

М.С. ТРЕНЕВА, А.Н. ПАМПУРА

УДК 616-053.2:616.5-002

Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии

Стратегия выбора антибактериальных препаратов у детей с микробным инфицированием атопического дерматита

Тренева Марина Сергеевнакандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии
125412, г. Москва, Талдомская ул., 2. тел. 8-916-226-64-63, trenevamarina@mail.ru

Стратегию выбора антибактериальных средств у детей с АтД формируют два направления воздействия на *S. aureus*: как микробиологическую культуру с меняющейся устойчивостью к антибиотикам и как составляющую аллергического воспаления в организме больного ребенка. Тактические задачи: 1) подбор адекватной базисной терапии в течение 12 месяцев после первичного обследования; 2) отказ от использования антибиотиков у детей с легким АтД или целенаправленная терапия с учетом результатов чувствительности к антибиотикам; 3) при тяжелом АтД использование цефтриаксона как препарата «первого выбора», цефуроксима и оксациллина как препаратов активного резерва; 4) опережающая тактика использования топических стероидов и ингибиторов кальциневрина до начала обострений АтД с целью предотвращения вторичного инфицирования кожи.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, *Staphylococcus aureus*, антибактериальные препараты, чувствительность к антибиотикам.

M.S. TRENEVA, A.N. PAMPURA

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

The strategy of choice of antibacterial drugs in children with microbial infection of atopic dermatitis

Strategy choice of antibiotics in children with AD form two directions of influence on *S. aureus*: as a microbial culture with varying resistance to antibiotics and as a component of allergic inflammation in the patient's child. Tactical objectives: 1) selection of adequate basic treatment for 12 months after initial examination, 2) avoiding the use of antibiotics in children with mild AD or targeted therapy based on the results sensitivity to antibiotics 3) with severe AD using ceftriaxone as a drug «first choice» cefuroxime and oxacillin as preparations of the active reserve, and 4) anticipatory tactics of using topical steroids and calcineurin inhibitors before exacerbations AD to prevent secondary infection of skin.

Keywords: children, atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, antibiotics, susceptibility to antibiotics.

Известно, что для атопического дерматита (АтД) характерно инфицирование кожи, причем *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) высевается с пораженных участков у 80-84% больных детей [1, 2]. Участки непораженной кожи колонизированы у 30-44% больных [3, 4]. С кожи здоровых людей *S. aureus* высевается лишь в 5% [4, 5, 6]. В пораженных АтД участках кожи детей *S. aureus* достоверно чаще устойчив к антибиотикам в сравнении с аналогичными образцами здоровых [4]. Естественно, что у детей с АтД основой выбора антибактериальных средств является их способность противодействовать *S. aureus*.

Стратегия выбора антибактериальных средств у детей с АтД определяется наличием двух направлений воздействия на *S. aureus*: как микробиологической культуры с устойчивостью

к антибиотикам и как патогена в организме ребенка с аллергическим типом воспаления.

Проявлению патогенных свойств *S. aureus* у ребенка с АтД способствует ряд факторов аллергического воспаления кожи [3, 5, 6], наиболее значимыми из которых являются изменение количественного состава липидов кожи [7, 8], изменение секреции сальных и потовых желез, сдвиг pH кожи в сторону алкалоза [9], снижение уровней секреторного IgA на поверхности кожи [10], усиление продукция фибронектина и фибриногена, являющихся адгезинами для *S. aureus* под влиянием провоспалительных цитокинов ФНО- α и фактора роста Т-клеток β [11, 12], изменение уровней эндогенных антимикробных пептидов (АМП) [13]. Значение последних в патогенезе АтД активно дискутируется.



