

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лукьянчикова Людмила Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ
НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Лысенко Ольга Васильевна

Челябинск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И ТЕЧЕНИИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	11
1.1 Эпидемиология экземы.	11
1.2 Классификация экземы.	12
1.3 Патогенез экземы.	13
1.3.1 Видовой состав микроорганизмов больных экземой.	14
1.3.2 Иммунология экзематозного процесса.	16
1.4 Клинические особенности экзематозного процесса.	21
1.5 Диагностика экземы.	24
1.6 Терапия экземы.	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	33
2.1 Дизайн исследования.	33
2.2 Методы обследования.	37
2.2.1 Клинические методы обследования.	37
2.2.2 Инструментальные методы обследования.	39
2.2.3 Методы лабораторных исследований.	39
2.2.4 Иммунологические методы.	44
2.3 Методы терапии, использованные при лечении микробной экземы.	46
2.4 Методы статистической обработки.	47
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ.	49
3.1 Гендерная и социальная характеристика больных, анализ триггерных факторов микробной экземы.	49
3.2 Клиническое течение микробной экземы.	55
3.3 Оценка степени тяжести и качества жизни у лиц с микробной и истинной экземой, осложненной пиодермией.	60
3.4 Характеристика дерматоскопической картины микробной экземы.	62

ГЛАВА 4 ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ.	66
4.1 Микробное сообщество кожи у больных микробной экземой.	66
4.2 Иммунные аспекты патогенеза микробной экземы.	73
4.2.1 Исследование популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов у больных микробной экземой.	75
4.2.2 Исследование гуморального иммунитета у больных микробной экземой.	80
4.2.3 Цитокиновый профиль больных микробной экземой.	81
4.3 Корреляционный анализ.	84
4.4 Значение иммунологических параметров в диагностике микробной экземы.	87
4.5 Дифференциально-диагностические иммунологические критерии микробной экземы на основе ROC анализа.	91
ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ.	93
5.1 Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечение пациентов с микробной экземой иммуномодулирующим препаратом.	93
5.1.1 Лечение больных микробной экземой.	93
5.1.2 Оценка клинической эффективности комплексной терапии у больных микробной экземой.	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	107
ВЫВОДЫ.	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	125
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Экзема – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи и сильным зудом [115].

Актуальность проблемы экземы определяется хроническим течением трудно поддающегося терапии дерматоза с частыми рецидивами, ростом заболеваемости экземой лиц молодого возраста, увеличением удельного веса тяжелых и резистентных к традиционной терапии форм, нередко приводящих к инвалидизации и нарушающих социальную и общественную адаптацию больных [10; 32; 115; 182].

Степень разработанности темы диссертации

Особую нишу среди всех форм экземы занимает экзема микробная [115; 118; 124; 126]. Согласно международной классификации 10 пересмотра (1999 г.), микробная экзема рассматривается как отдельная нозологическая форма (L30.3), отличаясь от других форм экземы, в том числе истинной, как комплексом этиологических и патогенетических факторов, так и особенностями клинической картины [115]. В то же время встречаются случаи, когда микробную экзему и инфицированную истинную экзему достаточно сложно дифференцировать, а ошибки на первом этапе диагностики приводят к развитию тяжелых, резистентных к лечению форм заболевания, снижающих психологическую адаптацию больных [8; 13; 27; 44; 52; 132]. Все это диктует необходимость разработки эффективного метода, позволяющего провести дифференциальный диагноз внутри различных групп экземы даже в сложных для диагностики случаях.

Нарушение микробиоценоза кожных покровов у больных микробной

экземой и наличие стойких дисбиотических сдвигов, рассматривается, как один из ключевых моментов патогенеза данной формы заболевания [5; 35; 41; 61; 66]. Однако, появившиеся при инфицировании истинной экземы микробные ассоциации, так же могут участвовать в течение патологического процесса. Сравнительный анализ микробиоценоза кожи при микробной экземе и инфицированной истинной экземе, и роли видового состава микроорганизмов в развитии заболевания в доступной литературе отсутствует.

Одним из значимых направлений, позволивших сформулировать концепции патогенеза и определить спектр применяемых терапевтических мероприятий, является изучение девиаций иммунной системы как фактора развития экзематозного процесса. Доказана существенная роль иммуногенетических особенностей (ассоциации с антигенами HLA – В 22 и HLA – С1), иммунного воспаления в коже на фоне подавления клеточного и гуморального иммунитета и угнетения неспецифической резистентности [5; 105; 115]. При этом, по мнению многих авторов, четкий порядок их взаимодействия и участия в патогенезе микробной экземы изучен недостаточно [18; 33; 65; 99].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных экземой (2013 г), для лечения микробной экземы при системной терапии используют антигистаминные, глюкокортикостероидные, антибактериальные препараты, транквилизаторы, детоксикационную терапию. Применение в комплексном лечении экземы иммуномодулирующих препаратов не предусмотрено. Однако выявление девиаций иммунной системы у больных любым заболеванием требует назначения иммуномодулирующей терапии, так как без коррекции иммунных нарушений невозможно рассчитывать на полный терапевтический эффект. Использование необходимых иммунокорректоров у больных микробной экземой с доказанным нарушением иммунитета может способствовать снижению длительности течения экзематозного процесса и впоследствии предотвращать развитие инвалидизации.

Дальнейшее изучение вопросов дифференциальной диагностики, видового состава микроорганизмов, особенностей иммунного ответа у больных микробной

экземой в сложных диагностических случаях и включение в комплекс терапевтических мероприятий необходимых иммуностропных препаратов позволит повысить эффективность терапии и снизить риск побочных эффектов

Цель исследования

Разработать новое направление в тактике ведения и лечения диагностически сложных случаев микробной экземы на основании оптимизации клинико-диагностических подходов с учетом причин развития и иммунологических особенностей заболевания.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать анамнестические особенности развития и течения микробной экземы, описать клиническую и дерматоскопическую картину в диагностически сложных случаях.

2. Провести изучение особенностей видового состава микроорганизмов на здоровом и пораженном участках кожи, а также состояния системного иммунитета у диагностически сложных больных микробной экземой в сравнении с инфицированной истинной экземой.

3. На основе выявленных у больных микробной экземой изменений, разработать диагностические и дифференциально-диагностические критерии сложных диагностических случаев.

4. Обосновать включение в комплексную терапию больных микробной экземой с доказанной патологией иммунной системы иммуностропного препарата и оценить его клинико-иммунологическую эффективность.

Научная новизна

Впервые описаны дерматоскопические диагностические критерии сложных диагностических случаев микробной экземы

Достоверно доказано, что уровень микробной обсемененности и выявленные изменения в микробиоценозе кожи (как в очаге поражения, так и на

здоровых участках) при микробной экземе, отличимые от инфицированной истинной экземы, определяют развитие и особенности течения патологического процесса.

Доказано, что девиации иммунной системы и факторов естественной защиты организма у больных микробной и инфицированной истинной экземой значительно отличаются, что может послужить основанием для проведения дифференциального диагноза данных разновидностей экземы в затруднительных случаях.

Впервые на основании изменений показателей иммунитета с применением факторного и ROC анализа разработаны диагностические и дифференциально-диагностические критерии микробной экземы.

Впервые с позиции клинических и лабораторных характеристик, с учетом выявленных девиаций иммунного ответа, для больных микробной экземой обоснован и разработан новый метод терапии с включением отечественного иммуностропного препарата, позволяющего повысить клиническую результативность лечения и способствующего коррекции иммунологических параметров.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены анамнестические и триггерные факторы развития диагностически сложных случаев микробной экземы, способствующие развитию экзематозного процесса, оценка и корректировка которых рациональна для предотвращения развития повторных обострений процесса.

Для сложных диагностических случаев микробной экземы обоснована необходимость расширения объема клинико-лабораторного обследования с использованием методов бактериологии, дерматоскопии и оценки иммунных показателей, что обеспечит дифференцированный подход к терапии.

Разработан новый эффективный и безопасный метод лечения больных микробной экземой, способствующий сокращению госпитального этапа терапии, нормализации показателей иммунного статуса и восстанавливающий

качество жизни пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Основой методологии диссертационной работы стали данные проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, патогенезу, особенностям диагностики, лечения микробной экземы. Методами настоящего исследования были следующие: клинические (сбор анамнеза, клиничко-анамнестическое исследование, дерматоскопия) и лабораторные (гемограмма, микроскопические, бактериологические и иммунологические) методы исследования

Положения, выносимые на защиту

1. При длительном течении микробного экзематозного процесса возникают сложные для диагностики случаи, характеризующиеся определенным спектром триггеров, различной четкостью границ, особенностями дерматоскопической картины, разнообразием отдаленных высыпаний.

2. Пациенты с микробной экземой в сложных для диагностики случаях демонстрируют отличный от инфицированной истинной экземы видовой состав микроорганизмов, а также выраженное превалирование обсемененности стафилококками в очаге поражения и на неизменной коже.

3. Девиации иммунной системы при микробной экземе в отличие от инфицированной истинной экземы характеризуются достоверно высоким уровнем CD4, CD45RA лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, низкими показателями CD16, CD95, CD25 лимфоцитов, сниженным уровнем IgA, IgM и повышенным содержанием IgG, а так же имеет место достоверное увеличение концентрации ИЛ-2, что позволяет в сложных для диагностики случаях разработать диагностические и дифференциально-диагностические критерии.

4. Включение в комплексную терапию больных микробной экземой с доказанной патологией иммунной системы иммуотропного препарата оптимизирует клиничко-лабораторную результативность лечения.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов и формированием групп сравнения, использованием апробированных лабораторных методов, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных. О достоверности полученных результатов свидетельствует их непротиворечивость ранее проведенным исследованиям и наблюдениям, опубликованным в научной литературе.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: на 9-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых (Челябинск, 2011); юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 75-летию дерматовенерологической службы Челябинской области (Челябинск, 2012); заседании Челябинского филиала Российского общества дерматологов и косметологов (Челябинск, 2015); Междисциплинарной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Челябинск, 2015); 14-й Международной научно-практической конференции «Современная биология: актуальные вопросы (Санкт-Петербург, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск, 2016).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01.2.006 12929.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в настоящем исследовании, внедрены в работу поликлиник и стационаров ГБУЗ ОКВД № 3 г. Челябинска, ГБУ КОКВД г. Курган, а так же в учебный процесс кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 239 источниками, из которых 56 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 26 таблиц и 16 рисунков.

Личный вклад автора

Автором лично проведен научно-информационный поиск, заполнены стандартизированные анкеты на основании сбора анамнеза заболевания и жизни, проведен клинический и инструментальный осмотр пациентов, включая дерматоскопию, выставлен диагноз микробная экзема с уточнением клинической формы и стадии заболевания. Статистический анализ и оценка результатов, написание глав диссертации выполнены лично автором, публикации по материалам диссертации подготовлены как лично, так и в соавторстве.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ И ТЕЧЕНИИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Экзема – одна из актуальных медико-социальных проблем современной дерматологии, особенно значимая для индустриально развитых регионов страны в виду значительного удельного её веса в структуре заболеваний человека и приоритетной позиции среди хронических дерматозов [9; 10; 11].

Термин «Экзема» появился еще во II веке до н. э. для обозначения различных остро возникающих дерматозов, и только в первой половине XVIII века она была выделена в отдельную нозологическую форму. Патогномоничными признаками являются серозные (экзематозные) коловды, полиморфизм сыпи, зуд и длительное рецидивирующее течение [9; 59; 66; 81;82].

1.1 Эпидемиология экземы

Мировая статистика указывает, что распространенность экземы составляет около 1–2 % взрослого населения планеты, а удельный вес среди другой кожной патологии равен 30–40 %. Заболеваемость колеблется от 6,0 до 15,0 на 1 000 населения, наиболее часто болеют лица трудоспособного возраста (от 2 до 10 %) и временная нетрудоспособность этих больных составляет 36 % всех трудопотерь при дерматозах. [11; 25; 35; 211; 224]. Экзема занимает одно из первых мест среди причин обращаемости пациентов в поликлинику дерматологического профиля, ею обусловлены 10 % случаев госпитализации в дерматологический стационар, а среднее пребывание на стационарном этапе достигает 15,0–21,4 койко-дня [89; 160; 211]. Для мужчин и женщин риск развития заболевания в течение жизни статистически не различим [4; 26; 27; 53].

Экземой представлена большая часть первичной заболеваемости аллергодерматозами жителей промышленных центров России. В экологически неблагоприятных, урбанизированных регионах аллергическая патология может достигать 50–60 % от всех зарегистрированных случаев [11].

Экзема относится к группе болезней, резко снижающих качество жизни и приводящих к социальной дезадаптации больных [45; 96].

Одной из частых форм экземы, является микробная, составляющая 12–27 % всех случаев и занимающая второе место после истинной [59; 127; 128]. Сам термин «микробная экзема» возник в начале XX века, когда была описана особая ее форма, располагающаяся вокруг послераневых рубцов. Впоследствии такую разновидность стали называть паратравматической. Со временем эти понятия изменялись и непрерывно совершенствовались [34; 66; 127; 128].

В последние годы микробная экзема имеет тенденцию к более тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением патологического процесса на коже, а также характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [11; 96].

1.2 Классификация экземы

Классификация экземы менялась на протяжении десятилетий параллельно созданию новых концепций этиологии и патогенеза. В настоящее время в отечественной и мировой дерматологии единой универсальной классификации экземы не существует [227].

Все имеющиеся классификации составлены с учетом течения заболевания, различных признаков. По течению различают острую, подострую и хроническую экзему, протекающие соответственно в течение 2, 6 месяцев и неопределенно долго. Предлагаемая классификация охватывает клинические формы экземы согласно определению этого дерматоза и обуславливает критерии их распознавания и принципы лечения [127; 128].

Согласно А. А. Кубановой (2011) и Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных экземой (2013), выделяют экзему истинную (идиопатическую, пруригинозную, дисгидротическую, роговую), микробную (нумулярную, варикозную, интертригинозную паратравматическую, микотическую, сикозиформную, экзему сосков и пигментного кружка у женщин),

себорейную, профессиональную и детскую. Каждая может протекать остро и хронически.

В международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (2002) в понятие микробной экземы входят – монетовидная экзема (L30.0) и инфекционный дерматит (L30.3).

Несмотря на то, что в современных классификациях МКБ 10, истинная экзема и микробная экзема – самостоятельные нозологические единицы, в литературных источниках иногда встречается мнение о том, что микробная экзема и инфицированная истинная экзема, не имеют патогенетических различий. Так, в серии публикаций Welbourn L. E. с соавт. (1995), пришли к выводу, что экзематозные повреждения кожи способствуют пролиферации микробной флоры, а возросшая проницаемость сосудов способствует проникновению антигенов, но это происходит только в том случае, если кожа уже повреждена. Микробы, таким образом, потенцируют экзематозные поражения, но их не вызывают.

1.3 Патогенез экземы

Изучению этиологии и патогенеза экземы уделяется большое внимание, так как от разрешения этих вопросов зависит правильная тактика терапии дерматоза.

Обзор данных литературы позволяет выделить основные приоритетные направления, в которых осуществляется наибольшее количество исследований: устанавливается роль наследственной предрасположенности, аномальной направленности иммунных реакций [76; 86; 141; 144; 166; 169; 214; 230], не иммунные механизмы [127; 128], дефекты адренорецепторов, патология клеточных мембран, роль метаболитов ненасыщенных жирных кислот (простогландинов лейкотриенов) [144; 228], дисфункция свертывающей системы крови, тромбоцитов сосудистого русла, нарушение нейровегетативных реакций и периферической нервной системы, связь с патологией желудочно-кишечного тракта, печени и роль инфекционных агентов [120; 161; 224; 234].

Наименьшее внимание уделяется микробной экземе, сравнение её

патогенеза с патогенезом экземы истинной встречается крайне редко. В то же время, ряд авторов отмечают патоморфоз данного экзематозного процесса: омоложение дебюта заболевания, торпидность течения патологического процесса, более частое развитие тяжелых форм, нередко приводящих к инвалидизации, с выраженной резистентностью к терапии [11; 96].

В числе факторов, определяющих сложный и многогранный патогенез микробной экземы у жителей индустриально развитых регионов страны, выделяют местные климато-географические условия и экологические проблемы [35; 36; 107; 108; 223; 235]. Эти факторы нарушают естественные барьерные функции кожи, так как каждому человеку присущ свой микробиологический фенотип, который формируется под влиянием наследственной изменчивости и условий окружающей среды [21; 158]. Они же способствуют превращению защитного биосорбционного слоя из кожного сала и рогового слоя кожи с участием нормальной микрофлоры в очаг персистирования условно-патогенных микроорганизмов. Данный очаг служит местом образования экзематозного процесса [57; 233].

1.3.1 Видовой состав микроорганизмов кожи больных экземой

Согласно исследованиям, в последние годы обсуждается наличие у больных микробной экземой стойких дисбиотических сдвигов, которые обуславливают нарушение микробиоценоза кожных покровов экзематозных очагов [51; 52; 166]. Несмотря на это, в этиологии микробной экземы роль различных сочленов микрофлоры кожи изучена недостаточно.

В стандартных условиях микрофлора принимает участие в осуществлении кожей ее защитных функций за счет подавления патогенных микроорганизмов непатогенными [158]. У здоровых людей основу микробиоценоза кожи составляют стафилококки, стрептококки, сарцины, дифтероиды, почвенные и грамположительные палочки, плесневые грибы и др. [195; 231]. Количественные и видовые изменения состава нормофлоры могут сопровождаться как развитием

заболевания, так и манифестацией болезней, протекающих субклинически [3; 68; 123; 158; 184].

У больных микробной экземой в очагах поражения имеется выраженный дисбиоз кожи, проявляющийся снижением доли облигатных эпидермальных стафилококков до 40–50 % и значительным возрастанием количества условно-патогенной и патогенной флоры. Нередко встречаются ассоциации микоценозов и микроорганизмов [3; 26; 50; 68; 105; 110; 112; 120; 125; 159; 185; 186; 216; 220; 230]. Эти качественные и количественные нарушения микробиоценоза кожи играют ключевую роль в развитии и поддержании патологического процесса при микробной экземе. Большое значение имеет чрезмерная обсемененность кожного покрова патогенными стафилококками (например, золотистым), в том числе, в различных микробных ассоциациях [6; 10; 111; 197; 205; 214; 219].

Не менее важную роль играет β -гемолитический стрептококк группы В, имеющий большое число серологических вариантов. Кроме того, микробная экзема может вызываться и неспецифическими возбудителями, такими как *Proteus vulgaris*, *Neisseria meningitidis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium septicum*, *Pseudomonas aeruginosa* [52; 112].

Возрастает значимость дрожжеподобных грибов рода *Candida*, также присутствующих при экзематозном процессе более чем в половине случаев. Кандидозная сенсibilизация может развиваться не только при инфекционном процессе, но и при кандиданосительстве различной локализации, а также при проникновении метаболитов клеток гриба через дыхательные пути. Микромицеты *Candida spp.*, являясь типичными возбудителями оппортунистической инфекции, проявляют свой патогенный потенциал при наличии нарушений в системе антимикробной резистентности хозяина. Грибы обнаруживают у 25–43 % больных экземой. Они осложняют основной патологический процесс, являясь причиной резистентности к терапии, развития аллергических и других заболеваний, лекарственной непереносимости, гиперкератотических и язвенных образований. Из изученных особенностей микробиоценоза у больных экземой

доказано существование феномена взаимного усиления патогенности ассоциациями грибов рода *Candida* и бактерий. При этом грибы вызывают сенсбилизацию организма, подавляют функциональную активность клеточного иммунитета и системы нейтрофильного фагоцитоза, способствуют развитию аллергодерматозов и распространению микробной инфекции [7; 30; 90; 98; 138; 139; 153; 157; 225].

Качественные и количественные нарушения микробиоценоза кожи могут быть связаны с одной стороны с увеличением условно-патогенных микроорганизмов, с другой – с изменением защитных иммунных механизмов кожи.

1.3.2 Иммунология экзематозного процесса

Роль иммунных нарушений в патогенезе экземы не вызывает сомнений [20; 28; 47; 58; 59; 63; 79; 83; 116; 147; 239]. Представлению об истинной экземе как заболевании, обусловленном преимущественно иммунологическими нарушениями, уделено значительное внимание в работах отечественных и зарубежных ученых последних двух десятилетий [15; 37; 71; 83; 116; 146; 147; 162; 170; 172]. При этом малоизвестна значимость иммунных нарушений, приводящих к торпидному, хроническому течению экземы, к появлению вторичных очагов на обширных участках кожного покрова, а также в недостаточной эффективности проводимого лечения [200; 208; 220].

Существенная роль в патогенезе экземы принадлежит иммуногенетическим особенностям (ассоциации с антигенами HLA-B22 и HLA-C1), иммунному воспалению в коже на фоне подавления клеточного и гуморального иммунитета, угнетению неспецифической резистентности [15; 39; 58; 59; 83; 116; 209; 217]. При этом четкий порядок их взаимодействия и участия в патогенезе микробной экземы еще не определен [24; 198].

В развитии гиперчувствительности замедленного типа, характерной для истинной экземы, главную роль играют Т-лимфоциты, представленные

популяцией Т-хелперов 1-го типа (Th1), выделяющие целый ряд провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО α , ИФН γ . Выход простагландинов, лейкотриенов, гистамина вызывает развитие в тканях воспаления, клинически проявляясь ранним аллергическим ответом в виде гиперемии, отека, зуда [15; 16; 20; 41; 63; 135; 134; 147; 196; 227].

Антигенная стимуляция рецепторов CD4-лимфоцитов ведет к образованию ИЛ-2, причем продуцирующая ИЛ-2-способность CD4 у больных выше, чем у здоровых [47; 207].

Обострение экземы в ответ на введение ИЛ-2 дало основание М. Cork и соавторам (1997) назвать это заболевание «цитокиновым дерматозом».

В работах W. Silnyetal (2005), M. Kimuraetal (2004) показана роль ИЛ-5, продукта активированных Th2, инициирующих пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, несущих поверхностный IgA, а также эозинофилов, являющихся кофактором синтеза IgE, участвующего в развитии аллергической реакции. Увеличение количества В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулины, приводит к нарушению соотношения этого класса белков в крови [134; 135]. Усиленный синтез IgE наблюдается, однако, не у всех больных экземой. Снижение его концентрации в крови отличимы в острую фазу заболевания, что может объясняться перераспределением антител класса IgE и потреблением их в очаге воспалительного процесса [43]. На концентрацию IgE в сыворотке крови существенное влияние оказывают такие факторы, как проживание в экологически неблагоприятных районах и жилищах, контакт с различными аллергенами, пассивное курение [43; 192]. Кроме системных изменений иммунитета иммунные девиации у больных экземой происходят в самой коже. В ней отмечаются реакции, частично медиированные Th2 лимфоцитами (на ранних стадиях) и Th1 лимфоцитами (на поздних стадиях) [74; 234].

Клетки Лангерганса, моноциты и макрофаги, играющие решающую роль в инициации первичного иммунного ответа, не только служат мишенью для ряда важнейших цитокинов, но и сами выделяют факторы, ответственные за

регуляцию позитивной и негативной функции клеток, представляют антиген, оказавшийся в эпидермесе, Т-хелперам [222; 236; 239]. Итогом реализации любого аллергического процесса является проникновение различных иммунных факторов провоспалительной направленности действия непосредственно в органы мишени, что может определять клиническую картину и симптоматику [46; 58; 66; 132].

По данным С. А. Кетлинского (1995), в процессе представления антигена активированные макрофаги синтезируют, выделяют в окружающую среду или содержат на мембране ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли. В связи с этим они могут активировать Т-хелперы не только дистанционно, но и при непосредственном контакте.

ИЛ-1 участвует в синтезе кортикостероидов, увеличивает экспрессию поверхностных рецепторов, опосредующих фагоцитоз, является хемоаттрактантом клеток крови в очаг воспаления [168]. По определению А. А. Тоголян и И. С. Фрейдлин (1999), ИЛ-1 выступает в качестве медиатора воспаления и способен опосредовать развитие системного острофазного ответа. В. Н. Волгин (1995) описал резкое увеличение количества лимфоцитов, имеющих рецепторы к ИЛ-1, возникающее при экземе, особенно в фазе мокнутия.

Другой представитель провоспалительных цитокинов – ФНО- α – интегрирует многие биологические процессы [70; 117; 232]. Этот цитокин вовлечен в регуляцию клеточного и тканевого гомеостаза путем стимуляции апоптоза клеток, цитотоксичен для трансформированных и вирусинфицированных клеток [187].

Пролиферацию кератиноцитов способен усиливать ИЛ-6, являющийся активатором синтеза большинства острофазовых белков в печени [72; 172]. В. С. Сускова и соавт. (2006), исследуя продукцию ИЛ-6 моноцитами и кератиноцитами, выявили увеличение его синтеза данными клетками и предположили участие ИЛ-6, как медиатора, в регуляции локальных и системных воспалительных реакций при экземе и развитии аутоиммунных процессов.

Понимание природы цитокиновой регуляции позволяет использовать

параметры цитокинового статуса для прогнозирования течения заболевания, определения характера терапевтических мероприятий, а в дальнейшем обеспечить контроль над активностью иммунных процессов [143; 144; 169; 176].

Таким образом, в литературе приводятся сведения о роли иммунных нарушений, связанных с нестабильностью клеточного и гуморального иммунитета в формировании экземы [83; 109; 116; 128; 136; 146; 147; 149].

Значительно меньше изучены девиации иммунитета в организме в целом и непосредственно в коже при микробном характере экзематозного процесса.

Закономерно, что и в формировании микробной экземы измененная реактивность организма имеет ведущее значение [10; 111]. При первичном контакте, в ответ на внедрение микробных аллергенов, развивается слабый иммунный ответ. Возникающая, как следствие, персистенция аллергенов приводит к дисфункции иммунной системы, развитию того или иного клинического синдрома. Одним из клинических вариантов данного этапа нарушения адаптационных реакций и является микробная экзема [61; 102; 141; 209; 217].

Грибы и пиококки, развитие сенсibilизации к которым играет существенную роль в патогенезе микробной экземы, способствуют изменению иммунной реактивности организма. При экзематозном процессе антигены кожи, поступая в кровь, могут вызывать аутоиммунные реакции. Этот процесс усиливается под действием бактериально-грибковой ассоциации. Сенсibilизация к указанным ранее аллергенам характеризуется возрастанием частоты и размеров гиперэргической реакции немедленного типа, констатируется увеличение Ig класса G, A, M у больных микробной экземой. Под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, в том числе под влиянием бактериальной флоры, моновалентный тип сенсibilизации трансформируется в поливалентный, формируются аутоантигены кожи. Аутоантитела при микробной экземе в начале заболевания являются следствием патологического процесса, в дальнейшем становятся одним из патогенетических факторов в прогрессировании очагов. Отмечается более частое обнаружение аутоантител у больных микробной экземой

по сравнению с истинной экземой [59; 107].

Иницирующая роль в патогенезе микробной экземы отводится Т-лимфоцитам. Появление стафилококковых суперантигенов, экзотоксинов, энзимов резко усиливает иммунное воспаление в коже, приводя к тяжелым обострениям экземы и накоплению пула Т-клеток памяти, имеющих тропизм к дермальным антигенам. Этим клеткам с фенотипом CD45RO+ принадлежит ведущая роль в аллергическом воспалении, реализуемом по типу гиперчувствительности замедленного типа. Поступая в кожу, CD45RO+ активизируются, продуцируют цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления, которые воздействуют на иммунокомпетентные клетки, вовлекая их в каскад воспалительных реакций [211; 226; 227].

Р. М. Хаитов (2010) считает, что роль процессинга и презентации антигенного материала Т-лимфоцитам отводится клеткам Лангерганса. Данные клетки являются центром эпителиальной пролиферации, определяющим организацию эпидермального пласта. Число эпидермальных клеток Лангерганса при микробной экземе снижается. E. Gallietal (2010), напротив, устанавливают, что у больных экземой количество данных клеток резко увеличивается, что нарушает нормальное межклеточное взаимодействие в эпидермисе и запускает процессы гиперпролиферации [211].

Активация клеток Лангерганса, являющихся основными регуляторами иммунного ответа в коже, приводит к секреции разнообразных цитокинов, в частности ИЛ-1 α , -1 β , -8, -6, ФНО- α , которые, действуя аутокринным и/или паракринным путем, вызывают самоограничение воспалительных процессов в эпидермисе. Кроме того, экспрессия адгезивных молекул (например E-селектинов) эндотелиальными клетками, вызванная костимуляцией ИЛ-1 и ФНО- α , способствует миграции лейкоцитов из кровотока в очаги воспаления на коже. При этом происходит возвращение в кожу CD4+ – лимфоцитов памяти, экспрессирующих интегрин CLA (Cutaneous Lymphocyte – associated Antigen – кожный лимфоцитсвязанный антиген). Данные лимфоциты также активизируются, что влечет за собой продукцию еще большего числа цитокинов

[72; 132; 211].

Привлечение лимфоцитов в эпидермис – сложный процесс, включающий трансудацию, перемещение через соединительную ткань дермы и, в конечном счете, миграцию. Переплетенная сеть цитокинов и хемокинов обеспечивает условия для перемещения лейкоцитов, в то время, как различные молекулы адгезии регулируют межклеточные взаимодействия с субстратом. Первично в патологический процесс при микробной экземе вовлекаются Т-хелперы 1-го типа, основной функцией которых является участие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и продукции ИЛ-2, ИФН- γ , а также супрессия В-лимфоцитарной активности [227]. При микробной экземе основной хемотоксический сигнал Т-хелперы (CD4+) получают от ИЛ-12, и если Т-хелперы 1-го типа запускают иммунные реакции в эпидермисе, то Т-супрессоры (CD8+) являются основными исполнителями этих реакций. Дальнейшая активация общего и местного иммунитета при микробной экземе сопровождается синтезом и секрецией Т-клетками значительного количества цитокинов, предположительно ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α , дающих разнонаправленный эффект [18; 59].

Таким образом, иммунные механизмы развития, как истинной, так и микробной экземы значительно изучены. В то же время, сравнительных исследований иммунных девиаций при этих двух формах экзematозных процессов проведено недостаточно, хотя они могли бы послужить основанием для объединения или дифференциации патогенезов этих подвидов экзematозного процесса.

1.4 Клинические особенности экзematозного процесса

Своеобразное, непостоянное и непредсказуемое течение экземы характеризуют современные особенности дерматоза [109; 122; 134; 135]. В последнее десятилетие очевиден патоморфоз экзematозного процесса, который выражается в более частом развитии тяжелых клинических форм, «омоложении»

дебюта заболевания и развитии торпидных к терапии форм заболевания [83; 116].

Для всех видов экземы присущ симптомокомплекс, имеющий особое диагностическое значение: серозные колодцы, зуд, истинный и эволюционный полиморфизм [59; 63; 83; 116; 134; 135; 147].

Основная особенность истинной экземы заключается в том, что она протекает без видимого, клинически определяемого патогенетического компонента, устанавливаются лишь провоцирующие раздражители [83; 116; 134; 135].

Для истинной экземы характерен толчкообразный характер течения заболевания, и то, что ее стадии (эритематозная, папулезная, везикулезная, мокнущая, коростозная, сквамозная) не сменяют последовательно друг друга, а наслаиваются одна на другую. В связи с этим на эритематозно-отечном фоне очагов одновременно имеются папулы, везикулы, серозные колодцы, корки и чешуйки. Сочетание этих высыпаний создает картину истинного и эволюционного полиморфизма. К типичной клинической картине экземы следует добавить расплывчатые границы очагов. Развитие экземы может быть abortивным, оно не обязательно проходит все стадии. Везикулезная стадия, минуя мокнутие, может переходить в коростозную и сквамозную стадии, а эритематозная или папулезная стадии могут закончиться шелушением и полным разрешением заболевания [134; 135].

Количество очагов истинной экземы колеблется в очень широких пределах – от единичных, даже одиночных, до множественных. Возможно вовлечение в экзematозный процесс всего или почти всего кожного покрова с развитием соответственно тотальной или парциальной эритродермии. Локализация очагов истинной экземы крайне разнообразна, они могут возникать на любом участке кожного покрова. Однако чаще всего поражаются лицо, кисти, предплечья и голени, как правило, симметрично [33; 63; 83; 116; 124; 134; 135; 147].

Для истинной экземы возможно осложнение пиококковой инфекцией с образованием импетигиозных корок, порой весьма массивных. Факторами риска развития осложненных форм экземы являются нарушения барьерной функции

кожи в результате иммунного воспаления, наличие входных ворот для инфекции вследствие эксфолиации кожи, осложнения при лечении основного процесса (применение ГКС), нерациональное использование системных ГКС, хронические очаги инфекции [152; 184].

В типичных случаях очаги микробной экземы четко отграничены, имеют округлые или крупнофестончатые очертания, окаймлены воротничком отслаивающегося рогового слоя нередко с периферическим розовым ободком. Участки полностью или частично покрыты пластинчатыми корками, желтоватого, зеленовато-желтого и бурого цвета. Участки, свободные от корок, как и поверхности очагов после удаления корок, мокнущие, синюшно-розового цвета, определяются экзематозные колодцы, отделяющие серозный экссудат в виде капель. Вблизи очагов, а иногда и на их поверхности, могут быть отдельные мелкие фликтены и фолликулиты. При длительном течении экссудативные проявления подвергаются регрессу, микробная экзема приобретает сухой тип. Сухую, блестящую, застойно-синюшную поверхность очагов покрывают легко снимающиеся крупные чешуйки. Везикулы и экзематозные колодцы единичны. При типичном течении процесса очаги немногочисленны. Наиболее частая локализация микробной экземы – голени, стопы, особенно межпальцевые складки, предплечья, кисти, область вокруг сосков молочных желез и под молочными железами у женщин, за ушными раковинами. Характерна асимметрия локализаций [63; 134; 135]. В случаях атипичного течения заболевания, значительно усложняющего диагностику.

