

Роль метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка в патогенезе тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте. Пути достижения ремиссии

Н.Н. Мурашкин, М.И. Глузмин, Н.Э. Скобликов, А.Л. Бакулев, А.И. Материкин, М.М. Глузмина, А.А. Хотко

Role of MRSA strains in the pathogenesis of severe atopic dermatitis in childhood.
The ways of remission achievement

N. MURASHKIN, M. GLUZMIN, N. SKOBLIKOV, A. BAKULEV, A. MATERIKIN, M. GLUZMINA, A. KHOTKO

об авторах:

Н.Н. Мурашкин — к.м.н., заведующий детским отделением ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

М.И. Глузмин — к.м.н., главный врач ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Н.Э. Скобликов — медицинский директор ООО «Три — 3 — СитиЛаб», Краснодар

А.Л. Бакулев — д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»

А.И. Материкин — врач-дерматовенеролог ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

М.М. Глузмина — заведующая косметологическим отделением ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

А.А. Хотко — врач-дерматовенеролог, ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

В статье приводятся результаты обследования 63 пациентов, больных атопическим дерматитом (АтД) в возрасте от 3 до 18 лет. Было показано, что кожный покров больных в 87,3% случаев контаминирован золотистым стафилококком. В 58,2% случаев обнаружены патогенные штаммы метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Установлена прямая корреляция частоты выделения MRSA-штаммов с тяжестью заболевания ($r = 0,68$) и возрастом детей ($r = 0,58$). Выявлена высокая частота встречаемости полирезистентных штаммов к целому ряду антибиотиков, за исключением мупироцина, ванкомицина, клиндамицина и ципрофлоксацина (в общей группе MRSA распространенность устойчивых штаммов к этим антибиотикам колебалась от 2% у мупироцина до 18% у ципрофлоксацина, в зависимости от степени тяжести АтД). Представлен алгоритм эффективной комбинированной наружной терапии с использованием средств на основе мупироцина (мазь Супироцин, мазь Супироцин Б), позволивший добиться стойкой клинической ремиссии в 100% наблюдений.

Ключевые слова: **атопический дерматит, метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка, антибиотикорезистентность, мупироцин, детский возраст.**

This article presents results of examination of 63 patients with atopic dermatitis (AD) aged 3 to 18 years. It was demonstrated, that in 87.3% of cases their skin was contaminated by *Staphylococcus aureus*. In 58.2% of cases pathogenic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were detected. Direct correlation between the frequency of MRSA detection and severity of the disease ($r = 0,68$) as well as age of children ($r = 0,58$) was revealed. Authors revealed high frequency of multidrug-resistant strains to a variety of antibiotics, except mupirocin, vancomycin, clindamycin, and ciprofloxacin (in the total group of MRSA the prevalence of resistant strains to these antibiotics ranged from 2% in mupirocin to 18% in ciprofloxacin, depending on the severity of AD). Algorithm of the effective combined therapy with mupirocin containing topical drugs (Supirocin ointment, Supirocin B ointment) is presented. This algorithm allowed to achieve stable clinical remission in 100% of cases.

Key words: **atopic dermatitis, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains, antibiotic resistance, mupirocin, childhood.**

■ Атопический дерматит (АтД), являясь наиболее распространенным дерматозом у детей, ввиду раннего развития и быстрой хронизации заболевания, представляет собой одну из актуальнейших проблем дерматологии детского возраста.

Одну из ключевых ролей в механизмах развития заболевания отводят золотистому стафилококку. Считается, что развитие обострений АтД и тяжелое течение заболевания в ряде случаев объясняется колонизацией кожи *S. aureus*, секретирующим токсины — суперантигены, вызывающие поликлональную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины и модулирующих развитие иммунного ответа [1].

Колонизация золотистого стафилококка возможна вследствие наличия на клеточной стенке бактерий рецепторов-адгезинов к ламелину и фибронектину эпидермиса и дермы, формирования фолликулярных структур между клетками золотистого стафилококка и клетками рогового слоя эпидермиса, что приводит к образованию бактериальной биопленки, участвующей в адгезии стафилококка и обуславливающей один из механизмов развития его антибиотикорезистентности [2—4].

Кроме того, в коже больных АтД отмечается дисбаланс экспрессии антибактериальных пептидов — дефензинов (HNP 1—3), кателецидина (LL-37) и секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (SLP1), что также способствует присоединению вторичной инфекции, усиливающей симптомы АтД [4, 5].

В патогенезе данного заболевания *Staphylococcus aureus* выступает как суперантиген, антиген и аллерген [5].