АМП вызывают гибель бактерий, грибов, вирусов и протозойных микроорганизмов [14] при первом контакте, без предварительной презентации антигена. Кератиноциты, клетки потовых и сальных желез синтезируют не менее десяти АМП [15], примерно столько же — нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги и естественные киллеры. К АМП кожи относят пептиды с различными химико-биологическими свойствами — ингибиторы протеиназ, нейропептиды, хемокины [15]. Наиболее изучены бета-дифензины и кахилецидины, являющиеся катионными пептидами. Их участие в развитии воспаления общепризнано. Недостаточная выработка кахилецидина LL-37 определена в качестве одного из центральных звеньев патогенеза АтД [15, 16]. Именно опосредованное дефицитом АМП снижение антистафилококковой активности, а не особые патогенные свойства *S. aureus* [11] является одним из механизмов колонизации кожи *S. aureus* при аллергическом воспалении, когда происходит кратное увеличение количества микробов в пораженных участках кожи больных АтД. В просветах между кератиноцитами верхних слоев эпидермиса появляются колонии *S. aureus*, что увеличивает количество микроорганизмов в геометрической прогрессии [17]. В свою очередь вырабатываемые *S. aureus* протеазы и токсины воздействуют на уже синтезированные АМП. Так, ауреолизин, который относят к классу металлопротеиназ, инактивирует АМП LL-37 [18].

У детей с резистентным к лечению стероидами АтД [19] в 30-90% посевов обнаруживают штаммы *S. aureus*, вырабатывающие энтеротоксины А, В, С, D и токсин синдрома токсического шока (TSST-1). Полагают, что именно продуцирующие токсины штаммы стафилококка со временем замещают нетоксигенные штаммы при АтД [20]. Токсигенные штаммы способствуют тяжелому поражению кожи при АтД [21], что связано, в частности, с выработкой IgE к энтеротоксину А и энтеротоксину В [21,22,23] и наличием у токсинов свойств «суперантигенов», которые стимулируют пролиферацию Т и В лимфоцитов с переключением синтеза иммуноглобулинов на аллерген-специфические IgE [22].

Таким образом, у детей с АтД нарушен иммунный ответ на инфекционные антигены в силу развившегося аллергического воспаления, определенной дисфункции врожденного иммунитета, а также за счет структурно-функциональных изменений эпидермиса. Прием антибактериальных препаратов снижает колонизацию кожи *S. aureus*, однако после завершения курса у ребенка с АтД происходит повторное инфицирование и воспалительный процесс возобновляется [24, 25]. Показано, что на коже больных детей спустя 75 дней после завершения антибиотикотерапии обнаруживают *S. aureus*, устойчивый к эритромицину, хлорамфениколу и фузидовой кислоте [4], который сохраняется, несмотря на активные мероприятия по

санации кожи в виде ванн с хлорсодержащими растворами дважды в неделю и ежемесячную санацию носовых ходов антибиотиками [26].

Персистирующее течение АтД способствует формированию устойчивости *S. aureus* к антибактериальным препаратам, что в дальнейшем снижает эффективность противомикробной терапии [4]. У детей, поступивших в аллергологический стационар для повторного обследования и коррекции терапии, очевидна динамика увеличения количества антибиотиков, к которым *S. aureus* становится устойчив, и уменьшение количества антибиотиков, к которым он остается чувствительным [27]. Исходно частота высева чувствительных форм у этих детей преобладает над частотой высева устойчивых форм *S. aureus* более чем в 2 раза по средним значениям и в 2-4 раза — по границам доверительного интервала. Спустя 12 месяцев эти различия перестают быть достоверными, а после 2 лет устойчивые формы преобладают [27].

Таким образом, наличие у ребенка АтД предрасполагает к инфицированию кожи *S. aureus*, который в свою очередь усиливает тяжесть заболевания. В настоящее время наличие на коже *S. aureus* рассматривается как ведущий фактор патогенеза заболевания. Для снижения колонизации кожи предлагается тактика опережающей терапии топическими стероидами или ингибиторами кальциневрина, которые наносят 2-3 раза в неделю на визуально неизмененную кожу в участках, ранее вовлекавшихся в аллергическое воспаление [28]. У детей с легким и средней тяжести АтД целесообразно назначать только противовоспалительные препараты и воздержаться от использования антибиотиков. Результаты двойных слепых рандомизированных исследований свидетельствуют об одинаковой клинической эффективности терапии гидрокортизоном бутиратом в сравнении с сочетанием гидрокортизона бутирата и мупироцина [29], а также об отсутствии клинических различий при терапии 0,1%-ным триамцинолоном ацетонидом в сравнении с сочетанием 0,1%-го триамцинолона ацетонида и 3%-го тетрациклина [30].

