perevoshchikova NK. The role of intestinal microflora in the implementation of atopic disease in children. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2014; 4(59): 29-33. Russian (Гладков С.Ф., Перевощикова Н.К. Роль кишечной микрофлоры в реализации atopической болезни у детей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 4(59). С. 29-33.)
  70. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008; 121(1): 44-52.
  71. Bekhtereva MK. The place of bacteriophages in the diagnosis, therapy and prevention of infectious diseases of the gastrointestinal tract. *Sovremennaya meditsina.* 2019; 3(15): 69-74. Russian (Бехтерева М.К. Место бактериофагов в диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний ЖКТ //Современная медицина. 2019. № 3(15). С. 69-74.)
  72. Perevoshchikova NK, Gladkov SF, Chernykh NS. Possibilities for the prevention of allergic diseases, taking into account regional characteristics. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2017; 2: 38-46. Russian (Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф.,

- Черных Н.С. Возможности профилактики аллергических заболеваний с учетом региональных особенностей //Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 2. С. 38-46.)
73. Order N 514n M3 of the Russian Federation of 08/10/2017 «On the Procedure for conducting preventive medical examinations of minors». Russian (Приказ № 514н МЗ РФ от 10.08.2017 г. «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».)
74. Methodical instructions N 3.3.1.1095-02. Medical contraindications for prophylactic vaccinations with drugs from the national vaccination calendar. Russian (Методические указания № 3.3.1.1095-02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок.)
75. Medunitsin NV. Vaccinology. M.: Triada-X, 1999. 272 p. Russian (Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х, 1999. 272 с.)
76. Fundamentals of Vaccine Prophylaxis in Children with Chronic Pathology /ed. MP Kostinova. M., 2002. 320 p. Russian (Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией /под ред. М.П. Костинова. М., 2002. 320 с.)
77. Markova TP, Chuvirov DG. Application of the Influvac vaccine for the prevention of influenza in children with allergic diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2000; 6: 53. Russian (Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Применение вакцины «Инфлювак» для профилактики гриппа у детей с аллергическими заболеваниями //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 6. С. 53.)
78. Tatchenko VK, Ozeretskovsky NA, Fedorov AM. Immunoprophylaxis. M., 2011. 198 p. Russian (Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика. М., 2011. 198 с.)

**КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:**

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России  
Тел: 8 (3842) 73-48-56. E-mail: nkp42@mail.ru

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ****INFORMATION ABOUT AUTHORS**

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последиplomной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nkp42@mail.ru ORCID: 0000-0002-4571-7932	PEREVOSCIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of polyclinic pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nkp42@mail.ru ORCID: 0000-0002-4571-7932
ГЛАДКОВ Сергей Федорович, врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия. E-mail: doctor.gladkov@gmail.com ORCID: 0000-0002-9088-7914	GLADKOV Sergey Fedorovich, allergist-immunologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia. E-mail: doctor.gladkov@gmail.com ORCID: 0000-0002-9088-7914
ПИЧУГИНА Юлия Сергеевна, врач-невролог, ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия. ORCID: 0000-0002-2628-6081	PICHUGINA Julia Sergeevna, neurologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia. ORCID: 0000-0002-2628-6081
СУРКОВА Марина Александровна, врач-акушер-гинеколог, ГБУЗ КО Юргинская городская больница, г. Юрга, Россия. ORCID: 0000-0001-9514-2244	SURKOVA Marina Aleksandrovna, obstetrician-gynecologist, Yurga City Hospital, Yurga, Russia. ORCID: 0000-0001-9514-2244
ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последиplomной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru ORCID: 0000-0001-5164-7494	CHERNICH Natalia Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, department of polyclinic pediatrics, propedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru ORCID: 0000-0001-5164-7494