Суперантигенами служат в основном энтеротоксины стафилококка класса А, В, С, D, а также токсин-1, провоцирующий развитие синдрома токсического шока, присутствие которых на коже вызывает развитие воспаления вследствие неспецифического воздействия, ведущего к поликлональной активации Т-лимфоцитов [6]. Вместе с тем различные компоненты клеток стафилококка и экзотоксины могут выступать в качестве антигенов, запуская каскад образования цитотоксических Т-лимфоцитов и синтез IgE и IgG4, что, как правило, и приводит к выраженной микробной сенсibilизации, вызывающей инициацию аллергических реакций с высвобождением провоспалительных медиаторов [7, 8].

Лечение АтД остается трудной и не всегда эффективно решаемой задачей. Во многом это связано с широко распространенной устойчивостью возбудителей к традиционным антибактериальным средствам и изменениями местных иммунобиологических механизмов резистентности кожи при данных заболеваниях [9].

По данным исследований различных авторов, частота колонизации штаммами MRSA кожи больных

АтД в 2006—2009 гг. по сравнению с исследованиями 2000—2001 гг. увеличилась с 5—16% [10, 11], до 56%, а при тяжелых формах до 75—82% [12, 13].

Выделяют внебольничные штаммы MRSA, являющиеся причиной инфекций у здоровых людей, которым не производилось никаких медицинских вмешательств в условиях стационара в течение последнего года, и нозокомиальные штаммы MRSA.

S. aureus, несущий обычный пенициллинсвязывающий белок, обозначается как метициллин (оксациллин) чувствительный золотистый стафилококк (MSSA).

Важная особенность генома внебольничных штаммов MRSA — наличие гена, отвечающего за выработку лейкоцидина Пантона — Валентина — цитотоксина, относящегося к недавно открытому семейству синергогигиенотропных токсинов. Данный цитотоксин способен наряду с другими лейкоцидинами повреждать мембраны лейкоцитов, эритроцитов и именно он ответственен за развитие осложненных инфекций кожи и мягких тканей, торпидных к обычным методам терапии [14].

Для лечения локализованных форм вторичной бактериальной инфекции при АтД рекомендуется к использованию антибиотик для наружного применения — мупироцин [15, 16].

Мупироцин — препарат природного происхождения, полученный из культуры *Pseudomonas fluorescens*. По своему химическому строению и механизму действия принципиально отличается от других antimикробных препаратов.

Антибактериальное действие мупироцина связано с ингибированием фермента изолейцил-тРНК-синтетазы, в результате чего нарушается синтез бактериальных белков и РНК. В связи с уникальностью данного механизма перекрестная резистентность мупироцина с другими классами антибактериальных препаратов отсутствует. Фармакокинетические способности мупироцина обеспечивают высокие местные концентрации действующего вещества, обуславливают его бактерицидное действие в отношении большинства бактериальных агентов.

Клиническое значение мупироцина заключается в действии на большинство штаммов стафилококков, в том числе MRSA, а также штаммов, устойчивых к другим antimикробным препаратам [15]. Отличительной особенностью мупироцина является низкая *in vitro* активность в отношении представителей нормальной микрофлоры кожи (*Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*) [15].

Мупироцин практически не всасывается с поверхности кожи, что делает его безопасным к применению в педиатрической практике.

Применительно к терапии АтД, установлен факт секреции *S. aureus* продуктов, которые могут индуцировать нечувствительность к кортикостероидам.

Это положение подтверждается наблюдениями, свидетельствующими о том, что стимулированные суперантигенами Т-клетки становятся нечувствительными к иммуносупрессивным эффектам кортикостероидов в сравнении с другими видами стимуляции [17, 18].

В связи с этим адекватная наружная терапия АТД у детей является одной из важнейших составляющих комплекса лечебных мероприятий.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости микробной обсемененности кожи детей, страдающих АТД, золотистым стафилококком, определение чувствительности выделенных изолятов к ряду антибиотиков различных фармакологических групп.

Материал и методы исследования

В открытое проспективное исследование были включены 63 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет, больных АТД, проходивших стационарное лечение в условиях детского отделения ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Департамента здравоохранения Краснодарского края. Тяжесть течения заболевания оценивалась по индексу SCORAD.