На уровне микробиологической культуры естественным является поиск «препарата выбора» и связанный с этим интерес к оценке эффективности воздействия различных антибактериальных средств на *S. aureus*. Их арсенал в настоящее время обширен [31], а перспективы эффективности применения во многом определяются сохранением чувствительности к ним *S. aureus* на протяжении длительных периодов времени. Исследования, проведенные в аллергологическом стационаре МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий, показали, что за период с 2002-2004 по 2007-2009 годы *S. aureus* стал менее подвержен действию пенициллина, ампициллина, эритромицина, линкомицина, хлорамфеникола (таблица 1)

Таблица 1.

Влияние антибактериальных препаратов на высевы различных форм *S. aureus* с кожи детей, страдающих атопическим дерматитом: сопоставление 2007-2009 с 2002-2004 годами [32]

Антибактериальный препарат	Количество значений (valid N)	Коэффициент R, корреляция Спирмена	Коэффициент γ , гамма-корреляция	Коэффициент t , t_{au} Кендалла метод
Пенициллин	81	0,78 $p < 1 \times 10^{-17}$	0,91 $p < 1 \times 10^{-17}$	0,75 $p < 1 \times 10^{-17}$
Ампициллин	242	0,63 $p < 1 \times 10^{-17}$	0,76 $p < 1 \times 10^{-17}$	0,61 $p < 1 \times 10^{-17}$
Оксациллин	249	нет зависимости	нет зависимости	нет зависимости
Цефуроксим	56	нет зависимости	нет зависимости	нет зависимости
Цефтриаксон	237	нет зависимости	-0,28 $p = 0,01$	-0,11 $p = 0,01$
Ципрофлоксацин	229	-0,43 $p = 3,3 \times 10^{-12}$	-0,76 $p < 1 \times 10^{-17}$	-0,43 $p < 1 \times 10^{-17}$
Эритромицин	261	0,55 $p < 1 \times 10^{-17}$	0,91 $p < 1 \times 10^{-17}$	0,53 $p < 1 \times 10^{-17}$
Линкомицин	79	0,27 $p = 0,013$	0,57 $p = 0,0003$	0,27 $p = 0,0003$
Хлорамфеникол	75	0,74 $p = 1,6 \times 10^{-14}$	0,98 $p < 1 \times 10^{-17}$	0,71 $p < 1 \times 10^{-17}$

[32]. Перечисленные препараты способны воздействовать на *S. aureus*, причем последние три активны в отношении штаммов, продуцирующих пенициллиназу. Влияние оксациллина на высеив чувствительных и устойчивых форм *S. aureus* за период с 2002-2004 по 2007-2009 годы осталось прежним. Результаты исследований разных научных центров не могут быть распространены на всю популяцию. Тем не менее Kedzierska A et al. (2008) [4] рекомендовали оставить оксациллин препаратом выбора при инфицированном АтД у детей, подтвердив аналогичные выводы более ранних исследований 1998 и 2005 годов об эффективности устойчивых к действию пенициллиназы бета-лактамов пенициллинов при АтД у взрослых пациентов [24, 33].