В течение всех видов экземы выделяют острую, подострую и хронические формы. При одних классификациях это деление носит временной характер: острая до 1,5–2 месяцев, подострая до 6 месяцев, хроническая более 6 месяцев. В других случаях деление базируется на клинических изменениях [134; 135]. Референтными признаками острой формы экземы определены эритема, отек, везикуляция, мокнутие, наличие корок. Референтными признаками подострой формы экземы явились эритема, лихенификация, чешуйки и эксфолиации. Референтными признаками хронической формы экземы стали эритема,

выраженная лихенификация, постлевоспалительная гипер- и гипопигментация. Временное и клиническое деление нередко совпадают.

Тяжесть экзематозного процесса при микробной экземе оценивают по индексу оценки тяжести микробной экземы (ИОТМЭ) [157], в основе которого шесть клинических проявлений заболевания: эритема, мокнутие, инфильтрация, импетигинизация, увеличение лимфатических узлов, площадь очагов поражения. ИОТМЭ равняется сумме баллов, оценивающих каждый из шести клинических проявлений заболевания. В соответствии с ИОТМЭ выделяются три степени тяжести микробной экземы: легкая (до 15 баллов), средняя (от 16 до 25 баллов) и тяжелая (более 25 баллов) [98; 155].

Значительно страдающее при экземе качество жизни пациентов оценивают с помощью Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) [79; 201].

1.5 Диагностика экземы

Диагноз экземы, как правило, не труден. Острое начало, излюбленная локализация процесса (лицо, конечности), симметричность очагов поражения, наличие характерных признаков заболевания (отек, гиперемия, везикуляция, истинный полиморфизм элементов, выраженное мокнутие) дают основание распознать экзему [83; 116; 122]. Однако, зачастую оказывается довольно сложной дифференциация между клиническими вариантами экземы, особенно между инфицированной истинной и микробной экземой. При длительно существующем инфекционном процессе развивается сенсбилизация кожи не только к инфекционному агенту, происходит подавление иммунных резервов кожи и формируется хроническое рецидивирующее воспаление в эпидермисе и дерме. Сенсбилизация начинает приобретать поливалентный характер. При этом возникают патологические циркулирующие комплексы, повреждающие собственные микроструктуры с образованием серии аутоантигенов, инициирующих формирование аутоагрессивных антител. Клинически это проявляется высыпанием, с одной стороны, микровезикул и папул вокруг

первичного очага, с другой стороны – отдаленных вторичных аллергических высыпаний, имеющих мономорфный характер. Чаще это эритематозные шелушащиеся пятна или папулезные, папуловезикулярные высыпания, сопровождающиеся интенсивным зудом. Клинические различия между микробной и истинной экземой стираются. В случае нарастания сенсibilизации процесс может трансформироваться в истинную экзему.

Дифференциальный диагноз усложняет многообразие клинических форм заболевания, смена форм и эволютивное развитие процесса от эритематозно-папулезного и везикулезно-мокнущего до крустозно-сквамозного. Чаще всего констатируется состояние пациента на текущий момент, без сопоставления с предыдущими эпизодами обострений и без попыток прогноза течения процесса в дальнейшем [78]. При этом уточнение диагноза сложных случаев микробной экземы или инфицированной истинной экземы важно для подбора адекватной иммуотропной терапии в дальнейшем (иммуносупрессирующей или иммуноактивирующей), с учетом изменения иммунного статуса при данных видах экземы.

Сложность дифференциального диагноза можно уменьшить, применяя метод дерматоскопии, что закреплено стандартом медицинской помощи больным дисгидротической экземой (11 февраля 2005 г.), согласно которому диагностика данного заболевания проводится с осмотром кожи под увеличением (дерматоскопия).

Дерматоскопия по своей сути является прижизненной микроскопией кожи с использованием водорастворимого масла для увеличения проникновения света и получения изображения глубоких слоев кожи [104].

История метода дерматоскопии кожи берет свое начало в 1663 г., когда Johan Kolhaus впервые использовал микроскоп для исследования кровеносных сосудов ногтевого ложа. В США первая дерматоскопия была проведена J. Michael в 1922 г. В 50-х годах XX века L. Goldman продолжил дальнейшее совершенствование метода поверхностной элюменесцентной микроскопии кожи. Был проведен анализ использования данной диагностической методики

при дерматозах и опухолях кожи [150].

Далее, и особенно в последние десятилетия, методика дермотоскопии была значительно усовершенствована и получила широкое применение в диагностике не только меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей [140], но и ряда других дерматозов, таких, как красный плоский лишай, псориаз, чесотка, актинический порокератоз, добавочный сосок, болезнь Дарье, розовый лишай, дискоидная красная волчанка волосистой части головы, псевдопеллада Брока и декальвирующий фолликулит [103], редких дерматозов [103] и болезней ногтей [140].

Опыт использования дермотоскопии в диагностике неопухолевых дерматозов показал, что этот метод также позволяет выявлять признаки, специфические для тех или иных заболеваний кожи [104]. Однако, до настоящего момента, метод дермотоскопии для дифференциальной диагностики микробной экземы не применялся.

В имеющейся литературе описание дермотоскопической картины экземы достаточно скудное. Известно лишь, что заболевание представлено большим разнообразием дермотоскопических симптомов. Формы экземы с преобладанием экссудативного компонента, затрагивающие сосудистую сеть, характеризуются сочетанием красных гранул, точек и линий одновременно. Зоны, в которых наблюдается группировка кровеносных сосудов, соответствует пузырькам или папулам [126].

1.6 Терапия экземы

Терапия микробной экземы по-прежнему остается актуальной и нерешенной проблемой дерматологии, несмотря на широкий спектр лекарственных препаратов [83; 116; 149]. Недостаток информации об этиологии и патогенезе заболевания, несмотря на значительное число исследований и открытий, не во всех случаях позволяет выработать эффективные методы лечения дерматоза. Известные к настоящему времени способы терапии микробной экземы

не всегда в достаточной мере обеспечивают благоприятный исход заболевания [34; 134; 135; 149; 153].

В то же время, патологические процессы, характеризующие воспаление при микробной экземе, по морфологическим признакам не отличаются грубыми деструктивными изменениями, что свидетельствует о возможности их полной обратимости. В связи с этим, дальнейшая разработка современных направлений лечения больных с учетом воздействия на сосудисто-тканевые и клеточные механизмы, может способствовать их клинико-морфологическому выздоровлению. Одно из этих направлений может базироваться на анализе клинических и иммунологических изменений на системном уровне и на уровне моноцитов, с учетом особенностей течения болезни, микробиоценоза кожи.

Традиционная стратегия лечения микробной экземы определяется локализацией, клинической формой и стадией процесса, возрастом, полом и сопутствующими заболеваниями, социальными и финансовыми возможностями пациента, приверженностью к терапии, а также эффективностью и переносимостью предыдущих методов лечения, и направлена на устранение воспалительного процесса [10; 15; 34; 44; 45; 83; 97; 116].

До 2013 г. лечение всех форм микробной экземы базировалось на стандартах медицинской помощи больным с экземой, утвержденных приказом Минздравсоцразвития России от 18.12.2007 г. № 773, а с 2013 г. – на данных Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных экземой.

В стандарт лечения микробной экземы входят – десинсимибилизирующая терапия, антигистаминные, антибактериальные и глюкокортикостероидные препараты, местное лечение.

Для купирования тяжелого обострения экзематозного процесса предусмотрено использование системных глюкокортикостероидов (ГКС), что, однако, может усугубить иммунодефицитное состояние. Глюкокортикостероиды вызывают лизис Т-хелперов и Т-супрессоров, угнетают фагоцитоз. В то же время не подлежит сомнению, что некоторый оптимальный уровень глюкокортикоидов совершенно необходим для объяснения нормального протекания

иммунологических процессов [179]. Относительно невысокие дозы глюкокортикостероидов стимулируют нейтрофильный фагоцитоз, мезосомальную активность моноцитов, принимают участие в реализации иммуотропных эффектов, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку В-клеток. Анализируя действие ГКС, Б. С. Утешев (1981) пришел к заключению, что стимулирующий или угнетающий их эффект во многом предопределяется отношением к различным субпопуляциям лимфоцитов, степенью дифференцировки отдельных клеточных элементов.

Применение антагонистов H_1 -рецепторов в лечении экземы, обосновано важной ролью гистамина в механизме кожного зуда, а также формировании острых проявлений заболевания, таких как отек и гиперемия. Антигистаминные препараты применяются как постоянно в течение дня, так и только перед сном, что зависит от индивидуального течения болезни у каждого пациента.

Основу комплексной терапии микробной экземы составляют антибиотики (Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и ИППП, 2005), поскольку бактериально-грибковая ассоциация играет пусковую роль в развитии патологического процесса. Для лечения используются антибактериальные средства с предварительным посевом флоры и определением чувствительности или антибиотики широкого спектра действия (усиленные и антистафилококковые пеницилины, цефалоспорины I–II поколения, аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны). Повторное назначение антибиотиков приводит к развитию антибиотико-резистентности у возбудителей, играющих ключевую роль в патогенезе микробной экземы [121]. В связи с этим, при планировании проведения антимикробной терапии рационально опираться на региональные данные [26; 50]. Основными препаратами местной терапии микробной экземы являются комбинированные топические кортикостероиды [44; 45].

В результате рецидивов заболевания и повторения указанных методов лечения у некоторых пациентов развивается резистентность к общепринятой терапии или нежелательные побочные эффекты, что вызывает необходимость разработки альтернативных способов лечения [65].

В этом случае одним из направлений в лечении микробной экземы могут стать биологические модификаторы иммунного ответа и иммуномодуляторы. [83; 116; 199; 215].

Важным дифференциальным признаком для назначения иммуномодулирующей терапии, на начальном этапе лечения, является четкое различие между инфицированной истинной экземой и микробной экземой. При наличии различий в девиациях иммунного статуса у больных истинной и микробной экземой для положительной динамики клинического процесса пациентам с истинной экземой рекомендуется назначать иммуносупрессивную терапию, что нашло отражение во многих исследовательских работах. При микробной экземе иммуносупрессия способна ухудшить течение патологического процесса.

Изучение эффективности различных иммуномодуляторов при экземе началось с 70-х годов 20 века. Так, И. В. Борисова (1979), получила положительный эффект при использовании гипериммунных сывороток, γ -глобулина. Оценка терапевтической эффективности и иммуностимулирующих свойств антистафилококковой плазмы представлена в работах В. А. Проскуровой, В. Н. Петушковой (1973). Признание ведущего значения в этиологии микробной экземы стафилококка, а в патогенезе – токсического фактора явилось определяющим для использования в терапии стафилококкового анатоксина [6]. Среди препаратов, обладающих неспецифическим иммуностимулирующим действием, широкое клиническое применение получили пирогенал, продигиозан, зимозан [48; 75; 99; 102].

Определенное внимание было уделено 2,3,5,6-Тетрагидро-6-фенилимидазо-[2,1-b]-тиазола гидрохлориду. Он являлся первым препаратом, имитирующим гормональную регуляцию иммунной системы – моделирование регуляторных Т-клеток [228] и восстанавливал основные количественные показатели клеточного иммунитета [67], стимулируя процесс созревания и дифференцирование Т-лимфоцитов [91].

В качестве иммуностимулирующих средств использовались производные

дрожжевой нуклеиновой кислоты – нуклеинат натрия, пиримидинаметилурацил и пентоксил [53; 180], одним из наиболее эффективных иммуностимуляторов считался препарат полипептидной природы, выделенный из тимуса телят – Т-активин, эффект которого зависел от различной степени тяжести заболевания и выраженности вторичного дефекта иммунной системы [8]. Т-активин в низких концентрациях стимулирует преимущественно хелперную активность Т-лимфоцитов и лишь в некоторых случаях способствует созреванию Т-супрессоров, снижая при этом антителообразование [177], уменьшает содержание цАМФ в лимфоцитах [147], стимулирует продукцию лимфокинов, ИФ- α и ИФ-g, восстанавливает активность Т-киллеров [47].

Недостатками применения в лечении микробной экземы известных до настоящего времени иммуномодуляторов являются быстрые рецидивы заболевания после лечения, значительные побочные эффекты и наличие большого количества противопоказаний.

Бактериальным иммуномодулятором последнего поколения может считаться глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), содержащий в своем составе полный синтетический аналог повторяющегося фрагмента пептидогликана клеточной стенки бактерий. В естественных условиях ГМДП «имитирует» естественный процесс обнаружения фрагментов пептидогликана бактерий, т. е. действие препарата максимально приближено к естественной иммунорегуляции.

Фармакологическая активность ГМДП реализуется посредством связывания его действующего начала (ГМДП) с внутриклеточным рецептором врожденного иммунитета NOD2 [203]. Связывание ГМДП с рецептором приводит внутри клетки к целой серии событий, которые заканчиваются активацией нуклеарного фактора NF- и выработкой ряда ключевых цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИФ-g, колониестимулирующих факторов.

Воздействуя на ключевую молекулярную мишень (рецептор) в иммунной системе, ГМДП имитирует естественный процесс обнаружения фрагментов пептидогликана бактерий.

Глюкозаминилмурамилдипептид повышает функциональную активность

(бактерицидную, цитотоксическую) главных клеток врожденной иммунной системы – фагоцитов, усиливает презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител, способствует нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th1. Глюкозаминилмурамилдипептид стимулирует лейкопоз и восстановление количества гранулоцитов путем активации выработки колониестимулирующих факторов.

В последнее десятилетие накоплен положительный опыт применения ГМДП в комплексном лечении разнообразной патологии. Результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности препарата для лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов как бактериальной природы (хронические бронхиты и пневмонии, туберкулез, гнойно-септические постоперационные осложнения, трофические язвы), так и вирусного происхождения (ВПЧ-инфекции шейки матки, герпетические поражения кожи и слизистых оболочек). В педиатрической практике доказана эффективность ГМДП для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у часто и длительно болеющих детей [129]. Лечение ГМДП приводит к значительному улучшению в клинической картине и динамике лабораторных показателей у детей, страдающих рецидивирующими гнойными инфекциями кожи, хроническими вирусными гепатитами, различными формами герпетической инфекции, дисбиотическими состояниями [126]. Согласно инструкции применения лекарственного препарата, ГМДП используется для лечения острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез).

В то же время, ГМДП не применялся в практике дерматолога для лечения микробной экземы до настоящего момента, хотя механизм его воздействия на иммунопатологическое состояние во многом соответствует тем изменениям кожи, которые отмечаются при данной патологии.

Совершенствование диагностики микробной экземы и её адекватного лечения, с применением современных методов системной и наружной терапии,

позволит значительно уменьшить число больных с тяжелыми формами этого заболевания, резко снижающих качество жизни больных и способствующих формированию психосоматических нарушений, приводя к эмоциональному дисбалансу, депрессии, дистанцированию от общества и снижению возможности к социализации.

В связи с этим, изучение проблемы микробной экземы, может быть актуальным.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические наблюдения и лечение больных микробной экземой проводились на клинических базах кафедры дермотовенерологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России – в стационарных отделениях кожно-венерологического диспансера ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 3» (ГБУЗ ОКВД № 3) г. Челябинска. Лабораторные исследования осуществлялись на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

2.1 Дизайн исследования

Для решения первой задачи проанализированы 5 508 пациентов аллергодерматозами, поступивших на лечение в дерматологические стационары ГБУЗ ОКВД № 3 в 2009–2013 годах. Среди них у 2 625 пациентов была диагностирована экзема (L30). Из них при обследовании у 1 757 больных выявлена экзема микробная (L30.3), у 868 – экзема истинная (L30.9).

Для изучения особенностей течения микробной экземы, используя критерии включения и исключения, произведена случайная выборка 139 сложных для диагностики больных микробной экземой, составивших группу основного наблюдения (группа 1), 50 больных инфицированной истинной экземой послужили группой сравнения (группа 2). Критериями сложных диагностических случаев микробной экземы явились наличие инфицированного ассиметричного очага экзематозного процесса, имеющего частично четкие, частично нечеткие границы, появление мономорфных отдаленных высыпаний, носящих симметричный распространенный характер. Всем пациентам первой и второй групп проведены одинаковые клинико-инструментальные исследования. Критерии включения и исключения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения и исключения

Критерии включения	Критерии исключения
Диагноз микробная экзема.	Наличие клинических проявлений соответствующих диагнозу нумулярная экзема.
Клинические особенности, соответствующие критериям сложного диагностического случая.	Наличие экзематозного процесса ассоциированного с микозом (микотическая экзема).
Добровольное согласие на проведение эксперимента.	Больные, заболевание которых могло бы представлять взрослый возрастной период атопического дерматита.
Возраст больных от 18 и до 60 лет.	Возраст больных до 18 и старше 60 лет.
Среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, ИОТМЭ более 15 баллов.	Легкое течение заболевания с индексом ИОТМЭ до 15 баллов.
—	Наличие тяжелой соматической патологии.
—	Сопутствующие заболевания в стадии обострения.
—	Противопоказания к назначению иммуностропных препаратов. Прием иммуностропных препаратов в течение 30 дней до поступления в стационар.
—	Высокая вероятность несоблюдения предписанного лечения.

Группу из 139 пациентов с микробной экземой (группа 1) составили 59 мужчин (43 %) и 80 женщин (57 %). Средний возраст – 38,8 лет. Распределение больных из группы наблюдения по полу и возрасту, представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных группы основного наблюдения по гендерным признакам

Возраст	Пол	Число наблюдений		Всего
		мужчины	женщины	
18–20		7	11	18(13 %)
21–30		13	15	28(20 %)
31–40		14	18	32(23 %)
41–50		12	14	26(19 %)
51–60		13	22	35(25 %)
Итого		59	80	139(100 %)

Группа 2 состояла из 27 (54 %) мужчин и 23 (46 %) женщин. Средний возраст больных группы сравнения равнялся 39,7 годам. Распределение больных из группы сравнения по полу и возрасту представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных группы сравнения по возрасту и полу

Возраст	Пол	Число наблюдений		Всего
		мужчины	женщины	
18–20		2	3	5(10 %)
21–30		5	2	7(14 %)
31–40		6	7	13(26 %)
41–50		7	6	13(26 %)
51–60		7	5	12(24 %)
Итого		27	23	50(100 %)

Таким образом, группа основного наблюдения (группа 1) от группы сравнения (группа 2) по полу и возрасту не отличались.

При изучении социального статуса мы установили, что большинство больных как микробной, так и инфицированной истинной экземой, были городскими жителями (128 пациентов – 92 % в группе наблюдения и 45 пациентов – 90 % в группе сравнения). В сельской местности проживали 11 больных (8 %) с микробной экземой и 5 (10 %) с инфицированной истинной

экземой.

Для исследования и сравнения иммунного статуса пациентов с микробной и инфицированной истинной экземой из 139 больных 1-й группы методом рандомизации выбрано 100 пациентов. Больные инфицированной истинной экземой (группа сравнения) в исследование вошли полностью (50 человек). Контролем явились 30 условно-здоровых лиц от 18 до 60 лет, средний возраст которых равнялся 39,3 лет. Таким образом, представители контрольной группы, у которых, по данным лабораторного обследования не выявлены признаки иммунной недостаточности, были сопоставимы по полу, возрасту, социальному и соматическому статусу с группой наблюдения и группой сравнения.

При решении четвертой задачи 100 больных микробной экземой методом рандомизации были разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести клинических проявлений. Подгруппа 1.1 получала терапию, предусмотренную стандартом медицинской помощи больным экземой, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 18.12.2007 г. № 773 (базисная терапия) и федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных экземой 2010 г. [83]. У подгруппы 1.2 в дополнение к базисной терапии использовался иммуностропный препарат (ГДМП).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы обследования

2.2.1 Клинические методы обследования

Для изучения анамнеза заболевания, жизни, динамической оценки течения экзематозного процесса и успешности терапии для всех больных разработана стандартизованная карта наблюдения.

При проведении анамнестического исследования у больных группы наблюдения (группа 1 – микробная экзема) и группы сравнения (группа 2 – инфицированная истинная экзема) оценивался спектр триггерных факторов дебюта и обострений заболевания, длительность, выраженность клинических симптомов, распространенность, степень тяжести патологического процесса,

наличие сопутствующей патологии, оценивалось качество жизни.

Клинический мониторинг осуществляли путем определения и описания исходного дерматологического статуса и динамики процесса на первый и последний день лечения (среднее пребывание больного микробной экземой в стационаре в период проведения исследования, составлял 17 дней). Для объективизации исследования и его стандартизации, интегральной оценки площади экзематозного поражения и тяжести процесса, сравнения тяжести заболевания у больных микробной экземой и инфицированной истинной экземой применен дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) [77], суть которого заключалась в отдельной индексации каждого морфологического или субъективного симптома. Индексировалось девять симптомов: эритема, отек, зуд, папулы, сухость, шелушение, трещины, лихенизация и мокнутие. Каждый из симптомов оценивался по четырехбальной шкале от 0 до 3. Суммарная цифра представляла собой индекс шкалы симптомов на каждый отдельный момент времени. Кроме того, для изучения динамики патологического процесса у больных микробной экземой был использован индекс оценки тяжести микробной экземы (ИОТМЭ) [157]. В основу ИОТМЭ положены 6 клинических проявлений заболевания: эритема, мокнутие, инфильтрация, импетиганизация, увеличение лимфатических узлов и площадь очагов поражения. Индекс оценки тяжести микробной экземы равнялся сумме баллов, оценивающих каждое проявление заболевания, и колебался от 3 до 36 баллов. Согласно ИОТМЭ, выделялись три степени тяжести дерматологического процесса: легкая (ИОТМЭ до 15 баллов), средняя (ИОТМЭ от 16 до 25) и тяжелая (ИОТМЭ более 25).

Для оценки качества жизни пациентов сравниваемых групп изучался Дерматологический Индекс качества жизни (ДИКЖ) [5; 201]. Больным предлагалось ответить на 10 вопросов с установленными вариантами ответов, каждому из которых присваивался определенный балл. Подсчет ДИКЖ производился простым суммированием. Минимальное значение равнялось 0, максимальное – 30 баллам. Чем больше баллов, тем большее влияние оказывает заболевание кожи на качество жизни. Детальный анализ ДИКЖ производился по

6 разделам (таблица 4).

Таблица 4 – Вопросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями

Симптомы и ощущения	Вопросы 1 и 2	Максимальное число баллов – 6
Ежедневная деятельность	Вопросы 3 и 4	Максимальное число баллов – 6
Отдых (досуг)	Вопросы 5 и 6	Максимальное число баллов – 6
Работа и учеба	Вопрос 7	Максимальное число баллов – 3
Межличностные отношения	Вопросы 8 и 9	Максимальное число баллов – 6
Лечение	Вопрос 10	Максимальное число баллов – 3

2.2.2 Инструментальные методы обследования

Для сравнения особенностей клинических проявлений микробной экземы, в сложных для диагностики случаях и инфицированной истинной экземы, был использован метод дерматоскопии. С помощью аппарата дерматоскоп – DELTA 20, Heine, Германия, проведено обследование 139 больных микробной и 50 больных истинной экземой. Перед началом исследования на участок пораженной кожи наносилось дерматоскопическое масло, обеспечивающее прозрачность поверхностных слоев кожи.

Дерматоскоп десятикратно увеличивал участок пораженной кожи и делал видимыми структурные изменения. Данные дерматоскопии (характер границ, структура кожи) фиксировались в созданной электронной базе данных в формате таблиц программ Microsoft Excel 2007 (под Windows XP).

2.2.3 Методы лабораторных исследований

Общеклинические методы исследования

Всем больным произведены стандартные исследования. Общий анализ крови осуществляли унифицированным методом с помощью гематологического аппарата “Contraves digicel 800” (Австрия). Общий анализ мочи с определением

белка по методу Брандберга-Робертса-Стольникова, осуществлялся по унифицированным стандартным методикам, утвержденным Российским Методическим центром по лабораторному делу (1987).

Микроскопические и бактериологические методы

Для определения особенностей микробиоценоза кожи у больных микробной экземой и инфицированной истинной экземой проведено бактериологическое исследование бакпечаток с экзематозного очага и интактных участков кожи. Взятие материала, его транспортировку, культивирование микроорганизмов, изучение их морфологических и биохимических свойств с целью идентификации осуществляли общепринятыми методами, обеспечивая возможность выделения и определения видовой принадлежности как аэробных, так и анаэробных бактерий.

Исследование микрофлоры кожи с пораженных участков осуществлялось методом бакпечаток ($s = 4,1 \text{ см}^2$) с кровяным агаром, средами Эндо и Сабуро, с определением выросших колоний на 1 см^2 поверхности кожи. Для изучения анаэробной флоры проводились смывы, с использованием влажного стерильного тампона и последующим посевом на тиогликолевую среду. Определялся микробный пейзаж кожи с выделением факультативных анаэробных стафилококков, являющихся доминантной флорой в кожном микробиоценозе, выделялись микрококки и анаэробные коринебактерии, а также стрептококки, грамотрицательные кокки и грибы, которые редко колонизируют здоровую кожу. Выделялись и типировались более 1 800 культур микроорганизмов.

Идентификация микроорганизмов производилась на основании морфологических признаков, факторов патогенности и по антигенной структуре. С целью дифференциации бактерий рода *Micrococcus* использовались морфологические признаки (Грам+ микроорганизмы сферической формы, делящиеся более, чем в одной плоскости), наличие фермента каталазы, а также отрицательное отношение к ферментации глюкозы в анаэробных условиях.

Идентификация рода *Staphylococcus* проводилась по следующим признакам: наличие лецитовителлазы, наличие плазмокоагулазы (способность стафилококков коагулировать цитратную плазму кролика), наличие гемолиза

(α -, β -), ферментация глюкозы в анаэробных условиях, ферментация маннита в анаэробных условиях и определение фосфатазы. Для *St.aureus* характерно наличие β -гемолиза, лецитовителлазы, ферментация маннита в анаэробных условиях; наличие положительной ферментации маннита в анаэробных условиях, отсутствие фосфатазы, отсутствие гемолиза соответствует виду *St.saprothiticus*; для штаммов *St.epidirmidis* характерно наличие фосфатазы, неспособность окислять манит в анаэробных условиях; только отрицательные свойства характерны для штаммов *St.hominis*.

В основу дифференциации рода *Streptococcus* положена способность расти на 40 % и 10 %-ном желчном бульоне и на простых средах, тип гемолиза на кровяном агаре (α 1-, α 2-, β -, γ -); биохимической активности Сахаров; сорбит, маннит, мальтоза. Идентификация *S.pneumonia* основывалась на культуральных и морфологических признаках (наличие капсулы), лизису культур в 100 %-ном желчном бульоне, характеру гемолиза (α 2-) на кровяном агаре и ферментации инсулина. Для штаммов *S.pyogenes* характерно образование β -гемолиза; отсутствие роста при 10 °С и 45 °С в бульоне с 6,5 % NaCl и на 40 % желчном бульоне. Штаммы *S.Faecalis* обладают γ и α 1 гемолизом, отмечается наличие роста при 10 °С и 45 °С, рост в бульоне с 6,5 % NaCl, на 40 % и 10 % желчном бульоне и на простых средах. Штаммы *S.viridans* не сбраживают инсулин, дают лизис культур в 10 % желчном бульоне и имеют α 2-гемолиз.

Для дифференциации грамотрицательных парных кокков и коккобактерий (семейство *Neisseraceae*) использованы морфологические признаки, в т. ч. парность, капсулообразование, пигмент, способность расти на простых питательных средах, способность восстанавливать нитраты, наличие оксидазы и каталазы, сахаролитическая активность в отношении глюкозы, мальтозы, фруктозы, сахарозы, а также протолитическая активность (выделение сероводорода). В семейство *Neissenaceae* входят 4 рода: *Neisseria*, *Branchamella*, *Moraxella*, *Acinetobacter*. Положительная проба на каталазу позволяла отнести их к семейству *Neissenaceae*, отрицательная оксидаза характерна для рода *Moraxella*, *Acinetobacter* не утилизирует цитрат и не реципирует нитратов, для бактерий рода

Branchamella характерна положительная редукция нитратов и нитритов и род *Neisseria* имеет положительную редукцию нитратов.

Микроорганизмы рода *Corynebacterium* определялись по тинкториальным свойствам: Гр+ палочки, с неравномерно окрашивающимися участками и гранулами, часто булавовидными (деление приводит их к угловому и полисахаридному расположению), дифференцировались по наличию каталазы, желатина и способности разлагать глюкозу, мальтозу, сахарозу и лактозу. Для штаммов *C.xerosis* характерно наличие положительных реакций на каталазу и уреазу, редукцию нитратов, сбраживание глюкозы, мальтозы и сахарозы. При положительных реакциях на каталазу и способности утилизировать сахара, относилось к штаммам *C.euzymicus*. Определение *C.pseudodiphthericum* проводилось по положительным реакциям на каталазу и уреазу.

Микроорганизмы рода *Haemophilus* определялись по наличию каталазы, оксидазы, уреазы, образованию индола. Редукции нитратов и образование индола позволяли отнести эти штаммы к *H.influenzae*. Спорообразующие бактерии рода *Bacillus* идентифицировались по морфологическим признакам, тинкториальным свойствам, ферментативной активности (отношение к глюкозе), характеру спор и их расположению.

Бактерии кишечного семейства (*Enterobacteriace*) дифференцировались с помощью разработанных тестов и критериев, основанных на ферментативной активности. Идентификация неферментирующих грамотрицательных бактерий проводилась на основании методических рекомендаций, с учетом определения грамотрицательных и условно-патогенных бактерий. При выделении Гр-бактерий определялась оксидазная активность. Обнаружение оксидазоположительных бактерий позволяло предположить бактерии рода *Pseudomonas*. Дифференциация их проводилась по наличию пигмента, характерному фиалковому запаху, способности давать рост при 41 °С и 4 °С, разложению глюкозы, лактозы, сахарозы и мальтозы. *Ps.aeruginosa* обычно имеют сине-зеленый пигмент, растут при 4 °С и разлагают глюкозу до кислоты.

Оксидазоотрицательные бактерии объединяют обширную группу

Гр-бактерий, что позволяло выделить клебсиеллы. Дифференциация клебсиелл проводилась по морфологическим (наличие капсулы) и культуральным признакам и биохимической активности на средах с глюкозой, лактозой, сахарозой, определению индола, распределению мочевины и утилизации цитрата. *Kl.Pneumoniae* разлагает, с образованием кислоты и газа, указанные сахара, расщепляет мочевины и усваивает цитрат.

Дифференциация *E.coli* осуществлялась по способности разлагать лактозу, глюкозу, не разлагать сахарозу и образовывать индол. Гемолитические формы дифференцировались на кровяном агаре. Для бактерий рода *Proteus* характерно наличие роения и разложения мочевины. Дифференциация внутри рода *Proteus* проводилась по утилизации цитрата, а также способности разлагать мальтозу и инозит с образованием индола и сероводорода. Обнаружение цитратутилизирующих подвижных бактерий, дающих красный пигмент, не разлагающих сорбит и не образующих индол, выявляла бактерии рода *Serratia*.

Для обнаружения грибов в материале из центрифугата готовились мазки и микроскопировались в неокрашенном виде, а также красились по Граму, Циль-Нильсену, Романовскому-Гимзе. Материал засевался на среду Сабуро, выращивался при 35–37 °С и при 2 °С. Идентификация производилась по характеру мицелия, спор, типу филаментации и ферментативной активности. Идентификация грибов осуществлялась с учетом выделяемых структур. Обнаружение псевдомицелия свидетельствовало о присутствии грибов рода *Candida*. Дифференцирование отдельных видов основывалось на характере филаментации на рисовом агаре и ферментации глюкозы, галактозы, сахарозы, лактозы и мальтозы. *C.albicans*, в отличие от других культур, дает хламидоспоры и ферментирует глюкозу, галактозу и мальтозу. *C.tropicans* не образует хламидоспоры, не утилизирует лактозу. *C.pseudotropicalis* (*C.kefur*) не ферментирует мальтозу. *C.krusei* – ферментирует только глюкозу.

2.2.4 Иммунологические методы

Иммунологические исследования осуществлялись дважды: до начала лечения и после окончания терапии. Иммунологические методы включали анализ функциональной активности комплемента в сыворотке крови, популяционного состава лимфоцитов, процессов их позитивной и негативной активации, определение количества моноцитов в крови пациентов, анализ цитокиновых процессов на основе определения уровней цитокинов (IL-17, IL-4, IFN- γ).

Выделение мононуклеаров из периферической крови производилось по методу А. Воупп (1976). Для получения лейкоцитарной взвеси венозная кровь, взятая в пробирку с гепарином, в количестве 5–10 мл из расчета 20 ед. на 1 мл крови, выдерживалась при комнатной температуре в течение 1,5 часа для оседания эритроцитов, после чего плазма с элементами белой крови отсасывалась в стерильную пробирку и центрифугировалась 5 минут при 1 000 оборотах в минуту. Надосадочная жидкость удалялась, и вместо нее наливался раствор Хенкса без ионов кальция и магния в том же объеме. После смывания клеток со дна и стенок пробирок дважды проводилось дополнительное центрифугирование отмытых форм. Осадок клеток ресуспендировался в среде 199 с 10 %-ной бычьей сывороткой, с доведением их концентрации до 10^6 /мл. Полученная клеточная взвесь использовалась для постановки реакции розеткообразования и непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенной капли».