Первичный посев биоматериала осуществлялся на плотные дифференциально-диагностические питательные среды с последующим инкубированием при 37 °С в течение 24 ч. После инкубирования отбирали изолированные колонии, учитывая их морфологические особенности при росте на средах, селективных для бактерий рода *Staphylococcus* (желточно-солевой агар, MSA — *Mannitol Salt Agar*) и количество (титр) данных бактерий. Количественная оценка содержания *Staphylococcus aureus* в исследуемом биоматериале осуществлялась путем подсчета колоний после первичного посева. Показатель плотности колонизации кожи золотистым стафилококком выражали в lg КОЕ/см².

Идентификацию каждого изолята проводили определением получаемого методом газовой хроматографии профиля метиловых эфиров жирных кислот структурных липидов на хроматографе *Agilent Technologies 6890c* с помощью программного обеспечения *MIDI Sherlock Q-FAME* в лаборатории «CityLab».

Необходимую подготовку проб перед идентификацией проводили согласно методическому руководству производителя. Пересев изолированных колоний, подозрительных на колонии *S. aureus*, осуществляли на рекомендованную среду *TSBA — Trypticase Soy Broth Agar*, после чего инкубировали при 35 °С в течение 18 ч. Полученную биомассу чистой культуры в фазе активного роста в количестве 7—8 мг вносили в 100 мкл реагента-сапонификатора (Q1), перемешивали на вортексе в течение 10 с при 3000 об/мин. После прогревали в течение 10 мин при 100°С. Затем добавляли по 250 мкл нейтрализующего реагента Q2 и перемешивали на вортексе в течение 3 с при 3000

об/мин. Добавляли по 100 мкл экстрагирующего реагента Q3, обрабатывали на вортексе в течение 30 с при 3000 об/мин, после чего центрифугировали в течение 15 с при 3000 об/мин. Общее время подготовки проб не превышало 15 мин.

Для конечной идентификации отбирали по 70—100 мкл верхней фазы экстракта в специальные вials с коническими вставками и устанавливали их в автосамплер хроматографа. Дальнейшая идентификация (элюция экстракта по колонке, сжигание выходящих эфиров в пламенно-ионизационном детекторе, регистрация пиков и их компьютерный анализ) осуществлялась автоматически самим анализатором. Длительность процесса идентификации не превышала 4,5 мин.

Спектр антибиотикорезистентности изолятов *S. aureus* определяли диско-диффузионным методом (Kirby W.M.M., Bauer A.W., 1966) к набору из 12 антимикробных химиотерапевтических препаратов (*BIO-RAD*) согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности к антибактериальным препаратам» с использованием среды Мюллера-Хинтона. Чувствительность к антибактериальным препаратам оценивали по системе *SIR* — *Sensitive, Intermediate, Resistant*) согласно критериям *CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA)* после определения размеров зон задержек роста с помощью анализатора антибиотикограмм *Adagio (BIO-RAD)*.

Определение метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка проводилось на основании теста чувствительности к оксациллину.

Всем пациентам проводилась классическая терапия АТД: дезинтоксикационная, десенсибилизирующая, антимедиагаторная, улучшающая функции желудочно-кишечного тракта, седативная, симптоматическая. В наружной терапии использовались глюкокортикостероидные препараты производства компании «Гленмарк» — 0,5% мометазона фураат (Момат крем), 0,05% клобетазол (Пауэркорт крем); назначение выше указанных препаратов проводилось в соответствии с принципами нисходящей (step-down) терапии. Пациентам, у которых в результате бактериологического исследования на коже обнаруживался *S. aureus* дополнительно назначался топический антибиотик — 2% мупироцин (Супироцин мазь), либо его фармакопейная комбинация: мупироцин + бетаметазона дипропионат (Супироцин Б мазь). С целью купирования симптомов атопического ксероза и восстановления барьерных функций кожи, дополнительно использовался крем на основе алоэ барбадосского и α -токоферола ацетата (витамина Е) — Эловера.

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи пакета программ *Statistica* версия 6.0 (StatSoft, США). Все количественные данные представляли как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm m$). При сравнении между собой более двух групп по количественным признакам применяли

поправку Бонферрони. Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 или точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Для выявления связи признаков между собой применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Золотистый стафилококк, контаминирующий кожный покров детей, больных АтД, был обнаружен у 55 (87,3%) пациентов.

Патогенные штаммы MRSA выявлены у 32 (58,2%) детей. Установлена прямая корреляционная зависимость ($r = 0,68$) частоты выделения MRSA штаммов в зависимости от тяжести заболевания, оцениваемой по индексу SCORAD.

