

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

© Анастасия Павловна Листопадова, Анастасия Алексеевна Кастрикина, Арина Алексеевна Корнева, Анна Никитична Завьялова, Юлия Евгеньевна Замятин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Анастасия Павловна Листопадова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5220-3414

Для цитирования: Листопадова А.П., Кастрикина А.А., Корнева А.А., Завьялова А.Н., Замятин Ю.Е. Особенности микробиома у детей с атопическим дерматитом в разные возрастные периоды // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.59.10.006>

Поступила: 18.10.2022

Одобрена: 15.12.2022

Принята к печати: 17.01.2023

РЕЗЮМЕ. Атопический дерматит (АтД) — неконтагиозное воспалительное заболевание с рецидивирующим течением, сопровождающееся выраженным кожным зудом, сухостью, эритемой с типичными возрастными особенностями локализации и морфологией высыпаний. Данная нозология представляет весомую проблему в педиатрии, являясь также одной из самых ранних проявлений аллергической патологии в детском возрасте. Патогенез заболевания продолжает активно изучаться. **Цель исследования** — выявление взаимосвязи между показателями микробиома кишечника, зева и носа, уровнем маркеров воспаления и тяжестью заболевания у детей различных возрастных групп. **Материалы и методы.** Проанализировано 80 историй болезни пациентов с АтД, наблюдавшихся в кожно-венерологическом отделении многопрофильной клиники СПбГПМУ с 2019 по 2021 г. Возрастные группы выделялись согласно критериям ВОЗ. Тяжесть АтД оценивалась по шкале SCORAD. Исследование микробиома осуществлялось культуральным методом; проведено определение уровня АСТ и антистрептолизина-О, IgE, IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. **Результаты.** Не было выявлено связи между степенью тяжести атопического дерматита и особенностями микробиома. Повышение АСЛ-О в группе первого детства соотносится с наличием значительного количества *Streptococcus viridans* в мазках из зева. Повышение АСТ предположительно связано с количеством общего IgE в крови и наличием IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический дерматит; кишечная микробиота; шкала SCODAD; маркеры воспаления; дети.

MICROBIOME FEATURES IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS IN DIFFERENT AGE PERIODS

© Anastasia P. Listopadova, Anastasia M. Kastrikina, Arina A. Korneva, Anna N. Zavyalova, Yulia E. Zamyatina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Anastasia P. Listopadova — PhD, Assistant at the Department of Propedeutics of Childhood Diseases. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-5220-3414

For citation: Listopadova AP, Kastrikina AM, Korneva AA, Zavyalova AN, Zamyatina YuE. Microbiome features in children with atopic dermatitis in different age periods. Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):47-53. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.59.10.006>

Received: 18.10.2022

Revised: 15.12.2022

Accepted: 17.01.2023

ABSTRACT. Atopic dermatitis (AD) is a non-contagious inflammatory disease with a relapsing course, accompanied by severe skin itching, dryness, erythema with typical age-related localization and morphology of rashes. This nosology is a significant problem in pediatrics, being also one of the earliest manifestations of allergic pathology in childhood. The pathogenesis of the disease continues to be actively studied. *The purpose of the study* is to identify the relationship between the indicators of the microbiome of the intestines, pharynx and nose, the level of inflammation markers and the severity of the disease in children of different age groups. *Materials and methods.* We analyzed 80 case histories of patients with AD observed in the dermatovenerology department of the multidisciplinary clinic of St. Petersburg State Medical University since 2019 to 2021. Age groups were allocated according to the WHO criteria. The severity of AD was assessed using the SCORAD scale. The microbiome was studied by the culture method; determined such laboratory parameters as the level of AST and antistreptolysin-O, IgE, IgG to cytomegalovirus, Epstein–Barr virus and *Mycoplasma pneumoniae* in the blood. Statistical processing of the results was carried out using the IBM SPSS Statistics 26 program. *Results.* No relationship was found between the severity of atopic dermatitis and the characteristics of the microbiome. The increase in ASL-O in the first childhood group is correlated with the presence of a significant amount of *Streptococcus viridans* in throat swabs. The increase in AST is presumably associated with the amount of total IgE in the blood and the presence of IgG to cytomegalovirus, Epstein–Barr virus and *Mycoplasma pneumoniae*.

