ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского»

Минздравсоцразвития России

На правах рукописи

ИГОНИНА Ирина Алексеевна

Микробная экзема, ассоциированная с эндогенной интоксикацией: оптимизация клинико-лабораторной диагностики и терапии

14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика

14.01.10 - кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

04201252929

09.02.2012

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Е.В.Михайлова

доктор медицинских наук, профессор А.Л.Бакулев

Саратов - 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 10
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе микробной экземы 10
1.2. Синдром эндогенной интоксикации как универсальный патологический процесс: механизмы развития, методы клинической и лабораторной оценки 27
1.3. Современные представления о механизме действия и спектре применения препарата циклоферон 35
1.4. Современные методы лечения больных микробной экземой 39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 45
2.1. Клиническая характеристика больных 45
2.2. Методы исследования 60
2.2.1. Клинические методы исследования 60
2.2.2. Иммунологические методы исследования 61
2.2.2.1. Методы изучения клеточного иммунитета 61
2.2.2.1.1. Определение субпопуляций лимфоцитов крови 61
2.2.2.2. Методы изучения гуморального иммунитета 62
2.2.2.3. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови 62
2.2.3. Биохимические методы исследования 63
2.2.3.1. Определение циркулирующих иммунных комплексов 63
2.2.4. Метод выявления эндогенной интоксикации 64
2.2.5. Статистическая обработка материала 64
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТОКСИКОЗА У БОЛЬНЫХ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ 65
3.1. Оценка состояния клеточного звена иммунной системы у больных микробной экземой 65

3.2. Роль нарушений гуморального звена иммунной системы в развитии синдрома эндогенной интоксикации при микробной экземе 75

3.3. Роль нарушений секреции цитокинов в формировании синдрома эндогенной интоксикации при микробной экземе 94

3.4. Изучение лабораторных показателей эндотоксикоза и обоснование формирования синдрома эндогенной интоксикации при микробной экземе 106

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЕ 120

4.1. Динамика показателей клеточного звена системы иммунитета у больных микробной экземой под влиянием терапии циклофероном 120

4.2. Динамика показателей гуморального звена системы иммунитета у пациентов с микробной экземой под влиянием терапии циклофероном. 123

4.2.1. Динамика содержания субклассов Ig G в крови пациентов с микробной экземой под влиянием терапии препаратом циклоферон.....127

4.3. Динамика содержания цитокинов в периферической крови у пациентов с микробной экземой под влиянием терапии 131

4.4. Динамика маркеров эндогенной интоксикации у пациентов с микробной экземой под влиянием терапии циклофероном 135

4.5. Оценка клинической эффективности терапии больных микробной экземой с использованием препарата циклоферон 139

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 150

ВЫВОДЫ 169

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 171

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 173

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Микробная экзема – хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, мокнутием, зудом и своеобразной аллергической реакцией сенсибилизированной кожи к продуктам распада микроорганизмов и их токсинам, развивающейся на фоне длительно существующего пиогенного очага при нарушении важнейших регуляторных систем организма [Скрипкин Ю.К.,1995; Никулин Н.К. и соавт.,2000; Маркова О.Н.,2004].

В настоящее время экзема является одним из наиболее распространенных дерматозов и составляет 30 – 40% среди всех кожных заболеваний [Студницин А.А., Скрипкин Ю.К., 1995; Адаскевич В.П., Мяделец В.П., 2001; Айзятулов Р.Ф., 2002; Fitzpatrick J.E., Aeling J.L., 1999].

Ведущее место в патогенезе микробной экземы большинство авторов отводят разнообразным иммунологическим нарушениям [Кешилева З.Б. и соавт.,1988; Балбатаев М.К., Хамидов Ш.А., 1996; Бутов Ю.С. и соавт., 1999 и др.].