Функциональная активность комплемента в сыворотке определялась методом иммунного лизиса (CH50). Уровень общей активности комплемента в сыворотке традиционно устанавливался по 50 % гемолизу. Учет результата проводился на «Multiscan plus» при длине волны 450 нм. Расчет активности комплемента в единицах 50 % гемолиза (CH50) производился с помощью компьютерной программы на основе формулы Крога.

Определение количества популяций и субпопуляций лимфоцитов (Т- и В-) проводилось в реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана и

мышь (M. Jondal et al., 1972). При реакции спонтанного розеткообразования 0,5 % взвесь эритроцитов и моноклеаров в объеме 0,1 мл каждого ингредиента выдерживалась при 37 °С 15 минут, затем центрифугировалась 5 минут при 1 000 об/мин, и помещалась в холодное место на 45 минут. После добавления 50 мл 2,5 %-ного раствора глутаральдегида содержалась при комнатной температуре 15 минут. Подсчет розеток проводился с помощью камеры Горяева микроскопией с увеличением в 900 раз, за РОК принимали клетки, несущие 4 и более эритроцитов.

Субпопуляции Т-лимфоцитов определялись методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля» производства онкологического центра РАМН (г. Москва) и НПО «ДиагноТех» (г. Нижний Новгород). Панель МКА содержала диагностические сыворотки, выявляющие Т-лимфоциты (CD3), В-лимфоциты (CD22), Т-хелперы (CD4), Т-цитотоксические клетки (CD8), соотношение CD4/CD8, лимфоциты, экспрессирующие молекулы активации (CD25, CD71), и клетки, имеющие маркер готовности лимфоцитов к апоптозу (CD95).

После выделения в градиенте фико-верографин капля из 0,5 млн лейкоцитов наносилась на предметное стекло и осторожно помещалась в бытовой холодильник при 4 °С. Таких капель на стекле может быть несколько. После инкубации остатки жидкости высушивались при комнатной температуре. На высушенную каплю наносилось 20 капель раствора перекиси водорода на 10 мин при комнатной температуре для эндогенной пероксидазы. Промывка осуществлялась 5 раз по 100 мл физиологического раствора.

Далее к препарату добавлялось 20 мкл раствора моноклональных антител, инкубировались при комнатной температуре и после промывался. Наносилось 20 мкл пероксидазного конъюгата. Инкубировалось и после окончания инкубации наносился раствор хромогена. Считалось число клеток с коричневатой зернистостью.

Определение в сыворотке крови концентрации иммуноглобулинов классов

A, M, G осуществлялось методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. (1966), в соответствии с «Порядок и методы контроля иммунологической безопасности вакцин» (1989) с антисыворотками Московского института микробиологии и эпидемиологии им. Н. Ф. Гамалеи, а также предприятия биологических медицинских препаратов «Биомед» им. И. И. Мечникова.

Концентрация общего иммуноглобулина E в сыворотке крови определялась методом твёрдофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», г. Новосибирск).

При определении уровня ЦИК в сыворотке крови использовали тест-наборы химической компании «Реакомплекс» (г. Чита). Метод основан на нефелометрии различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ-6000). В ходе определения 5–6 мл венозной крови без антикоагулянтов инкубировались в термостате при 37 °С в течение 2 часов, полученная сыворотка разводилась в 3 раза буферным раствором. В контрольную пробирку вносились 0,2 мл разведенной сыворотки и 1,8 мл боратного буфера. В опытную пробирку – 0,2 мл разведенной сыворотки и 1,8 мл ПЭГ. Обе пробирки выдерживались при комнатной температуре 2 часа. Результат оценивался фотометрически.

Определение уровня IL-17, IL-4, IFN- γ решалось методом иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с регистрацией результатов на ридере «Multiscan Plus» фирмы «Labsystems» (Финляндия) с применением реактивов фирмы ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

2.3 Методы терапии, использованные при лечении микробной экземы

Включенные в исследование 100 пациентов получали базисную терапию, предусмотренную стандартом медицинской помощи больным с экземой, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 18.12.2007 г. № 773 и федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных экземой 2010 г. [83]:

- раствор тиосульфата натрия 30 % – 10,0 в/в струйно 1 раз в сутки, 10 дней;
- антигистаминные препараты;
- антибактериальные препараты широкого спектра действия;
- наружная терапия (фукорцин 2 раза в сутки и паста Дорогова 5 % 2 раза в сутки).

На фоне однотипной базисной терапии больным подгруппы 1.2 назначался иммуностропный препарат – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Глюкозаминилмурамилдипептид использовали с 1-го дня лечения по 10 мг 1 раз в сутки 10 дней.

2.4 Методы статистической обработки

Статистический анализ данных проводился с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 8.0 (for Windows; «StatSoft, Inc.», 2001), а также многомерных методов статистического исследования (факторный анализ, ROC- анализ) и программы SPSS для корреляционного анализа. При обработке полученного материала использовались методы вариационной статистики с вычислением среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm m$), а также квартильного анализа.

Сравнение средних показателей в группах велось по одностороннему критерию Стьюдента для независимых выборок с поправкой на различие дисперсий. Различия средних считались статистически значимыми, если уровень значимости различий не превышал 0,05. Тенденция отмечалась, если уровень значимости не превышал 0,1. Допуская, что распределения некоторых показателей могут отклоняться от нормального распределения и имеют существенную асимметрию, результаты, полученные по критерию Стьюдента, проверялись по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Непараметрический критерий Вилкоксона использовался для проверки различий показателей до и после лечения (связанных выборок). Для сравнения двух групп

по качественному признаку и в малых группах использовался точный критерий Фишера. Корреляционный анализ для изучения взаимосвязи между количественными признаками и для оценки силы связи между критерием эффективности и иммунологическими показателями проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. О направлении и силе связи между изучаемыми явлениями судили по коэффициенту корреляции. Коэффициент корреляции (R), характеризующий прямую связь, обозначали знаком «+», обратную – знаком «-». Корреляция считалась статистически значимой при $p < 0,05$ [130; 136].

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ

3.1 Гендерная и социальная характеристика больных, анализ триггерных факторов микробной экземы

Для решения первой задачи исследования проведен анализ частоты заболеваемости микробной экземой среди общего количества больных с аллергодерматозами, получавших стационарное лечение в 2009–2013 годах. Как указывалось в главе 2, из 5 508 больных с аллергическими заболеваниями кожи у 2 625 пациентов была диагностирована экзема (L30), что составило 47,7 %. Из них у 868 (33,1 %) имела место истинная экзема (L30.8-9), у 1757 (66,9 %) – микробная экзема (L30.3.) Таким образом, микробная экзема составила 31,9 % от всех больных с аллергическими заболеваниями кожи и 66,9 % среди пациентов с экземой.

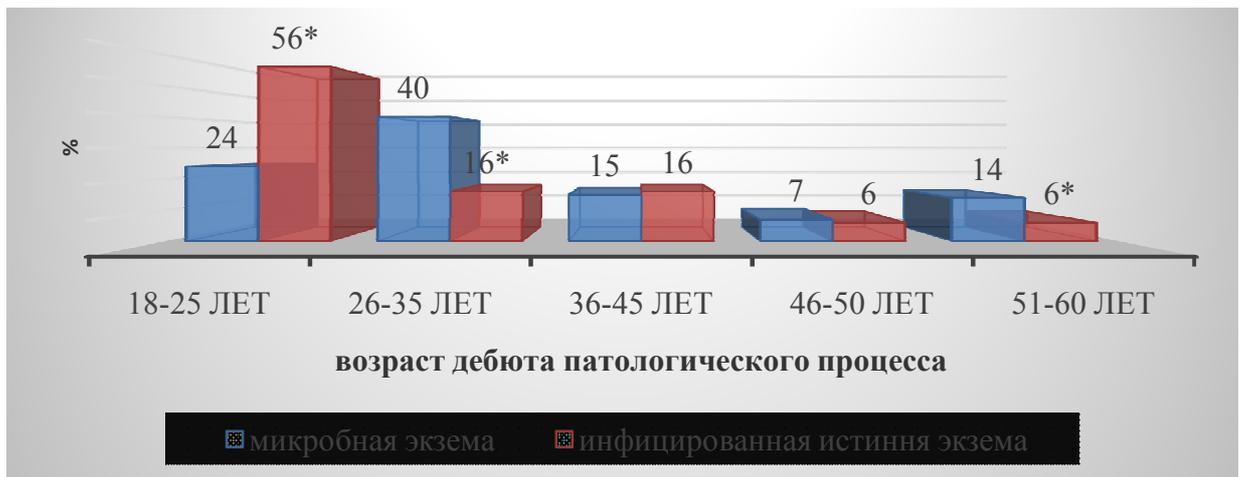
После проведения рандомизации и применения критериев включения и исключения 139 больных микробной экземой были отнесены в группу сложных диагностических случаев – группу наблюдения. Изучение клинических особенностей протекающего у них заболевания осуществлялось в сравнении с 50 больными инфицированной истинной экземой (группа сравнения), не отличающихся по полу и возрасту.

При анализе субъективных ощущений выявлено, что чувство зуда, как при микробной, так и при инфицированной истинной экземе, беспокоило пациентов в 100 % случаев. Анализируя фактор зуда, установлено, что одинаково часто в обеих группах отмечался умеренный зуд (46 % и 48 %). Легкий зуд в группе 1 имелся достоверно чаще, чем в группе 2 (24 % и 4 % соответственно, $p < 0,01$), у больных инфицированной истинной экземой преобладал интенсивный зуд (44 %, $p < 0,05$). Только больные микробной экземой отмечали жжение и чаще жаловались на болезненность (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных по характеру и выраженности субъективных ощущений

Жалобы \ Формы	Группа наблюдения (микробная экзема)	Группа сравнения (инфицированная истинная экзема)	p
Зуд	139 (100 %)	50 (100 %)	
Легкий	33 (24 %)	4 (8 %)	< 0,01
Умеренный	64 (46 %)	24 (48 %)	> 0,05
Интенсивный	42 (30 %)	22 (44 %)	< 0,01
Жжение	15 (11 %)	—	< 0,01
Легкое	5 (4 %)	—	< 0,01
Выраженное	10 (7 %)	—	< 0,01
Болезненность	30 (22 %)	7 (14 %)	< 0,01
Легкая	8 (6 %)	5 (10 %)	> 0,05
Умеренная	17 (12 %)	2 (4 %)	< 0,01
Выраженная	5 (4 %)	—	< 0,01
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группами 1 и 2.			

У лиц с микробной экземой дебют заболевания приходился в основном на возраст от 26 до 35 лет – 56 пациентов (40 %) (рисунок 2), средний возраст дебюта составил 32,3 года, что, возможно, связано с появившимися вредными производственными факторами.



Примечание * – достоверность различий между группами 1 и 2, $p < 0,05$

Рисунок 2 – Возраст дебюта заболевания пациентов с микробной экземой и инфицированной истинной экземой

У большинства больных инфицированной истинной экземой (56 %) первые проявления заболевания наблюдались в возрасте 18–25 лет. Средний возраст дебюта заболевания составил 21,2 года, что достоверно раньше, чем при микробной экземе. Данный возрастной период характеризуется большим количеством стрессовых ситуаций, связанных с интенсивными психологическими нагрузками, экзаменами в школе, в вузе, получением дипломов, поиском работы и др., что могло способствовать реализации нейрозависимой патологии и явиться триггером для существующей генетической детерминированности.

Характер триггерных факторов дебюта заболевания больных с микробной экземой представлен в таблице 6. Как видно, преобладающими факторами явились бактериальные, вызывающие появление высыпаний после обострения очагов фокальной инфекции (38 % больных). Нарушения целостности кожных покровов приводило к развитию заболевания у 29 пациентов (21 %). Варикозное расширение вен нижних конечностей имело место у 22 больных (16 %). Реже, по данным больных, к развитию микробной экземы приводили профессиональные вредности (12 %), 18 больных (13 %) не смогли указать причину заболевания.

Таблица 6 – Распределение больных микробной экземой по триггерным факторам

Триггерные факторы	Количество больных	%
Нарушение целостности кожных покровов	29	21
Варикозное расширение вен нижних конечностей	22	16
Бактериальная инфекция	53	38
Профессиональные вредности	17	12
Причина неизвестна	18	13
Всего	139	100

Указанные больными триггерные факторы при инфицированной истинной экземе представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение больных инфицированной истинной экземой по триггерным факторам

Триггерные факторы	Количество больных	%
Стресс	18	36
Профессиональные вредности	10	20
Причину указать не могут	22	44
Всего	50	100

Из таблицы видно, что при инфицированной истинной экземе, большинство пациентов не могли указать причину заболевания (44 %), у 18 (36 %) больных пусковым механизмом заболевания стал стресс. Профессиональные вредности имели место у 10 больных (20 %).

Триггерные факторы микробной экземы являются референтными признаками для установления клинических форм заболевания. Распределение больных группы 1 по клиническим формам представлено на рисунке 3.

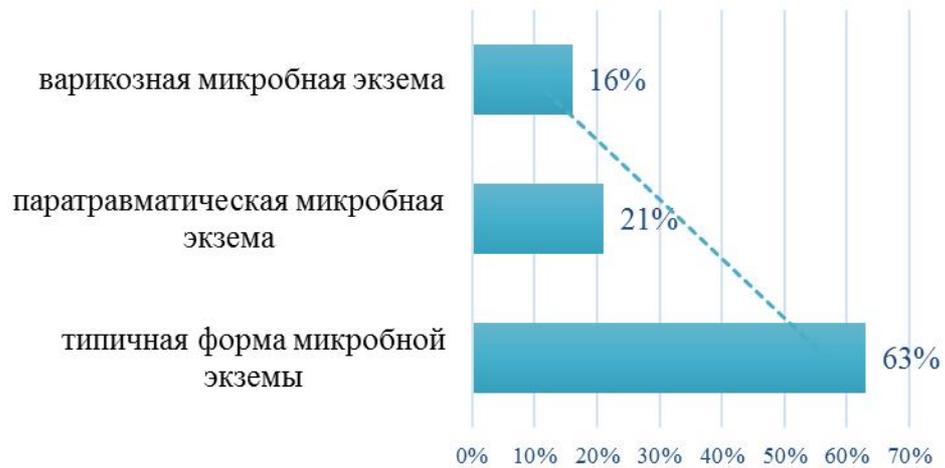


Рисунок 3 – Клинические формы микробной экземы в группе больных

Из рисунка 3 видно, что наиболее распространенной формой заболевания в группе наблюдения была типичная форма микробной экземы, когда триггером заболевания явились бактериальные факторы, в том числе на производстве и неизвестные причины возникновения процесса. Её составили 88 больных (63 %). На втором месте оказалась паратравматическая экзема – 29 пациентов (21 %), на третьем месте находилась варикозная экзема – 22 пациента (16 %) (варикозная болезнь была подтверждена осмотром сосудистого хирурга).

По длительности заболевания наблюдаемые больные были разделены на пять групп. Первая группа – пациенты, впервые отметившие проявление экземы, вторая группа – больные с продолжительностью заболевания до 1 года, третью, четвертую и пятую группы составили пациенты с длительностью заболевания 1–5 лет, 5–10 лет и более 10 лет соответственно. Распределение больных по длительности болезни представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных микробной и инфицированной истинной экземой по длительности заболевания

Длительность процесса	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		р
	число больных	%	число больных	%	
До 1 года	67	48	14	28	< 0,05
1–5 лет	49	35	11	22	< 0,05
5–10 лет	11	8	8	16	< 0,05
Более 10 лет	12	9	17	34	< 0,05
Всего	139	100	50	100	—

Примечание: р – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.

При анализе длительности заболевания у пациентов с микробной экземой видно, что 67 пациентов (48 %) были больны менее года. При инфицированной истинной экземе, напротив, наиболее многочисленной оказалась группа с длительностью заболевания более 10 лет – 17 больных (34 %).

Социальная структура больных в изучаемых группах практически не отличалась (таблица 9). Как видно, микробной экземой наиболее часто болели рабочие – 37 (26 %) и неработающие – 29 (21 %). Среди больных инфицированной истинной экземой чаще других регистрировались рабочие промышленных предприятий и учащиеся по 24 %.

Таблица 9 – Социальная структура больных микробной экземой и инфицированной истинной экземой

Социальный статус	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		р
	абс.	%	абс.	%	
Учащиеся	26	19	12	24	< 0,05
Служащие	21	15	11	22	< 0,05
Рабочие промышленных предприятий	37	26	12	24	> 0,05
Неработающие	29	21	9	18	< 0,05

Продолжение таблицы 9

Социальный статус	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	абс.	%	абс.	%	
Пенсионеры	26	19	6	12	< 0,05
Всего	139	100	50	100	—

Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.

Анамнестические указания на наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям одинаково часто отмечали пациенты обеих групп. Ранее перенесенные заболевания аллергической природы имели 9 % больных микробной и 24 % больных инфицированной истинной экземой.

3.2 Клиническое течение микробной экземы

Излюбленной локализацией основного очага/очагов поражения при микробной экземе являлись нижние конечности, на которых патологический процесс находился у 85 больных (61 %), в то время как на верхних конечностях отмечался в 2 раза реже. Редко очаги микробной экземы располагались на лице (таблица 10).

У больных второй группы высыпания чаще локализовались на верхних конечностях – 25 пациентов (50 %), а на нижних конечностях достоверно реже.

Таблица 10 – Локализация основного очага/очагов патологического кожного процесса при экземе

Клинические формы	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	Количество	%	Количество	%	
Локализация					
Лицо	3	2	4	8	< 0,05
Туловище	13	10	8	16	< 0,05

Продолжение таблицы 10

Клинические формы Локализация	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	Количество	%	Количество	%	
Верхние конечности	38	27	25	50	< 0,05
Нижние конечности	85	61	13	26	< 0,01
Всего	139	100	50	100	—

Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.

У больных обеих групп кожный патологический процесс носил распространенный характер, так как в группы наблюдения и сравнения вошли пациенты, имевшие помимо основного очага отдаленные высыпания на коже туловища и конечностей. Однако, клинические характеристики очагов поражения и отдаленных высыпаний у больных группы наблюдения (микробная экзема) и группы сравнения (инфицированная истинная экзема), достоверно различались (таблица 11).

Так, у всех больных из группы 1 высыпания имели частично четкие, частично нечеткие границы, и в большинстве случаев (75 %) располагались не симметрично, отдаленные высыпания носили монморфный характер. В группе 2, напротив, границы очагов поражения были нечеткими, но сыпь в большинстве случаев была симметричной (64 %). При инфицированной истинной экземе в 64 % случаев экзематиды были полиморфные и в 36 % – монморфные.

Таблица 11 – Характеристика патологического очага и отдаленных высыпаний при микробной и инфицированной истинной экземе

Форма заболевания	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	n	%	n	%	
Характеристика очагов					
Одиночные	76	55	14	28	< 0,01
Множественные (2 и более очага)	63	45	36	72	< 0,01

Продолжение таблицы 11

Форма заболевания	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	n	%	n	%	
Характеристика очагов					
Всего	139	100	50	100	—
Симметричные	35	25	32	64	< 0,05
Не симметричные	104	75	18	36	< 0,01
Всего	139	100	50	100	—
Границы четкие/не четкие	139	100	—	—	< 0,01
Границы не четкие	—	—	50	100	< 0,01
Всего	139	100	50	100	—
Мономорфные экзематиды/пиоаллергиды	139	100	18	36	< 0,01
Полиморфные экзематиды/пиоаллергиды	—	—	32	64	< 0,01
Всего	139	100	50	100	—
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.					

По характеру течения воспалительного процесса в обе группы входили пациенты с острой, подострой и хронической формами заболевания (рисунок 4).



Примечание: * – коэффициент достоверности различий между группами 1 и 2 $p < 0,05$

Рисунок 4 – Распределение больных группы 1 и 2 по остроте патологического процесса

При этом более чем у половины больных группы 1 процесс носил острый характер, а хроническое течение отмечено только в 27 % случаев. У лиц группы 2 острые и хронические формы заболевания встречались примерно с одинаковой частотой (42 % и 44 % соответственно).

В связи с закономерными различиями в клиническом статусе каждого периода заболевания (острого, подострого, хронического), проявления каждой из форм оценивали отдельно.

При оценке клинического статуса острой формы было выявлено, что у пациентов группы 1 на фоне эритемы и инфильтрации, имевших место у всех (100 %) больных, преобладали пустулы (68 %) и корки (75 % случаев), патологический процесс сопровождался мокнутием у 72 % пациентов, увеличение периферических лимфоузлов имело место у 32 % больных (таблица 12).

Таблица 12 – Частота отдельных симптомов клинических проявлений основного очага поражения в группе 1 и 2 при острой форме патологического процесса

Клинические признаки	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	n	%	n	%	
Эритема	76	100	21	100	> 0,05
Инфильтрация	76	100	21	100	> 0,05
Лихенификация	—	—	—	—	—
Пустулы	52	68	18	86	< 0,05
Микровезикулы	34	45	20	95	< 0,05
Мокнутие	55	72	16	76	> 0,05
Корки	57	75	9	13	< 0,05
Отек	47	62	16	76	< 0,05
Увеличение периферических лимфоузлов	24	32	2	10	< 0,05
Папулы	10	13	21	100	< 0,05
Шелушение	2	3	—	—	< 0,05
Сухость	—	—	—	—	> 0,05
Трещины	3	4	—	—	< 0,05

Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.

В свою очередь, у больных группы 2, также на фоне эритемы и инфильтрации (100 %), основу клинического статуса составили папулы (100 %) и микровезикулы (95 %). Поскольку патологический процесс также носил инфицированный характер, пустулы в патологическом очаге встречались в 86 % случаев.

При оценке подострой формы заболевания значительных различий между двумя группами выявлено не было. Единственно, что в группе наблюдения, в отличие от группы сравнения в 20 % случаев встречались пустулы и у 4 % больных было мокнутие.

При хронической форме микробной экземы достоверно чаще имел место отек, достоверно и значительно реже – лихенизация, корки, сухость и трещины (таблица 13).

Таблица 13 – Частота отдельных симптомов клинических проявлений основного очага поражения в группе 1 и 2 при хронической форме патологического процесса

Клинические признаки	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	n	%	n	%	
Эритема	38	100	22	100	> 0,05
Инфильтрация	38	100	22	100	> 0,05
Лихенификация	4	11	20	91	—
Пустулы	17	45	10	45	> 0,05
Микровезикулы	3	8	2	9	> 0,05
Мокнутие	3	8	—	—	< 0,05
Корки	33	38	18	81	< 0,05
Отек	21	55	6	27	< 0,05
Увеличение периферических лимфоузлов	1	3	—	—	< 0,05
Папулы	9	24	14	63	< 0,05
Шелушение	17	45	17	77	< 0,05
Сухость	19	50	17	77	< 0,05
Трещины	17	45	19	86	< 0,05
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.					

3.3 Оценка степени тяжести процесса и качества жизни больных микробной и инфицированной истинной экземой

Комплексная оценка тяжести патологического процесса проводилась при помощи дерматологического индекса шкалы симптомов (ДИШС), индекса оценки тяжести микробной экземы (ИОТМЭ) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).

Дерматологический индекс шкалы симптомов индексировался по 9 основным клиническим проявлениям заболевания: эритема, отек, мокнутье, лихенификация, папулы, сухость, шелушение, трещины, зуд, оцениваемым по 4-балльной шкале и рассчитывался, как сумма всех индексов. Средние значения ДИШС представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Среднее значение ДИШС в группе 1 и 2

	Микробная экзема	Инфицированная истинная экзем	p
ДИШС	13,96 ± 3,38	14,04 ± 4,39	> 0,05
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1 и 2.			

Поскольку патологический кожный процесс в группе сравнения и наблюдения носил распространенный характер, основные клинические симптомы примерно с одинаковой частотой встречались в обеих группах, среднее значение ДИШС достоверных различий не имело, показатели индекса варьировали в наблюдаемых группах от 8 до 23, что соответствовало среднетяжелой степени выраженности клинического процесса.

Для больных группы наблюдения комплексная оценка тяжести микробной экземы проводилась с помощью Индекса оценки тяжести микробной экземы, содержащего характеристику клинических симптомов, остроты и площади поражения. Данный одиночный индекс не мог быть применен в группе сравнения (инфицированная истинная экзема), однако рассчитывался нами в связи с его использованием при оценке динамики процесса при проведении терапии заболевания. Поскольку в исследование были включены только пациенты с

распространенным патологическим процессом, средняя степень тяжести оказалась у 100 человек (72 %), когда ИОТМЭ равнялся $18,84 \pm 2,33$) и тяжелая степень – у 39 больных (34 %), когда ИОТМЭ составил $25,49 \pm 0,68$.

Дерматологический индекс качества жизни оценивается самими пациентами. По исходному значению ДИКЖ разделяется на 3 группы. Первую группу составляют больные, ДИКЖ которых равен от 0 до 10 баллов, качество жизни расценивается как удовлетворительное («страдает незначительно»). Вторую группу составляют пациенты со значением ДИКЖ от 10 до 20 баллов, что соответствует умеренному снижению качества жизни («страдает довольно значительно»). В третью группу включаются больные, уровень ДИКЖ которых от 20 до 30, что соответствует низкому уровню качества жизни («качество жизни страдает очень значительно»). Среди пациентов с микробной экземой 111 (80 %) больных оценили свой уровень жизни как низкий, «качество жизни страдает очень значительно», среднее значение ДИКЖ у них равнялось $23,98 \pm 2,31$. Ещё 28 расценивали качество жизни как среднее, «страдает довольно значительно» средний показатель ДИКЖ составил $16,85 \pm 1,0$.

По мнению 46 (92 %) пациентов с инфицированной истинной экземой качество жизни являлось низким, «качество жизни страдает очень значительно», ДИКЖ равнялся $24,78 \pm 2,72$. Только у 4 больных качество жизни страдало довольно значительно, ДИКЖ составил $17,00 \pm 1,15$ (рисунок 5).



Рисунок 5 – Удельный вес пациентов с микробной и инфицированной истинной

экземой, по результатам оценки ответов на вопросник ДИКЖ

3.4 Характеристика дерматоскопической картины микробной экземы

При изучении особенностей начала, течения и клинических проявлений диагностически сложных случаев микробной экземы установлено, что у данных четкие отличия от инфицированной истинной экземы отсутствуют, что может препятствовать определению необходимых терапевтических мероприятий. В этих ситуациях информативным, неинвазивным и доступным для всех лечебных учреждений методом, позволяющим уточнить диагноз, может стать дерматоскопия, включенная в Федеральный стандарт оказания медицинской помощи больным дисгидротической экземой (2005).

В имеющейся литературе экзема представлена большим разнообразием симптомов дерматоскопической картины [109]. В результате анализа литературных данных и выделения основных, при оценке дерматоскопической картины для сравнения микробной и инфицированной истинной экземы в качестве дифференциальных признаков были выбраны границы, характер окраски очага и характеристика сосудистой сети в виде сочетания красных гранул, точек и линий одновременно. Данные признаки позволяют точно охарактеризовать имеющийся процесс, поскольку все они обусловлены патогистологическими изменениями, происходящими в дерме при экзематозном процессе. Так, при остром процессе в эритематозной стадии отмечают отек верхней половины дермы, ограниченные, в основном лимфоцитарные инфильтраты и расширение сосудов сосочкового слоя дермы [171]. В папулезной стадии истинной экземы имеется спонгиоз, акантоз и удлинение эпидермальных выростов, паракератоз, отек и лимфоцитарные инфильтраты в дерме. При выраженной везикуляции изменения более значительные, спонгиоз с расширением межклеточных промежутков, разрушение десмосом с образованием пузырьков различных размеров, содержащих лимфоциты и серозную жидкость. Появляются также и субкорнеальные пузырьки. Если процесс осложняется инфекцией, то пузырьки

превращаются в пустулы, заполненные большим количеством гранулоцитов [103]. Корковая стадия характеризуется менее выраженным отеком и инфильтрацией дермы.

Для хронической экземы характерны массивный гиперкератоз, паракератоз, акантоз, местами многорядность базального слоя, расширение сосудов верхней половины дермы, периваскулярные инфильтраты, состоящие из гистиоцитов с примесью небольшого количества лимфоцитов. В дерме инфильтрат густо пронизывает сосочковый и подсосочковый слои.

В результате оценки дерматоскопической картины 189 больных (139 с микробной экземой и 50 с инфицированной истинной экземой) согласно приведенным критериям получены результаты, представленные в таблице 15.

Таблица 15 – Основные дерматоскопические признаки микробной и инфицированной истинной экземы

Дерматоскопические признаки	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		p
	количество	%	количество	%	
Четкость границ					
- четкие	110	79	3	6	< 0,01
- размытые	29	21	47	94	< 0,01
Цвет					
- однородный	119	86	45	90	> 0,05
- неоднородный	20	14	5	10	> 0,05
- яркий	129	93	2	4	< 0,01
- не яркий	10	7	48	96	< 0,01
Сосудистая сеть					
- красные линии, извилистые	101	73	7	14	< 0,01
- красные точки, глобулы	38	27	43	86	< 0,01
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.					

Как видно, при микробной экземе границы очага достоверно чаще были четкими, относительно часто наблюдалась асимметрия цвета (переход от красного

в ярко-розовый), только при микробной экземе сосудистая сеть представлялась в виде извилистых красных линий.

При инфицированной истинной экземе границы очага были размытыми, наблюдалась однородность цвета очага (розового или бледно-розового цвета), сосудистая сеть достоверно чаще была представлена сочетанием красных гранул, точек, а зоны, в которых наблюдалась группировка кровеносных сосудов, соответствовали пузырькам или папулам.

Основные дерматоскопические признаки приведены на фотографиях дерматоскопической картины микробной экземы (рисунок 6) и инфицированной истинной экземы (рисунок 7).



Рисунок 6 – Дерматоскопическая картина очага микробной экземы

На рисунке 6 видны четкие границы очага, асимметрия цвета, переход окраски от красной в ярко-розовую, наличие желтых включений и сосудистая сеть в виде красных линий.

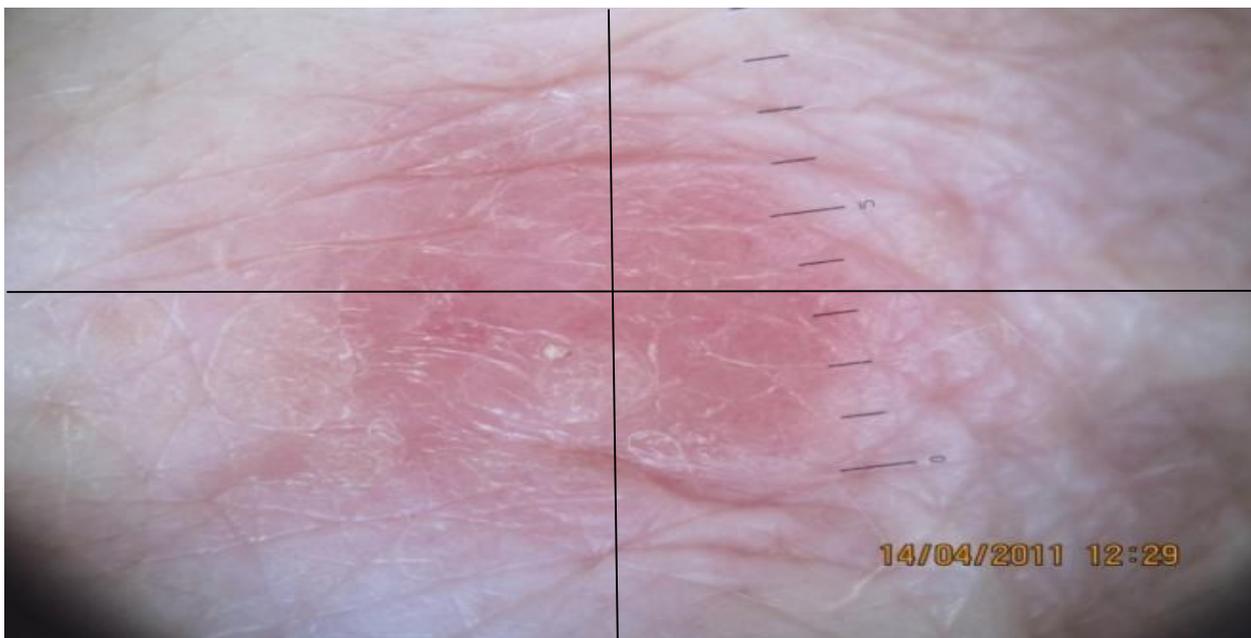


Рисунок 7 – Дерматоскопическая картина очага инфицированной истинной экземы

На рисунке 7 видно, что границы очага размыты, очаг однородного розового цвета, включений нет, сосудистая сеть представлена в виде красных точек.