KEY WORDS: atopic dermatitis; intestinal microbiota; SCODAD scale; inflammation markers; children.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [4, 20]. Термин «атопия» предложил в 1931 г. американский исследователь А.Ф. Кока (A.F. Coca). Под атопией понимают наследственную предрасположенность к аллергическим реакциям в ответ на сенсибилизацию разными антигенами. Клинические признаки атопии многообразны и могут проявляться различными вариантами, в том числе в виде АтД. Однако сам термин «атопический дерматит» был предложен Л. Хилл (L. Hill) и М. Шульцбергером (M. Sulzberger) в 1935 г. [10].

АтД может возникнуть в любом возрасте, в типичных случаях клиническая картина манифестирует в раннем детстве. В 50% случаев первые проявления АтД обнаруживаются на первом году жизни, реже — в более старшем возрасте. Заболеваемость АтД за последние десятилетия выросла более чем в 2 раза и достигла примерно 20% среди детского населения мира [1, 14, 20, 23]. АтД чаще встречается в высококоразвитых странах, в городах (реже в сельской местности) и при более высоком социально-экономическом статусе, что предполагает недостаточную экспозицию к инфекционным агентам. Дети, посещающие детские дошкольные учреждения, имеющие много контактов со своими сверстниками, реже болеют АтД, чем их сверстники с низким

индексом инфекционной заболеваемости. Это объясняется тем, что инфекция способствует преклонению созревания Т-клеток на путь более дифференцированных Th с уменьшением доли низкодифференцированных Th2 [10, 12, 19].

Последние молекулярные исследования способствовали открытию новых звеньев патогенеза АтД, включающих такие ведущие механизмы, как генетическая предрасположенность, нарушения микробиоты кишечника, кожи, каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление [3, 7, 16, 24, 27]. Известно, что микробиота кишечника играет значимую роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в отношении атопии [5, 11, 13, 17, 21, 22, 25].

Диагностика АтД основывается преимущественно на клинических данных. Объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз, на данный момент не существует. Обследование пациентов с АтД включает тщательный сбор аллергоанамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса, а также аллергологическое обследование. Тяжесть АтД у детей определяют с учетом клинических проявлений, а также по шкалам SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, шкала атопического дерматита), EASY (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести поражения при экземе), SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score, шкала оценки тяжести атопического дерматита по шести площадям и шести признакам) [2]. Однако до настоящего времени остается неизвестной взаи-

мосьвязь между степенью тяжести заболевания, кишечной микробиотой и маркерами воспаления у детей с АтД в различных возрастных группах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление взаимосвязи между показателями микробиома кишечника, зева и носа с уровнем маркеров воспаления и тяжестью заболевания у детей различных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проанализировано 80 историй болезни пациентов с АтД, наблюдавшихся в кожно-венерологическом отделении многопрофильной клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с 2019 по 2021 г. Критериями для выбора больных являлись: установленный диагноз «атопический дерматит»; возраст детей от 3 до 13 лет; проведенные анализы кала на дисбактериоз, мазки из носа и зева; биохимический, аллергологический и вирусологический анализы крови. Пациенты были разделены на две возрастные группы: «первое детство» (ПД — от 3 до 7 лет), N=43 чел. (16 мальчиков/27 девочек) и «второе детство» (ВД — от 8 до 13 лет), N=37 чел. (22 мальчика/15 девочек). Степень тяжести АтД оценивали по шкале SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis, шкала атопического дерматита). При значении индекса SCORAD до 25 баллов течение АтД определяли как легкое, от 25 до 50 баллов — как средней тяжести, выше 50 баллов — как тяжелое [2].