Учитывая, что аутоагрессивные иммунопатологические нарушения протекают в организме с накоплением токсических метаболитов, представляется целесообразным изучать вышеназванные процессы в рамках проблемы эндотоксикоза [Чаленко В.В. и соавт., 1990; Карякина Е.В., 1998; Бакулев А.Л., 2003; Bone R.S., 1996]. Вместе с тем, комплексная оценка участия различных звеньев иммунной системы в формировании синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с анализируемой нозологией ранее не проводилась.

Лечение больных микробной экземой представляет определенные трудности, что связано с нерешенными вопросами этиологии и патогенеза данного заболевания. Проблема терапии пациентов микробной экземой остается весьма актуальной в современных условиях, несмотря на большой

выбор предложенных лекарственных препаратов и разработанных методов терапии [Никулин Н.К., Пантелеева Г.А., 2000].

Значительная часть применяемых терапевтических средств не являются достаточно эффективными, так как не учитывают характер и выраженность иммунологических и метаболических сдвигов в организме пациентов, а также обладают разнообразным спектром побочных эффектов [Кулага В.В., Романенко И.М.,1996].

Необходима дальнейшая разработка патогенетически обоснованных направлений терапии, эффективно корригирующих иммунологические и обменные нарушения в организме при микробной экземе, уменьшающих эндотоксикоз и сокращающих сроки лечения больных.

Циклоферон, по данным отечественных и зарубежных авторов, хорошо зарекомендовал себя в качестве лекарственного препарата, оказывающего выраженный терапевтический эффект при широком спектре заболеваний (в том числе и инфекционно – аллергического характера), сопровождающихся разнообразными нарушениями иммунологический активности организма [Тазулакова Е.Б., Паршина О.В., 2001; Зарубаев В.В., Слита А.В., 2003; Соколова Т.М., Уриваев Л.В., 2005].

Вместе с тем, отсутствие в доступной литературе сведений, касающихся применения циклоферона у больных микробной экземой, дает возможность выявить спектр возможного влияния препарата на различные звенья патогенеза данного дерматоза, осуществить коррекцию имеющихся иммунологических нарушений при микробной экземе, что позволит оптимизировать терапию данной категории пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование клинико-лабораторной диагностики эндогенной интоксикации при микробной экземе и повышение эффективности лечения больных.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить показатели клеточного, гуморального, цитокинового звеньев иммунитета у больных микробной экземы и их динамику в зависимости от тяжести течения данного дерматоза.
2. Изучить содержание ЦИК в кровяном русле, величины ЛИИ и Ig G_2 в качестве интегративных лабораторных маркеров эндогенной интоксикации и обосновать развитие эндотоксикоза при микробной экземе.
3. Определить взаимосвязь иммунологических нарушений и эндотоксикоза с клиническим течением экзематозного процесса.
4. Выявить ключевые иммунологические показатели, отражающие выраженность эндогенной интоксикации у больных микробной экземой.
5. Оценить эффективность применения циклоферона в составе комплексной терапии в качестве патогенетического средства терапии больных микробной экземой.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Оптимизирован диагностический подход к оценке нарушений со стороны клеточного и гуморального иммунитета, взаимосвязанных с дисбалансом в системе провоспалительных цитокинов и эндотоксикозом при микробной экземе.

В процессе клинико-лабораторных исследований установлены взаимосвязи между выраженностью иммунологических сдвигов и эндотоксикоза, а также тяжестью клинических проявлений микробной экземы.

Доказана целесообразность исследования различных подклассов иммуноглобулина G и определена их роль в развитии и поддержании иммунопатологических реакций и эндотоксикоза при данном заболевании.

Обоснована и апробирована в клинической практике терапия пациентов, страдающих микробной экземой с использованием циклоферона, с учетом влияния последнего на иммунологические показатели и клинико-лабораторные проявления эндотоксикоза.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Показано приоритетное значение ряда иммунологических показателей для оценки тяжести течения микробной экземы, степени выраженности эндотоксикоза и рациональной терапии пациентов, страдающих микробной экземой.

Обосновано использование в клинических условиях комплекса лабораторных тестов для определения наличия синдрома эндогенной интоксикации у больных микробной экземой.

