

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

Автореферат диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Лысенко Ольга Васильевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Матушевская Елена Владиславовна

(Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, г. Москва)

доктор медицинских наук, профессор

Монахов Константин Николаевич

(Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой, г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2016 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/398>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Охлопков В. Ф., 2013). Актуальность проблемы экземы определяется хроническим течением трудно поддающегося дерматоза терапии 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 (Потекаев Н. С., 2009; Охлопков В. Ф., 2013).

Степень разработанности темы диссертации. Особую нишу среди всех форм экземы занимает экзема микробная (Кубанова А. А., 2010). 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. 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 (Довжанский С. И., 2001). 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 (Онищенко Г. Г., 2002; Кубанова А. А., 2007). Однако появившиеся при инфицировании истинной экземы микробные ассоциации также могут участвовать в течении 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. 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 клинко-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 клинко-иммунологическую эффективность.

Научная новизна исследования. 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 7 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. 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 клинко-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.

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 неизмененной 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 также 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 клинико-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 9-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых (Челябинск, 2011), на юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 75-летию дерматовенерологической службы Челябинской области (Челябинск, 2012), на заседании Челябинского филиала Российского общества дерматологов и косметологов (Челябинск, 2015), на Междисциплинарной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Челябинск, 2015), на 14-й Международной научно-практической конференции «Современная биология: актуальные вопросы» (Санкт-Петербург, 2015). Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, 2016). Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-

исследовательской работы Южно-Уральского государственного медицинского университета, номер государственной регистрации 01.2.006 12929.

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные в настоящем исследовании, внедрены в работу поликлиник и стационаров Областного кожно-венерологического диспансера № 3 (г. Челябинск), Курганского областного кожно-венерологического диспансера, а также в учебный процесс кафедры дерматовенерологии Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

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. Весь материал, представленный в диссертации, собран, проанализирован, статистически обработан лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено на заседании этического комитета Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск). Для изучения особенностей течения микробной экземы в сложных диагностических случаях разработаны критерии включения и исключения и произведена случайная выборка 139 больных микробной экземой, составивших группу наблюдения (группа 1), и 50 больных инфицированной истинной экземой, явившихся группой сравнения (группа 2). Всем пациентам первой и второй групп проведены одинаковые клинико-инструментальные исследования.

Критериями включения в исследование стали: диагноз микробная экзема; добровольное согласие на проведение эксперимента; возраст больных от 18 и до 60 лет; среднее и тяжелое течение заболевания с ИОТМЭ более 15 баллов. 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 распространённый характер. Критерии исключения: наличие клинических проявлений, соответствующих диагнозу нумулярная экзема, экзематозного

процесса, ассоциированного с микозом (микотическая экзема); больные, заболевание которых могло бы представлять взрослый возрастной период атопического дерматита; возраст больных до 18 и старше 60 лет; 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 исследования; высокая вероятность несоблюдения предписанного лечения.

Дизайн работы представлен на рисунке 1.