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Количественные данные были проверены на нормальность распределения критерием Шапиро–Уилка, описаны в виде медианы и квартилей, критерий Манна–Уитни использовали для оценки различий между выборками. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных величин, нормальность определялась критерием Х-квадрат, а V-Крамера использовался для оценки силы связи между показателями. При уровне $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У большинства детей тяжелое течение АтД в равной степени выявлено как в группе ПД (50–55 баллов у 3 человек; 55–62,5 балла у 18 человек; 62,5–70 баллов у 1 человека), так и у детей ВД (50–57,5 балла — 8 человек; 57,5–65 баллов — 11 человек).

По показателям количественного анализа кала на микробиоту: *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью в повышенных количествах выявлялась у 8,7% среди детей ПД и 5,8% среди детей ВД ($p=1$); *Staphylococcus aureus* (34,8% ПД, 17,6% ВД; $p=0,297$); *Klebsiella pneumoniae* (21,8% ПД, 5,8% ВД; $p=0,215$). Различия статистически незначимы (рис. 1).

По показателям количественного анализа кала на микробиоту: *Escherichia Coli* с нормальной ферментативной активностью в повышенных количествах выявлялась у 8,7% среди детей ПД и 5,8% среди детей ВД ($p=1$); *Staphylococcus aureus* (34,8% ПД, 17,6% ВД; $p=0,297$); *Klebsiella pneumoniae* (21,8% ПД, 5,8% ВД; $p=0,215$). Различия статистически незначимы (рис. 1).

Не было выявлено также значимых различий при оценке качественных показателей. По показателям качественного метода в значительном и обильном количествах были обнаружены: *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью у 50% детей ПД, у 45% среди ВД ($p=0,763$); *Staphylococcus aureus* (0% ПД, 15% ВД; $p=0,230$); *Klebsiella pneumoniae* (5% ПД, 0% ВД; $p=0,500$) (рис. 2).

В мазках из зева преобладали: *Streptococcus viridans* (среди детей ПД в значительном количестве в 90,7% случаев; среди детей ВД в 94,6% случаев; $p=0,680$), *Neisseria* непатогенная (умеренное количество у 79% детей ПД, 86,5% среди ВД; $p=0,556$) (рис. 3). Значимых различий также не было.

В мазках из носа значительное и обильное содержание *Staphylococcus aureus* было одинаково и составило 26,5% в ПД, 35,1% во ВД ($p=0,463$) (рис. 4).

Количество IgE общего в крови (медианное значение в группе ПД 289 (78,5–1482) МЕ/мл, ВД 252 (26,0–1228) МЕ/мл) не отражало выра-

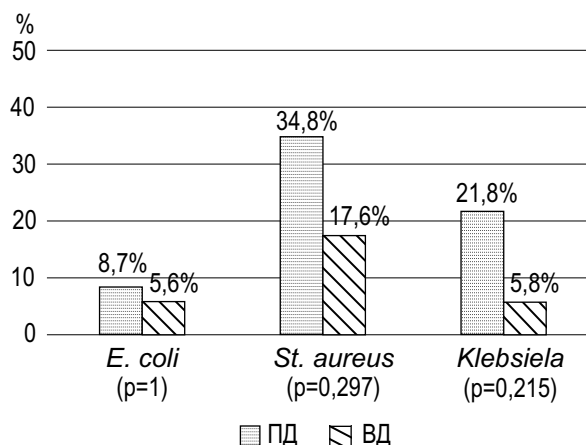


Рис. 1. Количественный метод оценки анализа кала на дисбактериоз в возрастных группах

женность симптомов у пациентов по SCORAD ($p=0,081$).