Цефуроксим (цефалоспорины II поколения), по нашим данным, остался антибиотиком, к которому чувствительность *S. aureus* сохранилась на прежнем уровне в 2007-2009 годы по сравнению с 2002-2004 годами. В 2008 году M. Neibuhr с соавторами [34] показали способность цефуроксима эффективно воздействовать на широкий спектр бактериальной флоры при АтД, в том числе на *S. aureus*. По-видимому, цефуроксим подобно оксациллину остается стабильно эффективным в отношении *S. aureus* в течение почти десяти лет, поскольку сообщения о его эффективности при АтД были опубликованы еще в 2001 году [25]. К цефтриаксону и ципрофлоксацину *S. aureus* стал более чувствителен за период с 2002-2004 по 2007-2009 годы. Ципрофлоксацин является фторированным хинолоном (II поколение) и разрешен к использованию у детей старшего возраста. Возможно, что подобное ограничение клинического использования предопределило наибольшее и достоверное повышение чувствительности *S. aureus* с кожи детей к этому антибиотику. Цефтриаксон — цефалоспорины III поколения, к которому чувствительность *S. aureus* в популяции возросла с 2002-2004 по 2007-2009 годы. Исследования, оценивавшие эффективность цефтриаксона при АтД как у взрослых, так и у детей, ранее не проводились. Тем не менее цефтриаксон является единственным антибиотиком, к которому повысилась чувствительность *S. aureus* с 2002-2004 по 2007-2009, и который разрешен к применению в педиатрической практике, что позволяет рекомендовать его к использованию в качестве препарата первого выбора при тяжелом инфекционном процессе у детей с АтД.

Очередность антибактериальных препаратов, начиная с тех, к которым *S. aureus* стал более чувствителен или сохранил чувствительность с 2002-2004 по 2007-2009 годы, и заканчивая теми, к которым *S. aureus* стал менее чувствителен может быть выстроена следующим образом: цефтриаксон, цефуроксим, оксациллин, линкомицин, эритромицин, ампициллин, хлорамфеникол, пенициллин. Препаратом первого выбора при тяжелой инфекции кожи у детей с АтД можно считать цефтриаксон.

Инфекция кожи, обусловленная гемолитическим стрептококком в сочетании с незавершенной стафилококковой инфекцией, у детей с АтД обозначена как суперинфекция. О ее наличии по сравнению с обычной колонизацией свидетельствуют мокнутие, корочки, поверхностные пустулы или трещины за ушными раковинами, а также резистентная к противоспалительной терапии АтД отечность кожи [35]. В более тяжелых случаях появляется пунцовая эритема в сочетании с повышением температуры тела и увеличением лимфатических узлов. Суперинфекцию купируют назначением цефалоспоринов первого или второго поколений либо резистентных к пенициллиназе полусинтетических «антистафилококковых» пенициллинов на 7-10 дней [35]. Клиндамицин и фузидовая кислота, оказывающая воздействие в основном на *S. aureus*, признаны эффективными средствами альтернативного выбора.

Фармакологическая группа топических антибактериальных средств эффективна при локализованном АтД и его средней

тяжести. Фузидовая кислота и мупироцин рекомендованы к использованию курсами до 7 дней либо в комбинации с топическими стероидами [29]. Особенно эффективен мупироцин при высокой степени обсемененности *S. aureus* (более 10^6 КОЕ/см²) [36, 37].

Естественно, что использование антибактериальных препаратов меняет чувствительность *S. aureus* [38] и приводит к появлению резистентных штаммов. Полагают [25], что необоснованно частые и длительные курсы антибактериальной терапии приводят к появлению метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA), которые, в свою очередь, вырабатывают значительное количество суперантигенов и тем самым усиливают тяжесть АтД. MRSA устойчивы к бета-лактамам, в том числе к «антистафилококковым» пенициллинам, цефалоспорином и макролидам. Монотерапия быстро формирует их устойчивость к фторированным хинолонам. Вместе с тем 95% MRSA чувствительны к триметоприм-сульфаметоксазолу, гентамицину и линезолиду [39].

Несомненно, в клинической практике в настоящее время невозможно справиться с инфекционным процессом кожи у больных с АтД без антибактериальных препаратов. Стратегия выбора антибактериальных средств у детей с АтД в настоящее время определяется совмещением двух направлений воздействия на *S. aureus*: способностью врача эффективно учитывать изменения свойств *S. aureus* в отношении его устойчивости к антибиотикам и способностью организма ребенка противостоять инфицированию при наличии АтД в качестве усугубляющего фактора. Тактическими задачами являются:

1) своевременное и полное аллергологическое обследование ребенка с АтД и назначение адекватной противовоспалительной терапии; подбор специальных препаратов базового ухода за кожей, восстанавливающих барьерные свойства кожи при АтД;