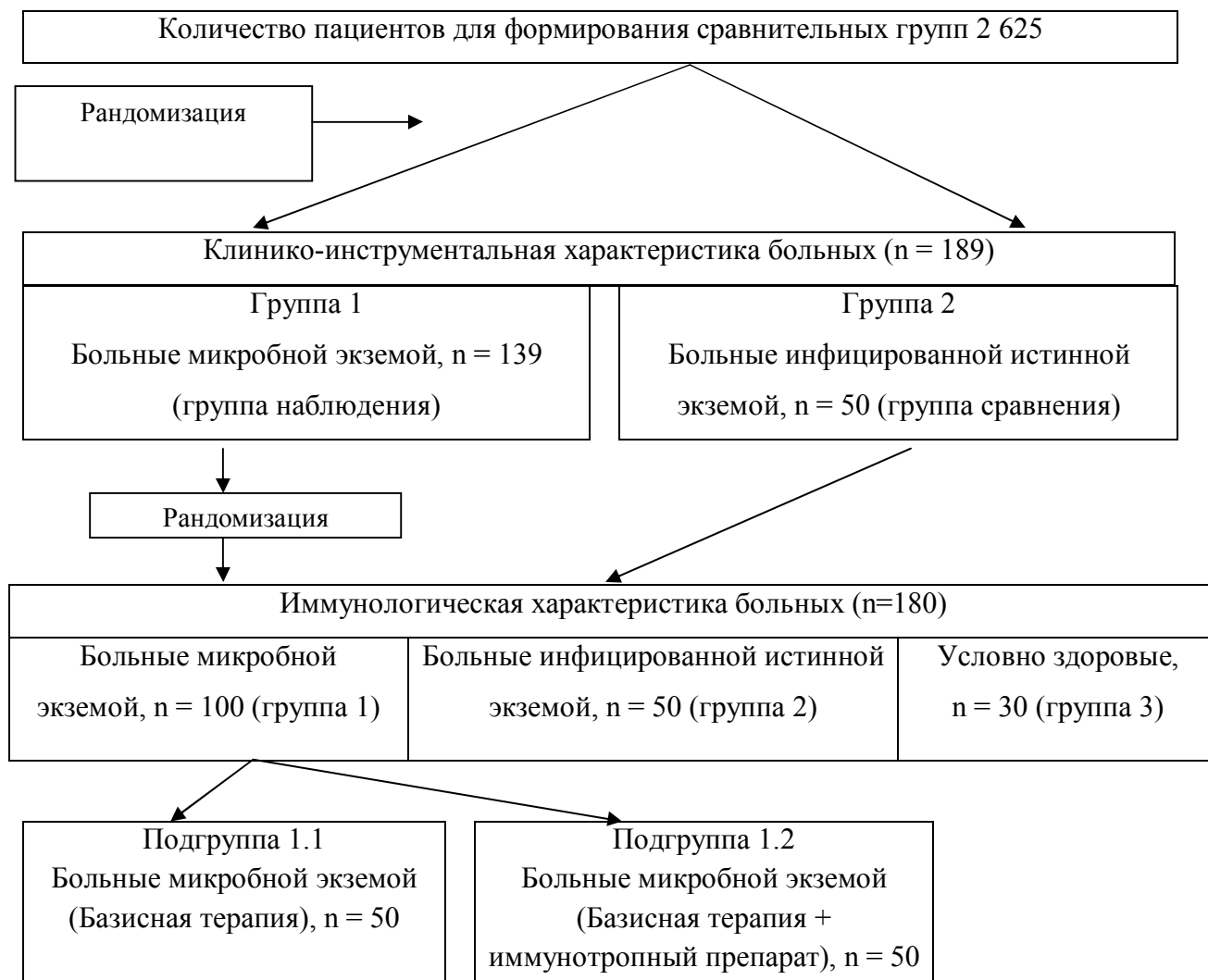


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для исследования и сравнения иммунного статуса пациентов с микробной и инфицированной истинной экземой из 139 больных первой группы методом рандомизации выбрано 100 человек. Больные инфицированной истинной экземой (группа 2) в количестве 50 человек полностью вошли в группу сравнения. Контролем

явились 30 условно-здоровых лиц от 18 до 60 лет, соответствующего возраста, сопоставимые по полу, социальному и соматическому статусу.

Для проведения терапии 100 больных микробной экземой методом рандомизации разделили на 2 сопоставимые подгруппы, из которых подгруппа 1.1 получала терапию, предусмотренную стандартом медицинской помощи больным экземой (МЗ и СР РФ №773, 2007), у подгруппы 1.2 дополнительно использовался иммуномодулирующий препарат (ГДМП). Клинический мониторинг осуществляли путем определения и описания исходного дерматологического статуса и динамики процесса на первый и последний день лечения.

Комплекс проведенных клинических и лабораторных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Методы проведения клинических и лабораторных исследований

Клинические методы исследования (n = 189)	Лабораторные методы исследования (n = 189)
1. Сбор анамнеза: - метод анкетирования больных; - оценка клинических проявлений инфекционной экземы с заполнением стандартизированной индивидуальной карты пациента. 2. Клинико-анамнестическое исследование: - оценка выявленных триггерных факторов дебюта и обострений микробной экземы; - оценка длительности заболевания; - оценка выраженности клинических симптомов – распространенность, степень тяжести (ДИШС, ИОТМЭ); - оценка характера течения патологического процесса; - оценка качества жизни (ДИКЖ). 3. Дерматоскопия.	1. Гемограмма. 2. Микроскопические и бактериологические методы исследования. 3. Количественные соотношения в периферической крови популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD71, CD95, CD45RA) %, $10^9/л$. 4. Содержание сывороточных IgA, IgG, IgMг/л. 5. Содержание общего сывороточного IgEмг/мл. 6. Определение функциональной активности комплимента (титр). 7. Определение сывороточной концентрации цитокинов IL-2, IL-4, IL-17, IFN-γ.