Обнаруженное наличие антител к цитомегаловирусу (27,9% ПД, 21,6% ВД; $p=0,608$), вирусу Эпштейна–Барр (23,3% ПД, 29,7% ВД; $p=0,612$), *Mycoplasma pneumoniae* (16,3% ПД, 18,9% ВД;

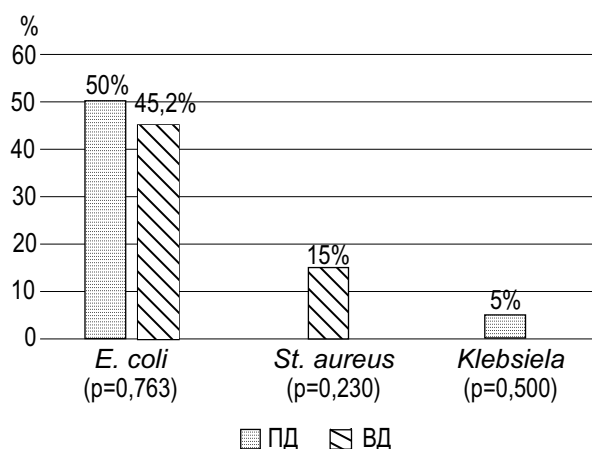


Рис. 2. Качественный метод исследования кала на дисбактериоз

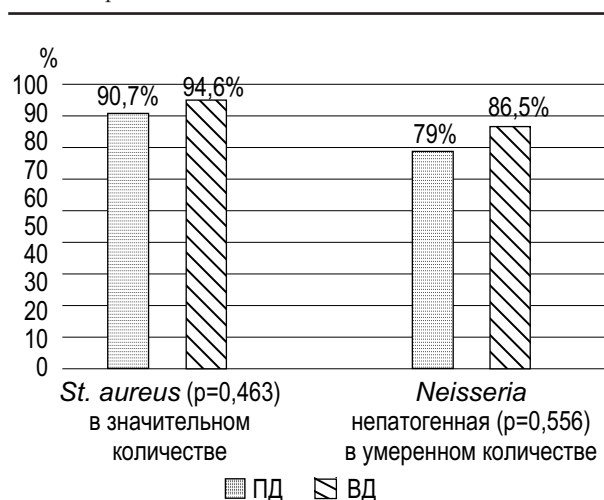


Рис. 3. Бактерии в мазках из зева у детей с atopическим дерматитом

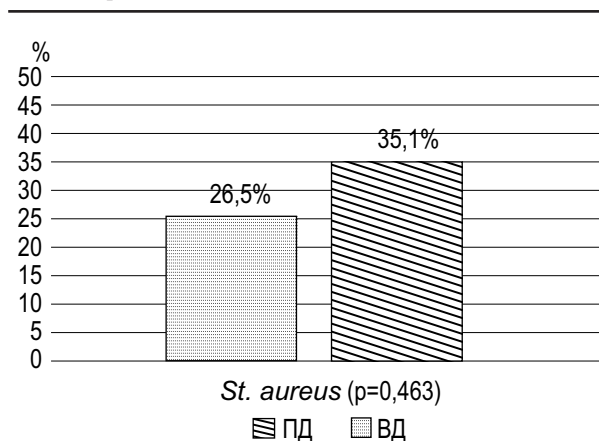


Рис. 4. Мазок из носа у детей с atopическим дерматитом

$p=0,776$) не доказало связь со степенью тяжести заболевания и возрастом детей (рис. 6).

Была выявлена связь средней силы, заключающаяся в повышении показателя аспартатаминотрансферазы (АСТ) в основном у детей из группы ПД (20 человек), в группе ВД повышение отмечалось лишь у 5 человек, у остальных пациентов показатель был в норме (V-Крамера = 0,355; $p=0,001$).