Доказана целесообразность изучения отдельных показателей гуморального иммунитета (в частности, подклассов Ig G) при микробной экземе для своевременной диагностики эндотоксикоза, в том числе на начальных этапах и при латентном течении.

Обосновано применение циклоферона, как препарата, способствующего регрессу клинических признаков микробной экземы, нормализации показателей измененной иммунологической реактивности и эндотоксикоза у больных.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Для прогнозирования клинического течения микробной экземы в комплексе лабораторных исследований необходима оценка ряда показателей клеточного, гуморального и цитокинового звеньев иммунной системы. Утяжеление клинических форм данного дерматоза с увеличением площади пораженной кожи сопровождается дефицитом CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов в кровяном русле и избыточной В-лимфоцитарной активности. Нарушение гуморального иммунного

ответа способствует уменьшению продукции антител, обладающих локальными и системными антитоксическими свойствами, и преобладанию секреции ряда реактогенных иммуноглобулинов, участвующих в развитии и поддержании аутоиммунных реакций. В качестве приоритетных показателей цитокинового профиля следует рассматривать исследование содержания ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-8 в крови пациентов, страдающих микробной экземой. Изменение продукции данных цитокинов прогрессирует по мере нарастания нарушений со стороны клеточного и гуморального иммунитета и утяжеления клинических форм микробной экземы.

2. У больных микробной экземой констатировано значительное повышение интегративных лабораторных показателей синдрома эндогенной интоксикации, что свидетельствует о развитии эндотоксикоза у данной категории пациентов.
3. Для ранней лабораторной верификации синдрома эндогенной интоксикации необходимо исследование ряда иммунологических маркеров, выступающих в качестве одного из ведущих патогенетических звеньев формирования данного симптомокомплекса у больных микробной экземой.
4. Степень выраженности лабораторных признаков эндотоксикоза прямо взаимосвязана с иммунопатологическими сдвигами в организме больных микробной экземой и интенсивностью экссудативных процессов в коже, увеличением площади экзематозного поражения кожного покрова, а также продолжительностью рецидива заболевания.
5. Использование циклоферона в комплексной терапии пациентов, страдающих микробной экземой, повышает клиническую эффективность лечения за счет коррекции иммунологических нарушений и сопряженного с ними эндотоксикоза.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях Ассоциации дерматовенерологов Саратовской области (2007, 2008, 2009 гг.); симпозиуме Национального Альянса дерматологов и косметологов (Санкт-Петербург, 2007 г.), II Всероссийском конгрессе дерматовенерологов (Санкт-Петербург, 2007 г.), II Форуме Национального Альянса дерматологов и косметологов (Ростов-на-Дону, 2008 г.), а также на совместном заседании кафедр клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС; кожных и венерических болезней; детских инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета (2011 г.).

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКУ

Разработанные методы диагностики и терапии больных микробной экземой внедрены в практику здравоохранения и применяются в клинике кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета, Саратовском областном, Балаковском и Вольском кожно-венерологических диспансерах, Краснодарском краевом кожно-венерологическом диспансере. Отдельные фрагменты работы внедрены в учебный процесс на кафедрах клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета.

ПУБЛИКАЦИИ

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 9 – в отечественных изданиях.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 201 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, характеристику материала и методов исследования, собственных исследований, заключения,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 259 первоисточников (в том числе 199 отечественных и 60 иностранных). Иллюстрационный материал представлен 37 таблицами, 13 рисунками.

Глава 1.

Обзор литературы.

1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе микробной экземы

Микробная экзема – хронический рецидивирующий дерматоз, характеризующийся эволюционным полиморфизмом элементов сыпи, мокнутием, зудом и своеобразной аллергической реакцией сенсибилизированной кожи к продуктам распада микроорганизмов и их токсинам, развивающейся на фоне длительно существующего пиогенного очага при нарушений важнейших регуляторных систем организма [Скрипкин Ю.К., 1995; Никулин Н.К. и соавт., 2000; Маркова О.Н., 2004].