Для интегральной оценки тяжести процесса у больных микробной экземой и инфицированной истинной экземой применен дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС). Для изучения динамики патологического процесса у больных

микробной экземой был использован индекс оценки тяжести микробной экземы (ИОТМЭ). Для оценки качества жизни пациентов сравниваемых групп изучался дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ).

Особенности клинических проявлений микробной и инфицированной истинной экземы изучали с помощью дерматоскопии с использованием аппарата дерматоскоп (DELTA 20, Heine, Германия).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакетов прикладных программ MicrosoftExcel 2007 и STATISTICA 8.0 (forWindows; «StatSoft, Inc.», 2001), а также многомерных методов статистического исследования (факторный анализ, ROC-анализ) и программы SPSS для корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клиническая характеристика пациентов с микробной экземой в сравнении с инфицированной истинной экземой. По результатам простого описательного исследования клинико-anamnestических признаков группы наблюдения установлено, что среди больных микробной экземой преобладали лица женского пола (57 %), средний возраст составил 38,8 года. Дебют заболевания приходился на 26-35 лет (40 % пациентов), средний возраст дебюта равнялся 32,3 года. У больных инфицированной истинной экземой средний возраст дебюта заболевания составил 21,2 года, среди больных преобладали учащиеся (24 %). Ведущими триггерными факторами при микробной экземе явились бактериальные, вызывающие появление высыпаний после обострения очагов фокальной инфекции (63 % больных). При инфицированной истинной экземе большинство пациентов не могли указать причину заболевания (44 %), у 18 человек пусковым механизмом заболевания стал стресс. Длительность заболевания у 48 % пациентов с микробной экземой менее одного года. При инфицированной истинной экземе наиболее многочисленной оказалась группа с длительностью заболевания более 10 лет (34 %).

Клинические характеристики очагов поражения и отдаленных высыпаний у больных группы наблюдения и группы сравнения достоверно различались (таблица 2).

Заболевание при микробной экземе носило в основном острый характер (55 % случаев), хроническая форма встречалась у 27 % больных, большинство пациентов имели заболевание средней степени тяжести (72 %), на тяжелую степень приходилось 28 % случаев. При инфицированной истинной экземе в одном соотношении встречались острые и хронические формы заболевания (42 % и 44 % соответственно).

При острой форме микробной экземы на фоне эритемы и инфильтрации, имевших

место у 100 % больных, преобладали пустулы (68 %) и корки (75 % случаев), патологический процесс сопровождался мокнутием у 72 % пациентов, увеличение периферических лимфоузлов имело место у 32 % больных. При инфицированной истинной экземе на фоне эритемы и инфильтрации основу клинического статуса составили папулы (100 %) и микровезикулы (95 %), пустулы в патологическом очаге встречались в 86 % случаев. При оценке подострой формы заболевания значительных различий между двумя группами выявлено не было. При хронической форме микробной экземы достоверно чаще имел место отек, значительно реже – лихенизация, корки, сухость и трещины.

Таблица 2 – Характеристика патологического очага и отдаленных высыпаний при микробной и инфицированной истинной экземе

Характеристика очагов	Форма заболевания				р
	Микробная экзема		Инфицированная истинная экзема		
	п	%	п	%	
Одиночные	76	55	14	28	<0,01
Множественные	63	45	36	72	<0,01
Всего	139	100	50	100	—
Симметричные	35	25	32	64	<0,05
Несимметричные	104	75	18	36	<0,01
Всего	139	100	50	100	—
Границы четкие	139	100	—	—	<0,01
Границы нечеткие	—	—	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: р – коэффициент достоверности различий между группой 1 и группой 2.					

Дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС) в обеих группах достоверных различий не имел, показатели индекса варьировали от 8 до 23. Согласно ИОТМЭ у больных микробной экземой средняя степень тяжести процесса установлена у 100 человек (72 %), у которых ИОТМЭ равнялся $18,84 \pm 2,33$, тяжелая степень – у 39 больных (34 %), ИОТМЭ составил $25,49 \pm 0,68$.