Выявлена также сильная связь, заключающаяся в повышении уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О) чаще у детей ПД (13 человек), а понижение — в группе ВД (27 человек), (V-Крамера = 0,683; $p=0,001$) (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Иммунные механизмы, вовлеченные в патогенез atopического дерматита, сложны, и

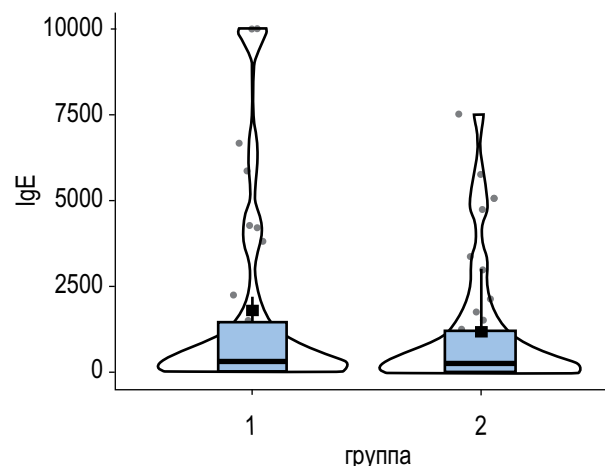


Рис. 5. Уровень Ig E общего в крови у детей с atopическим дерматитом

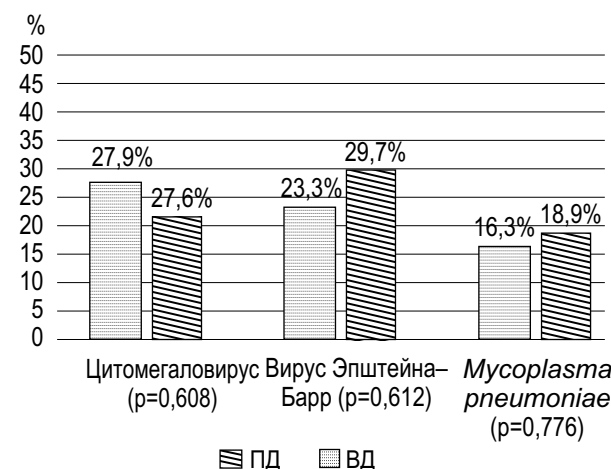


Рис. 6. Наличие IgG в крови у детей с atopическим дерматитом

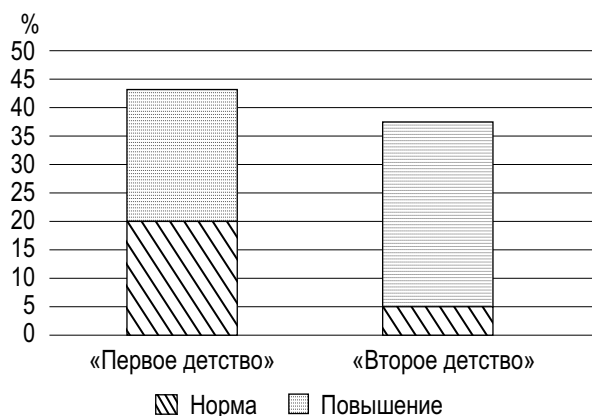


Рис. 7. Уровень аспартатаминотрансферазы в крови у детей с atopическим дерматитом