Индекс SCORAD в группе MRSA-позитивных пациентов ($62,3 \pm 5,4$) достоверно ($p < 0,001$) превышал таковой у пациентов, у которых данный штамм не обнаруживался, в то время как в группе пациентов с обсеменением кожного покрова MSSA-штаммами показатель индекса SCORAD составил $28,2 \pm 3,4$ балла. Сводные данные о частоте выделения MRSA с кожи больных АтД в период обострения заболевания представлены в табл. 1:

Анализ количественной характеристики микробиоты кожи при АтД продемонстрировал корреляционную связь ($r = 0,54$) степени обсемененности кожного покрова (\lg КОЕ/см²) с тяжестью течения заболевания, оценивавшуюся по индексу SCORAD (табл. 2).

Также обнаружена прямая корреляционная зависимость ($r = 0,58$) частоты выявляемости MRSA от возраста детей — в группе MRSA-позитивных пациентов средний возраст ($13,8 \pm 2,4$ года) достоверно

($p < 0,001$) превышал таковой в группе пациентов, у которых данный патогенный штамм не определялся ($5,8 \pm 2,6$ года).

Следует отметить, что дети с выделенными MRSA штаммами в течение последнего года не получали госпитальной помощи, им не производились хирургические вмешательства и диализ, таким образом, обнаруженные MRSA следует отнести к внебольничным штаммам MRSA, а не нозокомиальным штаммам MRSA. Данный факт можно объяснить регулярным пребыванием детей и подростков в организованных детских коллективах.

При анализе устойчивости к антибиотикам основных групп штаммов золотистого стафилококка, выделенных с кожи пациентов с АтД, была выявлена высокая частота встречаемости полирезистентных штаммов к ряду антибиотиков, за исключением мупироцина, ванкомицина, клиндамицина и ципрофлоксацина (распространенность устойчивых штаммов к этим антибиотикам в общей группе MRSA колебалась от 2% у мупироцина до 18% у ципрофлоксацина, в зависимости от степени тяжести АтД). Вопреки ожидаемой высокой чувствительности к гентамицину у пациентов с колонизацией кожи штаммами MRSA резистентность к данному антибактериальному препарату была обнаружена в 44% выделенных штаммов. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев (14 пациентов) гентамицинрезистентные штаммы MRSA достоверно чаще ($p < 0,001$) определялись у пациентов с тяжелой формой обострения АтД со средними показателями индекса SCORAD $68,3 \pm 5,6$ балла. Результаты исследования антибиотикорезистентности штаммов MRSA представлены на рис. 1.

ТАБЛИЦА 1

Частота (в %) выделения MRSA с кожи пациентов АтД в период обострения заболевания

Тяжесть течения АтД (индекс SCORAD, баллы)	MRSA	MSSA
Легкая ($24 \pm 1,2$)	37,2	45,7
Среднетяжелая ($38,2 \pm 1,8$)	56,3	35,4
Тяжелая ($87,6 \pm 1,4$)	62,8	24,1

ТАБЛИЦА 2

Количественная характеристика микробиоты кожи (\lg КОЕ/см²) при АтД

Тяжесть течения АтД (индекс SCORAD, баллы)	MRSA	MSSA
Легкая ($24 \pm 1,2$)	10^2 — 10^4	10^2 — 10^5
Среднетяжелая ($38,2 \pm 1,8$)	10^6 — 10^8	10^6 — 10^{10}
Тяжелая ($87,6 \pm 1,4$)	10^8 — 10^{12}	10^8 — 10^{10}

Как видно на рис. 1, имеющиеся в арсенале дерматологов гентамицинсодержащие наружные лекарственные формы, с учетом современных особенностей микрофлоры кожи больных АтД, в ряде случаев не будут проявлять должного эффекта. По нашему мнению, у пациентов с тяжелыми и торпидными формами АтД следует подозревать наличие обсемененности кожного покрова штаммами MRSA, поддерживающими воспаление в коже и тяжесть кожного патологического процесса. Этим больным требуется назначение наружных антибактериальных препаратов, действующих на MRSA, в качестве средств первой линии терапии.

Распространенность устойчивости к антибиотикам среди штаммов MSSA, высеянных с кожи пациентов, отличалась от таковой изолятов MRSA: среди MSSA-изолятов была выявлена низкая частота устойчивых штаммов. Большая распространенность антибиотикорезистентных штаммов MSSA была выявлена нами только у пациентов с тяжелым и среднетяжелым АтД (рис. 2).

Согласно полученным данным, у всей совокупности штаммов золотистого стафилококка, относящихся к MRSA и MSSA-группам, выделенных с кожи пациентов в период обострения АтД, выявлена наибольшая

чувствительность к антибактериальному препарату — мупироцину.