Термин «экзема» встречается впервые у византийского врача Аэция из Амиды (543 г.); хотя возможно, его применяли и ранее. До начала XIX века экземой называли различные остро возникающие заболевания кожи (эритемы, рожи, крапивницы и др.). Впервые экзему как самостоятельное заболевание описал в 1808 году английский врач Willan R. В 1813 году Bateman T. дал точное клиническое описание экземы, охарактеризовав ее как «безлихорадочное и неконтагиозное поражение кожи с высыпаниями на слегка гиперемированном фоне мелких пузырьков, нередко сгруппированных». В 1819 году Biett L. ввел понятие «острая и хроническая экзема». В 1854 году Devergie M.G.A. уточнил клиническую картину экземы: он описал так называемые экзематозные колодцы (точечные эрозии) и подчеркнул своеобразный точечный, капельный характер мокнутия при этом заболевании. Таким образом, в середине XIX века клинико-морфологическое понятие «экзема» было сформулировано достаточно четко. Однако в дальнейшем клиническое определение экземы было пересмотрено. В 1887 году немецкий дерматолог Унна П. описал своеобразное эритематосквамозное поражение кожи, названное им себорейной экземой. Он

выявил при экземе изменения шиповатого слоя эпидермиса в виде очагового межклеточного отека. Обнаружив при себорейной экземе кокки, названные им морококками, Унна П. выдвинул паразитарную теорию возникновения экземы, которая была опровергнута работами таких дерматологов, как Сабуро Р., Ядассон Й., Кюзель Г.А., показавших, что пузырек – первичный элемент экземы – всегда стерилен.

В 1909 году Дарье Ж. обьединил себорейную экзему Унны с другими своеобразными эритематосквамозными дерматозами под названием «экзематид», выделив три его разновидности – фигурную (себорейную экзему Унны), питириазиформную и псориазиформную, что привело к отождествлению себорейной экземы и экзематида. Sezary A., Сабуро Р., Мгебров М.Г., Синани М.Ф. и др. показали, что питириазиформная и псориазиформная разновидности представляют собой клинические варианты одного и того же заболевания, приближающегося по ряду клинических и гистологических признаков к экземе, и предложили сохранить название «экзематид». Фигурную разновидность следует рассматривать как самостоятельную форму, впервые описанную Унной под названием «себорейная экзема». Ее варианты, выделенные Унной, (в частности, мокнущая себорейная экзема), оказались, как это было доказано многочисленными исследованиями, различными формами пиококковых поражений кожи. Однако до настоящего времени эти формы, а также все разновидности экзематида (по Дарье), нередко диагностируются как себорейная экзема.

Границы применения термина «экзема» у разных исследователей колеблются. Многие дерматологи расширили понятие «экзема», обьединив истинные экзематозные поражения с так называемыми экземоподобными дерматозами, и отождествили его понятием «дерматит». Это привело к тому, что некоторые зарубежные исследователи, например Ackerman A.B., Ragaz A. (1982), вообще предложили исключить термин «экзема».

Понятие «микробная экзема» возникло в начале XX века, когда была описана особая форма экземы вокруг послераневых рубцов, в связи с чем ее стали называть паратравматической.

В настоящее время в рамках термина «микробная экзема» выделяют нуммулярную, варикозную, паратравматическую, сикозиформную, себорейную и экзему сосков и пигментного кружка у женщин [Скрипкин Ю.К., 1995].

В последние годы микробная экзема имеет тенденцию к тяжелому течению с частыми продолжительными рецидивами, значительным распространением процесса на коже и характеризуется резистентностью к общепринятым методам лечения [Кубанова А.А.,1993; Маркова О.Н.,2004].

В настоящее время экзема является одним из наиболее распространенных дерматозов и составляет 30 – 40% среди всех кожных заболеваний [Студницин А.А. и соавт., 1995; Адаскевич В.П. и соавт.,2001; Айзятулов Р.Ф.,2002; Fitzpatrick J.E. et al.,1999].