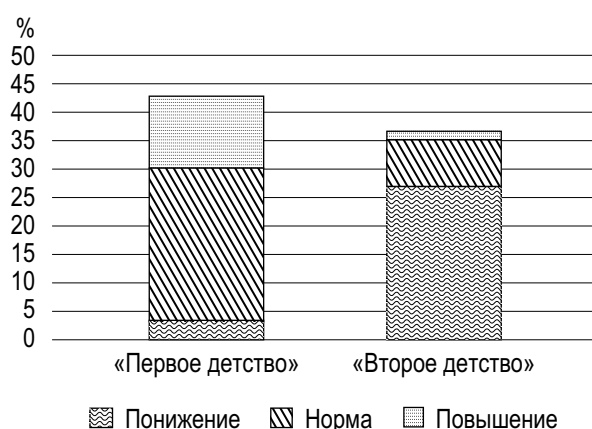


Рис. 8. Уровень антистрептолизина-О в крови у детей с atopическим дерматитом

мало изучена роль кишечной микробиоты в этиопатогенезе АтД. По результатам нашего исследования не было выявлено связи между степенью тяжести АтД и нарушением микробиоты кишечника, зева и носа, определяемыми культуральными методами у детей разных возрастных групп. Выявлено повышение уровня IgE у детей обеих групп, однако его количество не отражало выраженность симптомов у пациентов по шкале SCORAD. Данные согласуются с результатами систематического обзора литературы, который включал 44 исследования и продемонстрировал противоречивые результаты в отношении разнообразия кишечной микробиоты и специфической бактериальной колонизации разных биотопов. Роль кишечного микробиома в возникновении и тяжести ранее существовавшего atopического дерматита остается спорной [6, 8, 9, 15, 18, 26]. Повышение АСЛ-О в группе ПД является маркером стрептококковой инфекции в организме, что, скорее всего, соотносится с наличием значительного количества *Streptococcus*

viridans в мазках зева. Повышение АСТ предположительно связано с количеством общего IgE в крови и наличием IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не было выявлено связи между степенью тяжести atopического дерматита и особенностями микробиома в различных возрастных группах. Повышение уровня АСЛ-О в группе первого детства соотносится с наличием значительного количества *Streptococcus viridans* в мазках из зева, что требует обязательной санации. Повышение АСТ предположительно связано с наличием IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна–Барр и *Mycoplasma pneumoniae* у больных с АтД. Требуется более углубленное изучение роли вирусно-бактериального поражения слизистых оболочек в генезе atopического дерматита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И. и др. Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1.
2. Алексеева А.А., Баранов А.А., Вишнёва Е.А. и др. Atopический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–94.
3. Анохина Л.С., Георгадзе Н.Г., Михайлова И.А. и др. Современные аспекты патогенеза и терапии atopического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2019; 18(3): 259–63.
4. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Наринская Н.М., Тихомиров А.А. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 12: 31–4.
5. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 5 (117): 13–50.
6. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Второе издание, переработанное и дополненное. М.; 2020.
7. Богданова Н.М., Пеньков Д.Г., Кравцова К.А., Волкова И.С. Состояние микроэкологии кишечника и активность местного иммунного ответа в возрастном аспекте. Детская медицина Северо-Запада. 2021; 9(3): 40–53.
8. Вольнец Г.В., Хавкин А.И. Современное представление о способах коррекции кишечной микробиоты при дисбиозе. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(3): 41–51.
9. Гладков С.Ф. Реализация atopии в условиях экологического неблагополучия и подходы к ее профилактике. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово; 2017.
10. Горланов И.А. Детская дерматовенерология. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

11. Горелов А.В., Захарова И.Н., Хавкин А.И. и др. Резолюция совета экспертов. Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 213–21.
12. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. и др. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
13. Замятина Ю.Е., Листопадова А.П., Блинов А.Е. и др. Проницаемость кишечной стенки у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом и атопическим дерматитом зависит от наличия пищевой аллергии. Forcipe. 2022; 5(S2): 209–10.
14. Замятина Ю.Е., Новикова В.П., Мельникова И.Ю. Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта. Медицина: теория и практика. 2020; 5(1): 40–9.
15. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н. и др. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11(2): 51–7.
16. Игава К. Будущие тенденции в лечении атопического дерматита. Иммунол Мед. 2019; 42(1): 10–5. DOI: 10.1080/25785826.2019.1628467.
17. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(5): 116–25.
18. Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Крылова Ю.С., Новикова В.П. Морфологические и морфометрические изменения двенадцатиперстной кишки при атопическом дерматите. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Новикова В.П., Косенкова Т.В. Сборник статей. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. СПб., 2016: 153–66.
19. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. и др. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022.
20. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Атопический дерматит. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Союза педиатров России. 2020.
21. Лямина Е.А., Ульянов К.М., Гайдук И.М. Атопическая и аллергическая энтеропатия у детей. FORCIPE. 2022; 5(S3): 661.
22. Манкуте Г.Р., Смирнова Г.И. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. Российский педиатрический журнал. 2015; 6: 46–58.
23. Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Горюнова М.М. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом. В сборнике: Аллергические и иммунопатологические заболевания — проблема XXI века. Материалы III Российской научно-практической конференции. 2011: 79–91.
24. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(1): 31–8.
25. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. и др. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О. и др. Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. М.; 2020: 324–37.
26. Elisabeth B.M. Petersen, Lone Skov, Jacob P. Thyssen, Peter Jensen. Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2019; 99(1): 5–11. DOI: 10.2340/00015555-3008.
27. Dávila I., Sastre J. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. J Investig Allergol Clin Immunol. 2018; 28(3): 139–50. DOI: 10.18176/jiaci.0254.