В связи с обнаружением значительного числа пациентов с колонизацией кожного покрова штаммами MRSA и их антибактериальной полирезистентности в качестве средства антибактериальной наружной терапии была использована 2% мазь мупироцин (Супироцин) или комбинированный препарат (кортикостероид+ антибиотик), содержащий мупироцин — Супироцин Б мазь.

Исходя из особенностей течения кожного патологического процесса при АтД в различные возрастные периоды, степени выраженности обострения заболевания, особенностей микрофлоры кожи, правовых аспектов, ограничивающих использование ряда лекарственных препаратов в педиатрической практике, нами разработан алгоритм эффективной наружной терапии, схематично представленной на рисунках 3 и 4.

Также в процессе исследования были проведены бактериологические посевы с кожи пациентов после 14 дней лечения наружными препаратами мупироцина, результаты которых продемонстрировали их высокую эффективность в отношении MRSA и MSSA-штаммов (табл. 3)

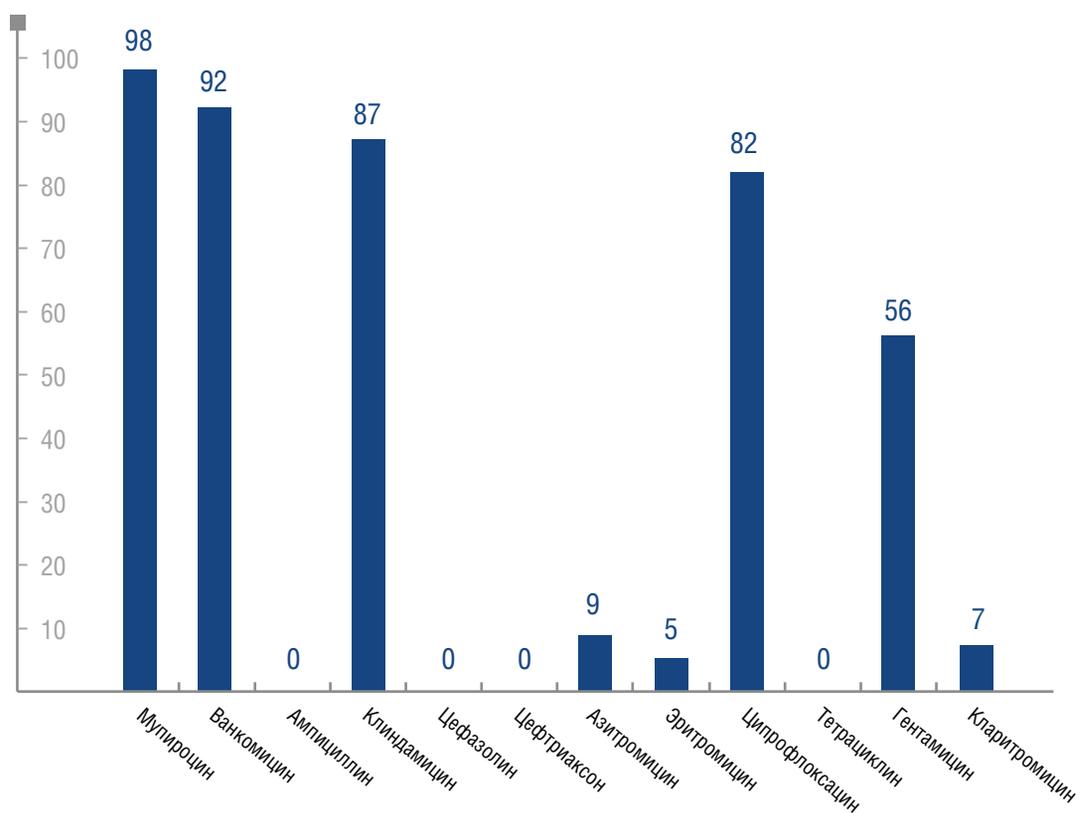


Рис. 1. Чувствительность к различным антибиотикам MRSA-штаммов, выделенных у пациентов с АтД