2) понимая, что с течением времени устойчивость будет выработана практически к любому препарату, целесообразно учитывать период времени, которым располагает врач для проведения антибактериальной терапии до появления устойчивых форм *S. aureus*. В случае поступления ребенка в стационар необходимо подобрать эффективный противовоспалительный препарат в течение 12 месяцев после первичного обследования. В более поздние сроки увеличивается количество устойчивых к антибиотикам форм *S. aureus*, что может снижать эффективность основной терапии и способствовать торпидному течению АтД;

3) у детей с тяжелым АтД и его торпидным течением использовать цефтриаксон, цефуроксим, оксациллин. Препаратом первого выбора при тяжелых инфекциях кожи, вызванной *S. aureus*, может являться цефтриаксон; препаратами «второго выбора» или активного резерва — цефуроксим и оксациллин;

4) у детей с легким и средней тяжести АтД отказ от использования антибиотиков и подбор адекватной противовоспалительной терапии. В случае использования антибиотиков — целенаправленная терапия с учетом результатов антибиотикограмм;

5) опережающая тактика использования топических стероидов и ингибиторов кальциневрина до начала обострений АтД с целью предотвращения вторичного инфицирования кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suh L., Coffin S., Leckerman K.H. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis // *Pediatr Dermatol.*, 2008. — Vol. 25. — P. 528-534.
2. Bonness S., Szekat C., Novak N., Bierbaum G. Pulsed-field gel electrophoresis of *Staphylococcus aureus* isolates from atopic patients revealing presence of similar strains in isolates from children and their parents // *J Clin Microbiol.*, 2008. — Vol. 46 (2). — P. 456-461.