REFERENCE

1. Avanesyan R.I., Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I. i dr. Peditriya [Pediatrics]. Natsional'noye rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ. 2009; 1. (in Russian).
2. Alekseyeva A.A., Baranov A.A., Vishnova Ye.A. i dr. Atoicheskiy dermatit u detey: sovremennyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i terapii [Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2016; 15 (3): 279–94. (in Russian).
3. Anokhina L.S., Georgadze N.G., Mikhaylova I.A. i dr. Sovremennyye aspekty patogeneza i terapii atopicheskogo dermatita [Modern aspects of pathogenesis and therapy of atopic dermatitis]. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2019; 18(3): 259–63. (in Russian).
4. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Narinskaya N.M., Tikhomirov A.A. RMZH. Meditsinskoye obozreniye. 2019; 12: 31–4. (in Russian).
5. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P. i dr. Disbioz (disbakterioz) kishechnika: sovremennoye sostoyaniye problemy, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korrektsiya [Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, complex diagnostics and therapeutic correction]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 5 (117): 13–50. (in Russian).
6. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya [Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction]. Vtoroye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye. Moskva; 2020. (in Russian).
7. Bogdanova N.M., Pen'kov D.G., Kravtsova K.A., Volkova I.S. Sostoyaniye mikroekologii kishechnika i aktivnost' mestnogo immunnogo otveta v vozrastnom aspekte [The state of intestinal microecology and the activity of the local immune response in the age aspect]. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2021; 9(3): 40–53. (in Russian).