Таким образом, в тех случаях, когда перед практикующим врачом встает задача провести дифференциальную диагностику сложных диагностических случаев микробной экземы и в ходе исследования при оценке анамнеза заболевания и клинической картины патологического процесса не удастся найти четкие признаки микробной или инфицированной истинной экземы, для оценки ситуации возможно применить метод дерматоскопии. В то же время, данный метод не всегда дает абсолютную возможность разделить между собой микробную и инфицированную истинную экзему. В этом случае необходимо изучение иммунного статуса больных и микрофлоры здорового и пораженных участков кожи пациентов.

ГЛАВА 4 ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ

4.1 Микробное сообщество кожи у больных микробной экземой

Качественные и количественные нарушения микробиоценоза кожи играют ключевую роль в развитии и поддержании патологического процесса при микробной экземе.

Учитывая, что присутствие микробных факторов (пиококковая, грибковая инфекция) может приводить к сенсibilизации к белковым компонентам инфекционного агента у больных как микробной, так и инфицированной истинной экземой, мы провели оценку состояния биоценоза кожи у этих групп больных.

Нарушение микробиоценоза кожи выявлено у больных обеих групп, как по количественным показателям, так и по видовому составу, однако отдельные данные между изучаемыми группами различались (таблица 16).

Среди облигатной флоры при обеих формах экземы наиболее часто встречающимися микроорганизмами оказались представители семейства *Micrococcaceae*. Так, у больных микробной экземой *St. aureus* был обнаружен у 110 человек (79 %), *St. capitis* – у 30 обследованных (22 %), *St. epidermidis* – у 128 человек (92 %), *St. haemolyticus* – у 14 обследованных (10 %), *St. hominis* – у 55 человек (40 %), *St. saprophyticus* выявлялся у 75 человек (54 %), что имело достоверные и значительно выраженные отличия от показателей контрольной группы.

В группе сравнения, среди больных инфицированной истинной экземой, процент обсемененности был выражен менее значительно, хотя также имел достоверные отличия от контрольной группы. Так, *St. aureus* выявлялся в 42 % случаев, в то время, как при микробной экземе – в 79 % ($P_2 < 0,001$), *St. hominis* – в 8 % при инфицированной истинной экземе и в 40 % при микробной экземе ($P_2 < 0,001$).

Таблица 16 – Состав микробиоциноза кожи обследованных групп

Микроорганизмы	Больные микробной экземой (группа 1) n = 139		Больные инфицированной истинной экземой (группа 2) n = 50		Контрольная группа n = 30		P ₁	P ₂	P ₃
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Патогенная микрофлора									
<i>St. aureus</i>	110	79	21	42	2	7	< 0,001	< 0,001	< 0,01
<i>St. haemolyticus</i>	14	10	15	30	2	7	< 0,05	> 0,05	< 0,01
<i>Str. pyogenis</i>	20	14	3	6	2	7	< 0,05	< 0,05	> 0,05
<i>C. haemolyticus</i>	6	4	2	4	0	0	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Условно-патогенная микрофлора									
<i>St. capitis</i>	30	22	12	24	3	10	> 0,05	< 0,05	< 0,05
<i>St. epidermidis</i>	128	92	25	50	19	63	< 0,001	< 0,01	< 0,05
<i>St. hominis</i>	55	40	4	8	7	23	< 0,001	< 0,05	< 0,05
<i>St. saprophyticus</i>	75	54	5	10	1	3	< 0,001	< 0,001	< 0,05
<i>M. luteus</i>	26	19	2	4	0	0	< 0,001	< 0,001	< 0,05
<i>E. faecalis</i>	12	9	7	14	2	7	< 0,05	> 0,05	< 0,05
<i>C. albicans</i>	15	11	2	4	0	0	< 0,05	< 0,01	< 0,05
Примечания: P ₁ – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2; P ₂ – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 3; P ₃ – коэффициент достоверности различий между группой 2 и группой 3.									

У больных микробной экземой количество *St. haemolyticus* в три раза превосходило по содержанию показатель больных инфицированной истинной экземы, а представители семейства *Micrococcaceae*, такие как *M. Luteus*, встречались при обеих формах экземы, но не обнаруживались у лиц контрольной группы.

Анализ частоты нахождения грамположительной палочковидной флоры (семейство *Corynebacteriaceae*) показал, что вид *C. haemolyticus* в группах

наблюдения и сравнения встречался одинаково часто, а в контрольной группе данный условно-патогенный вид не обнаруживался.

Представители семейства *Streptococcaceae*, в частности *Str. pyogenis*, у больных микробной экземой обнаруживался в 2 раза чаще, чем при инфицированной экземе истинной. Грибы рода *Candida* (*C. albicans*) преобладали у лиц из группы наблюдения и выделялись в 11 % случаев, в то время как в группе сравнения – в 4 %, а в контрольной группе не обнаруживались.

В виде монокультуры микроорганизмы высевались у 90 (65 %) больных микробной экземой, а у 49 (35 %) – в виде ассоциации 2-3 микроорганизмов. Стафилококки монокультурой выделялись в 60 % случаях (*St. aureus* – у 40 % больных, *St. epidermidis* – у 20 %), стрептококки – в 7 %, причем у всех больных обнаружен *Str. pyogenes*. У 42 (30 %) больных с 2–3 выделенными микроорганизмами наблюдалась ассоциация стафилококков между собой или с другими микроорганизмами.

Определенное место в видовом составе микроорганизмов кожи у больных микробной экземой занимали грибы рода *Candida*, причем с пораженных участков кожи выделялся только один из его представителей – *C. albicans*.

Т. В. Соколовой и соав. (2007) доказано существование феномена взаимного усиления патогенности грибов рода *Candida* и бактерий при их ассоциации. При этом грибы вызывают сенсбилизацию, подавляют активность клеточного иммунитета и системы нейтрофильного фагоцитоза, способствуют развитию аллергодерматозов и распространению микробной инфекции.

В группе наблюдения грибы рода *Candida* ассоциировались с наиболее частыми представителями бактериальной флоры – золотистым стафилококком. В связи с этим представлялось интересным сравнить объективные показатели тяжести экзематозного процесса по ИОТМЭ у пациентов с ассоциацией золотистого стафилококка и *C. Albicans* и только стафилококкового поражения. При сравнении установлено, что ИОТМЭ больных микробной экземой, у которых в очаге поражения отмечалась ассоциация золотистого стафилококка и *C. albicans*, составил в среднем 25,7, а у пациентов, у которых в очаге

присутствовал только золотистый стафилококк, средний ИОТМЭ равнялся 21,3 ($p < 0,05$).

Таким образом, микробоценоз кожи при микробной экземе, отличался разнообразием, в составе аутофлоры происходили дисбиотические изменения, выражающиеся в увеличении роста как патогенной, так и условно-патогенной микрофлоры. В связи с особой ролью видового состава микроорганизмов кожи в патогенезе микробной экземы, мы рассмотрели его более детально, сравнив в группе наблюдения микробиоз пораженного и здорового участков кожного покрова в зависимости от остроты процесса и сопоставив показатели с данными здоровых лиц. Результаты представлены в таблице 17.

Как видно, общая плотность микроорганизмов и общая частота микроорганизмов у больных как острой, так и хронической формами микробной экземы достоверно отличалась от показателей контрольной группы здоровых людей не только на пораженном, но и на здоровом участке кожного покрова. При групповом анализе у пациентов с микробной экземой преобладали стафилококки, как на пораженной (при острой – 37,1 КОЕ/см²; при хронической форме – 23,5 КОЕ/см²), так и на неизменной коже (24,8 КОЕ/см² и 16,1 КОЕ/см² соответственно), однако их плотность на пораженных участках была существенно и достоверно выше ($p < 0,05$).

Особо выраженные изменения имелись у пациентов с острым вариантом течения. Максимально высокий уровень был зафиксирован в отношении общей плотности микроорганизмов, которая при острой экземе на воспаленном участке составила 156,2 КОЕ/см², в 3,8 раза превысив этот же показатель на здоровом участке кожи, в 2,1 раз – область заболевания у больных хронической формой экземы и в 43,4 раза общую плотность микроорганизмов на поверхности кожи клинически здоровых людей. Общая плотность Грам+ микроорганизмов на пораженной коже в 2 раза превосходила общую плотность Грам+ микроорганизмов на непораженном участке кожи этих больных, в 10 раз – зону поражения у пациентов с инфицированной истинной экземой и в 316 раз – показатель контрольной группы. Менее существенные, но значительные и

достоверные изменения у больных острой микробной экземой выявились со стороны всех других показателей.

При хроническом течении микробной экземы различия в обсемененности микроорганизмами между пораженным и непораженным участками кожного покрова были не столь значительны. Более того, общая частота распространения стафилококков в клинически здоровой зоне у этих больных оказалась даже выше, чем в области экзематозного процесса (9 % в зоне воспаления, 26 % в клинически здоровой области, $p < 0,05$). Данный факт может объяснить готовность у больных с хроническим течением микробной экземы к рецидивам заболевания за счет сенсibilизации к постоянно присутствующим на видимо здоровой коже микроорганизмам, находящимся там в количестве, превышающем показатели контрольной группы.

Плотность *C. albicans* при остром процессе на экзематизированных участках составляла 3,1 КОЕ/см², на здоровых – 2,7 КОЕ/см², хроническое течение микробной экземы сопровождалось существенным возрастанием роста грибов рода *Candida* – на пораженном участке 5,7 КОЕ/см², на не пораженном 2,1 КОЕ/см².

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что определение аутомикрофлоры кожи целесообразно использовать для выбора метода лечения и прогнозирования тяжести течения заболевания.

Таблица 17 – Микробиоценоз пораженного и здорового участков кожи больных микробной экземой в зависимости от остроты процесса, (M ± m)

Показатели	Острая экзема n = 76		Хроническая экзема n = 38		Контрольная группа n = 30
	пораженный участок.	здоровый участок	пораженный участок.	здоровый участок	здоровый участок
Общая плотность микроорганизмов, КОЕ/см ²	156,2 ± 14,9** ^{Δ, ■ ■}	41,2 ± 6,2* [■]	75,2 ± 8,2** ^Δ	28,1 ± 3,4*	3,6 ± 0,5
<i>Staphilococci</i> общая плотность, КОЕ/см ²	37,1 ± 2,6** ^{Δ, ■ ■}	24,8 ± 2,9* [■]	23,5 ± 2,1**	16,1 ± 1,8*	2,1 ± 0,3
<i>Staphilococci</i> общая частота, (%)	87** ^{Δ, ■ ■}	77* [■]	9** ^Δ	26	21
<i>Streptococci</i> общая плотность, КОЕ/см ²	28,9 ± 2,3** ^{Δ, ■ ■}	17,8 ± 1,9* [■]	12,1 ± 1,8**	11,2 ± 1,6*	1,2 ± 0,1
<i>Streptococci</i> – общая частота, (%)	13**	12* [■]	12**	7	3
Грам+ микроорганизмы – общая плотность, КОЕ/см ² КОЕ/см ²	221,2 ± 2,0** ^{Δ, ■ ■}	132 ± 1,4* [■]	22,04 ± 0,1** ^Δ	14,7 ± 0,23*	0,7 ± 0,1
Грам+ микроорганизмы – общая частота, (%)	15 ** ^{■ ■}	12*	2 ^Δ	8	4
Грам– микроорганизмы общая плотность, КОЕ/см ²	18,2 ± 1,4** ^{Δ, ■ ■}	103 ± 1,2* [■]	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,08	—
Грам– микроорганизмы – общая частота, (%)	11**	13* [■]	8**	3	—

Продолжение таблицы 17

Показатели	Острая экзема n = 76		Хроническая экзема n = 38		Контрольная группа n = 30
	пораженный участок.	здоровый участок	пораженный участок.	здоровый участок	здоровый участок
<i>Candida albicans</i> – общая плотность, КОЕ/см ²	5,7 ± 0,4** ^Δ ■ ■	2,1 ± 0,1*	3,1 ± 0,2**	2,7 ± 0,3*	0,2 ± 0,02
<p>Примечания:</p> <p>1. * – статистически значимые различия между контрольной группой и здоровыми участками кожи больных микробной экземой (p < 0,05);</p> <p>2. ** – статистически значимые различия между контрольной группой и пораженными участками кожи больных микробной экземой (p < 0,05);</p> <p>3. Δ – статистически значимые различия между здоровыми участками и пораженными участками кожи больных острой микробной экземой (p < 0,05);</p> <p>4. ■ – статистически значимые различия между здоровыми участками кожи больных острой и хронической формами микробной экземы (p < 0,05);</p> <p>5. ■ ■ – статистически значимые различия между пораженными участками кожи больных острой и хронической формами микробной экземы (p < 0,05).</p>					

4.2 Иммунные аспекты патогенеза микробной экземы

В последние десятилетия изучение роли дисбаланса иммунной системы в развитии экзематозного процесса является одним из приоритетных направлений, позволивших сформулировать новые концепции патогенеза экземы и во многом определивших спектр применяемых терапевтических мероприятий [85; 86].

На современном этапе основные элементы иммунопатогенеза истинной экземы достаточно разработаны, при этом, вопросы диагностики иммунопатологических состояний при микробной экземе продолжают изучаться.

Поскольку микробная экзема в группе наблюдения была неоднородной (типичная микробная, паратравматическая, варикозная), мы провели сравнение показателей иммунитета у больных микробной экземой внутри группы для установления иммунологической однородности патологического процесса (таблица 18).

Таблица 18 – Параметры иммунитета у больных микробной экземой в связи с триггерными факторами

Показатели	Типичная микробная экзема, n = 60	Паратравматическая экзема, n = 20	Варикозная экзема, n = 20	P
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	8,5 \pm 2,49	8,49 \pm 1,81	8,55 \pm 2,47	> 0,05
Лимфоциты (%)	33,13 \pm 15,58	31,60 \pm 10,34	31,63 \pm 13,68	> 0,05
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	2,49 \pm 0,69	2,54 \pm 0,50	2,45 \pm 0,56	> 0,05
CD3 (%)	59,22 \pm 5,29	59,25 \pm 5,02	59,05 \pm 6,08	> 0,05
CD3 ($\times 10^9/\text{л}$)	1,47 \pm 0,41	1,49 \pm 0,27	1,45 \pm 0,37	> 0,05
CD4 (%)	37,38 \pm 1,99	37,00 \pm 2,00	37,42 \pm 1,46	> 0,05
CD4 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,55 \pm 0,15	0,55 \pm 0,11	0,54 \pm 0,14	> 0,05
CD8 (%)	23,92 \pm 1,44	23,85 \pm 1,63	23,94 \pm 1,61	> 0,05
CD8 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,35 \pm 0,10	0,36 \pm 0,07	0,35 \pm 0,09	> 0,05
CD4/CD8	1,57 \pm 0,14	1,56 \pm 0,17	1,57 \pm 0,12	> 0,05
CD16 (%)	17,32 \pm 1,74	17,15 \pm 1,66	18,16 \pm 2,27	> 0,05
CD16 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,43 \pm 0,13	0,43 \pm 0,08	0,44 \pm 0,10	> 0,05

Продолжение таблицы 18

Показатели	Типичная микробная экзема, n = 60	Паратравма- тическая экзема, n = 20	Варикозная экзема, n = 20	Р
CD95 (%)	4,58 ± 1,53	4,80 ± 1,40	5,16 ± 1,80	> 0,05
CD95 (× 10 ⁹ /л)	0,11 ± 0,05	0,12 ± 0,05	0,12 ± 0,04	> 0,05
CD22 (%)	19,72 ± 1,39	19,60 ± 1,50	19,63 ± 1,42	> 0,05
CD22 (× 10 ⁹ /л)	0,49 ± 0,15	0,50 ± 0,11	0,48 ± 0,14	> 0,05
CD71 (%)	6,75 ± 1,57	7,00 ± 1,84	6,47 ± 1,98	> 0,05
CD71 (× 10 ⁹ /л)	0,10 ± 0,04	0,10 ± 0,03	0,09 ± 0,04	> 0,05
CD45RA (%)	32,60 ± 1,95	33,10 ± 2,15	32,73 ± 1,88	> 0,05
CD45RA (× 10 ⁹ /л)	0,48 ± 0,13	0,49 ± 0,09	0,47 ± 0,13	> 0,05
CD25 (%)	9,48 ± 1,78	9,45 ± 1,88	10,37 ± 1,57	> 0,05
CD25(× 10 ⁹ /л)	0,14 ± 0,05	0,14 ± 0,04	0,15 ± 0,04	> 0,05
HLA DR (%)	18,30 ± 2,83	16,95 ± 3,10	18,37 ± 3,11	> 0,05
HLA DR (× 10 ⁹ /л)	0,45 ± 0,14	0,43 ± 0,12	0,45 ± 0,13	> 0,05
Апоптические лф %	3,82 ± 1,28	3,85 ± 1,39	3,58 ± 1,68	> 0,05
Апоптические лф (× 10 ⁹ /л)	0,10 ± 0,05	0,10 ± 0,04	0,09 ± 0,05	> 0,05
IgA (г/л)	0,90 ± 0,38	0,90 ± 0,32	0,90 ± 0,35	> 0,05
IgM (г/л)	0,93 ± 0,36	0,99 ± 0,34	1,30 ± 0,40	> 0,05
IgG (г/л)	11,37 ± 1,72	11,42 ± 2,36	11,10 ± 2,82	> 0,05
IgE МЕ/мл	11,12 ± 1,53	10,02 ± 8,07	8,59 ± 2,87	> 0,05
ЦИК	38,32 ± 5,85	38,00 ± 4,08	37,89 ± 4,79	> 0,05
СН50 (усл. ед.)	57,29 ± 7,90	56,26 ± 8,54	57,45 ± 7,44	> 0,05
IFN-γ (пг/мл)	24,76 ± 11,65	26,42 ± 16,81	19,32 ± 5,17	> 0,05
IL-2 (пг/мл)	4,61 ± 0,52	4,70 ± 0,53	4,63 ± 0,58	> 0,05
IL-4 (пг/мл)	3,28 ± 0,72	3,30 ± 1,27	3,05 ± 0,63	> 0,05
IL-17 (пг/мл)	20,35 ± 4,18	20,85 ± 3,96	22,05 ± 5,48	> 0,05
Лактоферрин (нг/мл)	905,82 ± 148,46	894,75 ± 95,65	883,68 ± 157,68	> 0,05
Примечание: р – коэффициент достоверности различий между типичной, варикозной и паратравматической микробной экземой.				

Учитывая полученные результаты, выразившиеся в отсутствии достоверных различий между показателями всех компонентов иммунной системы, независимо

от вызвавшего микробную экзему триггерного фактора, дальнейшее изучение наиболее значимых девиаций иммунитета и факторов естественной защиты организма мы провели у всех 100 пациентов с микробной экземой, отобранных методом рандомизации. Как указывалось в главе 2, группами сравнения стали 50 больных инфицированной истинной экземой и 30 условно-здоровых лиц.

4.2.1 Исследование популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов у больных микробной экземой

Единое мнение по поводу значения отдельных субпопуляций лимфоцитов при микробной экземе в настоящее время отсутствует. Последние исследования позволяют предполагать участие в патогенезе CD4 клеток, особенно их Th-1 – субпопуляции, вырабатывающей IL-2 и IFN γ , которые являются факторами роста для T-лимфоцитов и усиливают воспалительный процесс в коже [116].

При этом активационные механизмы для лимфоцитов при микробной экземе практически не исследованы. Имеются лишь немногочисленные работы, посвященные анализу процессов апоптоза иммунных клеток при данном заболевании, т. е. ключевому механизму, который может оказывать выраженное влияние на иммуноопосредованные события – процессы воспаления в дерме.

В данном исследовании изучено количество популяций лимфоцитов, экспрессирующих следующие мембранные рецепторы: CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD71. Оценка процессов программированной смерти иммуноцитов проводилась путем определения числа клеток с маркером готовности к апоптозу (CD95) и морфологической оценки фрагментации ядер иммуноцитов в прижизненной окраске (таблица 19).

Таблица 19 – Параметры популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов больных микробной экземой, ($M \pm m$)

Показатели	Микробная экзема, n = 100	Инфицированная истинная экзема, n = 50	Контрольная группа, n = 30	p
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$8,5 \pm 0,24$	$7,5 \pm 0,3$	$7,4 \pm 0,2$	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
Лимфоциты (%)	$32,5 \pm 1,42$	$32,8 \pm 1,14$	$32,85 \pm 1,49$	
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	$2,49 \pm 0,06$	$2,55 \pm 0,15$	$2,46 \pm 0,14$	
CD3 (%)	$59,23 \pm 0,54$	$61,02 \pm 0,56$	$59,3 \pm 0,47$	1-2 < 0,01 2-3 < 0,01
CD3 ($\times 10^9/\text{л}$)	$1,47 \pm 0,04$	$1,55 \pm 0,01$	$1,45 \pm 0,08$	1-2 < 0,01 2-3 < 0,01
CD4 (%)	$37,30 \pm 0,20$	$40,22 \pm 0,43$	$31,30 \pm 0,27$	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,001
CD4 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,55 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,03$	1-2 < 0,05 1-3 < 0,01 2-3 < 0,001
CD8 (%)	$23,93 \pm 0,15$	$20,08 \pm 0,19$	$24,05 \pm 0,36$	1-2 < 0,01 2-3 < 0,01
CD8 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,35 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,02$	1-2 < 0,05
CD4/CD8	$1,57 \pm 0,01$	$2,01 \pm 0,03$	$1,30 \pm 0,02$	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,001
CD16 (%)	$17,56 \pm 0,20$	$21,48 \pm 0,23$	$21,80 \pm 0,38$	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
CD16 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,43 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,03$	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
CD95 (%)	$4,7 \pm 0,16$	$10,52 \pm 0,29$	$10,80 \pm 0,66$	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001
CD95 ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,44 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,03$	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001

Продолжение таблицы 19

Показатели	Микробная экзема, n = 100	Инфицированная истинная экзема, n = 50	Контрольная группа, n = 30	p
CD22 (%)	19,68 ± 0,14	23,26 ± 0,30	15,05 ± 0,55	1-2 < 0,01 1-3 < 0,001 2-3 < 0,001
CD22 (× 10 ⁹ /л)	0,49 ± 0,01	0,59 ± 0,04	0,37 ± 0,02	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,001
CD71 (%)	6,76 ± 0,17	11,92 ± 0,39	11,70 ± 0,59	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001
CD71 (× 10 ⁹ /л)	0,10 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,17 ± 0,01	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001
CD45RA (%)	32,72 ± 0,20	20,98 ± 0,28	20,4 ± 0,31	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001
CD45RA (× 10 ⁹ /л)	0,48 ± 0,01	0,33 ± 0,02	0,30 ± 0,02	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001
CD25 (%)	9,6 ± 0,18	17,96 ± 0,48	12,6 ± 0,55	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001 2-3 < 0,001
CD25(× 10 ⁹ /л)	0,14 ± 0,01	0,23 ± 0,02	0,19 ± 0,02	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001 2-3 < 0,01
HLA DR (%)	17,96 ± 0,31	20,6 ± 0,98	20,75 ± 0,48	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
HLA DR (× 10 ⁹ /л)	0,45 ± 0,01	0,53 ± 0,03	0,51 ± 0,03	1-2 < 0,001 1-3 < 0,05
Апоптические лф %	3,75 ± 0,14	8,34 ± 0,27	3,35 ± 0,28	1-2 < 0,001 2-3 < 0,001
Апоптические лф (× 10 ⁹ /л)	0,09 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,08 ± 0,01	1-2 < 0,001 2-3 < 0,001
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1, группой 2 и группой 3.				

Как следует из таблицы 19, у больных микробной экземой общее количество лейкоцитов достоверно превышало показатели как контрольной группы $(8,5 \pm 0,24) \times 10^9$ кл/л против $(7,4 \pm 0,2) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,01$), так и данные больных инфицированной истинной экземой, которые не отличались от показателей условно здоровых лиц. В то же время, процентное и абсолютное содержание лимфоцитов оставалось нормальным. Число функционально активных CD3 клеток, их процентное и относительное содержание также сохранялось в пределах результатов контрольной группы, в отличие от уровня больных инфицированной истинной экземой. При микробной экземе отмечено достоверное повышение уровня CD4 лимфоцитов $(0,55 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л по сравнению с $(0,45 \pm 0,03) \times 10^9$ кл/л в группе контроля), которое, тем не менее, было достоверно ниже показателя, отмеченного в группе инфицированной истинной экземой ($p < 0,05$). В то же время, уровень цитотоксических лимфоцитов CD8 оказался в пределах нормы. Соотношение CD4/CD8 лимфоцитов было выше, чем в контрольной группе, как у лиц с микробной, так и инфицированной истинной экземой, что отражает численное превалирование цитотоксической субпопуляции лимфоцитов над хелперной. Процесс микробной экземы сопровождался низкой концентрацией естественных киллеров (CD16) $(0,43 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л против $(0,53 \pm 0,03) \times 10^9$ кл/л в группе контроля, $p < 0,01$), тогда как процесс инфицированной истинной экземы, не сопровождался изменением в содержании клеток с рецепторами CD16. В соответствии с этим, отмечено существенное уменьшение как процентного соотношения, так и абсолютного количества CD95 лимфоцитов, передающих сигнал цитотоксическим клеткам. Так, при микробной экземе уровень CD95 равнялся $(0,44 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л при показателе контрольной группы $(0,53 \pm 0,03) \times 10^9$ кл/л и количестве при инфицированной истинной экземе $(0,54 \pm 0,03) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$). Повышение уровня В-клеток (CD22) у больных с инфицированной истинной экземой, было выражено значительнее, чем у больных микробной экземой $(0,59 \pm 0,04) \times 10^9$ кл/л против $(0,49 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,01$; контроль $(0,37 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л).

Как известно, активация иммунокомпетентных клеток осуществляется через следующие механизмы: ИЛ-2-зависимый механизм, трансферрин-зависимый механизм (CD71), а также через антиген главного комплекса гистосовместимости II (HLA DR). Как следует из таблицы, при микробной экземе активация клеток посредством трансферрин-зависимого механизма и антигена главного комплекса гистосовместимости II не происходила, так как имело место достоверное снижение процентного и абсолютного содержания, как CD71 лимфоцитов ($0,10 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л при показателе нормы $(0,17 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л $p < 0,001$), так и HLA DR ($0,45 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л при микробной экземе и $(0,51 \pm 0,03) \times 10^9$ кл/л у контрольной группы, $p < 0,05$). В то же время при инфицированной истинной экземе показатели CD71 лимфоцитов и HLA DR были неотличимы от контроля.

У больных с микробной экземой регистрировалось уменьшение процентного и абсолютного содержание лимфоцитов, активированных посредством интерлейкина-2 (CD25) ($0,14 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л при микробной экземе, $(0,19 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л – контроль, $p < 0,05$) Циркуляция CD25 лимфоцитов у лиц с микробной экземой была достоверно ниже, чем у пациентов с инфицированной истинной экземой ($0,14 \pm 0,01 \times 10^9$ кл/л против $(0,23 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л соответственно, $p < 0,001$), тогда как уровни данной популяции лимфоцитов при инфицированной истинной экземе оказались, по сравнению с контрольной группой, повышенными.

У пациентов микробной экземой отмечалось достоверно высокое количество наивных Т-лимфоцитов (CD45RA), как в процентном, так и в абсолютном выражении как в сравнении с контрольной группой, так и относительно показателей больных инфицированной истинной экземой. Так, уровень CD45RA при микробной экземе составил $(0,48 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л, при истинной – $(0,33 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л, в группе контроля – $(0,30 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$.

Как видно из таблицы 19, по данным люминесцентно-микроскопического исследования, лимфоциты пациентов с инфицированной истинной экземой подвергаются апоптозу в большем количестве, чем лимфоциты здоровых лиц

$(0,22 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л, контроль – $(0,08 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л, $p < 0,001$). У пациентов с микробной экземой процентное содержание апоптических лимфоцитов было повышено незначительно, абсолютные показатели не отличались от контроля.

4.2.2 Исследование гуморального иммунитета у больных микробной экземой

При изучении показателей гуморального звена иммунитета у больных микробной экземой мы установили, что уровень комплемента (СН50) был достоверно ниже показателей контрольной группы ($57,1 \pm 0,79$) у. е. против ($65,52 \pm 1,63$) у. е., $p < 0,01$). При этом не отмечено достоверных отличий при сравнении группы больных инфицированной истинной экземой и контролем (таблица 20).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов в группе наблюдения в 2 раза превышал показатели контроля и в 1,7 раза – количество ЦИК у больных инфицированной истинной экземой, притом, что и при инфицированной истинной экземе этот показатель также оказался выше, чем в контроле.

При микробной экземе наблюдалось снижение содержания IgA в сравнении с контролем ($0,89 \pm 0,04$) г/л и ($1,63 \pm 0,01$) г/л соответственно, $p < 0,01$), подобная же динамика имела и в отношении IgM ($1,01 \pm 0,04$) г/л и ($1,18 \pm 0,09$) г/л, соответственно, $p < 0,05$). На фоне этого имела место гиперпродукция IgG ($19,31 \pm 0,23$) г/л, контроль ($11,31 \pm 0,21$) г/л, $p < 0,001$).

Содержание в сыворотке крови IgE было повышено, как у лиц с микробной ($10,32 \pm 1,32$) МЕ/мл), так и инфицированной истинной экземой ($32,47 \pm 0,8$) МЕ/мл), в сравнении с контролем ($1,68 \pm 0,22$) МЕ/мл), однако увеличение этого показателя при микробной экземе было в 3 раза менее выраженным.

Таблица 20 – Параметры гуморального иммунитета больных микробной экземой, (M ± m)

Показатели	Микробная экзема, n=100	Инфицированная истинная экзема, n=50	Контрольная группа, n=30	p
IgA (г/л)	0,89 ± 0,04	2,66 ± 0,06	1,63 ± 0,01	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
IgM (г/л)	1,01 ± 0,04	1,28 ± 0,04	1,18 ± 0,09	1-2 < 0,01 1-3 < 0,05
IgG (г/л)	11,31 ± 0,21	19,31 ± 0,23	10,05 ± 0,90	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 1-3 < 0,001
IgE МЕ/мл	10,32 ± 1,32	32,47 ± 0,8	1,68 ± 0,22	1-2 < 0,001 1-3 < 0,001 2-3 < 0,001
ЦИК	46,31 ± 1,98	26,82 ± 0,71	24,02 ± 1,06	1-3 < 0,01 1-2 < 0,01 2-3 < 0,05
СН50 (у. е.)	57,1 ± 0,79	65,96 ± 0,93	65,52 ± 1,63	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1, группой 2 и группой 3.				

4.2.3 Цитокиновый профиль больных микробной экземой

Цитокины – продукты активированных клеток, часть из них синтезируется в присутствии воспалительной реакции, некоторые продуцируются в небольших количествах постоянно, поддерживая и регулируя жизнедеятельность клеток и тканей [117; 144; 190]. У больных микробной экземой была определена сывороточная концентрация IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-17, лактоферрина. Данные цитокины были выбраны нами ввиду их патогенетической значимости в развитии микробной экземы (таблица 21).

Таблица 21 – Цитокиновый профиль и содержание лактоферрина больных микробной экземой, ($M \pm m$)

Показатели	Микробная экзема, n=100	Инфицированная истинная экзема, n=50	Контрольная группа, n=30	p
IFN- γ (пг/мл)	24,30 \pm 1,23	38,6 \pm 8,83	13,04 \pm 2,29	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,001
IL-2 (пг/мл)	4,62 \pm 0,05	2,78 \pm 0,11	1,63 \pm 0,12	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,01
IL-4 (пг/мл)	3,24 \pm 0,08	3,47 \pm 0,25	3,18 \pm 0,14	—
IL-17 (пг/мл)	20,78 \pm 0,93	25,93 \pm 1,33	16,32 \pm 1,77	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01 2-3 < 0,001
Лактоферрин (нг/мл)	897 \pm 30,10	1075 \pm 72,45	1136 \pm 90,92	1-3 < 0,01 1-2 < 0,01 2-3 < 0,001
Примечание: p – коэффициент достоверности различий между группой 1, группой 2 и группой 3.				

При анализе концентрации IL-2 выявлено достоверно большее его содержание у больных микробной экземой (4,62 \pm 0,05) пг/мл, $p < 0,01$), по сравнению с пациентами инфицированной истинной экземой (2,78 \pm 0,11) пг/мл, $p < 0,01$) и контролем (1,63 \pm 0,12) пг/мл, $p < 0,01$). Повышение значений IL-2 у больных экземой может свидетельствовать об активном островоспалительном процессе на системном уровне.

Уровень IL-4 при микробной и инфицированной истинной экземе не отличался от показателей здоровых лиц.

Достоверное повышение содержания IL-17 имело место, как при микробной (20,78 \pm 0,93) пг/мл), так и при инфицированной истинной экземе (25,93 \pm 1,33) пг/мл) относительно показаний контроля (16,32 \pm 1,77) пг/мл), что, вероятно, связано с участием данного цитокина в развитии аллергического

воспаления, а также с тем, что основной физиологической функцией этого цитокина является защита от инфекций.

Количество IFN- γ было достоверно повышено у пациентов с микробной экземой ($24,30 \pm 1,23$) пг/мл) по сравнению с контролем ($13,04 \pm 2,29$) пг/мл), однако значительно в меньшей степени, чем при инфицированной истинной экземе, когда его содержание в 3 раза превышало показатели нормы.

Уровень лактоферрина в сыворотке крови был достоверно ниже у лиц с микробной экземой ($897 \pm 30,10$) нг/мл), по сравнению с инфицированной истинной экземой ($1075 \pm 72,45$) нг/мл) и контролем ($1136 \pm 90,92$) нг/мл), что, вероятно, и может являться одним из механизмов развития бактериальной инфекции у данных пациентов.