Среди пациентов с микробной экземой 111 (80 %) больных оценили свой уровень

жизни как низкий, среднее значение ДИКЖ у них равнялось $23,98 \pm 2,31$, ещё 28 человек расценивали качество жизни как среднее, средний показатель ДИКЖ составил $16,85 \pm 1,0$. По мнению 46 (92 %) пациентов с инфицированной истинной экземой, их качество жизни являлось низким, ДИКЖ равнялся $24,78 \pm 2,72$, и только у 4 больных качество жизни страдало довольно значительно, ДИКЖ составил $17,00 \pm 1,15$.

При изучении различий дерматоскопической картины сложных диагностических случаев микробной экземы и инфицированной истинной экземы у 189 больных (139 с микробной экземой и 50 с инфицированной истинной экземой) в качестве дифференциальных признаков были выбраны границы, характер окраски очага и характеристика сосудистой сети в виде сочетания красных гранул, точек и линий одновременно. Для лиц с микробной экземой характерными были 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 (рисунок 2). При инфицированной истинной экземе границы очага оказались размытыми, наблюдалась однородность цвета очага (розового или бледно-розового), сосудистая сеть достоверно чаще была представлена сочетанием красных гранул, точек, а зоны, в которых наблюдалась группировка кровеносных сосудов, соответствовали пузырькам или папулам.

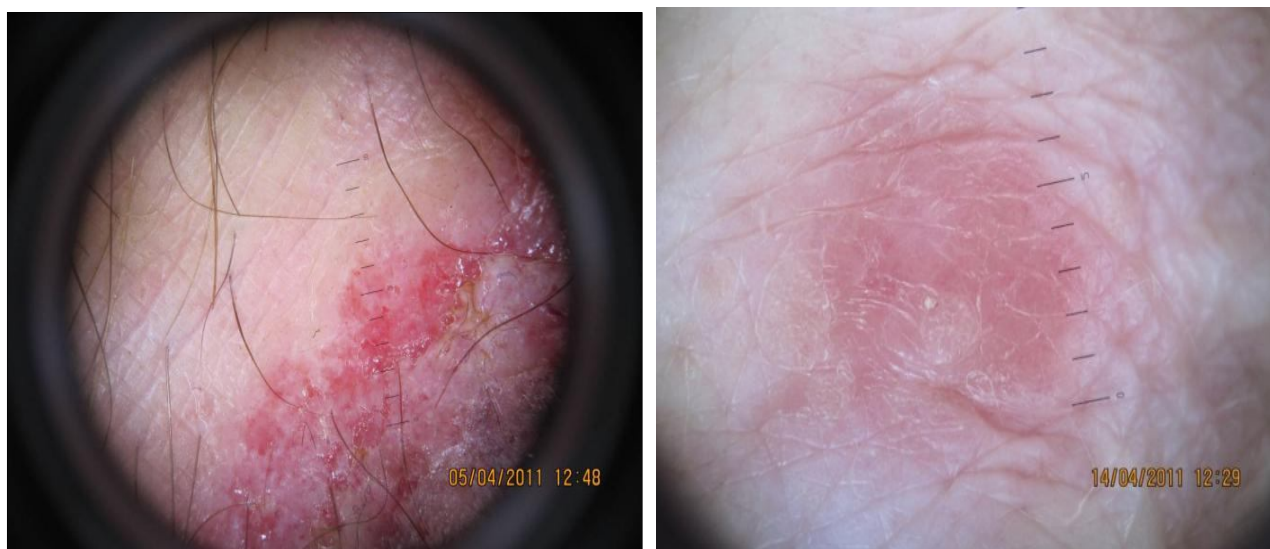


Рисунок 2 – Дерматоскопическая картина очага микробной (справа) и инфицированной (слева) истинной экземы

Этиологические и иммунологические особенности микробной экземы.
Нарушение микробиоценоза кожи выявлено у больных обеих групп как по

количественным показателям, так и по видовому составу, однако отдельные данные между изучаемыми группами различались.