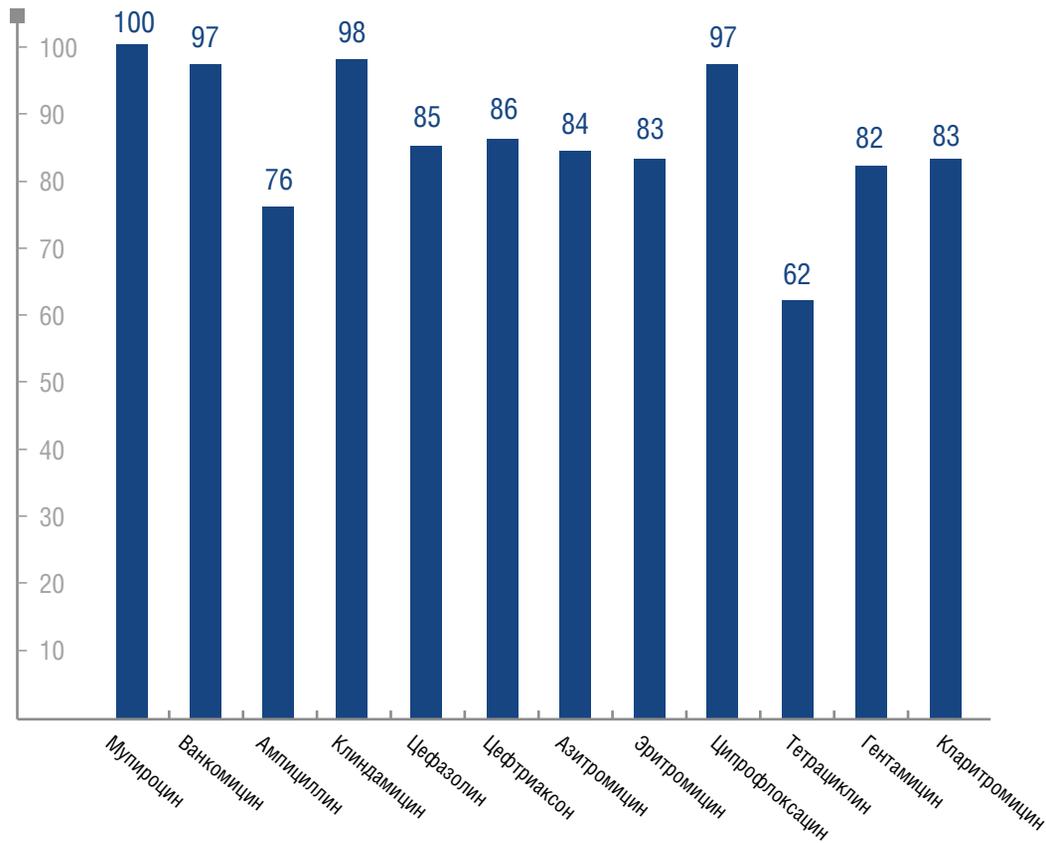


Рис. 2. Чувствительность MSSA-штаммов к различным группам антибиотиков, выделенных у пациентов с АтД