Соотношение девиаций иммунной системы и факторов естественной защиты организма у больных микробной и инфицированной истинной экземой представлены на рисунке 8.

Как видно из рисунка, изменения показателей иммунитета и естественных защитных сил значительно отличаются, что может послужить основанием для проведения дифференциального диагноза данных разновидностей экземы в затруднительных случаях.

Таким образом, анализ видового состава микроорганизмов и иммунного статуса у больных микробной экземой выявил значительные девиации в указанных системах. Это целесообразно использовать для прогнозирования тяжести течения заболевания и выбора соответствующего метода лечения.

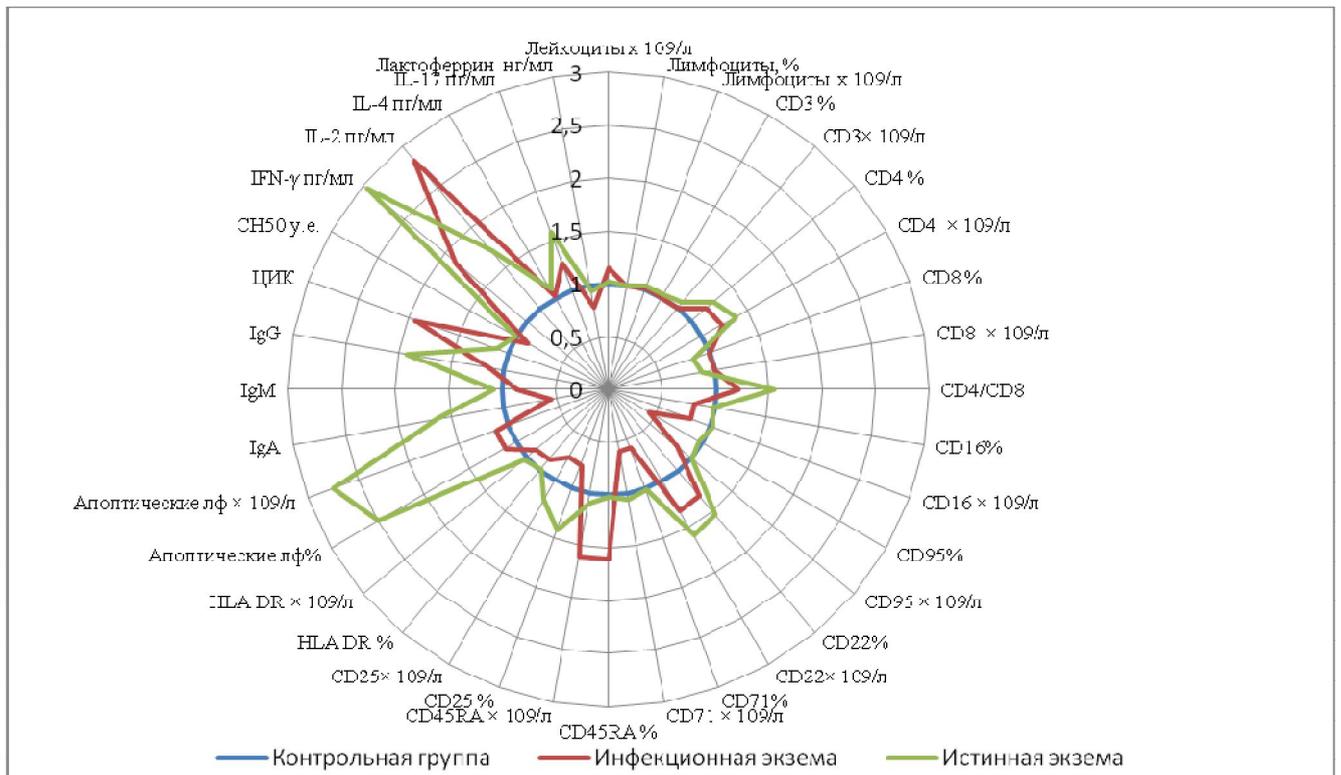


Рисунок 8 – Девиаций иммунной системы и факторов естественной защиты организма у больных микробной и инфицированной истинной экземой

4.3 Корреляционный анализ

При проведении корреляционного анализа между тяжестью клинических проявлений заболевания и лабораторными показателями установлено множество взаимозависящих друг от друга связей.

Дерматологический индекс качества жизни у больных микробной экземой, естественно, имел прямую заметную корреляционную связь с тяжестью патологического процесса – ИОТМЭ ($r = 0,756$; $p = 0,01$) и среднюю с ДИШС ($r = 0,569$; $p = 0,01$).

У ИОТМЭ, как индикатора тяжести экзематозного процесса, обнаружены прямая слабая корреляционная связь с уровнем CD45RA ($r = 0,199$; $p = 0,05$) и ЦИК ($r = 0,268$; $p = 0,01$), обратная слабая корреляционная связь с уровнем IgA ($r = -0,200$; $p = 0,05$), апоптических лимфоцитов ($r = -0,248$; $p = 0,05$).

ДИШС так же имел умеренную прямую среднюю корреляционную связь с уровнем ЦИК ($r = 0,313$; $p = 0,01$).

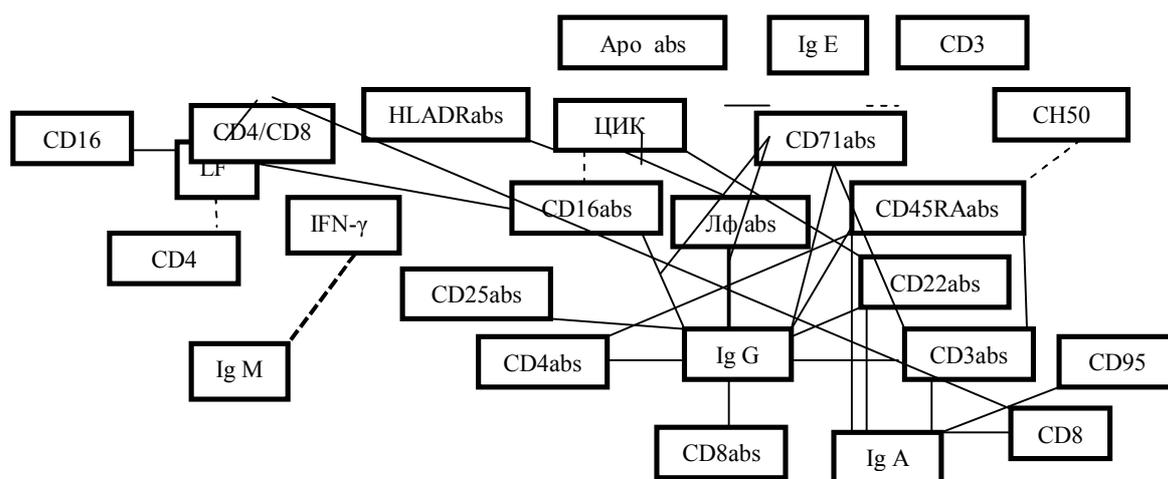
Полученные результаты приведены в таблице 22.

Таблица 22 – Анализ уровней корреляционной связи между показателями тяжести экзематозного процесса и некоторыми лабораторными показателями

Параметры		ДИКЖ	ИОТМЭ	ДИШС	CD45RA	IgA	ЦИК	Апоптические лф
ИОТМЭ	Коэффициент корреляции Спирмена	0,756**	1,000	0,508**	0,199*	-0,200*	0,268**	-0,248*
	Значения (2-сторонние)	1,000	—	1,000	0,047	0,046	0,007	0,013
ДИШС	Коэффициент корреляции Спирмена	0,569**	0,508**	1,000	0,096	-0,082	0,313**	-0,57
	Значения (2-сторонние)	1,000	1,000	—	0,343	0,417	0,002	0,573
Примечания:								
1. * – коэффициент достоверности между показателями $< 0,05$;								
2. ** – коэффициент достоверности между показателями $P < 0,01$.								

При анализе взаимосвязей компонентов иммунной системы, как одной из существенных характеристик ее функционирования, во всех исследуемых группах крепкие корреляционные связи установлены между уровнями цитокинов и иммуноглобулинов, подтверждая ключевую роль гуморальных факторов врожденного иммунитета в реализации процессов пролиферации, дифференцировки и активации иммунокомпетентных клеток при включении противоинфекционного иммунитета, а также другими иммунологическими показателями (рисунок 9).

У больных микробной экземой была зарегистрирована высокая степень скоррелированности большинства иммунологических показателей. Наибольшее количество корреляционных связей имели уровни CD16, CD45RAabs лимфоцитов, ЦИК, IgA, IgG и IgE, свидетельствуя о иммуноаллергическом процессе.



Примечание: ————— прямые связи, - - - - - обратные связи

Рисунок 9 – Анализ корреляционной связи между иммунологическими показателями у больных микробной экземой

Выявлена заметная прямая корреляционная связь уровня CD45RAabs с уровнем CD3abs ($r = 0,969$; $p = 0,01$), CD4abs ($r = 0,953$; $p = 0,01$), CD8abs ($r = 0,940$; $p = 0,01$), CD16abs ($r = 0,816$; $p = 0,01$), CD25abs ($r = 0,784$; $p = 0,01$), HLADRabs ($r = 0,736$; $p = 0,01$) умеренная с уровнем CD95abs ($r = 0,468$;

$p = 0,01$), CD71abs ($r = 0,670$; $p = 0,01$), слабая с уровнем IgA ($r = 0,197$; $p = 0,05$), IgG ($r = 0,277$; $p = 0,01$).

Слабая обратная корреляционная связь отмечалась между уровнем IgM и IFN- γ ($r = -0,214$; $p = 0,05$). И это была единственная связь для IgM.

Уровень IgG имел гораздо больше взаимозависящих связей, но все они были прямыми и слабыми: с уровнем CD22abs ($r = 0,241$; $p = 0,05$), CD3abs ($r = 0,299$; $p = 0,01$), CD4abs ($r = 0,265$; $p = 0,01$), CD8abs ($r = 0,267$; $p = 0,01$), CD16abs ($r = 0,226$; $p = 0,05$), CD25abs ($r = 0,670$; $p = 0,05$), CD71abs ($r = 0,205$; $p = 0,05$).

IgA обратно коррелировал с количеством CD95 ($r = -0,204$; $p = 0,05$), CD3 ($r = -0,306$; $p = 0,01$), а также имел прямую слабую корреляционную связь с CD3abs ($r = 0,200$; $p = 0,05$).

Уровень IgE имел одну слабую обратную корреляционную связь с содержанием CD3 ($r = -0,248$; $p = 0,05$) и две слабые прямые корреляционные связи с CD16abs ($r = 0,275$; $p = 0,01$) и количеством апоптических лимфоцитов abs ($r = 0,218$; $p = 0,05$).

Содержание ЦИК также обнаруживало немногочисленные корреляционные прямые слабые связи с уровнем апоптических лимфоцитов abs ($r = 0,211$; $p = 0,05$), HLADRabs ($r = 0,269$; $p = 0,01$) и CD22abs ($r = 0,205$; $p = 0,05$), а также имело единственную обратную слабую корреляционную связь с CD16 ($r = -0,209$; $p = 0,05$).

4.4 Значение иммунологических параметров в диагностике микробной экземы

До настоящего времени критериями диагностики микробной экземы являются показатели клинического течения заболевания. Так, согласно Федеральным рекомендациям (2013), диагностическими критериями микробной экземы считаются:

- 1) ассиметричность очагов поражения;

- 2) мокнущие в виде «колодцев»;
- 3) четкость границ очагов, очерченных бордюром из отслаивающегося эпидермиса;
- 4) сопровождающий высыпания интенсивный зуд.

Действительно, диагноз микробной экземы, как правило, не вызывает затруднений. В то же время, в сложных диагностических случаях, например при различии микробной и инфицированной истинной экземы, значительно надежнее иметь дополнительные опорные моменты для диагностики и дифференциальной диагностики. В связи с этим, для разработки дополнительных критериев диагностики микробной экземы, нами были использованы иммунологические параметры.

Для анализа результатов, полученных в ходе выполнения иммунологических исследований в медицине, идеально подходят многомерные методы статистической обработки материала, которые предоставляют вычислительные и графические средства для исследования различных форм ассоциаций данных (сходства, близости, группировки), представленных в виде множества переменных, значения которых измерены у некоторого числа объектов. При этом часто бывает или невозможно, или затруднительно описать и объединить признаки объекта исследования. Совокупность этих признаков называют факторами. При такой постановке задачи обычно стремятся на начальном этапе максимально расширить круг показателей, характеризующих объект исследования, с целью не потерять какие-либо показатели, способные впоследствии оказаться существенными. В результате исследования общее число факторов, исчерпывающе описывающих объект исследования, получается гораздо меньше первоначального. Выявление смыслового содержания обнаруженных факторов позволяет определить те признаки, которые оказывают решающее влияние на объект исследования.

Показатели иммунограммы составляют множество переменных (25 переменных) связанных между собой, что мы доказали с помощью корреляционного анализа. Для определения структуры взаимосвязи между

переменными, сужения круга показателей, необходимых для дальнейшей работы и разработки диагностических критериев микробной экземы, мы применили методику факторного анализа показателей иммунитета. Метод отбора – анализ главных компонентов. Отбирались факторы с собственными значениями равными или большими 1. В качестве метода вращения факторов была взята стратегия Varimax.

Собственные значения факторов представлены на рисунке 10. Число значимых коэффициентов = 5. Показатели, входящие в первый фактор, несут в себе 41 % всей имеющейся информации и являются наиболее значимыми для распознавания микробной экземы. Показатели, входящие во второй фактор, составляют еще 10 % информации, тем самым менее ценны, и вместе с первым фактором образуют 51 % всей имеющейся информации. Показатели, входящие в 3, 4 и 5-й факторы образуют соответственно 7,0, 6,3 % и 4,3 % и в сумме с первыми двумя несут 68,7 % информации.

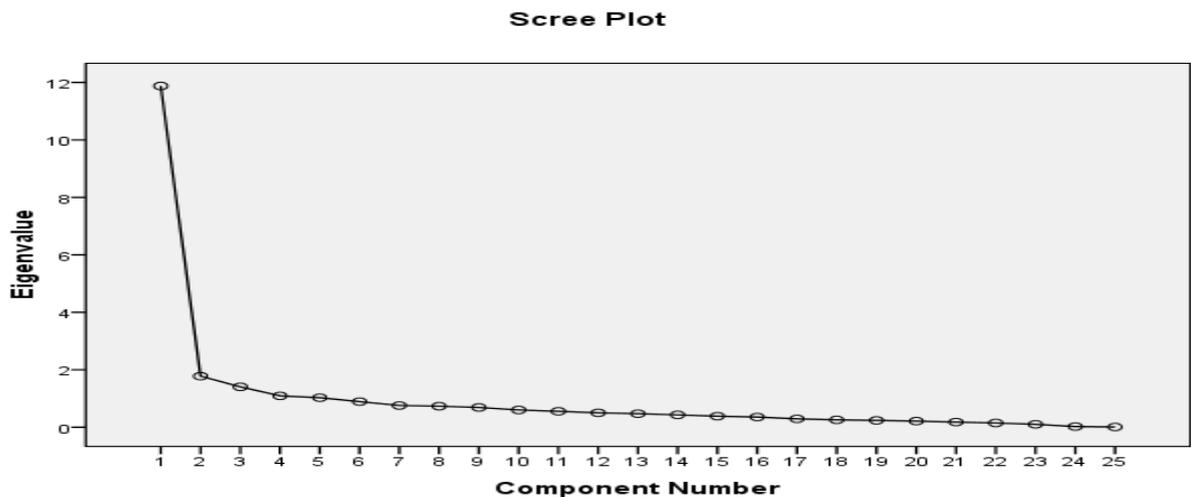


Рисунок 10 – Собственные значения факторов

В таблице 23 представлены результаты вращения методом Varimax, переменные расположены в порядке убывания факторных нагрузок внутри каждого блока, факторные нагрузки меньше 0,5 убраны из таблицы.

Первый фактор отмечен высокой степенью факторной нагрузки на переменные, связанные с уровнем – IgE, IgG и IgA, CD45RA, CD25, CD95, CD16,

ИЛ-2 и апоптических лимфоцитов. В основе второго фактора лежит уровень CD4 и соотношение CD4/CD8, третий фактор накапливает информацию об общем количестве лейкоцитов в периферической крови, четвертый фактор и пятый фактор определяется уровнем CD3 и HLA DR клеток, CH50 и IL-4, но они не имеют диагностического значения.

В связи с этим, иммунологическими диагностическими критериями микробной экземы, нами были приняты показатели, имеющие наиболее высокую степень факторной нагрузки:

- процентное соотношение CD25 лимфоцитов – 9,78 % и менее;
- процентное соотношение CD95 лимфоцитов – 4,86 % и менее;
- процентное соотношение CD16 лимфоцитов – 17,76 % и менее;
- процентное соотношение CD45RA лимфоцитов – 32,52 % и более;
- уровень IgA – 0,93 г/л и менее;
- уровень IL-2 – 4,57 пг/мл и более.

Таблица 23 – Матрица повернутых факторов

Показатели	Факторы				
	1	2	3	4	5
IgE МЕ/мл	0,912	—	—	—	—
CD45RA	-0,874	—	—	—	—
IgG	0,838	—	—	—	—
IgA	0,829	—	—	—	—
Апоптические лимфоциты	0,798	—	—	—	—
CD25	0,797	—	—	—	—
CD95	0,782	—	—	—	—
IL-2 пг/мл	-0,765	—	—	—	—
CD16	0,752	—	—	—	—
CD71	0,723	—	—	—	—
CD22	0,720	—	—	—	—
ЦИК	-0,717	—	—	—	—
CD8	-0,686	-0,540	—	—	—

Продолжение таблицы 23

Показатели	Факторы				
	1	2	3	4	5
LF нг/мл	0,615	—	—	—	—
IL-17 пг/мл	0,575	—	—	—	—
IFN-g	0,571	—	—	—	—
CD4		0,856	—	—	—
CD4/CD8	0,607	0,754	—	—	—
ЛФ	—	—	0,619	—	—
ЛЦ	—	—	-0,818	—	—
CD3	—	—	—	0,698	—
HLA DR	—	—	—	0,622	—
IgM	—	—	—	0,482	—
CH50 у. е.	0,516	—	—	—	-0,626
IL-4 пг/мл	0,538	—	—	—	0,590

4.5 Дифференциально-диагностические иммунологические критерии микробной экземы на основе ROC анализа

Далее для определения возможности разделения пациентов на группы с микробной и инфицированной истинной экземой, на основании иммунологических данных, мы провели ROC анализ. Искалось классификационное правило, позволяющее отнести пациента к I группе (микробная экзема) или II группе (инфицированная истинная экзема).

Изучена диагностическая ценность отдельных параметров иммунограммы. Точка разделения выбрана путем максимизации доли больных, которую тест позволяет правильно отнести к соответствующей группе (точность теста). Рассчитаны чувствительность (доля лиц с положительным результатом теста среди больных с микробной экземой) и специфичность (доля лиц с отрицательным результатом теста среди больных инфицированной истинной экземой).

В результате проведения ROC анализа дифференциально-диагностическим

критерием между микробной и инфицированной истинной экземой явился единственный показатель, имеющий высокую степень чувствительности (99,0 %) и специфичности (90,0 %) – процентное соотношение CD25-лимфоцитов.

Дифференциально-диагностическим критерием между микробной и инфицированной истинной экземой определено процентное соотношение CD25-лимфоцитов, равное при микробной экземе 9,78 % и менее, и при инфицированной истинной экземе – 17,48 % и более.

Таким образом, применение методов факторного и ROC анализа позволило нам разработать иммунологические диагностические и дифференциально-диагностические критерии микробной экземы, которые позволяют доказательно и надежно установить соответствующий диагноз в тех случаях, когда более простые методы не в состоянии дать исчерпывающий ответ.

ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ

5.1 Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения пациентов с микробной экземой.

Проблема терапии микробной экземы остаётся одной из актуальных в современной дерматологии, поскольку число тяжелых форм и рост заболеваемости не уменьшаются. Проводимые мероприятия не всегда эффективны, используемые методы терапии имеют ограничения из-за спектра противопоказаний к ним и наличия осложнений. Поиск патогенетически обоснованных методов терапии сложных для лечения форм микробной экземы позволит снизить уровень заболеваемости, тяжесть процесса, сократить сроки временной утраты трудоспособности и продолжительность госпитального этапа лечения.

Успех терапии в значительной степени определяется обязательным осуществлением индивидуального подхода к определению тактики лечебно-реабилитационных действий при микробной экземе, особенно в случаях доказанной патологии иммунной системы. Следовательно, оценка состояния иммунной системы и учет её девиаций при выборе лечения позволит ускорить обратное развитие патологического процесса и повысить эффективность терапии.

5.1.1 Лечение больных микробной экземой.

Исходя из полученных нами данных о девиациях иммунной системы больных микробной экземой, представленных в главе 4, для коррекции иммунопатологического состояния был выбран глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). Эффективность ГМДП обусловлена чрезвычайно мощным и комплексным действием на иммунную систему организма. Специфические рецепторы к препарату (мурамилпептиду) располагаются на поверхности макрофагов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, эпителиальных клеток. Поэтому

приём препарата улучшает показатели общего и местного иммунитета. Важным отличием ГМДП (ликопид) от других иммунокорректоров является то обстоятельство, что препарат можно использовать как самостоятельно (как монотерапевтическое средство, когда применение других препаратов невозможно), так и в составе комплексной терапии. Во втором случае достигается более быстрая и полная санация инфекционного очага, поскольку ликопид оптимально сочетает в себе антибактериальную и противовирусную активность.

Как подробно описано в главе 2, при проведении лечения больные были распределены на две подгруппы. Пятьдесят человек с микробной экземой получали базисную терапию (подгруппа 1.1) и 50 больных микробной экземой – сочетание базисной терапии с ГМДП (подгруппа 1.2). Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) назначался больным подгруппы 1.2 внутрь по общепринятой методике в дозе 10 мг 1 раз в день в течение 10 дней с 1-го дня лечения.

5.1.2 Оценка клинической эффективности комплексной терапии у больных микробной экземой

Клинический мониторинг для установления динамики экзематозного процесса под воздействием проводимой терапии осуществляли на первый и последний день лечения (максимальная продолжительность терапии не превышала 17 дней, среднее пребывание больного микробной экземой в стационаре), используя при этом индексы ИОТМЭ, ДИШС и ДИКЖ.

Изменения основных клинических симптомов, произошедшие у больных микробной экземой первой и второй подгрупп на последний день лечения, представлены на рисунке 11. Как видно, данные демонстрируют уменьшение одних и исчезновение других клинических симптомов после проведенного лечения у больных обеих подгрупп, однако степень этих изменений достоверно отличается.

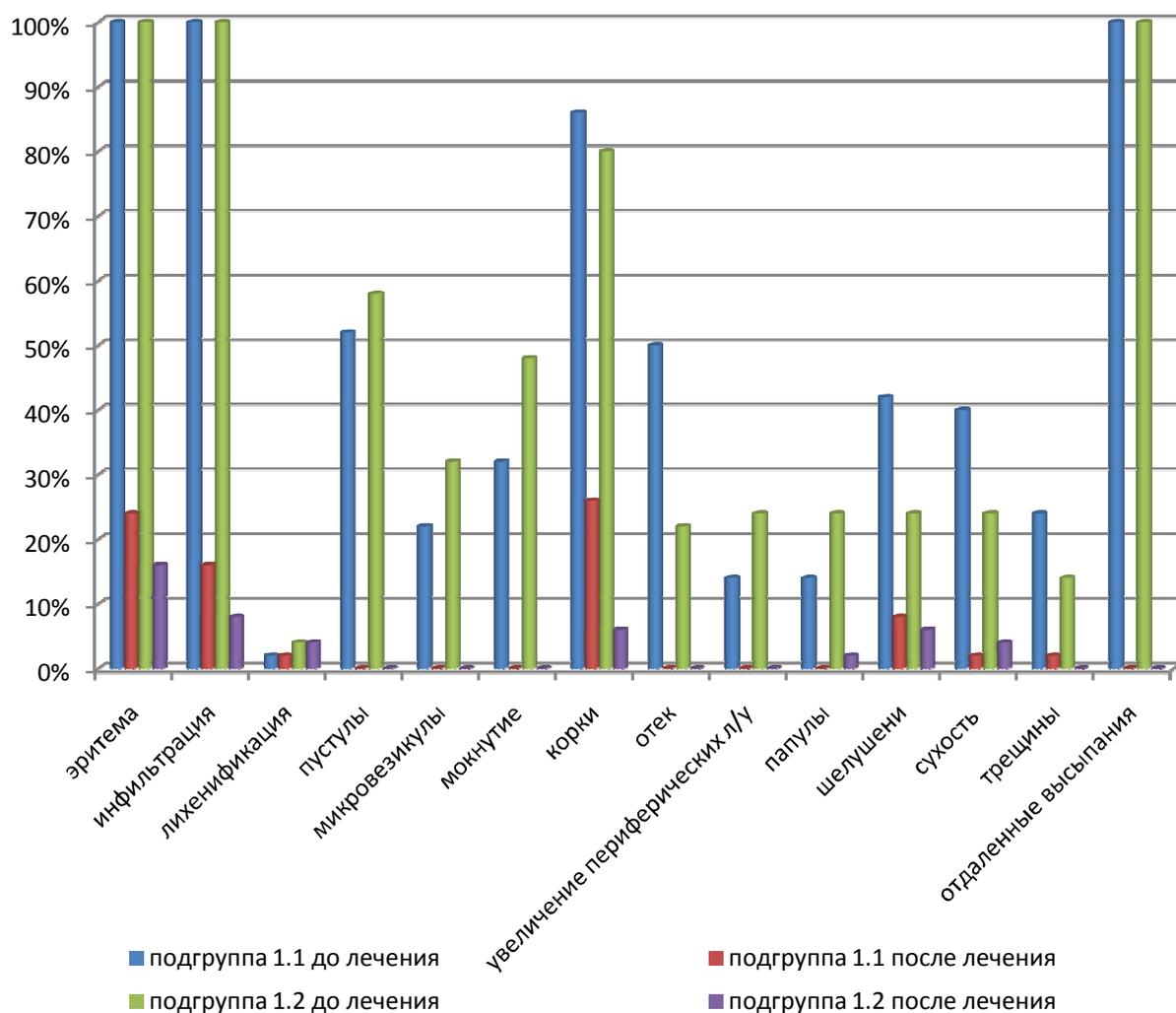


Рисунок 11 – Динамика основных клинических симптомов у больных микробной экземой после завершения базисной и модифицированной терапии

Так, у всех больных микробной экземой после проведенного лечения исчезли пустулы, микровезикулы, отдаленные высыпания, разрешились отек, мокнутие, нормализовались периферические лимфоузлы. При этом применение модифицированной терапии приводило к более полному, чем при базисной терапии исчезновению клинических проявлений заболевания: остаточной инфильтрации, гиперемии, корок, трещин. В сравниваемых группах значительно отличались также сроки исчезновения клинических симптомов патологического процесса (таблица 24).

Проведенные исследования показывают, что добавление к стандартной терапии ГМДП обеспечивает разрешение в более ранние сроки таких признаков,

как мокнутие, лихенификация, отек, микровезикулы, пустулы. Например, мокнутие у больных, получавших базисную терапию, прекращалось в среднем к 7,11 дню, а при модифицированном лечении – через 2,76 дня, пустулы в первой подгруппе исчезали к 9 дню, а в подгруппе 1.2. – к третьему дню модифицированной терапии.

Таблица 24 – Сроки исчезновения клинических проявлений у больных микробной экземой при базисной и модифицированной терапии

Клинические признаки	Модифицированная терапия, дни M ± m, n = 50	Базисная терапия, дни M ± m, n = 50
Эритема	10,58 ± 2,69	13,61 ± 3,13
Инфильтрация	8,32 ± 3,13	12,61 ± 3,26
Лихенификация	15,5 ± 0,70	16,55 ± 0,25*
Пустулы	3,30 ± 0,73	8,9 ± 2,25*
Микровезикулы	3,13 ± 0,80	7,85 ± 0,90*
Мокнутие	2,76 ± 0,60	7,11 ± 2,37*
Корки	10,00 ± 0,95	13,73 ± 3,33
Отек	3,16 ± 0,69	8,47 ± 1,96*
Увеличение периферических лимфоузлов	5,00 ± 0,42	6,6 ± 1,14
Папулы	8,25 ± 3,96	13,00 ± 1,00
Шелушение	10,07 ± 3,97	13,71 ± 2,30
Сухость	10,20 ± 3,78	12,69 ± 1,49
Трещины	9,20 ± 3,65	13,8 ± 1,99
Отдаленные высыпания	7,88 ± 2,73	12,03 ± 2,17
Легкий зуд	9,38 ± 2,90	13,7 ± 2,29
Умеренный зуд	4,46 ± 1,44	10,91 ± 3,23*
Интенсивный зуд	3,82 ± 1,24	8,43 ± 2,93*
Примечание: * – наличие достоверных различий между показателями (p < 0,05)		

Сроки и полнота исчезновения субъективных симптомов также имели достоверные различия после базисной и модифицированной терапии. Так, выраженность зуда менялась от интенсивного до умеренного, легкого при

модифицированной терапии в среднем через 3,8 дня, при базисной терапии через 8,43 дня. Полностью зуд прекращался при модифицированной терапии в среднем через 9,38 дней, в то время как при базисной терапии в среднем через 13,43 дня.

Наиболее полную динамику субъективных симптомов и объективно существующих патологических процессов можно оценить с помощью индексов ИОТМЭ и ДИКЖ. Динамика индексов ИОТМЭ, ДИШС и ДИКЖ у больных микробной экземой при базисной и модифицированной терапии представлена в рисунках 12, 13 и 14.

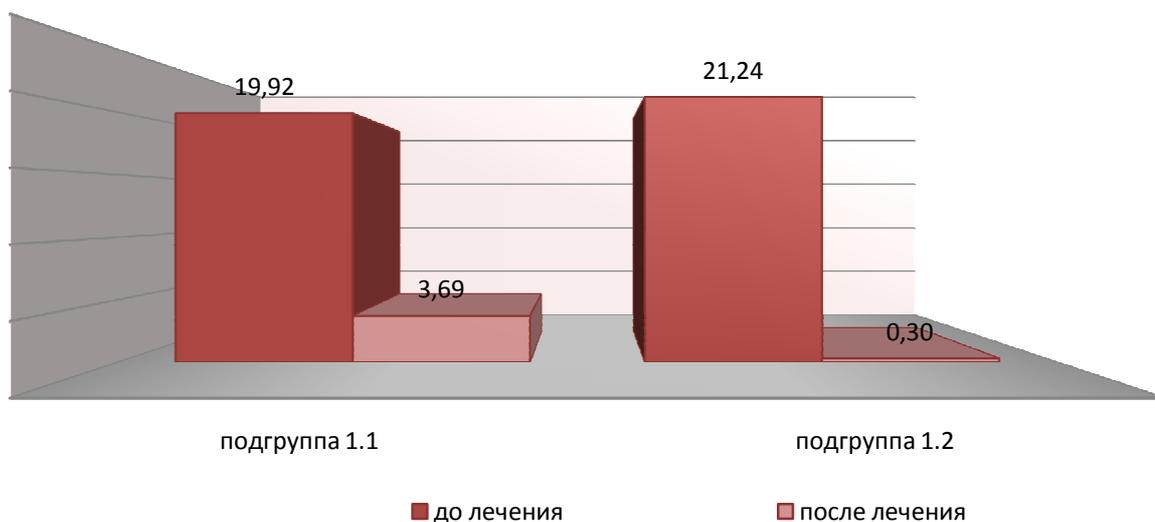


Рисунок 12 – Динамика ИОТМЭ после завершения базисной и модифицированной терапии

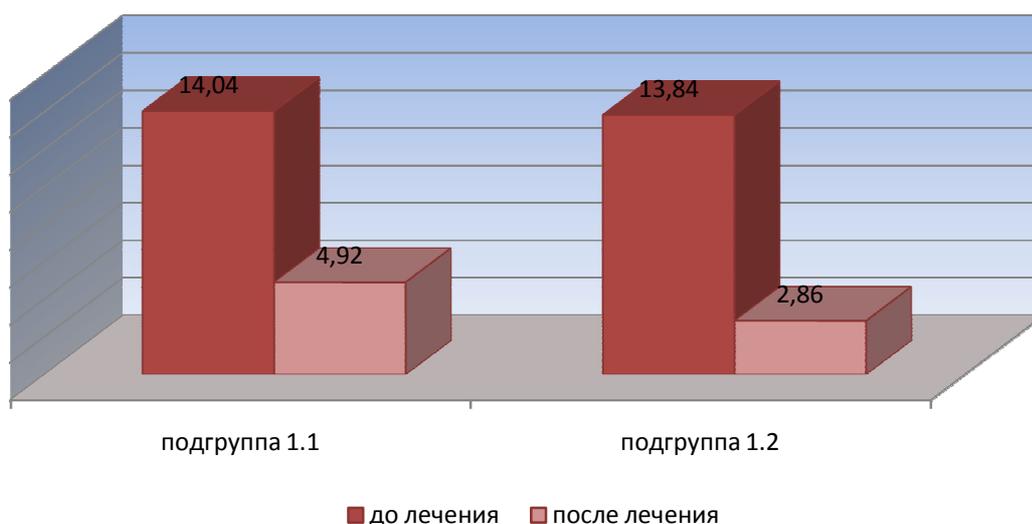


Рисунок 13 – Динамика ДИШС после завершения базисной и модифицированной терапии

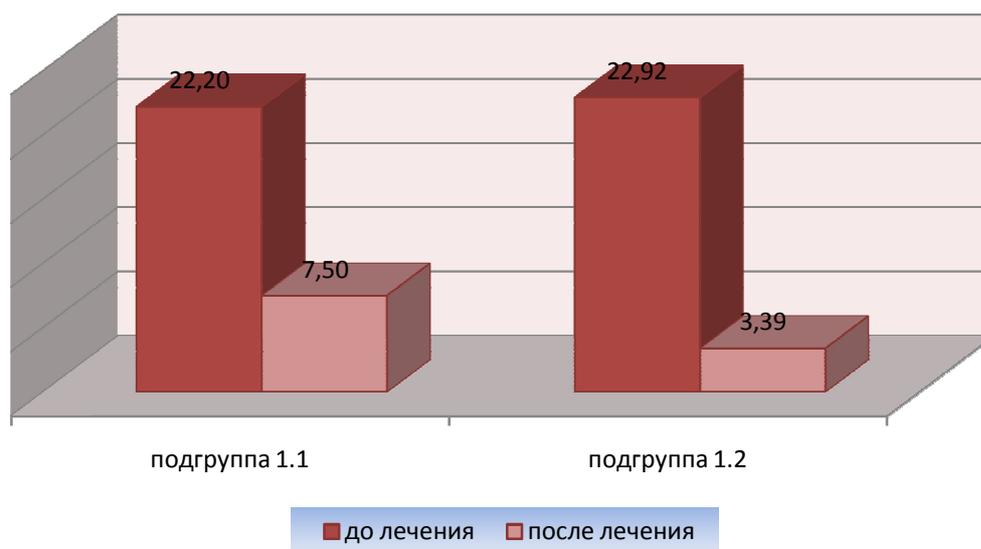


Рисунок 14 – Динамика ДИКЖ в результате проводимой терапии

Оценивая эффективность применяемых методов терапии, согласно индекса оценки тяжести микробной экземы (ИОТМЭ), ДИШС и индекса ДИКЖ, мы установили, что в I-й подгруппе больных микробной экземой, получавших только базисную терапию, наблюдалось снижение ИОТМЭ с $19,92 \pm 3,26$ до $3,69 \pm 0,48$. В подгруппе 1.2, использовавшей модифицированную терапию с включением в неё ГМДП, ИОТМЭ снизился с $21,24 \pm 3,72$ до $1,88 \pm 0,64$, что достоверно значительнее, чем в первой подгруппе.