Среди облигатной флоры при обеих формах экземы наиболее часто встречались представители семейства *Micrococcaceae*, но среди больных инфицированной истинной экземой процент обсемененности был выражен менее значительно, хотя также имел достоверные отличия от контрольной группы. Из представителей семейства *Streptococcaceae*, *Str. pyogenis* у больных микробной экземой обнаруживался в 2 раза чаще, чем при инфицированной истинной экземе. Грибы рода *Candida* (*C. albicans*) превалировали у лиц из группы наблюдения и выделялись в 11 % случаев, в то время как в группе сравнения – в 4 %. В виде монокультуры микроорганизмы высевались у 90 (65 %) больных микробной экземой, а у 49 (35 %) – в виде ассоциации 2–3 микроорганизмов. В связи с особой ролью видового состава микроорганизмов кожи в патогенезе микробной экземы мы рассмотрели его более детально, сравнив микробиоз пораженного и здорового участков кожного покрова в зависимости от остроты процесса и сопоставив показатели с данными здоровых лиц. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Микробиоценоз пораженного и здорового участков кожи больных микробной экземой в зависимости от остроты процесса ($M \pm m$)

Показатели	Острая экзема n = 93		Хроническая экзема n = 31		Контрольная группа
	Пораженный участок	Здоровый участок	Пораженный участок	Здоровый участок	Здоровый участок
Общая плотность микроорганизмов, КОЕ/ см ²	1562 ± 14,9** ^{Δ, ■, □}	41,2 ± 6,2* [■]	75,2 ± 8,2** ^Δ	28,1 ± 3,4*	3,6 ± 0,5
<i>Staphylococci</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>Staphylococci</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	221,2 ± 2,0** ^{Δ, ■, □}	132 ± 1,4* [■]	22,04 ± 0,1** ^Δ	14,7 ± 0,23*	0,7 ± 0,1

Продолжение таблицы 3

Показатели	Острая экзема n = 93		Хроническая экзема n = 31		Контрольная группа
	Пораженный участок	Здоровый участок	Пораженный участок	Здоровый участок	Здоровый участок
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	—
<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
Примечания: * – статистически значимые различия между контрольной группой и здоровыми участками кожи больных микробной экземой (p < 0,05); ** – статистически значимые различия между контрольной группой и пораженными участками кожи больных микробной экземой (p < 0,05); Δ – статистически значимые различия между здоровыми участками и пораженными участками кожи больных острой микробной экземой (p < 0,05); ■ – статистически значимые различия между здоровыми участками кожи больных острой и хронической формами микробной экземы (p < 0,05); ■ ■ – статистически значимые различия между пораженными участками кожи больных острой и хронической формами микробной экземы (p < 0,05).					

При изучении иммунного статуса (рисунок 3) существенные отклонения при микробной экземе установлены для абсолютного и относительного содержания основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4 и CD8 клеток).