3. Goodyear H.M., Watson P.J., Egan S.A. et al. Skin microflora of atopic eczema in first time hospital attenders // *J Clin Exp Dermatol.*, 1993. — Vol. 18 (4). — P. 300-304.
4. Kedzierska A., Kapińska-Mrowiecka M., Czubak-Macugowska M. et al. Susceptibility testing and resistance phenotype detection in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with atopic dermatitis, with apparent and recurrent skin colonization // *Br J Dermatol.*, 2008. — Vol. 159 (6). — P. 1290-1299.
5. Leyden J.E., Marples R.R., Kligman A.M. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis // *Br J Dermatol.*, 1974. — Vol. 90. — P. 525-530.
6. Leung A.D., Schiltz A.M., Hall C.F., Liu A.H. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus* // *Clin Exp Allergy*, 2008. — Vol. 38. — P. 789-793.
7. Worner J.O., ETAC Study group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 month posttreatment follow-up // *J Allergy Clin Immunol.*, 2001. — Vol. 108. — P. 929-937.
8. Mempel M., Schmidt T., Weidinger S. et al. Role of *Staphylococcus aureus* surface-associated proteins in the attachment to cultured NaCaT keratinocytes in a new adhesion assay // *J Invest Dermatol.*, 1998. — Vol. 111 (3). — P. 452-456.
9. Wheatley L.M., Platts-Mills T.A.E. The role of inhalant allergens in atopic dermatitis // In Leung D.Y.M., Greaves M., editors. *Allergic skin diseases: causes and treatment*. New York: Marsel Dekker; 2000. — P. 423-434.
10. Arikawa J. Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus* // *J Invest Dermatol.*, 2002. — Vol. 119 (2). — P. 433-439.
11. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // *Engl. J. Med.*, 2002. — Vol. 347 (15). — P. 1151-1160.
12. Imayama S., Shimozono Y., Hoashi M. et al. Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994. — Vol. 94. — P. 195-200.
13. Rippke F., Schreiner V., Doering T. et al. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus* // *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2004. — Vol. 5 (4). — P. 217-223.
14. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms // *Nature*, 2002. — Vol. 415. — P. 389-395.
15. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // *J Allergy Clin Immunol.*, 2008. — Vol. 122. — P. 261-266.
16. Zeeuwen P.L.J.M., de Jongh G.J., Rodijk-Olthuis D. et al. Genetically Programmed Differences in Epidermal Host Defense between Psoriasis and Atopic Dermatitis Patients // *PLoS ONE*, 2008. — Vol. 3 (6). — P. 1-8.
17. Morishita Y., Tada J., Sato A., et al. Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis — the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins // *Clin Exp Allergy*, 1999. — Vol. 29. — P. 1110-1117.
18. Sieprawska-Lupa M., Mydel P., Krawczyk K. et al. Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases // *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. — Vol. 48. — P. 4673-4679.
19. Schlievert P.M., Case L.C., Strandberg K.L. et al. Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis // *Clin Infect Dis.*, 2008. — Vol. 46. — P. 1562-1567.
20. Lomholt H., Andersen K.E., Kilian M. *Staphylococcus aureus* clonal dynamics and virulence factors in children with atopic dermatitis // *J Invest Dermatol.*, 2005. — Vol. 125. — P. 977-982.
21. Breuer K., Wittmann M., BoËsche B. et al. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB) // *Allergy*, 2000. — Vol. 55. — P. 551-555.
22. Baker B.S. The role of microorganisms in atopic dermatitis // *Clin Exp Immunol.*, 2006. — Vol. 144. — P. 1-9.
23. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P. et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens // *J Clin Invest.*, 1993. — Vol. 92. — P. 1374-1380.
24. Ewing C.I., Ashcroft C., Gibbs A.C. et al. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis // *Br J Dermatol.*, 1998. — Vol. 138. — P. 1022-1029.
25. Boguniewicz M., Sampson H., Leung S.B. et al. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.*, 2001. — Vol. 108. — P. 651-652.
26. Huang J.T., Abrams M., Tlougan B. et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity // *Pediatrics*, 2009. — Vol. 123. — P. 808-814.
27. Тренева М.С., Пампура А.Н., Запорожцева З.В. Динамика снижения чувствительности *Staphylococcus aureus* к антибактериальным препаратам у детей с atopическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*, 2011. — № 2. — С. (в печати).
28. Hung S.H., Lin Y.T., Chu C.Y. et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics // *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2007. — Vol. 98. — P. 51-56.
29. Gong J.Q., Lin L., Lin T. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // *Br J Dermatol.*, 2006. — Vol. 155 (4). — P. 680-687.
30. Schuttelaar M.L., Coenraads P.J. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2008. — Vol. 22 (9). — P. 1076-1082.
31. La Shell M.S., Tankersley M.S. Antibiotics for the allergist: part 2 // *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2009. — Vol. 102. — P. 1-8.
32. Тренева М.С., Пампура А.Н., Феденко Е.С. с соавт. *Staphylococcus aureus* кожи детей с atopическим дерматитом и антибактериальные препараты: 2002-2004 и 2007-2009 годы в аллергологическом стационаре // Направлена в «Российский вестник перинатологии и педиатрии», 2011.
33. Vollmert C., Behrendt H. Bacterial activity of flucloxacillin against *Staphylococcus aureus* in primary keratinocyte cultures of lesional and unaffected skin of patients suffering from atopic dermatitis // *Exp Dermatol.*, 2005. — Vol. 14. — P. 215-224.
34. Niebuhr M., Mai U., Kapp A., Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities // *Exp Dermatol.*, 2008. — Vol. 17 (11). — P. 953-957.
35. LuEbbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis // *Am J Clin Dermatol.*, 2003. — Vol. 4. — P. 641-654.
36. Leyden J.J., Kligman A.M. The case for steroid-antibiotic combinations // *Br J Dermatol.*, 1977. — Vol. 96. — P. 179-187.
37. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Contact dermatitis: a practice parameter // *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2006. — Vol. 97 (Supplement). — P. 1-38.
38. Ortega-Loayza A.G., Diamantis S.A., Gilligan P., Morrell D.S. Characterization of *Staphylococcus aureus* cutaneous infections in a pediatric dermatology tertiary health care outpatient facility // *J Am Acad Dermatol.*, 2010. — Vol. 62 (5). — P. 804-811.
39. Tillotson G.S., Draghi D.C., Sahm D.F. et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from skin and wound infections in the United States 2005-07: laboratory-based surveillance study // *J Antimicrob Chemother.*, 2008. — Vol. 61. — P. 109-115.