Дерматологический индекс шкалы симптомов в подгруппе 1.1 снизился с $14,04 \pm 4,02$ до $4,92 \pm 1,38$, в подгруппе 1.2 индекс снизился практически в 5 раз (с $13,84 \pm 3,05$ до $2,86 \pm 1,46$).

Дерматологический индекс качества жизни в первой подгруппе пациентов снизился в 3 раза (с $22,20 \pm 3,46$ до $7,50 \pm 1,44$), однако это достоверно меньше, чем в подгруппе 1.2, где данный показатель уменьшился почти в 6 раз (с $22,92 \pm 3,88$ до $3,39 \pm 2,57$).

Процентное соотношение клинического выздоровления, значительного улучшения и улучшения, а также длительность стационарного лечения в подгруппах 1.1 и 1.2 представлены в таблице 25.

Как видно из таблицы 25, значительное улучшение и клиническое

выздоровление наступало у 96 % больных, получавших модифицированную терапию. В подгруппе 1.1 этот показатель оказался существенно ниже (82 %), клиническое выздоровление при использовании комплексной терапии наблюдалось в 1,11 раз чаще, чем при базисной.

Таблица 25 – Клиническая эффективность терапии по ИОТМЭ и длительности стационарного лечения в процентах от подгруппы

Параметры оценки	Подгруппа 1.1	Подгруппа 1.2
Клиническая эффективность при выписке из стационара (% от группы):		
клиническое выздоровление (ИОТМЭ 0 баллов)	75,0 %	84,0 %*
значительное улучшение (ИОТМЭ 1–2 балла)	7,0 %	12,0 %*
улучшение (ИОТМЭ 3–4 балла)	18,0 %	4,0 %*
Длительность стационарного этапа лечения	14,50 ± 1,63	11,44 ± 2,37
Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).		

Адекватность применения ГМДП в качестве иммунокорректирующей терапии можно анализировать, изучая изменения иммунных показателей, произошедших в результате проведенной терапии. При анализе иммунограмм в исследуемых подгруппах установлено, что они значительно отличаются.

Динамика иммунологических показателей после проведенной терапии в подгруппах 1.1. и 1.2 представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Динамика иммунологических показателей после проведенной терапии в подгруппах 1.1 и 1.2 в сравнении с контрольной группой

Показатели	Подгруппа 1.1 до лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.1 после лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.2 до лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.2 после лечения n = 50 (M ± m)	Контрольная группа n = 30 (M ± m)	p1	p2	p3
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	8,1 ± 0,2	7,4 ± 0,85	8,35 ± 0,34	6,08 ± 0,6	7,4 ± 0,2	—	p < 0,05	—
Лимфоциты (%)	31,34 ± 1,72	31,9 ± 2,27	29,76 ± 1,7	28,52 ± 2,1	32,85 ± 1,49	-	p < 0,05	—
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	2,59 ± 0,1	1,91 ± 0,20	2,45 ± 0,1	1,87 ± 0,2	2,46 ± 0,14	p < 0,05	p < 0,05	—
CD3 (%)	58,47 ± 0,69	60,6 ± 1,10	59,58 ± 0,83	64,3 ± 1,2	59,3 ± 0,47	—	p < 0,05	p < 0,05
CD3 ($\times 10^9/\text{л}$)	1,47 ± 0,06	1,48 ± 0,13	1,46 ± 0,04	1,60 ± 0,08	1,45 ± 0,08	—	—	
CD4 (%)	37,20 ± 0,28	37,00 ± 0,25	37,38 ± 0,27	36,10 ± 0,40	31,30 ± 0,27	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
CD4 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,55 ± 0,02	0,54 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,45 ± 0,03	p < 0,05	—	—
CD8 (%)	23,76 ± 0,20	24,20 ± 0,19	24,12 ± 0,19	25,10 ± 0,21	24,05 ± 0,36	—	p < 0,05	p < 0,05
CD8 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,35 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,35 ± 0,01	0,38 ± 0,01	0,35 ± 0,02	—	—	—
CD4/CD8	1,58 ± 0,02	1,52 ± 0,02	1,55 ± 0,02	1,44 ± 0,02	1,30 ± 0,02	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
CD16 (%)	17,09 ± 0,31	18,1 ± 0,41	17,56 ± 0,20	20,03 ± 1,20	21,80 ± 0,38	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
CD16 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,44 ± 0,02	0,45 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,49 ± 0,02	0,53 ± 0,03	p < 0,05	—	p < 0,05
CD95 (%)	4,71 ± 0,22	10,06 ± 1,11	4,72 ± 0,23	12,2 ± 0,96	10,80 ± 0,66	—	—	p < 0,05
CD95 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,12 ± 0,01	0,48 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,57 ± 0,01	0,53 ± 0,03	—	—	p < 0,05
CD22 (%)	19,45 ± 0,20	18,82 ± 0,55	19,78 ± 0,19	18,90 ± 0,91	15,05 ± 0,55	p < 0,05	p < 0,05	—
CD22 ($\times 10^9/\text{л}$)	0,50 ± 0,02	0,47 ± 0,02	0,51 ± 0,02	0,47 ± 0,02	0,37 ± 0,02	p < 0,05	p < 0,05	—

Продолжение таблицы 26

Показатели	Подгруппа 1.1 до лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.1 после лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.2 до лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.2 после лечения n = 50 (M ± m)	Контрольная группа n = 30 (M ± m)	p1	p2	p3
CD71 (%)	6,50 ± 0,24	13,06 ± 1,02	6,57 ± 0,25	14,80 ± 0,55	11,70 ± 0,59	—	p < 0,05	—
CD71 (× 10 ⁹ /л)	0,10 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,30 ± 0,05	0,17 ± 0,01	p < 0,05	—	p < 0,05
CD45RA (%)	33,02 ± 0,30	31,80 ± 2,17	32,82 ± 0,28	24,50 ± 1,71	20,4 ± 0,31	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
CD45RA (× 10 ⁹ /л)	0,48 ± 0,02	0,46 ± 0,01	0,49 ± 0,02	0,34 ± 0,01	0,30 ± 0,02	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
CD25 (%)	9,53 ± 0,28	13,10 ± 0,8	9,74 ± 0,23	12,80 ± 0,84	12,6 ± 0,55	—	—	—
CD25(× 10 ⁹ /л)	0,14 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	—	—	—
HLA DR (%)	17,37 ± 0,48	19,60 ± 0,70	17,63 ± 0,46	21,00 ± 1,05	20,75 ± 0,48	—	—	--
HLA DR (× 10 ⁹ /л)	0,44 ± 0,02	0,48 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,51 ± 0,02	0,51 ± 0,03	—	—	—
Апоп. Лф %	3,79 ± 0,14	4,21 ± 0,25	3,94 ± 0,20	4,37 ± 0,21	3,35 ± 0,28	p < 0,05	p < 0,05	
Апоптические лф (× 10 ⁹ /л)	0,09 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,08 ± 0,01	p < 0,05	p < 0,05	—
IgA (г/л)	0,82 ± 0,05	1,40 ± 0,1	0,92 ± 0,05	1,55 ± 0,12	1,63 ± 0,01	p < 0,05	—	p < 0,05
IgM (г/л)	0,93 ± 0,06	1,02 ± 0,12	1,01 ± 0,04	1,15 ± 0,07	1,18 ± 0,09	—	—	—
IgG (г/л)	11,30 ± 0,27	8,70 ± 0,62	11,34 ± 0,32	9,20 ± 0,68	10,05 ± 0,90	—	—	—
IgE МЕ/мл	9,20 ± 1,86	7,50 ± 1,20	11,47 ± 1,89	3,82 ± 1,17	1,68 ± 0,22	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
ЦИК г/л	38,43 ± 0,87	30,51 ± 0,57	37,90 ± 0,63	27,03 ± 1,02	24,02 ± 1,06	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
СН50 (усл. ед.)	56,68 ± 1,15	60,50 ± 2,31	57,54 ± 1,10	67,70 ± 4,4	65,52 ± 1,63	p < 0,05		p < 0,05
IFN-γ (пг/мл)	24,02 ± 1,53	20,90 ± 2,91	22,30 ± 1,30	16,10 ± 1,75	13,04 ± 2,29	p < 0,05		p < 0,05

Окончание таблицы 26

Показатели	Подгруппа 1.1 до лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.1 после лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.2 до лечения n = 50 (M ± m)	Подгруппа 1.2 после лечения n = 50 (M ± m)	Контрольная группа n = 30 (M ± m)	p1	p2	p3
IL-2 (пг/мл)	4,62 ± 0,08	3,21 ± 0,09	4,63 ± 0,08	2,15 ± 0,42	1,63 ± 0,12	p < 0,05		p < 0,05
IL-4 (пг/мл)	3,25 ± 0,15	5,03 ± 0,47	3,25 ± 0,08	6,66 ± 0,62	3,18 ± 0,14	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05
IL-17 (пг/мл)	20,99 ± 0,55	18,50 ± 1,40	20,57 ± 0,70	15,10 ± 1,60	16,32 ± 1,77			p < 0,05
Лактоферрин (нг/мл)	864,31 ± 22,68	1016,9 ± 103,2	877,30 ± 21,94	1122,9 ± 113,1	1136 ± 90,92			
<p>Примечания:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. P₁ – коэффициент достоверности различий между иммунологическими параметрами 1 подгруппы после лечения и контрольной группой; 2. P₂ – коэффициент достоверности различий между иммунологическими параметрами 2 подгруппы после лечения и контрольной группой; 3. P₃ – коэффициент достоверности различий между иммунологическими показателями после лечения 1 и 2 подгрупп. 								

В результате проведенного лечения у больных микробной экземой, как получавших «базисную терапию» (подгруппа 1.1), так и терапию, в состав которой был включен ликопид (подгруппа 1.2), наблюдалось улучшение иммунологического портрета. Так, практически у всех больных нормализовались показатели клеточного иммунитета (CD4, CD16, CD22, CD25, CD71, CD95, CD45RA, HLADR), однако в подгруппе 1.2 эти изменения носили более выраженный характер. Например, в подгруппе 1.2 процентное содержание CD4 лимфоцитов в процентном и количественном содержании достоверно снизилось (с $(37,38 \pm 0,27) \%$ до $(36,10 \pm 0,40) \%$ и с $(0,55 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л до $(0,50 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л) и достигло уровня контроля, в то время как в подгруппе 1.1 наблюдалась лишь тенденция к снижению. Ближе к показателям контроля в подгруппе 1.2 оказалось соотношение CD4/CD8 и составило $1,44 \pm 0,02$.

Особенно важной является более выраженная нормализация в подгруппе 1.2 показателей, определенных нами как диагностические критерии инфекционной экземы – CD45RA, CD16, IL2, IgA, IgE. Как известно, CD45RA играет ведущую роль в аллергическом воспалении, реализуемом по типу гиперчувствительности замедленного типа. В результате проведения модифицированной терапии в подгруппе 1.2 содержание наивных лимфоцитов CD45RA практически нормализовалось, снизившись с $(0,49 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л до $(0,34 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л (контроль $(0,30 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л), тогда как в подгруппе 1.1 тенденция к нормализации данного показателя только наметилась. Процентная концентрация естественных киллеров (CD16) в подгруппе 1.2 оказалась достоверно выше в сравнении с подгруппой 1.1 и приблизилась к показателям контроля, $(20,03 \pm 1,20) \%$, контроль $(21,80 \pm 0,38) \%$. Во время лечения значительно уменьшилось содержание общего IgE, приблизившись к показателям нормы, в подгруппе 1.2 это носило более заверченный характер. Содержание IgA до лечения было достоверно занижено, а в результате проведенной терапии в подгруппе 1.2 данный показатель оказался достоверно выше подгруппы 1.1 $(1,55 \pm 0,12)$ г/л против $(1,40 \pm 0,1)$ г/л, контроль $(1,63 \pm 0,01)$ г/л). Содержание IL2 при инфекционной экземе до лечения было повышено, в результате проведения

модифицированной терапии данный показатель нормализовался (с $(4,63 \pm 0,08)$ пг/мл до $(2,15 \pm 0,42)$ пг/мл, контроль $(1,63 \pm 0,12)$ пг/мл), а в подгруппе 1.1 только наметилась тенденция снижения содержания вышеуказанного цитокина. Кроме того, на фоне лечения наблюдалась нормализация уровня ЦИК (в подгруппе 1.1 – с $(38,43 \pm 0,87)$ г/л до $(30,51 \pm 0,57)$ г/л, в подгруппе 1.2 – с $(37,90 \pm 0,63)$ г/л до $(28,03 \pm 1,04)$ г/л при показателях контроля $(24,02 \pm 1,06)$ г/л). Уровень IFN- γ у больных инфекционной экземой до лечения был повышен, после лечения в подгруппе 1.2 содержание данного цитокина нормализовалось с $(22,30 \pm 1,30)$ пг/мл до $(16,10 \pm 1,75)$ пг/мл, контроль $(13,04 \pm 2,29)$ пг/мл, в подгруппе 1.1 только наметилась тенденция по снижению содержания данного цитокина.

Особого внимания заслуживают изменения показателей CD95 лимфоцитов и CD71 лимфоцитов, наступившие в процессе лечения. CD95 лимфоциты, являющиеся маркерами апоптоза, у лиц с инфекционной экземой до лечения имели достоверно низкие процентные и абсолютные показатели, в сравнении с группой контроля. Уменьшение количества лимфоцитов с CD95-рецепторами, приводит к накоплению пула аутоагрессивных лимфоцитов, считающихся пусковым механизмом патогенеза инфекционной экземы. В процессе лечения, как процентное соотношение, так и абсолютное количество CD95 лимфоцитов в обеих подгруппах не только достоверно повысились, но и превзошли показатели контроля. В подгруппе 1.1 уровень CD95 лимфоцитов повысился с $(4,71 \pm 0,22)$ % до $(10,06 \pm 1,11)$ % и с $(0,12 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л до $(0,48 \pm 0,02) \times 10^9$ кл/л. Во 2-й подгруппе – с $(4,72 \pm 0,23)$ % до $(12,2 \pm 0,96)$ % и с $(0,12 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л до $(0,57 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л. До лечения сниженное содержание CD71 клеток отражало угнетение пролиферативного потенциала иммуноцитов. После проведения модифицированной терапии процентное и количественное содержание этих лимфоцитов оказалось достоверно выше показателей контроля.

Соотношение девиаций показателей иммунной системы и факторов естественной защиты организма у больных инфекционной экземой после лечения в 1-й и 2-й подгруппах представлены на рисунке 15.

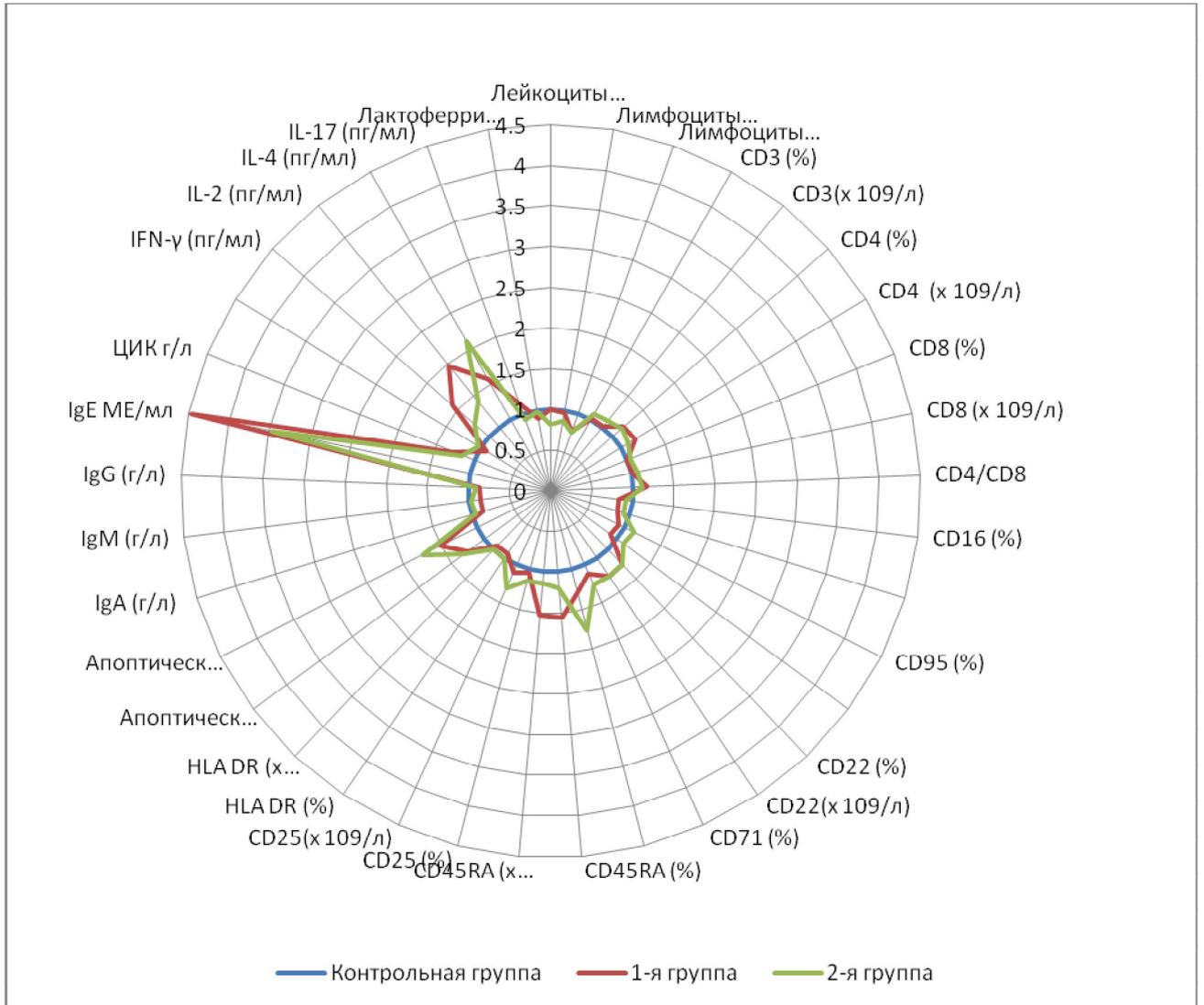


Рисунок 15 – Состояние показателей иммунной системы и факторов естественной защиты организма у больных инфекционной экземой после «базисной терапии» и модифицированной терапии

Как видно, в 1-й подгруппе больных, получивших стандартные методы терапии, имевшая место динамика иммунологических показателей была менее полной и во многих моментах недостаточной, что, возможно, является фактором, предрасполагающим к непродолжительным ремиссиям и способствующим возникновению рецидивов заболевания.

Во 2-й подгруппе, в состав комплексной терапии которой был включен иммуностропный препарат ГДМП, выраженное изменение спектра иммунологических параметров свидетельствовало о снижении активности

иммунного воспаления и коррекции имевших место нарушений в более короткие сроки и со значительным эффектом.

Комплексный клинико-лабораторный диагностический подход, позволяющий дифференцированно осуществлять у больных инфекционной экземой терапевтические мероприятия, включающие иммуотропный препарат, оказался эффективным. Его применение привело к успешным клиническим результатам, в более короткие сроки купировался активный воспалительный процесс даже в случаях тяжелого течения заболевания, что позволило рекомендовать внедрение ГМДП в клиническую практику. Стандартная терапия в сравнительном исследовании показала менее выраженную эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экзема – одна из актуальных медико-социальных проблем современной дерматологии, особенно значимая для индустриально развитых регионов страны в виду значительного удельного её веса в структуре заболеваний человека и приоритетной позиции среди хронических дерматозов [68; 71; 86]. Упорное течение, склонность к диссеминации, резистентность к проводимой терапии в сочетании с частыми обострениями и рецидивами, значительные трудовые потери – характерные черты современного экзематозного процесса [115]. Распространенность экземы составляет около 1–2 % взрослого населения планеты, а удельный вес среди другой кожной патологии равен 30–40 %.

Среди всех форм экзематозного процесса 12–27 % составляет микробная экзема, при которой ключевую роль в развитии и поддержании патологического процесса играют качественные и количественные нарушения микробиоценоза кожи [5; 80; 124; 126; 182]. Они же могут менять характер течения истинной экземы при возникновении её инфекционных осложнений. Изучение различий количества и значения инфекционных агентов при микробной и инфицированной истинной экземе может стать моментом для понимания особенностей течения и терапии данных разновидностей заболевания [4; 78].

Особая роль иммунологических моментов в патогенезе всех форм экзематозного процесса не вызывает сомнений [124; 135; 143; 158]. Определение характера дисбаланса иммунной системы при микробной и инфицированной истинной экземе позволит уточнить некоторые моменты в различии их патогенеза и разработать более эффективные терапевтические комплексы для лечения и реабилитации больных микробной экземой [124; 132].

Дифференциальная диагностика инфицированной истинной и микробной экземы в большинстве случаев не представляет затруднений, базируясь на различиях в клинической картине [115]. Однако в практике нередко встречаются случаи позднего обращения больных за медицинской помощью, когда в связи с многолетним течением воспалительного процесса и развитием поливалентной

сенсбилизации клинические различия между микробной экземой и инфицированной истинной экземой нивелируются. Довольно часто отдаленные высыпания, возникающие как при микробной, так и при инфицированной истинной экземе, сами могут трансформироваться в экзему. В этой ситуации требуется помимо клинических проявлений иметь дополнительные и более надежные диагностические критерии.

Одним из диагностических приемов, уточняющих особенности клинических проявлений заболевания, может быть использование дерматоскопии, применяемой в последние годы не только при диагностике меланоцитарных и немеланоцитарных образований, но и ряда хронических дерматозов [109; 157].

В еще более сложных для диагностики случаях решению проблемы может поспособствовать установление различий в особенностях иммунной реакции при микробной и инфицированной истинной экземе. Это же позволит сформировать диагностические и дифференциально-диагностические иммунологические критерии микробной экземы. Последние, в свою очередь, на основе уточненного диагноза обеспечат выбор адекватной индивидуальной патогенетически обоснованной терапии [83; 116].

Больным с доказанной иммунной патологией в комплексное лечение экзематозного процесса могут быть включены иммуностропные препараты [18; 83; 116; 135]. Это позволит снизить длительность лечения, тяжесть процесса, сократить сроки временной утраты трудоспособности и продолжительность госпитального этапа лечения.

Целью нашего исследования явилась разработка нового направления в тактике ведения и лечения диагностически сложных случаев микробной экземы на основании оптимизации клинико-диагностических подходов с учетом причин развития и иммунологических особенностей заболевания.

Для реализации указанной цели, среди 2 625 человек, поступивших на лечение с диагнозом экзема (L 30), у 1 757 больных установлена экзема микробная (L30.3), составившая 67 % госпитализированных с экземой пациентов. Из них у 139 проявления экзематозного процесса носили нетипичный характер:

ассиметричный очаг экзематозного процесса имел частично четкие, частично нечеткие границы, мономорфные отдаленные высыпания располагались симметрично, что усложняло клиническую диагностику. Данные пациенты были оценены, как сложные для диагностики случаи и составили группу основного наблюдения. Указанные характеристики являлись основными критериями включения в исследование, исключение составили больные нумулярной, микотической экземой, а также пациенты, заболевание которых могло бы представлять взрослый возрастной период атопического дерматита. Группу сравнения представляли 50 больных истинной экземой, очаги поражения которых были вторично инфицированы и имели клиническую картину частично схожую со сложными диагностическими случаями микробной экземы. Группы наблюдения и сравнения были сопоставимы по возрастным и гендерным характеристикам, в обеих группах проведено клинико-anamnestическое, инструментальное и комплексное лабораторное обследование.

Среди больных микробной экземой преобладали лица женского пола (57 %), большинство пациентов были рабочими (26 %), средний возраст составил 38,8 лет. Дебют заболевания приходился в основном на 26–35 лет (56 пациентов, 40 %), средний возраст дебюта равнялся 32,3 года, что свидетельствует о более частом развитии тяжелого распространенного процесса у трудоспособного населения и подчеркивает социальную значимость проблемы [10; 11; 115].

У больных инфицированной истинной экземой средний возраст дебюта заболевания в среднем составил 21,2 года, среди пациентов преобладали рабочие промышленных предприятий и учащиеся.

Ведущими триггерными факторами при микробной экземе явились обострения очагов фокальной инфекции (38 %) и нарушения целостности кожных покровов (21 %). При инфицированной истинной экземе большинство пациентов не могли указать причину заболевания (44 %), у 18 человек (36 %) пусковым механизмом заболевания стал стресс.

Согласно триггерным факторам, формы микробной экземы в группе

наблюдения были следующими: типичная форма (бактериальная, профессиональная или с неустановленной причиной заболевания) была диагностирована у 88 больных (63 %), паратравматическая – у 29 (21 %), варикозная - у 22 (16 %).

Длительность заболевания в группах наблюдения и сравнения колебалась от нескольких месяцев до 10 лет и более. Среди больных микробной экземой наибольшее число пациентов (48 %) имели давность процесса менее 1 года. При инфицированной истинной экземе, напротив, наиболее обширной оказалась группа больных с длительностью заболевания более 10 лет – 17 больных (34 %).

Чувство зуда, как при микробной, так и при инфицированной истинной экземе беспокоило пациентов в 100 % случаев. В основном зуд в группе наблюдения и сравнения носил умеренный характер (46 % и 48 % соответственно). У остальных пациентов с микробной экземой примерно с одинаковой частотой встречался легкий и интенсивный зуд (24 % и 30 % соответственно), а при инфицированной истинной экземе значительно преобладал интенсивный зуд и имел место у 44 % больных. Только при микробной экземе в очагах поражения ощущалось жжение.

Характер патологического процесса, как при микробной экземе, так и при инфицированной истинной экземе носил распространенный характер. Основу клинической картины составляли очаг/очаги поражения и отдаленные высыпания. Однако при микробной экземе очаг/очаги поражения локализовались в основном на нижних конечностях (61 %), не симметрично (75 %), имели частично четкие, частично не четкие границы, отдаленные высыпания носили мономорфный характер, что и послужило основанием включения данных больных в число диагностически сложных случаев. При инфицированной истинной экземе очаг/очаги поражения располагались в основном на верхних конечностях (50 %) симметрично (64 %), границы были нечеткими, экзематиды в 64 % случаев были полиморфными, а в 36 % – мономорфными.

По характеру течения заболевания в обе группы вошли пациенты с острой, подострой и хронической формами. В группе наблюдения течение процесса

носило в основном острый характер (55 %). В группе 2 острые и хронические формы заболевания встречались примерно в равном соотношении (42 % и 44 % соответственно).

Клиническая картина патологического процесса имела свои особенности в зависимости от каждого периода заболевания (острого, подострого, хронического). Основу клинической картины острой формы микробной экземы составляли пустулы (68 %) и корки (75 % случаев), при инфицированной истинной экземе – папулы (100 %) и микровезикулы (95 %). В подострый период заболевания значительных различий в клинической картине 1 и 2 группы не выявлено. При хронической форме микробной экземы в половине случаев встречался отек (50 %). Инфицированная истинная экзема в хронический период заболевания отличалась преобладанием лихенизации (91 %), корок (81 %), трещин (86 %), шелушения и сухости (по 77 %).

Для объективной оценки тяжести патологического процесса в обеих группах использовали ДИШС. Поскольку основные клинические симптомы при всех формах заболевания в наблюдаемых группах встречались с одинаковой частотой, среднее значение ДИШС в наблюдаемых группах не имело достоверных различий, показатели индекса варьировали от 8 до 23, что соответствовало среднетяжелой степени выраженности клинического процесса.

Кроме того, для пациентов с микробной экземой, дополнительно была произведена оценка площади экзематозного поражения и тяжести процесса с помощью ИОТМЭ. Данный индекс позволил оценить динамику патологического процесса микробной экземы до и после лечения. Согласно критериям включения в исследование могли принять участие только пациенты с распространенным процессом, поэтому ИОТМЭ у всех больных группы наблюдения составил более 15 баллов. Согласно ИОТМЭ группа 1 разделилась на пациентов со средней степенью тяжести (100 человек, ИОТМЭ равнялся $18,84 \pm 2,33$) и больных с тяжелой степенью патологического процесса (39 пациентов, ИОТМЭ составил $25,49 \pm 0,69$).

Оценить влияние экзематозного процесса на качество жизни позволил

ДИКЖ. Производился опрос пациентов, как с микробной, так и с инфицированной истинной экземой. Пациенты обеих групп расценили качество жизни, как «страдает довольно значительно» (средний уровень жизни) и «страдает очень значительно» (низкий уровень жизни). У 80 % больных микробной экземой уровень жизни был расценен, как низкий (ДИКЖ равнялся $23,98 \pm 2,31$), в группе сравнения пациентов с низким уровнем жизни оказалось значительно больше – 92 % (ДИКЖ составил $24,78 \pm 2,72$).

Для сложных диагностических случаев микробной экземы (139 пациентов) и 50 больных группы наблюдения был произведен сравнительный анализ дерматоскопической картины. В качестве дифференциальных признаков выбраны границы, характер окраски очага и характеристика сосудистой сети в виде сочетания красных гранул, точек и линий одновременно. При микробной экземе характерными явились четкие границы очага поражения, относительно часто наблюдалась асимметрия цвета (переход от красного в ярко-розовый), только при микробной экземе на этом фоне сосудистая сеть представлялась в виде извилистых красных линий. При инфицированной истинной экземе границы очага оказались размытыми, наблюдалась однородность цвета очага (розового или бледно-розового цвета), сосудистая сеть достоверно чаще была представлена сочетанием красных гранул и точек, а зоны, в которых наблюдалась группировка кровеносных сосудов, соответствовали пузырькам или папулам.

Одну из ключевых ролей в развитии и поддержании патологического процесса при микробной экземе играют качественные и количественные нарушения микробиоценоза кожи [38; 114; 115; 124]. Учитывая, что присутствие микробных факторов (пиококковая, грибковая инфекция) может приводить к сенсibilизации к белковым компонентам инфекционного агента у больных как микробной, так и инфицированной истинной экземой, мы провели оценку состояния биоценоза кожи в обеих группах. Нарушение микробиоценоза кожи выявлено у больных 1 и 2 группы, как по количественным показателям, так и по видовому составу, однако отдельные данные между изучаемыми группами существенно различались.