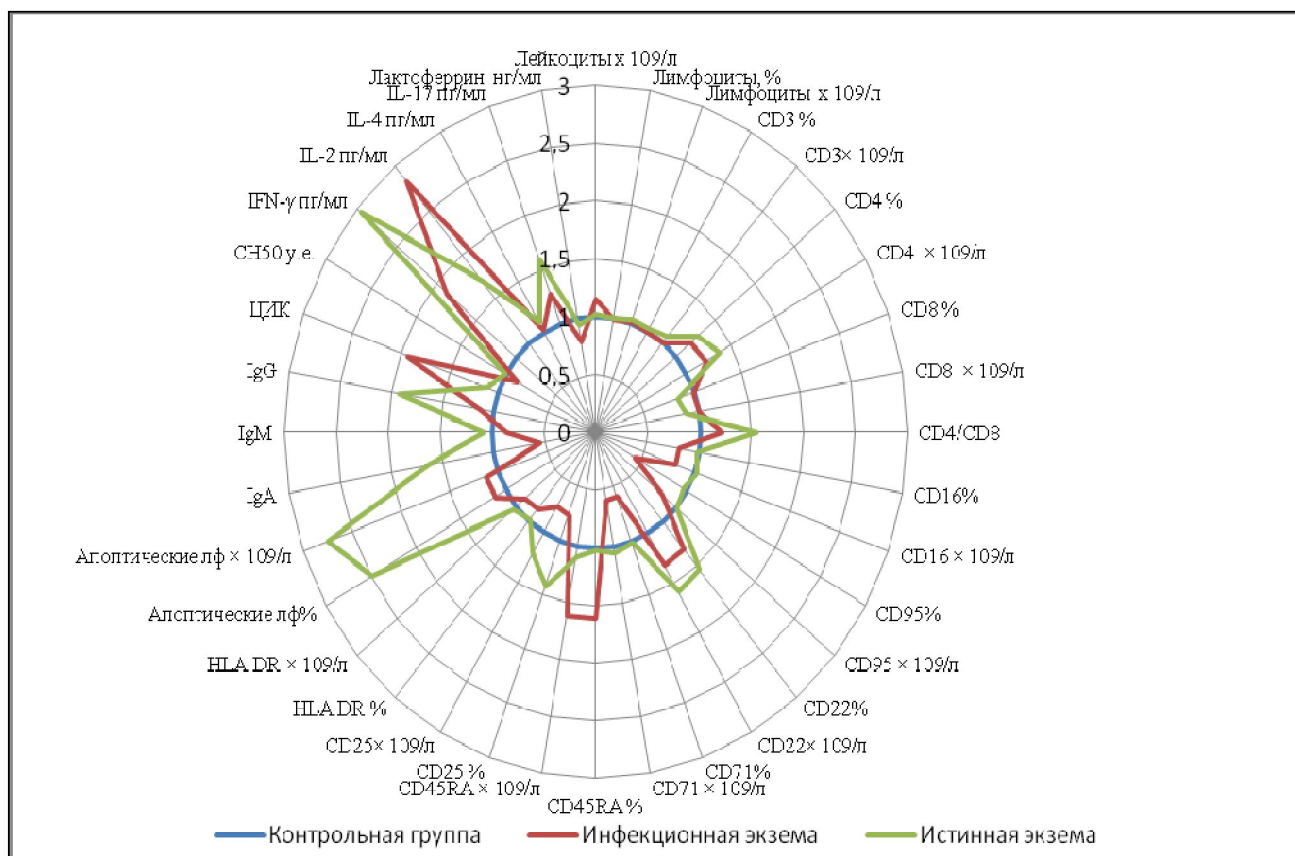


Рисунок 3 - Девиаций иммунной системы и факторов естественной защиты организма у больных микробной и инфицированной истинной экземой

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. Недостаточность хелперной функции Т-лимфоцитов приводит к недостаточной реакции организма на антигенную стимуляцию, способствует развитию инфекционных процессов.

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. Как известно, уменьшение количества лимфоцитов с CD95-рецепторами приводит к накоплению пула аутоагрессивных лимфоцитов, являющихся пусковым механизмом патогенеза микробной экземы (Galli E., 2010).

Поскольку активация иммунокомпетентных клеток осуществляется через интерлейкин-2-зависимый механизм, трансферрин-зависимый механизм (CD71) и через антиген главного комплекса гистосовместимости II (HLADR), мы установили, что 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 CD71 лимфоцитов и HLADR. В то же время при инфицированной истинной экземе показатели CD71 лимфоцитов и HLADR были неотличимы от контроля.

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; при инфицированной истинной экземе этот показатель также оказался выше, чем в контроле. При микробной экземе имело место снижение содержания IgA в сравнении с контролем, подобная же динамика имелаась и в отношении IgM. На фоне этого отмечена гиперпродукция IgG ($19,31 \pm 0,23$ г/л, контроль $11,31 \pm 0,21$ г/л, $p < 0,001$).

Содержание лактоферрина в сыворотке крови у лиц с микробной экземой было достоверно ниже ($897 \pm 30,10$ 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.

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.

На основе выявленных девиаций иммунной системы больных экземой для сложных диагностических случаев нами были разработаны диагностические и дифференциально-диагностические критерии микробной экземы с использованием многомерных методов статистической обработки материала. Для этого мы применили методику факторного анализа, в качестве признаков были приняты все исследованные у наблюдаемой группы больных показатели иммунитета.

Иммунологическими диагностическими критериями микробной экземы 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 (,57 пг/мл и более).

Дифференциально-диагностическим критерием между микробной и инфицированной истинной экземой в результате использования ROC анализа явился 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 истинной экземы – 17,48 % и более.

Установив различия в изменениях иммунной системы у больных микробной и инфицированной истинной экземой, при проведении терапии мы изучили возможности коррекции выявленных отклонений.

Оценка клинико-лабораторной эффективности методов терапии проводилась путем динамической оценки тяжести клинической картины кожного процесса (индексы ДИШС, ИОТМЭ), динамики иммунологических параметров после терапии, длительности стационарного этапа лечения, динамической оценки качества жизни пациентов (ДИКЖ) (таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая эффективность терапии по ИОТМЭ и длительности стационарного лечения в процентах от подгруппы

Параметры оценки	Подгруппа 1.1 (базисная терапия)	Подгруппа 1.2 (модифицированная терапия)
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 (койко-дней)	14,5 ± 1,63	11,44 ± 2,37*
Примечания: * – различия статистически значимы (p < 0,05).		