8. Volynets G.V., Khavkin A.I. Sovremennoye predstavleniye o sposobakh korrektsii kishechnoy mikrobioty pri disbioze [Modern understanding of the ways to correct the intestinal microbiota in dysbiosis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13(3): 41–51. (in Russian).
9. Gladkov S.F. Realizatsiya atopii v usloviyakh ekologicheskogo neblagopoluchiya i podkhody k yeye profilaktike [Realization of atopy in conditions of ecological trouble and approaches to its prevention]. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Kemerovo; 2017. (in Russian).
10. Gorlanov I.A. Detskaya dermatovenerologiya [Pediatric dermatovenerology]. *Uchebnik*. Moskva: GEOTAR-Media Publ; 2017. (in Russian).
11. Gorelov A.V., Zakharova I.N., Khavkin A.I. i dr. Rezolyutsiya soвета ekspertov. Disbioz. Blizhayshiye i otdalennyye posledstviya narusheniya mikrobioma i varianty ikh korrektsii s pomoshch'yu probiotikov [Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disturbance and options for their correction with the help of probiotics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17(1): 213–21. (in Russian).
12. Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N. i dr. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detey [Immunity and atopy. Features in children]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 233–40. (in Russian).
13. Zamyatina Yu.Ye., Listopadova A.P., Blinov A.Ye. i dr. Pronitsayemost' kishechnoy stenki u detey s NR-assotsirovannym khronicheskim gastritom i atopicheskim dermatitom zavisit ot nalichiya pishchevoy allergii [The permeability of the intestinal wall in children with HP-associated chronic gastritis and atopic dermatitis depends on the presence of food allergies]. *Forcipe*. 2022; 5(S2): 209–10. (in Russian).
14. Zamyatina Yu.Ye., Novikova V.P., Mel'nikova I.Yu. Atopicheskiy dermatit i zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta [Atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract]. *Medsina: teoriya i praktika*. 2020; 5(1): 40–9. (in Russian).
15. Zaslavskiy D.V., Novikova V.P., Chuprov I.N. i dr. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detey [Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; 11(2): 51–7. (in Russian).
16. Igava K. Budushchiye tendentsii v lechenii atopicheskogo dermatita [Future trends in the treatment of atopic dermatitis]. *Immunol Med*. 2019; 42(1): 10–5. DOI: 10.1080/25785826.2019.1628467. (in Russian).
17. Karpeyeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti diyeticheskoy korrektsii [Microbiota and human diseases: possibilities of dietary correction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65(5): 116–25. (in Russian).
18. Kalinina Ye.Yu., Anichkov N.M., Krylova Yu.S., Novikova V.P. Morfologicheskiye i morfometricheskiye izmeneniya dvenadtsatiperstnoy kishki pri atopicheskom dermatite [Morphological and morphometric changes in the duodenum in atopic dermatitis]. V *sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnos-* tiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Novikova V.P., Kosenkova T.V. *Sbornik statey. Pod redaksiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V.* Sankt-Peterburg, 2016: 153–66. (in Russian).
19. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. i dr. Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskiye varianty, podkhody k lecheniyu, diyetoterapiya [Problems of food allergy in children: mechanisms of development, features of the course, clinical variants, approaches to treatment, diet therapy]. Moskva; 2022. (in Russian).
20. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M. i dr. Atopicheskiy dermatit [Atopic dermatitis]. *Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva dermatovenerologov i kosmetologov, Rossiyskoy assotsiatsii allergologov i klinicheskikh immunologov i Soyuzha pediatrov Rossii*. 2020. (in Russian).
21. Lyamina Ye.A., Ul'yanov K.M., Gayduk I.M. Atopicheskaya i allergicheskaya enteropatiya u detey [Atopic and allergic enteropathy in children]. *FORCIPE*. 2022; 5(S3): 661. (in Russian).
22. Mankute G.R., Smirnova G.I. Mikrobiota kishechnika i atopicheskiy dermatit u detey [Gut microbiota and atopic dermatitis in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 6: 46–58. (in Russian).
23. Mel'nikova I.Yu., Novikova V.P., Goryunova M.M. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u detey s atopicheskim dermatitom [Clinical and morphological features of chronic gastroduodenitis in children with atopic dermatitis]. V *sbornike: Allergicheskiye i immunopatologicheskiye zabolevaniya — problema XXI veka. Materialy III Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2011: 79–91. (in Russian).
24. Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biologicheskaya rol' zonulina i effektivnost' yego ispol'zovaniya v kachestve biomarkera sindroma povyshennoy kishechnoy pronitsayemosti [The biological role of zonulin and the effectiveness of its use as a biomarker of the syndrome of increased intestinal permeability]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66(1): 31–8. (in Russian).
25. Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A. i dr. Mikrobiota kishechnika kak epigeneticheskii faktor formirovaniya pishchevoy allergii [Gut microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergies]. V *knige: Kishechnaya mikrobiota u detey: norma, narusheniya, korrektsiya*. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O. i dr. *Pod redaksiyey S.V. Bel'mera i A.I. Khavkina*. Moskva; 2020: 324–37. (in Russian).
26. Elisabeth B.M. Petersen, Lone Skov, Jacob P. Thyssen, Peter Jensen. Role of the Gut Microbiota in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99(1): 5–11. DOI: 10.2340/00015555-3008.
27. Dávila I., Sastre J. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(3): 139–50. DOI: 10.18176/jiaci.0254.