Среди облигатной флоры при обеих формах экземы наиболее часто встречающимися микроорганизмами оказались представители семейства *Micrococcaceae*, но среди больных инфицированной истинной экземой процент обсемененности был выражен менее значительно, хотя также имел достоверные отличия от контрольной группы. Так, *St. aureus* при микробной экземе выявлялся в 79 % случаев, в то время как при инфицированной истинной – в 42 % ($p < 0,001$), *St. Hominis* при микробной экземе обнаруживался в 40 %, а в группе сравнения – в 8 % случаев ($p < 0,001$), у больных микробной экземой количество *St. Haemolyticus* в три раза превосходило по содержанию показатель больных инфицированной истинной экземой. Представители семейства *Streptococcaceae*, в частности *Str. pyogenis*, у больных микробной экземой обнаруживался в 2 раза чаще, чем при инфицированной истинной экземе. Грибы рода *Candida* (*C. albicans*) преобладали у лиц из группы наблюдения и выделялись в 11 % случаев, в то время как в группе сравнения – в 4 %. Учитывая наличие феномена взаимного усиления патогенности грибов рода *Candida* и бактерий при их ассоциации, мы сравнили объективные показатели тяжести экзематозного процесса по ИОТМЭ у пациентов с ассоциацией золотистого стафилококка, как наиболее частой микробной флоры и *C. Albicans*, а также без него. При сравнении установлено, что ИОТМЭ больных микробной экземой, у которых в очаге поражения имел место рост ассоциации золотистого стафилококка и *C. albicans*, составил в среднем 25,6, а у пациентов, у которых в очаге присутствовал только золотистый стафилококк, ИОТМЭ составил в среднем 21,3 ($p < 0,05$).

У 90 (65 %) больных микробной экземой микроорганизмы высевались в виде монокультуры, а у 49 (35 %) – в виде ассоциации 2–3 представителей. При изучении у больных микробной экземой микробиоза пораженного и здорового участков кожного покрова в зависимости от остроты процесса, в сравнении с показателями здоровых лиц, отмечено существенное увеличение общей численности микроорганизмов. Максимальная их плотность как на здоровом, так и на пораженном участках наблюдалась у пациентов с острой экземой ($41,2 \pm 6,2$) КОЕ/см² и ($156,2 \pm 14,9$) КОЕ/см² соответственно). При хронической

экземе плотность была несколько ниже – $(28,1 \pm 3,4)$ КОЕ/см² на здоровой коже и $(75,2 \pm 8,2)$ КОЕ/см² на пораженных участках. При групповом анализе у пациентов с микробной экземой преобладали стафилококки, как на пораженной (при острой форме $(37,1 \pm 2,6)$ КОЕ/см², при хронической $(23,5 \pm 2,1)$ КОЕ/см²), так и на неизменной коже $(24,8 \pm 2,9)$ КОЕ/см² и $(16,1 \pm 1,8)$ КОЕ/см² соответственно).

Плотность *C. Albicans*, напротив, при остром процессе была ниже, чем при хроническом и на экзематизированных участках составляла $(3,1 \pm 0,2)$ КОЕ/см², на здоровых – $(2,7 \pm 0,3)$ КОЕ/см², а хроническое течение микробной экземы сопровождалось существенным возрастанием роста грибов рода *Candida* – на пораженном участке $(5,7 \pm 0,4)$ КОЕ/см², на не пораженном $(2,1 \pm 0,1)$ КОЕ/см².

Учитывая высокую значимость иммунных механизмов патогенеза микробной экземы [63; 83; 116; 147], с целью выявления характера иммунопатологических нарушений, нами была проведена комплексная оценка состояния иммунной системы и факторов естественной резистентности у 100 больных микробной экземой, отобранных методом рандомизации и 50 больных инфицированной истинной экземой с использованием лабораторных тестов, качественно и количественно определяющих анализируемые параметры. Контрольная группа состояла из 30 условно здоровых лиц. Определено количество популяций лимфоцитов, экспрессирующих мембранные рецепторы CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD71. Оценка процессов программированной смерти иммуноцитов проводилась путем определения числа клеток с маркером готовности к апоптозу (CD95) и морфологической оценки фрагментации ядер иммуноцитов в прижизненной окраске.

У больных микробной экземой процентное и абсолютное содержание CD3 лимфоцитов оставалось в пределах нормы, в то время как у пациентов инфицированной истинной экземой отмечался достоверный рост данной субпопуляции в сопоставлении с группой здоровых людей. Существенные различия с контролем установлены при микробной экземе для абсолютного и относительного содержания основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8

клеток). Альтернативную картину мы наблюдали у больных инфицированной истинной экземой. При значительном росте процентного и абсолютного содержания CD4 клеток отмечено достоверное снижение показателей CD8 лимфоцитов в сравнении с группой относительно здоровых людей. Соотношение CD4/CD8 лимфоцитов было выше, чем в контрольной группе, как у лиц с микробной, так и инфицированной истинной экземой, что отражает численное превалирование цитотоксической субпопуляции лимфоцитов над хелперной, при этом недостаточность хелперной функции Т-лимфоцитов приводит к недостаточной реакции на антигенную стимуляцию, что способствует развитию инфекционных процессов.

О недостаточности хелперной активности Т-лимфоцитов у больных микробной экземой говорит и достоверное снижение процентного и абсолютного содержания лимфоцитов с рецепторами CD16 и CD25, а также количества маркера поздней активации HLADR, экспрессирующегося в норме лишь В-лимфоцитами. Кроме того, выявлено достоверное увеличение ингибирующих рецепторов В-лимфоцитов, их процентного и абсолютного содержания (CD22). У лиц с инфицированной истинной экземой, напротив, происходило достоверное увеличение процентного и абсолютного содержания рецепторов CD25, значительный рост уровней CD22, нормальные значения CD16 и HLADR, в сравнении с группой условно здоровых лиц, что свидетельствует об активации Т-хелперов.

У пациентов с микробной экземой отмечался достоверный рост процентного и абсолютного содержания наивных Т-лимфоцитов (CD45RA), снижение числа CD71 клеток, отражающее угнетение пролиферативного потенциала иммуноцитов, CD95-лимфоциты – маркеры апоптоза у лиц с микробной экземой имели достоверно низкие процентные и абсолютные показатели в сравнении с группой контроля, что объясняло уменьшение количества лимфоцитов с CD95-рецепторами и приводило к накоплению пула аутоагрессивных лимфоцитов, являющихся пусковым механизмом патогенеза микробной экземы.

Анализ уровня комплемента в группе наблюдения выявил его достоверное увеличение по сравнению с показателями контроля. Это может свидетельствовать о повышенной восприимчивости к бактериальным агентам, объяснить торпидность течения и резистентность к проводимой терапии. Достоверных отличий при сравнении показателей групп больных инфицированной истинной экземой и контролем не отмечено.

При оценке прочих гуморальных параметров иммунитета выявлено повышенное содержание ЦИК и IgA, при нормальных параметрах IgM, что указывает на наличие дисиммуноглобулинемии и активацию гуморального звена иммунитета, являясь проявлением гиперэргических реакций.

Ввиду патогенетической значимости в развитии микробной экземы мы определили сывороточную концентрацию IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-17 и лактоферрина. Анализ их показателей установил достоверное повышение уровня IFN- γ у пациентов с микробной экземой по сравнению с контролем до $(24,30 \pm 1,23)$ пг/мл. Это значительно меньше, чем при инфицированной истинной экземе, когда его количество в 3 раза превышало показатели нормы. IFN- γ , обладая прямой противомикробной активностью и являясь важнейшим иммунорегулятором, усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распознавания и переработки антигенов, активирует другие клетки иммунной системы, участвующие в элиминации патогена. Содержание лактоферрина в сыворотке крови у лиц с микробной экземой было достоверно ниже $(897 \pm 30,10)$ нг/мл, чем при инфицированной истинной экземе $(1\ 075 \pm 72,45)$ нг/мл и контроле $(1\ 136 \pm 90,92)$ нг/мл, вероятно являясь одним из механизмов развития бактериальной инфекции у данных пациентов.

Взаимосвязь выявленных отклонений иммунитета при микробной экземе с тяжестью воспалительного процесса можно установить с помощью корреляционного анализа. Проведенные исследования позволили утверждать, что имеющиеся прямые связи между ДИКЖ, ИОТМЭ и ДИШС свидетельствуют о тесной взаимозависимости качества жизни с клинической картиной микробной экземы. Чем тяжелее патологический процесс, тем значительно страдает

качество жизни пациентов. Прямая корреляционная связь между ИОТМЭ и уровнем CD45RA и обратная с уровнем IgA подтверждает, что чем выше уровень CD45RA лимфоцитов и ниже уровень IgA, тем тяжелее протекает микробная экзема. Кроме того, наличие прямой корреляционной связи между уровнем ЦИК и ДИШС, говорит о том, что при увеличении уровня ЦИК, повреждающих ткани, нарастает симптоматика микробной экземы. Анализ взаимосвязей показателей гуморального компонента иммунитета с цитокинами выявил ключевую роль гуморальных факторов в реализации процессов пролиферации, дифференцировки и активации иммунокомпетентных клеток при включении противобактериального иммунитета.

Выявленные изменения иммунной системы и установление между ними корреляционной связи позволили разработать диагностические и дифференциально-диагностические критерии микробной экземы для случаев, когда более доступные методы исследования не дают достоверного результата. Для этого были использованы многомерные методы статистической обработки материала, применялась методика факторного анализа, в качестве признаков были приняты все исследованные у наблюдаемой группы больных показатели иммунитета.

С помощью факторного анализа выявлены иммунологические диагностические критерии микробной экземы, имеющие наиболее высокую степень факторной нагрузки: процентное соотношение CD25 лимфоцитов (9,78 % и менее), процентное соотношение CD95 лимфоцитов (4,86 % и менее), процентное соотношение CD16 лимфоцитов (17,76 % и менее), процентное соотношение CD45RA лимфоцитов (32,52 % и более), уровень IgA (0,93 г/л и менее), уровень IL-2 (4,57 пг/мл и более).

Далее для определения возможности разделения пациентов на группы с микробной и инфицированной истинной экземой на основании иммунологических данных, проводился ROC анализ, который позволил установить единственный показатель, имеющий высокую степень чувствительности (99,0 %) и специфичности (90,0 %) – процентное соотношение

CD25 лимфоцитов, составившее для микробной экземы 9,78 % и менее, для инфицированной истинной экземы 17,48 % и более.

Успех терапии микробной экземы в значительной степени определяется обязательным осуществлением индивидуального подхода к определению тактики лечебно-реабилитационных действий, особенно в случаях доказанной патологии иммунной системы [18; 83; 113; 114; 116; 182].

Для решения данной задачи 100 больных микробной экземой методом рандомизации были разделены на 2 подгруппы, сопоставимые по полу, возрасту и тяжести клинических проявлений. Подгруппа 1.1 получала терапию, предусмотренную Федеральными клиническими рекомендациями по ведению больных экземой (2010) и стандартом медицинской помощи больным с экземой, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России от 18.12.2007 г. № 773, у подгруппы 1.2 в дополнение к базисной терапии использовался иммуностропный препарат (ГДМП), способный купировать выявленную у больных микробной экземой патологию иммунитета.

Оценивая клинико-лабораторную эффективность терапии, учитывали динамику индексов ДИШС и ИОТМЭ, ДИКЖ, иммунологических параметров, длительность стационарного этапа лечения.

В группе больных микробной экземой, у которых в комплекс стандартной терапии был включен иммуностропный препарат ГДМП, на последний день лечения отмечалось снижение ИОТМЭ в 11 раз (с $21,24 \pm 3,72$ до $1,88 \pm 0,64$) и ДИКЖ в 6 раз (с $22,92 \pm 3,88$ до $3,39 \pm 2,57$). Длительность стационарного этапа лечения в этой же группе составила ($11,44 \pm 2,37$) койко-дней. У пациентов с микробной экземой, получавших только базисную терапию, ИОТМЭ снизился в 5 раз, ДИКЖ – в 3 раза, длительность стационарного этапа лечения составила ($14,50 \pm 1,63$) койко-дня.

Значительное улучшение и клиническое выздоровление наступало у 96 % больных, получавших модифицированную терапию. В группе базисной терапии этот показатель оказался существенно ниже (82 %), то есть клиническое выздоровление при использовании комплексной терапии наблюдалось в 1,11 раз

чаще, чем при стандартном лечении.

Высокая клиническая результативность терапии у больных, получавших ГДМП, сопровождалась достоверным снижением общего числа лейкоцитов, лимфоцитов, абсолютного и относительного содержания CD4 лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, CD 45RA, увеличением абсолютного и относительного числа лимфоцитов CD3, CD8, CD16, CD95, CD71, CD25, CD22, HLADR, апоптических лимфоцитов. Нормализовались показатели гуморального иммунитета.

В группе пациентов, получивших стандартное лечение, наблюдалась лишь частичная тенденция к увеличению и уменьшению основных показателей клеточного и гуморального иммунитета, что возможно является фактором, предрасполагающим к непродолжительным ремиссиям и способствующим возникновению рецидивов заболевания. Таким образом, проведение комплексной стандартной терапии с включением иммуностропного противовирусного препарата ГДМП у больных микробной экземой позволило получить достоверно более выраженный клинический эффект и способствовало коррекции иммунологических показателей.

Проанализировав полученные данные, в ходе исследования нами был разработан алгоритм диагностики и терапии микробной экземы в помощь практикующему врачу.

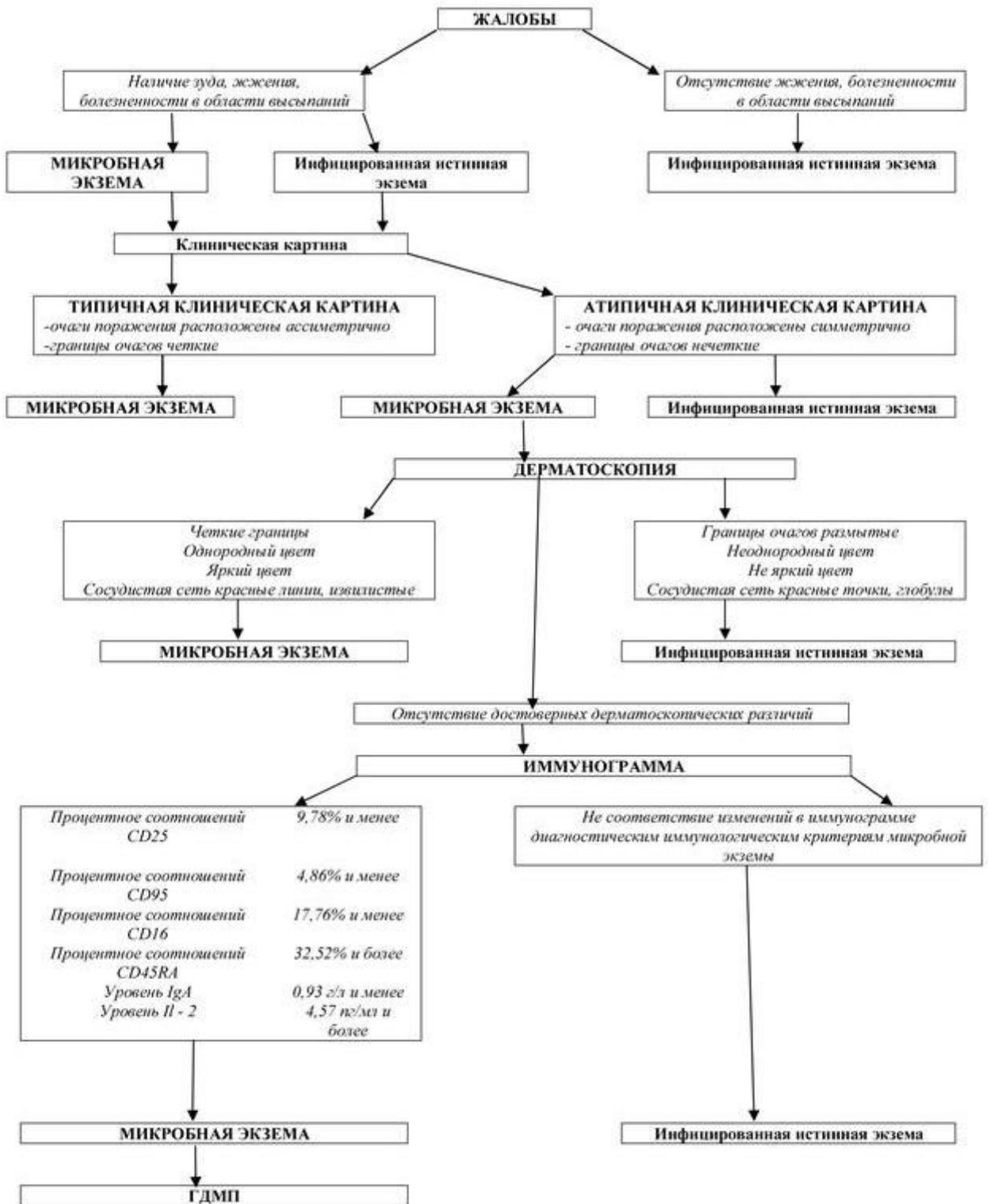


Рисунок 16 – Алгоритм тактики ведения и лечения сложных диагностических случаев микробной экземы

ВЫВОДЫ

1. Сложным диагностическим случаем микробной экземы является длительно протекающий патологический процесс, клиническая картина которого характеризуется наличием очагов поражения с частично четкими, частично нечеткими границами и мономорфностью отдаленных высыпаний, расположенных симметрично. Триггерными факторами в этих случаях выступают бактериальная инфекция в 38 % случаев, варикозное расширение вен нижних конечностей в 16 % случаев, нарушение целостности кожных покровов в 21 % случаев, профессиональные вредности в 12 % случаев. В сложных для диагностики случаях микробной экземы методом дифференциальной диагностики служит дерматоскопия. Дерматоскопическими признаками микробной экземы являются четкие границы очага поражения, наличие ассиметрии цвета в очаге и сосудистая сеть, представленная в виде извилистых красных линий.

2. Биоценоз кожи при микробной экземе включает в основном представителей семейства *Micrococcaceae*. Повышенная обсемененность стафилококками имеет место, как в очаге поражения (при острой форме до 37,1 КОЕ/см², при хронической до 23,5 КОЕ/см²), так и на неизменном участке кожи до 24,8 КОЕ/см². Представители семейства *Streptococcaceae* (*Str. pyogenis*), в 2 раза чаще встречаются у больных микробной экземой в сравнении с инфицированной истинной экземой. При остром варианте течения процесса плотность микроорганизмов на воспаленном участке в 3,8 раза превышает плотность микроорганизмов на неизменной коже, в 2,1 раза – область поражения у больных хронической формой и в 43,4 раза общую плотность микроорганизмов на поверхности кожи здоровых лиц.

3. Наиболее существенные отклонения показателей иммунитета у больных микробной экземой выявлены со стороны популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов. Установлен достоверно высокий уровень CD4 лимфоцитов $(0,55 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л), CD45RA $(0,48 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л), соотношения CD4/CD8 $(1,57 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л), низкие

показатели CD16 $(0,43 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л), CD95 $(0,44 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л), CD25 $(0,14 \pm 0,01) \times 10^9$ кл/л). Гуморальное звено иммунитета характеризует заниженный уровень IgA $(0,89 \pm 0,04)$ г/л, IgM $(1,01 \pm 0,04)$ г/л) и повышенным содержанием IgG $(11,31 \pm 0,21)$ г/л). В цитокиновом профиле выявлено достоверное увеличение концентрации ИЛ-2 до $(4,62 \pm 0,05)$ пг/мл. Установлены заметные корреляционные связи между ИОТМЭ и ДИКЖ, прямая слабая корреляционная связь ИОТМЭ и CD45RA, умеренные корреляционные связи гуморальных факторов иммунитета.

4. Диагностическими критериями микробной экземы являются процентное соотношение CD25 (9,78 % и менее), CD95 (4,86 % и менее), CD16 (17,76 % и менее), CD45RA лимфоцитов (32,52 % и более), концентрация IgA (0,93 г/л и менее) и уровень ИЛ-2 (4,57 пг/мл и более). Дифференциально-диагностическим критерием между микробной и инфицированной истинной экземой определено процентное соотношение CD25-лимфоцитов, равное при микробной экземе 9,78 % и менее, и при инфицированной истинной экземе – 17,48 % и более.

5. Разработанный и апробированный метод комплексной терапии больных микробной экземой с включением ГДМП позволил добиться клинического выздоровления с регрессом ИОТМЭ в 11 раз, снижения ДИКЖ в 6 раз, уменьшение среднего койко-дня до 11,44 суток.

6. Разработанный алгоритм тактики ведения и лечения сложных диагностических случаев микробной экземы, позволит врачам практического здравоохранения улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В сложных для диагностики случаях микробной экземы стандартную визуальную оценку клинической картины заболевания целесообразно дополнить дерматоскопией, доступным неинвазивным методом диагностики.
2. В случае упорного торпидного к лечению течения микробной экземы, определение биоценоза кожи с выделением превалирующей микрофлоры позволит установить адекватные терапевтические мероприятия.
3. При отсутствии убедительных клинических и дерматоскопических критериев для уточнения диагноза микробной экземы, целесообразно проведение иммунологического обследования. При процентном соотношении CD25 9,78 % и менее, CD95 4,86 % и менее, CD16 17,76 % и менее, CD45RA лимфоцитов 32,52 % и более, концентрации IgA 0,93 г/л и менее и уровне ИЛ-2 4,57 пг/мл и более, очевиден диагноз микробной экземы.
4. Больным микробной экземы с выявленными изменениями иммунитета, базисную терапию рекомендуется дополнять применением глюкозаминилмурамилдипептидом (ликопида) в дозе 10 мг 1 раз в сутки 10 дней.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	атопический дерматит
ВПЧ	вирус папилломы человека
ГДМП	глюкозаминилмурамилдипептид
ГКС	глюкокортикостероиды
ДИКЖ	дерматологический индекс качества жизни
ДИШС	дерматологический индекс шкалы симптомов
ИОТМЭ	индекс оценки тяжести микробной экземы
МКБ	международная классификация болезней
ФНО	фактор некроза опухолей
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
CLA	cutaneous lymphocyte
IFN	интерферон
Ig	иммуноглобулин
IL	интерлейкин
Th	T-хелпер

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Дерматологические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. – М. : Медицинская книга, 2004. – 165 с.
2. Акатов, А. К. Стафилококки / А. К. Акатов, В. С. Зуева. – М. : Медицина, 1985. – 241 с.
3. Актуальные вопросы совершенствования специализированной помощи больным хроническими дерматозами / Н. В. Кунгуров [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 5. – С. 75–76.
4. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации / А. А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 5. – С. 4–21.
5. Апулеин в лечении больных псориазом и аллергодерматозами / А. А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 2. – С. 52–54.
6. Арзуманян, В. Г. Аллергены *Candida albicans* и прочих клинически значимых дрожжей / В. Г. Арзуманян, О. А. Шмелева, А. Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология – 2013. – № 1. – С. 79–86.
7. Арион, В. Я. Современные взгляды на природу и клиническое использование тимических препаратов / В. Я. Арион, И. В. Зимина, Ю. М. Лопухин // Иммунология. – 1997. – № 3–4. – С. 157–166.
8. Базаев, В. Т. Применение озона в комплексной терапии больных дисгидротической экземой, осложненной вторичной инфекцией / В. Т. Базаев, И. А. Качмазова, З. Ю. Тезиева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–1. – С. 24–27.
9. Бакстон, П. К. Дерматология / П. К. Бакстон. – М. : Бином, 2005. – 176 с.
10. Барабанов, А. Л. Некоторые вопросы патогенеза экземы / А. Л. Барабанов, В. Г. Панкратов // Медицинская панорама. – 2004. – № 6. – С. 5–8.
11. Белоусова, Т. А. Аллергодерматозы – болезни современной

цивилизации / Т. А. Белоусова // Русский Медицинский Журнал. – 2003. – Т. 11. – № 27. – С. 1538–1542.

12. Белоусова, Т. А. Бактериальные инфекции кожи: проблема выбора оптимального антибиотика / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина // Русский Медицинский Журнал. – 2005. – Т. 13, № 16. – С. 1086–1089.

13. Белоусова, Т. А. Принципы наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина, Т. М. Грязева // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2011. – № 2.–С. 16–20.

14. Богова, А. В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет / А. В. Богова, Н. И. Ильина, Л. В. Лусс // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 6.– С. 3–14.

15. Бутов, Ю. С. Джозамин в терапии гнойничковых заболеваний кожи / Ю. С. Бутов, Е. Н. Волкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 5. – С. 23–25.

16. Бутов, Ю. С. Клинико-иммунологические параметры у больных идиопатической экземой и их коррекция с помощью тимодепрессина / Ю. С. Бутов, Ю. А. Родина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 3. – С. 33–37.

17. Бухарович, М. Н. Некоторые аспекты эпидемиологии хронических стафилококковых заболеваний кожи / М. Н. Бухарович // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 1. – С. 33–37.

18. Влияние комплексной терапии с иммуномодулятором «Имунофан» на качество жизни больных микробной экземой / Н. А. Абдрахимова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 7–10.

19. Воеводин, Д. А. Дисбактериоз и иммунопатологический процесс / Д. А. Воеводин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 2. – С. 89–92.

20. Галил-Оглы, Г. А. Дерматоонкология / Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочков, Ю. В. Сергеев. – М. : Медицина для всех, 2005. – С. 558–560.

21. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М. :

МИА, 2007. – 480 с.

22. Гистологическое изучение перитонеальных макрофагов, активированных нуклеинатом натрия / Э. Г. Щербакова [и др.] // Антибиотики. – 1981. – № 3. – С. 119–121.

23. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

24. Глухенький, Б. Т. Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды / Б. Т. Глухенький, С. А. Грандо. – Киев : Здоровья, 2000. – 230 с.

25. Гречуха, М. В. Лечение больных экземой / М. В. Гречуха, О. И. Литус, С. Г. Свирид // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н. А. Торсуева. – 2011. – № 1–2 (24). – С. 72.

26. Гридасова, В. Д. Экзема / В. Д. Гридасова, З. Ф. Кривенко // Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н. А. Торсуева. – 2011. – № 1–2 (24). – С. 142–144.

27. Громов, В. В. Роль очаговой хронической инфекции ЛОР-органов в патогенезе и терапии распространенного нейродермита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11, 14.00.04 / Громов Валерий Васильевич ; Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Ленинград, 1990. – 21 с.

28. Гукасян, Д. А. Роль грибковой инфекции при атопическом дерматите / Д. А. Гукасян : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Гукасян Давид Александрович ; Центр. науч.-иссл. кожн.-венерол. ин-т. – М., 1992. – 16 с.

29. Данилов, С. И. Медико-социальные факторы риска обострений хронических дерматозов / С. И. Данилов, О. С. Нечаева, А. Б. Пирятинская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 1. – С. 60–62.

30. Данилов, С. И. Топические глюкокортикостероиды нового поколения в наружной терапии дерматозов / С. И. Данилов, В. А. Пирятинская // Русский Медицинский Журнал. – 2000. – Т. 8, № 6. – С. 257–260.

31. Данилова, А. А. Общие подходы к терапии экземы в практике врача-интерниста / А. А. Данилова // Лечащий Врач. – 2011. – № 8. – С. 94–97.

32. Данилова, А. А. Экзема / А. А. Данилова // *Consilium Medicum*. – 1999. – Т. 1, № 4. – С. 165–168.
33. Дегтяр, Ю. С. Роль дисбиотических нарушений в развитии микробной экземы у жителей Крайнего Севера / Ю. С. Дегтяр, Л. П. Лисишникова, Ж. В. Пономарева // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2005. – № 2. – С. 37–39.
34. Дегтяр, Ю. С. Состояние иммунного статуса у больных экземой на европейском севере России / Ю. С. Дегтяр, Л. К. Добродеева // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2001. – № 1. – С. 44–46.
35. Дедкова, А. В. Антимикробная активность серамила (синтетического миелопептида) при терапии инфекционной экземой / А. В. Дедкова, Л. А. Юсупова // *Практическая медицина*. – 2011. – № 52. – С. 149–152.
36. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – № 3. – 2003. – С. 20–35.
37. *Дерматовенерология: Национальное руководство* / А. А. Кубанова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 654–661.
38. Дерматоскопия (эпифлюоресцентная поверхностная микроскопия): *in vivo* диагностика меланомы кожи (обзор литературы) / Д. В. Соколов [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2008. – № 5. – С. 63–67.
39. Дерматоскопия в дифференциальной диагностике дерматозов: обзор литературы и клинические иллюстрации / А. В. Миченко [и др.] // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2009. – № 4. – С. 20–23.
40. Диковицкая, И. Г. Наружная терапия микробной экземы дифлукортолона валератом / Диковицкая, И. Г. [и др.] // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2010. – № 6. – С. 72–74.
41. Диковицкая, И. Г. Оптимизация топической терапии микробной экземы / И. Г. Диковицкая, Л. Р. Сакания, И. М. Корсунская // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2012. – № 6. – С. 42–44.
42. Дисбактериоз кишечника (диагностика, лечение, эпидемиология и

профилактика) : монография / С. Ф. Усик [и др.]. – Самара : Офорт, 2005. – 160 с.

43. Дифференциальная диагностика дискоидной красной волчанки волосистой части головы, псевдопеллады Брока и декальвирующего фолликулита при помощи дерматоскопии / С. Минас [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 1. – С. 31–36.

44. Довжанский, С. И. Качество жизни показатель состояния больных хроническими дерматозами / С. И. Довжанский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 3. – С. 12–13.

45. Долгих, В. Т. Основы иммунопатологии : учебное пособие / В. Т. Долгих. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. – 320 с.

46. Елецкий, А. Функциональное состояние Т и В систем иммунитета и роль наследственных факторов при различных формах экземы. Иммунокоррекция новым отечественным препаратом Т-активином : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11, 14.00.36 / Елецкий Алексей ; Центр. науч.-исслед. кожно-венерол. ин-т – М., 1984. – 22 с.

47. Ермольева, З. В. Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды / З. В. Ермольева, Г. Е. Вайсберг. – М. : Медицина, 1976. – 182 с.

48. Жданова, А. И. Этиологическая структура микробных экзем / А. И. Жданова // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 7. С. 27–28.

49. Железникова, Г. Ф. Инфекция и иммунитет: концепция обеих сторон / Г. Ф. Железникова // Медицинская Иммунология. – 2006.– Т. 8, № 5–6. – С. 597–614.

50. Жукова, Г. И. Состояние микрофлоры толстой кишки у больных хроническими дерматозами / Г. И. Жукова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 3. – С. 38–39.

51. Загороднева, Е. А. Колонизация условно-патогенными энтеробактериями различных биотопов тела человека при нарушении микроэкологии кишечника : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / Загороднева Елена Александровна ; Волг. гос. мед. акад. – Волгоград, 2002. – 18 с.

52. Загорская, А. А. Интегральные коэффициенты в оценке степени тяжести больных экземой / А. А. Загорская, Т. С. Омаров // Дерматология и венерология. – 2011. – № 4 (54). – С. 80–83.
53. Земсков, А. М. Индукция препаратами РНК повторного иммунологического ответа / А. М. Земсков // Иммунология. – 1980. – № 1. – С. 71–74.
54. Иванов, Е. В. Применение Ликопида в лечении трофических язв нижних конечностей / Е. В. Иванов // Тюменский медицинский журнал. – 2000. – № 3–4. – С. 58.
55. Иванов, О. Л. Дерматиты / О. Л. Иванов, Т. А. Белоусова // Здоровье. – 2000. – № 4. – С. 1–64.
56. Иванова, В. Л. Кожные и венерические болезни: справочник / В. Л. Иванова. – М. : Медицина, 2007. – С. 315–320.
57. Измерова, Н. И. Проблема аллергических дерматозов в различных регионах мира / Н. И. Измерова, В. В. Чикин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 6. – С. 14–17.
58. Изучение уровня свободного и общего холестерина эпидермиса у больных экземой и атопическим дерматитом / Ю. С. Бутов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2000. – № 4. – С. 31–35.
59. Иммунологическая концепция развития микробной экземы / Н. А. Абдрахимова [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана – 2014. – № 1. – С. 109–118.
60. Иммунологические механизмы развития аллергических дерматозов / Р. Т. Казанбаев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 4. – С. 9–13.
61. Иммунологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко [и др.] – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 607 с.
62. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний / И. В. Манина [и др.] // Лечащий Врач. – 2012. – № 4. – С. 6–10.
63. История развития метода поверхностной эпилюминесцентной микроскопии (дерматоскопии) кожи / Д. В. Соколов [и др.] // Клиническая

дерматология и венерологи. – 2009. – № 1. – С. 11–15.

64. К характеристикам гуморальной регуляции иммунологических процессов при экземе и экземоподобных состояниях / И. Е. Хазизов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 11. – С. 47–50.

65. Калинин, И. П. Практическое описание кожных болезней, изданное доктором Батеманом по системе Виллана / И. П. Калинин. – СПб., 2001. – С. 45–56.

66. Каракаева, А. В. Роль нарушения эпидермального барьера в патогенезе экземы / А. В. Каракаева, С. Р. Утц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 525–530.

67. Карсонова, М. И. Изучение некоторых особенностей иммунного статуса при хроническом фурункулезе / М. И. Карсонова, Я. И. Тельнюк, Н. Х. Сетдикова // Иммунопатология аллергология инфектология. – 2002. – № 3. – С. 67–71.

68. Каула, С. Дерматоскопия: возможности применения для дифференциальной диагностики воспалительных дерматозов / С. Каула // Дерматология и венерология. – 2011. – № 1 (51). – С. 17–22.

69. Кениксфест, Ю. В. Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения АД у детей / Ю. В. Кениксфест, Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан // Клиническая дерматология и венерология. – 2004. – № 1. – С. 40–42.

70. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2008. – 552 с.

71. Клиническая иммунология и аллергология : учебно-методическое пособие / В. В. Климов [и др.]. – Томск, 2008. – 173 с.