В группе больных микробной экземой, у которых в комплекс стандартной терапии был включен иммуностропный препарат, отмечено снижение ИОТМЭ в 11 раз, ДИШС – в 5 раз и ДИКЖ – в 6 раз. Длительность стационарного этапа лечения

составила $11,44 \pm 2,37$ койко-дня. У пациентов с микробной экземой, получавших только базисную терапию, ИОТМЭ снизился в 5 раз, ДИШС и ДИКЖ – в 3 раза, длительность стационарного этапа лечения составила $14,5 \pm 1,63$ койко-дня.

Значительное улучшение и клиническое выздоровление наступало у 96 % больных, получавших модифицированную терапию. В группе базисной терапии этот показатель оказался существенно ниже (82 %), клиническое выздоровление при использовании комплексной терапии наблюдалось в 1,11 раза 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 лимфоцитов и увеличением абсолютного и относительного числа CD3, CD8, CD16, CD95, CD71, CD25, CD22, HLADR и 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. 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.

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 монотонностью 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 неизмененном 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 неизмененной 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 повышенное содержание 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, уменьшения 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 (Приложение А).

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 экземой с выявленными изменениями иммунитета базисную терапию рекомендуется дополнять применением глюкозаминилмурамилдипептидом (ликопида) в дозе 10 мг 1 раз в сутки 10 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лукьянчикова, Л. В.** Особенности гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля у больных инфекционной экземой/ **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко** // **Российский иммунологический журнал.** – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С. 78–80.

2. Лукьянчикова, Л. В. Иммунологические критерии в диагностике инфекционной экземы / Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко, О. Р. Зиганшин // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2015. – № 6. – С. 50–55.

3. **Лукьянчикова, Л. В.** Особенности клиники и инструментальной диагностики инфекционной экземы / **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко, О. Р. Зиганшин** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2016. – № 2. – С. 59–64.

4. **Лукьянчикова, Л. В.** Особенности микробного пейзажа и девиаций иммунного ответа у больных микробной экземой / **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко** // **Актуальные проблемы управления здоровьем населения : сб. науч. тр. / под общ. ред. И. А. Камаева.** – Нижний Новгород, 2013. – Вып. VI. – С. 214–220.

5. **Лукьянчикова, Л. В.** Особенности лечения больных микробной экземой с доказанной патологией иммунной системы / **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко** // Южно-уральский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 4–10.

6. **Лукьянчикова, Л. В.** Некоторые характеристики состояния клеточного иммунитета у больных микробной экземой / **Л. В. Лукьянчикова** // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2/1 (35). – С. 171–172.

7. **Лукьянчикова, Л. В.** Особенности клиники и микробиоценоза кожи у больных микробной экземой / **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко** // Национальная ассоциация ученых. Ежемесячный научный журнал. – 2015. – № 10 (14). – С. 32–35.

8. **Лукьянчикова, Л. В.** Дерматоскопия как метод дифференциальной диагностики инфекционной экземы в сложных диагностических случаях / **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко** // Национальная ассоциация ученых. Ежемесячный научный журнал. – 2015. – № 9 (14), ч. 2. – С. 131–135.

9. **Лукьянчикова, Л. В.** Особенности микробиоценоза на пораженном и отдаленном участках кожи больных микробной экземой / **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко** // Успехи медицинской микологии. – 2016. – № 15. – С. 255.

10. **Лукьянчикова, Л. В.** Корреляционные связи между показателями иммунитета и уровнем бактериальной обсемененности у больных микробной экземой / **Л. В. Лукьянчикова, О. В. Лысенко** // Успехи медицинской микологии. – 2016. – № 15. – С. 260.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГДМП	– глюкозаминилмурамилдипептид
ДИШС	– дерматолгический индекс шкалы симптомов
ДИКЖ	– дерматологический индекс качества жизни
ИЛ	– интерлейкин
ИОТМЭ	– индекс оценки тяжести микробной экземы
IFN-γ.	– интерферон
Ig	– иммуноглобулин
IL	– интерлейкин
Th	– Т-хелпер

Алгоритм тактики ведения и лечения сложных диагностических случаев микробной экземы