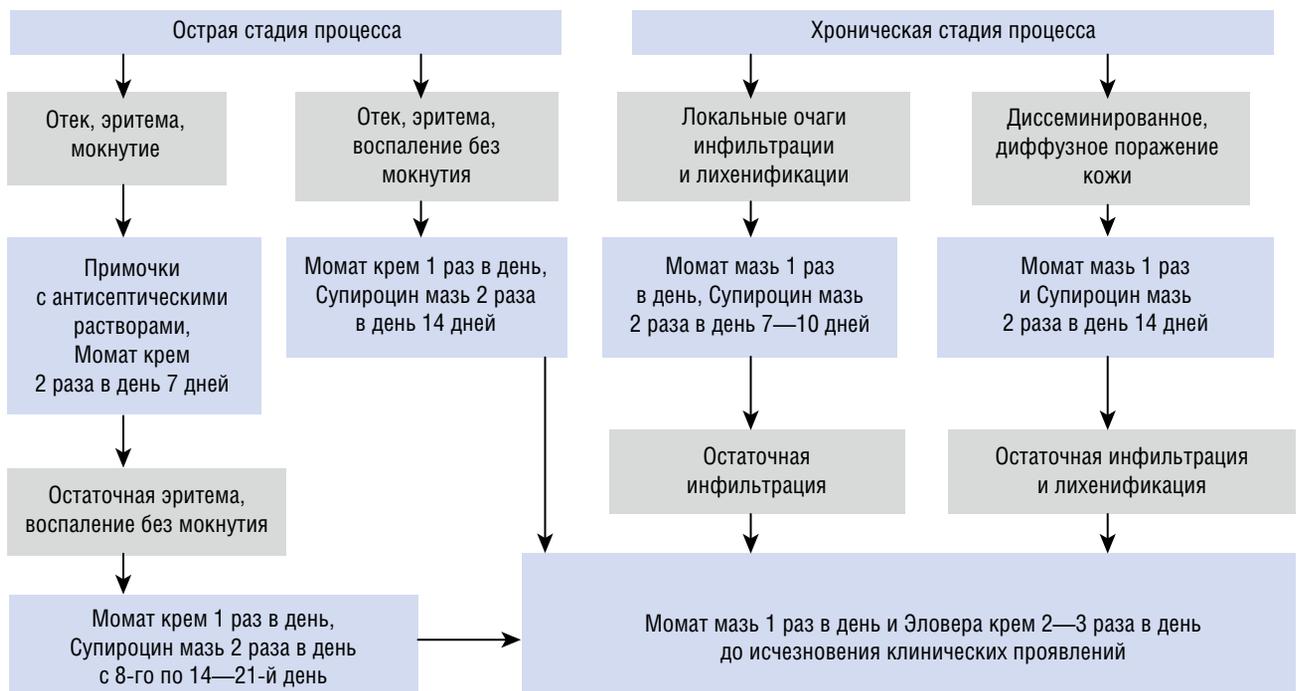


Рис. 3. Алгоритм наружной терапии больных АтД в возрасте от 3 до 12 лет

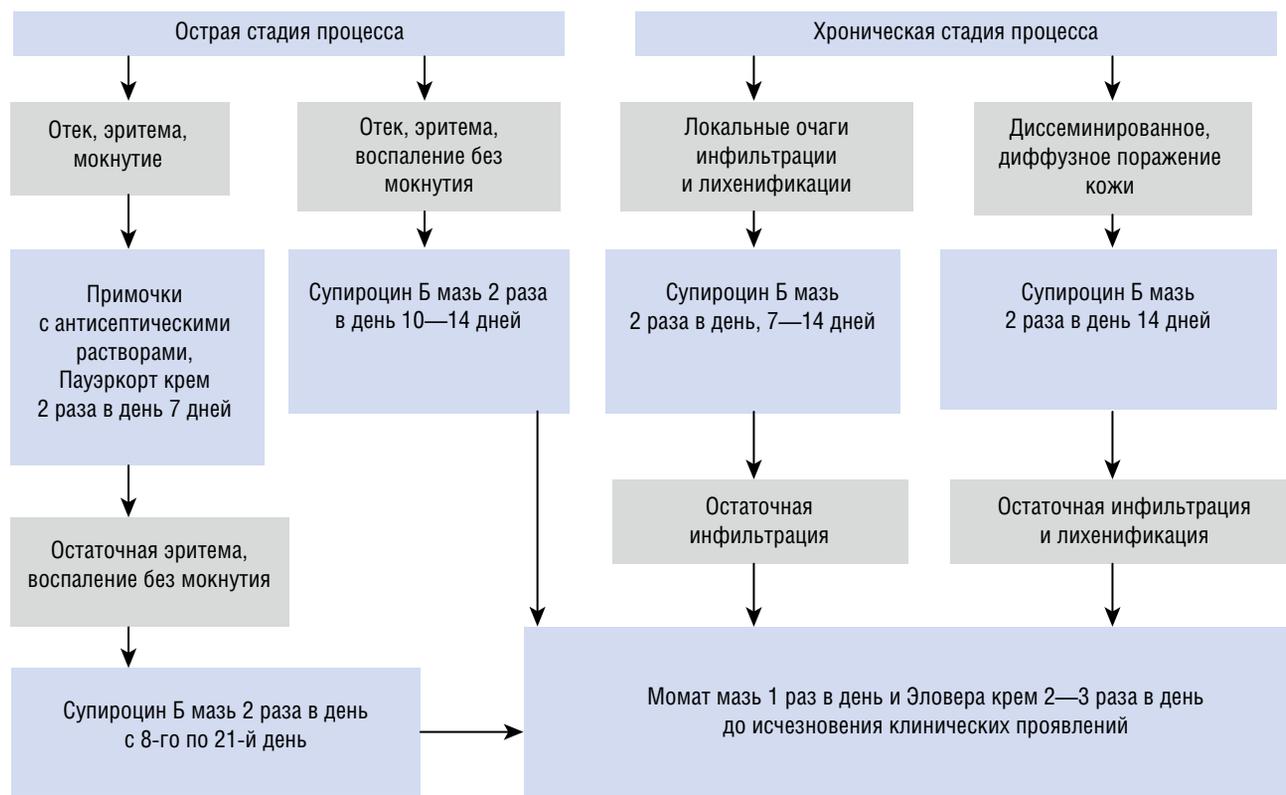


Рис. 4. Алгоритм наружной терапии больных АтД в возрасте старше 12 лет

В результате включения в представленный алгоритм наружной терапии мази Супиорцин и Супиорцин Б, содержащих в качестве антибактериального средства мупироцин, удалось добиться купирования обострения у 100% пациентов детского возраста (рис. 5—7), страдающих АтД, и увеличить продолжительность ремиссии в группе наблюдения в среднем на $4,8 \pm 1,6$ мес.