72. Коган, Б. Г. Современная терапия аллергических дерматозов / Б. Г. Коган, В. Б. Терлецкий, Р. В. Терлецкий // Украинский журнал Дерматологии Косметологии Венерологии. – 2005. – № 3. – С. 22–24.

73. Кожа как орган иммунной системы / Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 132–136.

74. Кожные болезни и инфекции, передающиеся половым путем : руководство для врачей / Ю. С. Бутов [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 400 с.
75. Комбинированная наружная терапия дерматитов, осложненных вторичной инфекцией / А. В. Сухарев [и др.] // Дерматология. – 2012. – № 3–4. – С. 25–28.
76. Котрехова, Л. П. Диагностика и рациональная терапия дерматозов сочетанной этиологии / Л. П. Котрехова // Consilium medicum (приложение «Дерматология»). – 2010. – С. 6–11.
77. Кочергин, Н. Г. Атопический дерматит или экзема? / Н. Г. Кочергин, А. А. Африкян // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 200–203.
78. Кочергин, Н. Г. Основные аспекты патогенеза, клиники и современной терапии атопического дерматита : дисс. ... докт. мед. наук : 14.00.11 / Кочергин Николай Георгиевич ; ММА им. И. М. Сеченова – М., 2001. – 150 с.
79. Кубанова, А. А. Концепция определения качества жизни больных в дерматологии / А. А. Кубанова, А. А. Мартынов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 16–19.
80. Кубанова, А. А. Дерматовенерология: клинические рекомендации / А. А. Кубанова. – М. : ДЭКС-Пресс, 2010. – 428 с.
81. Кубанова, А. А. Дерматология: Клинические рекомендации / А. А. Кубанова. – М. : ТОЭТАР-Медиа, 2006. – С. 3–13.
82. Кузнецова, Ю. К. Лечение микст-инфекций кожи / Ю. К. Кузнецова, Н. С. Сирмайс // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013 – № 5. – С. 132–137.
83. Кунгуров, Н. В. Иммунологические аспекты атопического дерматита / Н. В. Кунгуров // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 3. – С. 14–17.
84. Легессе, Д. Г. Методы коррекции изменения иммунитета и структурно-функционального состояния мембран лимфоцитов у больных микробной экземой : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Легессе Дорсисса Гобена ; НГМА. – Новосибирск, 2004. – 21 с.
85. Лечение трофических язв в условиях управления бактериальными средствами / Э. А. Баткаев [и др.] // Кожные и венерические болезни. – 2002. –

№ 2. – С. 28–30.

86. Лыкова, С. Г. Доброкачественные и злокачественные новообразования внутренних органов как фактор, осложняющий течение дерматозов / С. Г. Лыкова, М. В. Ларионова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 5. – С. 20–22.

87. Лысенко, О. В. Особенности популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов у больных инфекционной экземой / О. В. Лысенко // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8. – № 3 (17). – С. 556–559.

88. Лысенко, О. В. Уровень аллергопатологии и проблемы атопических заболеваний у жителей города Челябинска / О. В. Лысенко // Медицина. – 2003. – № 7. – С. 2–3.

89. Мавлянова, Ш. З. Клинико-иммунологическая характеристика кандидозной сесибилитации больных хроническими дерматозами / Ш. З. Мавлянова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 5. – С. 44–6.

90. Маркова, О. Н. Микробная экзема: клиника, патогенез и принципы лечения / О. Н. Маркова // Военно-медицинский журнал. – 2004. – № 7. – С. 23–25.

91. Маркова, О. Н. Оптимизация патогенетической терапии микробной экземы : диссерт. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Маркова Ольга Николаевна ; Гос. ин-т усовершенств. в. Минобороны РФ. – М., 2006. – 121 с.

92. Махнева, Н. В. Антигены главного комплекса гистосовместимости класса II (HLAII) на клеточных элементах кожи при дерматозах / Н. В. Махнева, Л. В. Белецкая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 7–12.

93. Махулаева, А. М. Результаты комплексного лечения больных варикозной экземой голени, ассоциированной с микотической инфекцией / А. М. Махулаева // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 219–224.

94. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – Новосибирск : Наука, 1983. – С. 34–40.

95. Маянский, Д. Н. Воспаление и иммунитет / Д. Н. Маянский // I съезд иммунологов России: тез. докл. – Новосибирск, 1992. – С. 296.

96. Микробиоценоз кишечника человека в норме и патологии : учебное

пособие / В. Н. Игнатъев [и др.]. – Саранск : Изд-во Морд. ун-та, 2004. – 80 с.

97. Микробная экзема: новые возможности комбинированной топической терапии / А. Л. Бакулев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 6. – С. 98–104.

98. Микробоценоз кожи больных хроническими дерматозами / В. К. Солнцева [и др.] // Журнал микробиологии, иммунологии и вирусологии. – 2000. – № 6. – С. 51–55.

99. Монахов, К. Н. Кожные и респираторные проявления атопии : автореф. дисс. ... докт. мед. наук : 14.00.11 / Монахов Константин Николаевич ; СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 2000. – 32 с.

100. Монахов, К. Н. Коррекция нарушений эпидермального барьера у больных хроническими заболеваниями кожи с использованием Iocobase repair / К. Н. Монахов, Е. В. Соколовский, Н. А. Холодилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 5. – С. 79–87.

101. Мониторинг штаммов *S. aureus* spp., изолированных при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей / С. В. Жилина [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 1. – С. 51–52.

102. Муниева, С. Х. Распространенность, этиология, некоторые стороны патогенеза и совершенствование терапии микробной экземы в условиях жаркого климата : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Муниева Саида Хамрокуловна ; Военн.-мед. акад. – СПб., 2006. – 14 с.

103. Мядлец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мядлец, В. П. Адаскевич. – М. : Мед. лит., 2006. – 752 с.

104. Немова, И. С. Изменение микроэкологии кожи рабочих во вредных условиях производства / И. С. Немова, Н. И. Потатуркина-Нестерова, Н. В. Бугеро // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 1. – С. 87–88.

105. Никонова, И. В. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе / И. В. Никонова, Е. В. Орлов, П. Е. Коннов // Практическая медицина. – 2011. – № 49. – С. 80–83

106. Никулин, Н. К. Экзема: патогенетическая терапия / Н. К. Никулин, Г. А. Пантелеева, К. В. Дмитренко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 4. – С. 48–49.

107. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Медицинская литература, 2009. – 466 с.

108. Новикова, Л. А. Повышение эффективности лечения инфекционной экземы на основе применения электроактивированных водных растворов / Л. А. Новикова, Т. В. Димитренко, К. М. Резников // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 2. – С. 269–271.

109. Новый подход к интегральной оценке иммунной системы человека в условиях воздействия комплекса факторов химически опасных объектов / С. В. Петленко [и др.] // Токсикология, Иммунология. – 2010. – Т. 11. – С. 195–216.

110. Нормализация протективной функции В-системы иммунитета и процессов перекисного окисления липидов–альтернативный путь лечения больных атопическим дерматитом / Н. М. Гевондян [и др.] // Вестник послдипломного медицинского образования. – 2009. – № 3–4. – С. 5–12.

111. О топической терапии больных микробной экземой / А. Л. Бакулев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 596–600.

112. Олехнович, Н. М. Микробная экзема: коррекция микробиоценоза кожи и основных регуляторных систем организма гипохлоритом натрия : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Олехнович Н. М. ; Саратов. гос. мед. ун-т. – Самара, 2001. – 130 с.

113. Олисова, О. Ю. Наружное лечение дисгидротической экземы / О. Ю. Олисова // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 6. – С. 93–95.

114. Онищенко, Н. С. Оценка микробиоценоза кожи при экземе на фоне протозойной инвазии / Н. С. Онищенко // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9–1. – С. 111–115.

115. Оркин, В. Ф. Микробная экзема: клиника, патогенез, лечение / В. Ф. Оркин, Н. М. Олехнович. – Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2002. – 103 с.

116. Особенности иммуноморфологии кожи у больных с различными типами клинического течения атопического дерматита / Н. В. Кунгуров [и др.] // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов: тезисы. – Москва, 2005. – Ч. II. – С. 20.

117. Особенности кожной микроциркуляции у больных экземой / И. А. Кирилюк [и др.] // IX Всероссийский съезд дерматовенерологов: тезисы. – Москва, 2005. – С. 106.

118. Охлопков, В. А. Федеральные рекомендации по ведению больных экземой / В. А. Охлопков, О. В. Правдина, Е. Ю. Зубарева. – М., 2013. – 18 с. http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/bolezni-kozhi-i-pridatkov-kozhi/

119. Оценка клинической эффективности топической комбинированной терапии больных экземой, осложненной бактериальной инфекцией / В. А. Охлопков [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 3. – С. 121–127.

120. Павлова, О. В. Экзема. Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение / О. В. Павлова. – М. : Либроком, 2010. – 64 с.

121. Пальцев, М. А. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас) / М. А. Пальцев, Н. Н. Потеекаев, И. А. Казанцева. – М. : Медицина, 2005. – 432 с

122. Перламутров, Ю. Н. Практические аспекты ведения больных с хронической экземой кистей / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 90–93.

123. Перспективы применения иммунокорректирующего лечения фактором тимуса (тактивином) в дерматологии / Ю. К. Скрипкин [и др.] // Вестник Дерматологии. – 1986, – № 4, – С. 4–7.

124. Пивень, Н. П. Сопутствующая патология у больных хроническими дерматозами / Н. П. Пивень, Е. А. Пивень // Альманах клинической медицины. – 2007. – № 15. – С. 262–264.

125. Пинегин, Б. В. Ликопид. Современный подход к профилактике и лечению иммунодефицитных состояний / Б. В. Пинегин, Т. М. Андропова,

М. Ю. Швецов. – М. : Мед. книга, 2004. – 82 с.

126. Потекаев, Н. Н. Дерматоскопия в клинической практике: руководство для врачей / Н. Н. Потекаев. – М. : МДВ, 2011. – 144 с.

127. Потекаев, Н. С. Экзема: аспекты истории и современные представления / Н. С. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 4. – С. 102–107.

128. Потекаев, Н. С. Экзема: ремарки к современным представлениям / Н. С. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 1. – С. 67–73.

129. Проблемы иммунопатологии в дерматологии / М. М. Кохан [и др.] // Иммунопатология и иммунореабилитация в дерматовенерологии : тезисы российской научно-практической конференции Дерматовенерологов. – Екатеринбург, 1997. – Т. 1. – С. 4–5.

130. Проблемы резистентности стафилококковой инфекции в дерматовенерологии / Н. М. Герасимова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2004 (октябрь). – С. 67–72.

131. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

132. Результаты исследования эффективности негалоогенизированных кортикостероидов в терапии хронической экземы / И. М. Корсунская [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 4. – С. 101–105.

133. Романенко, И. М. Лечение кожных и венерических болезней: руководство для врачей / И. М. Романенко, В. В. Кулага, С. Л. Афонин. – М. : МИА, 2006. – Т. 2. – 888 с.

134. Сахарук, Н. А. Роль различных грибов рода кандиды в этиологии кандидоза полости рта у пациентов с псориазом и экземой / Н. А. Сахарук // Стоматология. – 2013. – № 4. – С. 31–33.

135. Сенсibilизация к *Candida albicans* у больных atopической и бронхиальной астмой и atopическим дерматитом / Т. А. Самуйлова [и др.] //

Терапевтический архив. – 1997. – № 311. – С. 41–44.

136. Сергеев, А. Ю. Дерматоскопия: становление и развитие в России и за рубежом / А. Ю. Сергеев, В. Ю. Сергеев // Клиническая дерматология и венерологи. – 2008. – № 1. – С. 1–9.

137. Сергеев, А. Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека / А. Ю. Сергеев, А. В. Караулов, Ю. В. Сергеев // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2003. – № 4. – С. 10–23.

138. Сергеев, А. Ю. Кандидоз (природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение) / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Триада-Х, 2002. – 472 с.

139. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

140. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.

141. Симбирцев, А. С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии / А. С. Симбирцев // Российский аллергологический Журнал. – 2007. – № 1. – С. 5–19.

142. Скрипкин, Ю. К. Клиническая дерматовенерология / Ю. К. Скрипкин, Ю. С. Бутов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 2106–117.

143. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 324–335.

144. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни : учебник / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанова, В. Г. Акимов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 544 с.

145. Скрипкин, Ю. К. Руководство для врачей / Ю. К. Скрипкин. – М. : Медицина, 2005. – Т. 2. – С. 34–38.

146. Смирнова, Г. И. Современные подходы к диагностике и лечению осложненных форм атопического дерматита у детей / Г. И. Смирнова //

Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 101–108.

147. Смолиенко, В. Н. Особенности неспецифической притеиназингибиторной системы сыворотки крови у больных с микробной экземой, возникающей на фоне варикозной болезни вен / В. Н. Смолиенко, О. А. Притуло, Л. В. Анисимова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 3, Ч. 2 (59). – С. 224–225.

148. Современная диагностика аллергического контактного дерматита: возможности и перспективы / А. Н. Львов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 3. – С. 17–22.

149. Современные клиничко-патогенетические аспекты вторичных пиогенных осложнений у больных аллергодерматозами, актуальные подходы к терапии / Е. И. Стукова [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 39.

150. Соколова, Т. В. Клиническое мышление – основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой / Т. В. Соколова, А. П. Малярчук // Дерматология. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2011. – № 2. – С. 32–33.

151. Соколова, Т. В. Микробная экзема: выбор схемы лечения / Т. В. Соколова // Врач. – 2007. – № 3. – С. 36–42.

152. Соколова, Т. В. Особенности течения и ведения больных микробной экземой, осложненной кандидозом / Т. В. Соколова, С. А. Григорян, М. А. Мокроносова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 1. – С. 13–20.

153. Соколова, Т. В. Особенности течения и ведения больных микробной экземой, ассоциированной с кандидозом кожи и слизистых оболочек / Т. В. Соколова, М. А. Мокроносова // Российский. аллергологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 63–73.

154. Соколова, Т. В. Роль грибов *Candida spp.* в патогенезе микробной экземы / Т. В. Соколова, М. А. Мокроносова, С. А. Григорян // Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии ИППП: юбилейная научно-практическая конференция. – М., 2005. – С. 113.

155. Соколовский, Е. В. Дерматовенерология / Е. В. Соколовский, К. Н. Монахов, Е. Р. Аравийская. – М. : Академия, 2005. – 528 с.
156. Сравнительный анализ адьювантных свойств глюкозаминилмурамилдипептида и гена цитокина гранулоцит макрофаг колониестимулирующего фактора при ДНК-иммунизации против вируса простого / А. Ю. Козлов [и др.] // Молекулярная биология. – 2005. – Т. 39, № 3. – С. 504–512.
157. Стукова, Е. И. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при атопическом дерматите / Е. И. Стукова, Ю. В. Кениксфест // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–3. – С. 680–687.
158. Суид, К. Возможности применения дерматоскопии при постановке диагноза воспалительных дерматозов / К. Суид // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 106–107.
159. Ткаченко, Л. А. Комплексное лечение больных микробной экземой с применением иммуно- и фитотерапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Ткаченко Лилия Александровна ; Нац. мед. ун-т им. А. А. Богомольца. – Киев, 2000. – 20 с.
160. Торопова, Н. П. Топические стероиды. Адвантан / Н. П. Торопова // Информация о препарате. – М., 2001.
161. Торопова, Н. П. Экзема и нейродермит у детей (современные представления о патогенезе. Клиника, лечение и профилактика) / Н. П. Торопова, О. А. Синявская. – Свердловск, 1993. – С. 23–34.
162. Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб. : Наука, 2000. – С. 23–54.
163. Тренева, М. С. Стратегия выбора антибактериальных препаратов у детей с микробным инфицированием атопического дерматита / М. С. Тренева, А. Н. Пампура // Практическая медицина. – 2011. – № 51. – С. 136–139.
164. Угай, В. Г. Новые подходы к иммуномодулирующей терапии больных нуммулярной экземой / В. Г. Угай, В. Ю. Уджуху, Н. Н. Потехаев // Клиническая дерматология и венерология. – Научно-практический журнал. – 2011. – № 4. – С. 42–45.

165. Умеров, Ж. Мнение специалиста. Экзема / Ж. Умеров // Фармацевтический вестник. – 2008. – № 31. – С. 19–20.
166. Файзуллина, Е. В. Микроная экзема / Е. В. Файзуллина, В. Х. Фазылов, Г. М. Зинатулина // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 454–457.
167. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей / И. С. Фрейдлин. – СПб. : НТФФ Полисан, 1998. – 103 с.
168. Фрейдлин, И. С. Общая аллергология / И. С. Фрейдлин, А. А. Тотолян. – СПб. : Нордмед-Издат, 2001. – Т. 1. – С. 169–381.
169. Хазизов, И. Е. Экзема / И. Е. Хазизов, О. К. Шапошников // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 10. – С. 8–11.
170. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – № 4. – С. 196–202.
171. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология: учебник / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М. : Медицина, 2010. – 752 с.
172. Хлебникова, А. Н. Рациональная терапия инфицированных дерматозов / А. Н. Хлебникова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 40–1. – С. 22–27.
173. Холодилова, Н. А. Комплексная терапия экземы кистей / Н. А. Холодилова, К. Н. Монахов // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2011. – № 3. – С. 34–38.
174. Цветкова, Г. М. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи / Г. М. Цветкова, В. Н. Мордовцев. – М. : Медицина, 1986. – 304 с.
175. Цитокины и воспаление / Д. А. Бондаренко [и др.] // Токсикологический вестник. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 45–47.
176. Черемных, Н. С. Современные представления о механизмах действия глюкокортикостероидов на лимфоидную ткань / Н. С. Черемных // Фармакология и токсикология. – 1980. – № 6. – С. 109–115.
177. Черешнев, В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов /

В. А. Черешнев, В. И. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3. – № 3. – С. 361–368.

178. Шапошников, О. К. Состояние неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма при пиодемиях / О. К. Шапошников, Т. В. Домасева // Военно-медицинский журнал. – 1985. – № 12. – С. 33–36.

179. Шестакова, Ю. Л. Нитроксидергические процессы и их фармакологическая коррекция в комплексной терапии истинной экземы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25, 14.00.11 / Шестакова Юлия Леонидовна ; Челябин. гос. мед. акад. – Челябинск, 2002. – 18 с.

180. Шibaева, Е. В. Наружная терапия инфицированных дерматозов: адекватный подход к выбору препарата / Е. В. Шibaева, Е. И. Пышкина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 8. – С. 10–15.

181. Шупенько, Н. М. Применение топических глюкокортикостероидных гормонов в дерматологической практике / Н. М. Шупенько // Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии. – 2004. – № 3. – С. 33–35.

182. Эффективность традиционной терапии при микробной экземе / Н. А. Абдрахимова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 4. – С. 27–30.

183. Юцковский, А. Д. Экзема, этиологически связанная с грибковой инфекцией (иммунные механизмы развития, диагностика, прогнозирование, особенности коррегирующей терапии, диспансенризация и реабилитация больных) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Юцковский Александр Дмитриевич ; Центр. науч.-иссл. кожно-венерол. ин-т. – М., 2000. – 31 с.

184. Abeck, D. Bacteria and atopic eczema: merely association or etiologic factor / D. Abeck, T. Ruzicka // Handbook of atopic eczema. Springer. – 2001. – P. 212–220.

185. Askew, D. Bacterial skin infections / D. Askew, D. King, G. K. Mitchel // Australian Family Physician. – 2009. – Vol. 38. – № 7. – P. 547–551.

186. Bartlett, A. Adult eczema / A. Bartlett // Nursing Standart. – 2010. – № 24 (43). – P. 51.

187. Beck, D. Staphylococcus aureus colonization atopic dermatitis and its therapeutic implications / D. Beck, M. Mempel // *Br J Dermatol* / – 2008. – Suppl. 53. – P. 13–16.
188. Beck, D. Staphylococcus aureus colonization of atopic eczema. Mechanisms, pathophysiological and therapeutic consequences / D. Beck, M. Mempel // *Hautarzt*. – 2008. – № 49. – P. 901–906.
189. Biagini, Myers J. M. Eczema in early life: genetics, the skin barrier, and lessons learned from birth cohort studies / Myers J. M. Biagini, Hershey G. K. Khurana // *J. Pediatr*. – 2010. – № 157 (5). – P. 704–14.
190. Bradley, J. R. TNF-mediated inflammatory disease Text. / J. R. Bradley // *J. Pathol*. – 2008. – Vol. 214 (2). – P. 149–160.
191. Brown, S. J. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals / S. J. Brown, W. H. McLean // *J Invest Dermatol*. – 2009. – № 129 (3). – P. 543–52.
192. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis / M. K. Oyoshi [et al.] // *Advances in immunology*. – 2009. – Vol. 102. – P. 135–226.
193. Chemical inhibitors destabilize HuR binding to the AU-rich element of TNF- α mRNA / M. J. Chae [et al.] // *Exp. Mol Med*. – 2009. – Vol. 30. – № 41 (11). – P. 824–831.
194. Chosidow, O. Local corticosteroid therapy in dermatology / O. Chosidow, B. Lebrun-Vignes, I. Bourgault-Villada // *Press. Med*. – 2009. – № 28637. – P. 2050–2056.
195. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children / S. K. Weiland [et al.] // *Occup. Environ. Med*. – 2004. – Vol. 61. – № 7. – P. 9–15.
196. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation / B. Homey [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol*. – 2006. – Vol. 118. – P. 178–189.
197. Deletion of the late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C may promote chronic hand eczema with allergic contact dermatitis / S. Molin [et al.] // *J. Investigating Allergol Clin Immunol*. – 2011. – № 21 (6). – P. 472–479.
198. Dotterud, L. K. Atopic diseases among adults in the two geographically

related arctic areas, Nikel, Russia and Sor-Varanger, Norway: possible effects of indoor and outdoor air pollution / L. K. Dotterud, J. O. Odland, E. S. Falk // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2000. – Vol. 14. – № 2. – P. 107–11.

199. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms / E. Galli [et al.] // *Int J. Immunophatol. Pharmacol.* – 2010. – № 23 (2). – P. 671–675.

200. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-placebo-controlled trial (PHOENIX 1) / C. L. Leonardi [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 1665–1674.

201. Elias Peter, M. “Outside-to-Inside”(and Now Back to “Outside” Pathogenic Mechanisms in Atopic Dermatitis / M. Elias Peter, M. Steinhoff // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol. 128 (5). – P. 1067–1070.

202. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophylic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides / E. Meshcheryakova [et al.] // *Vaccine.* – 2007. – № 25 (23). – P. 4515–4520.

203. Fillagrin null mutation associate with increased frequencies of allergen-specific CD 4+ T-helper 2 cells in patients with atopic eczema / T. McPherson [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – № 163 (3). – P. 544–549.

204. Finlay, A. Y. Quality of life assessments in dermatology / A. Y. Finlay // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 1998. – Vol. 17. – P. 291–296.

205. Guzik, T. J. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters / T. J. Guzik // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2005. – № 35. – P. 448–455.

206. Hautba, Z. Therapy of varicose ulcer using crilanacer and dextranomer / Z. Hautba, M. Hornemann // 2007. – № 1 (62). – P. 41–51.

207. High circulating immunoglobulin A levels in infants are associated with intestinal toxigenic *Staphylococcus aureus* and a lower frequency of eczema / A. C. Lundell [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2009. – № 39 (5). – P. 662–670.

208. Hoare, C. Systemic review of treatment for atopic eczema / C. Hoare, A. Liwenpo, H. William // *Health technol. Asses.* – 2000. – Vol. 4 (37). – P. 1–199.
209. Hughes, A. M. Eczema, birth order, and infection / A. M. Hughes, S. Crouch, T. Linghtfoot // *Am J. Epidemiol.* – 2008. – № 167 (10). – P. 1182–7.
210. Immunobiology: the immune system in health and disease. 6th edn / C. A. Janeway [et al.]. – New York : Garland Science, 2005 – 732 p.
211. Impact of chronic hand dermatitis on quality of life, work productivity, activity impairment and medical costs / J. F. Fovler [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 54. – P. 448–57.
212. Judge, M. Atopic eczema: a modern epidemic / M. Judge // *Clin Med.* – 2005. – № 5 (6). – P. 559–563.
213. Komine, M. Analisis of the mrchanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: keratinocytes in atopic dermatitis - their pathogenic involvement / M. Komine // *J. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 110. – P. 260–264.
214. Lawton, S. Assessing and treating adult patients with eczema /S. Lawton // *Nurs Stand.* – 2009. – № 23 (43). – P. 49–56.
215. Leng, A. D. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of *Staphylococcus aureus* / A. D. Leng // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2006. – № 38. – P. 789–793.
216. Lin, X. R. Discussion on integrative medical research of treatment of eczema / X. R. Lin // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* – 2008. – № 28 (8). – P. 678–80.
217. Liposomal muramyl tripeptid upregulates IL-1a, IL-1b, TNF-a, IL-6 and IL-8 gene expression in human monocytes / T. Asano [et al.] // *Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 2004. – № 268. – P. 1032–1039.
218. Looking beyond death: a morphogenetic role for the TNF signalling pathway / S. J. Mathew [et al.] // *J. of Cell Science.* – 2009. – Vol. 122. – P. 1939–1946.
219. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in skin disease affects mainly

elderly patients with eczema and leg ulcers who have associated chronic disease / A. Jayasekera [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2008. – № 88 (2). – P. 156–158.

220. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation / M. Steinhoff [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2003. – Vol. 139. – P. 1479–1488.

221. Morishita, Y. Possible influences of *Staphylococcus aureus* on atopic dermatitis – the colonizing features and the effects of staphylococcal enterotoxins / Y. Morishita // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2000. – № 29. – P. 1110–1117.

222. Neuber, K. Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro Ig E syntheses, interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema / K. Neuber, K. Steinrücke, J. Ring // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1995. – Vol. 107 – № 1–3. – P. 179–182.

223. Predisposition to sensitive skin and atopic eczema / M. J. Cork [et al.] // *Community Pract.* – 2005. – Vol. 78. – № 12. – P. 440–442.

224. Quality of life and depression in a population of occupational hand eczema patients / R. S. Cvetkovski [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2006. – Vol. 54. – P. 106–111.

225. Reitamo, S. Textbook of atopic dermatitis / S. Reitamo, T. Luger, M. Steinhoff. – London : Informa Healthcare, 2008. – 569 p.

226. Relationship between skin bacterial colonization and the occurrence of allergen-specific and non-allergen-specific antibodies in sera of children with atopic eczema (dermatitis syndrome) / E. Szakos [et al.] // *Acta. Derm. Venereol.* – 2004. – Vol. 84. – № 1. – P. 32–6.

227. Seebacher, C. Candidiasis of the skin / C. Seebacher, D. Abeck, J. Brach // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2006. – Vol. 4. – № 7. – P. 591–569.

228. Shams, K. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2009–2010 / K. Shams, D. J. Grindlay, H. C. Williams // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011. – № 36 (6). – P. 573–577.

229. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children / B. Eberlein-König [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2000. – Vol. 80

(3). – P. 188–191.

230. Staphylococcus aureus and hand eczema severity / P. Haslund [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2009. – № 161 (4). – P. 772–7.

231. Symoens, J. Immunopharmacology of levamisole / J. Symoens // Zeitschrift für Hautkrankheiten. – 1979. – № 54 (9). – P. 394–402.

232. T regulatory lymphocytes, atopy and asthma: a new concept in three dimensions / E. Mamessier [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2005. – № 22 (2 Pt 1). – P. 305–311.

233. Tanaka, T Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection / T. Tanaka, T. Satoh, H. Yokozeki // J. Dermatol. – 2009. – № 36 (8). – P. 462–465.

234. The hands in health and disease of individuals with filaggrin loss-of-function mutations: clinical reflections on the hand eczema phenotype / J. Kaae [et al.] // Contact Dermatitis. – 2012. – № 67. – P. 119–124.

235. Treadivell, P. A. Eczema and infection. Pediatr Infect Dis J. – 2008. – № 27 (6). – P. 551–552.

236. Von Manteuffel, L. Hand eczema is preventable. A "thicker skin" helps to achieve healthy skin / L. von Manteuffel // Kinder kranken schwester. – 2005. – Vol. 24. – № 12. – P. 514–515.

237. Werfel, T. Classification, trigger factors and course of chronic hand eczema / T. Werfel // MMW Fortschr. Med. – 2009. – № 151 (19). – P. 31–34.

238. Werfel, T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis / T. Werfel // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129 (8). – P. 1878–1891.

239. Werfel, T. Approach to suspected food allergy in atopic dermatitis / T. Werfel, S. Erdmann, T. Fuchs // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2009. – Vol. 7 (3). – P. 265–271.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 37
2. Рисунок 2 – Возраст дебюта заболевания пациентов с микробной экземой и инфицированной истинной экземой. С. 51
3. Рисунок 3 – Клинические формы микробной экземы в группе больных. С. 53
4. Рисунок 4 – Распределение больных группы 1 и 2 по остроте патологического процесса. С. 57
5. Рисунок 5 – Удельный вес пациентов с микробной и инфицированной истинной экземой, по результатам оценки ответов на вопросник ДИКЖ. С. 61
6. Рисунок 6 – Дерматоскопическая картина очага микробной экземы. С. 64
7. Рисунок 7 – Дерматоскопическая картина очага инфицированной истинной экземы. С. 65
8. Рисунок 8 – Девиаций иммунной системы и факторов естественной защиты организма у больных микробной и инфицированной истинной экземой. С. 84
9. Рисунок 9 – Анализ корреляционной связи между иммунологическими показателями у больных микробной экземой. . С. 86
10. Рисунок 10 – Собственные значения факторов. С. 89
11. Рисунок 11 – Динамика основных клинических симптомов у больных микробной экземой после завершения базисной и модифицированной терапии. С. 95
12. Рисунок 12 – Динамика ИОТМЭ после завершения базисной и модифицированной терапии. С. 97
13. Рисунок 13 – Динамика ДИШС после завершения базисной и модифицированной терапии. С. 97
14. Рисунок 14 – Динамика ДИКЖ в результате проводимой терапии. . С. 98
15. Рисунок 15 – Состояние показателей иммунной системы и

	факторов естественной защиты организма у больных инфекционной экземой после «базисной терапии» и модифицированной терапии.	C. 105
16.	Рисунок 16 – Алгоритм тактики ведения и лечения сложных диагностических случаев микробной экземы.	C. 120
17.	Таблица 1 – Критерии включения и исключения.	C. 34
18.	Таблица 2 – Распределение больных группы основного наблюдения по гендерным признакам.	C. 35
19.	Таблица 3 – Распределение больных группы сравнения по возрасту и полу.	C. 35
20.	Таблица 4 – Вопросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями.	C. 39
21.	Таблица 5 – Распределение больных по характеру и выраженности субъективных ощущений.	C. 50
22.	Таблица 6 – Распределение больных микробной экземой по триггерным факторам.	C. 52
23.	Таблица 7 – Распределение больных инфицированной истинной экземой по триггерным факторам.	C. 52
24.	Таблица 8 – Распределение больных микробной и инфицированной истинной экземой по длительности заболевания.	C. 54
25.	Таблица 9 – Социальная структура больных микробной экземой и инфицированной истинной экземой.	C. 54
26.	Таблица 10 – Локализация основного очага/очагов патологического кожного процесса при экземе.	C. 55
27.	Таблица 11 – Характеристика патологического очага и отдаленных высыпаний при микробной и инфицированной истинной экземе.	C. 56
28.	Таблица 12 – Частота отдельных симптомов клинических проявлений основного очага поражения в группе 1 и 2 при острой форме патологического процесса.	C. 58
29.	Таблица 13 – Частота отдельных симптомов клинических	

	проявлений основного очага поражения в группе 1 и 2 при хронической форме патологического процесса.	C. 59
30.	Таблица 14 – Среднее значение ДИШС в группе 1 и 2.	C. 60
31.	Таблица 15 – Основные дерматоскопические признаки микробной и инфицированной истинной экземы.	C. 63
32.	Таблица 16 – Состав микробиоценоза кожи обследованных групп. .	C. 67
33.	Таблица 17 – Микробиоценоз пораженного и здорового участков кожи больных микробной экземой в зависимости от остроты процесса, ($M \pm m$).	C. 71
34.	Таблица 18 – Параметры иммунитета у больных микробной экземой в связи с триггерными факторами.	C. 73
35.	Таблица 19 – Параметры популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов больных микробной экземой, ($M \pm m$).	C. 76
36.	Таблица 20 – Параметры гуморального иммунитета больных микробной экземой, ($M \pm m$).	C. 81
37.	Таблица 21 – Цитокиновый профиль и содержание лактоферрина больных микробной экземой, ($M \pm m$).	C. 82
38.	Таблица 22 – Анализ уровней корреляционной связи между показателями тяжести экзематозного процесса и некоторыми лабораторными показателями.	C. 85
39.	Таблица 23 – Матрица повернутых факторов.	C. 90
40.	Таблица 24 – Сроки исчезновения клинических проявлений у больных микробной экземой при базисной и модифицированной терапии.	C. 96
41.	Таблица 25 – Клиническая эффективность терапии по ИОТМЭ и длительности стационарного лечения в процентах от подгруппы. .	C. 99
42.	Таблица 26 – Динамика иммунологических показателей после проведенной терапии в подгруппах 1.1 и 1.2 в сравнении с контрольной группой.	C. 100