Выводы

1. Обсеменение кожи больных АтД золотистым стафилококком способствует тяжелому течению дерматоза.

2. Современной особенностью микрофлоры кожного покрова больных АтД является колонизация штаммами MRSA, резистентными к большинству антибактериальных препаратов.

3. MRSA-штаммы чаще обнаруживаются у детей более старших возрастных групп при тяжелом обострении АтД и обуславливают тяжелое течение заболевания.

4. Больным тяжелыми формами АтД, торпидными к проводимой терапии, необходимо проводить бактериологическое исследование для исключения инфицирования MRSA.

ТАБЛИЦА 3

Количественная характеристика микробиоты кожи (lg КОЕ/см²) при АтД после лечения Супиорцином

Тяжесть течения АтД (индекс SCORAD, баллы)	MRSA	MSSA
Легкая ($24 \pm 1,2$)	0	0
Среднетяжелая ($38,2 \pm 1,8$)	0	0
Тяжелая ($87,6 \pm 1,4$)	10^1 — $6 \cdot 10^2$	0



а



б

Рис. 5. Больная АтД (14 лет) до лечения (*а*) и после терапии (*б*)



а



б

Рис. 6. Очаги поражения у пациента с АтД (6 лет) до (*а*) и после (*б*) лечения



а



б

Рис. 7. Распространенные высыпания у больной АтД (12 лет) до лечения (*а*), регрессировавшие после терапии (*б*)

5. Включение антибактериальных средств, содержащих мупирицин (мазь Супироцин, мазь Супироцин Б), в комплексную наружную терапию тяжелого

АтД у детей при наличии обсемененности MRSA является эффективным средством в достижении и продлении ремиссии. ■■

Литература

1. Мокроносова М. А. Влияние *Staphylococcus aureus* на течение атопического дерматита. Аллергология, 2003; 1: 46—50.
2. Giampaolo R. Frequency and Clinical Role of *Staphylococcus aureus* Overinfection in Atopic Dermatitis in Children. *Pediatric Dermatology* 2003; 20; 5: 389—392.
3. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. Тверь: Руководство для врачей; 2003: 35—39.
4. Shuichi H. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *International Journal of Dermatology* 1999; 38: 265—269.
5. Lomholt H. *Staphylococcus aureus* Clonal Dynamics and Virulence Factors in Children with Atopic Dermatitis. *J. Invest. Dermatol* 2005; 125: 977—982.
6. Leung A.D. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental *Staphylococcus aureus*. *Clinical and Experimental Allergy* 2006; 38: 789—793.
7. Morishita Y. Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis — the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins. *Clinical and Experimental Allergy* 1999; 29: 1110—1117.
8. Guzik T. J. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clinical and Experimental Allergy* 2005; 35: 448—455.
9. Смолкин Ю.С. Атопический дерматит и иммунный ответ на суперантигены *Staphylococcus aureus*. http://www.adair.ru/journal/first_number_journal/atopic_dermatitis_and_the_immune_response_to_staphylococcus_aureus_superantigen/?pagenum=
10. Страчунский Л.С., Белькова Ю.А., Дехнич А.В. Внебольничные MRSA-новая проблема антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2005; 7 (1): 32—42.
11. Suh L. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in Children with Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology* 2008; 25 (5): 528—534.
12. Фассахов П.С. Антибиотикорезистентность *Staphylococcus aureus*, колонизирующего кожу и кишечник у больных атопическим дерматитом. *Практическая медицина*, 2009; 3: 32—35.
13. Hon K.L. Atopic dermatitis complicated by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J. Natl .Med. Assoc* 2008; 100 (7): 797—800.
14. Карпов И.А. Внебольничные инфекции, обусловленные метициллинрезистентным стафилококком (MRSA): подходы к антибактериальной терапии. *Медицинские новости*, 2006; 10: 28—32.
15. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М., 2002: 115—116.
16. Кубанова А.А. (ред.) Атопический дерматит. (Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов). М: ДЭКС-Пресс 2010; 39.
17. Leyden J. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br. J. Dermatol* 1977; 96: 179—187.
18. Hauk P. J. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J. Allergy Clin .Immunol* 2000; 105: 782—787.