По вопросам этиологии и патогенеза экземы существовали различные и противоречивые взгляды, что привело к возникновению ряда теорий ее происхождения. На разных этапах развития учения об экземе особое значение придавалось нервной системе (неврогенная теория), роли эндокринных желез, аллергическому состоянию организма (аллергическая теория), наследственным факторам, изменениям иммунной системы, нарушениям функции желудочно-кишечного тракта.

На роль нервной системы в патогенезе экземы указывали еще в прошлом столетии. Rayer P. (1835), Kaposi M., а также основоположники отечественной дерматологии – Полотебнов А.Г. (1886 – 1887); Никольский П.В. (1888, 1902, 1916) и др. В последующем под влиянием идей Орбели Л.А., Подвысоцкой О.Н. (1935, 1957), Картамышевым А.И. (1953), Павловым С.Т. (1957), Кожевниковым П.В. (1967) и др. были разработаны основные принципы функционального направления в дерматологии. Указанные исследователи пришли к выводу о ведущем значении функциональных

нарушений центральной нервной системы в патогенезе экземы, проявляющихся состоянием взаимоотношений между корой мозга и подкорковым веществом, нарушением силы, уравновешенности и подвижности основных нервных процессов.

Теория аллергического происхождения экземы впервые была выдвинута Jadassohn J. (1923), который считал, что различные, преимущественно экзогенные, химические раздражители приводят к такой перестройке тканей организма, которая создает состояние готовности кожи обусловливать экзематозную реакцию. Впоследствии ее признали дерматологи разных стран: Darer J. (1931); Ведров Н.С. (1933, 1936); Зенин А.С. (1941); Тыжненко А.М. (1939), Демьянович М.П. (1948), Шифрин А.Р. (1958), Baer R., Lipkin G., Kanof N. (1961), Jansen L. (1965), Radzki E. (1965), Фельдман В.И. (1946), Шифрин А.Р. (1958), Штейн А.А. (1968), Макашева Р.К. (1968), Желтаков М.М. и Сомов Б.А. (1967), Скрипкин Ю.К. (1971) и др.

Несомненный интерес представляют данные о связи дерматоза с HLA - системой. Система HLA, не будучи прямо вовлеченной в патогенез, может служить своеобразным генетическим маркером и определяет предрасположенность к развитию заболевания [Bowcock A.M. [et al.], 2004]. Для всех HLA-ассоциированных заболеваний характерны общие черты, а именно: неясная этиология, отсутствие простой модели наследования и иммунологические нарушения в организме. При экземе, так же как и при других мультифакториальных болезнях, изучение неблагоприятного распределения аллелей генов комплекса HLA как фактора генетического риска имеет большое теоретическое и практическое значение [Азарова В.Н. с соавт.,2003; Zhang X. [et al.], 2004].

Работы, посвященные изучению ассоциации антигенов HLA у больных экземой, малочисленны и противоречивы. У обследованных пациентов чаще встречались антигены HLA – A1, B8, CW4, B12 [Novotny F.,1981; Russel T.I. et al., 1972; Turner M.W. [et al.], 1977].

По данным Кубановой А.А. (1986) установлена положительная ассоциация антигенов гистосовместимости (HLA) B22 и Cw1. Указанная ассоциация антигенов отмечена у лиц славянской расы преимущественно русской национальности, что позволяет считать эти антигены генетическими маркерами экземы для лиц славянской расы. Полученные сведения углубляют представления о механазмах реализации генетической предрасположенности к развитию иммунопатологических состояний. Выявлена зависимость показателей супрессорной функции Т-лимфоцитов и Т-хелперов от HLA фенотипа, о чем свидетельствует снижение супрессорной функции и число Т-хелперов у больных с маркерами экземы HLA – B22 и Cw1 [Кубанова А.А.,1986; Скрипкин Ю.К.,1995].

В настоящее время большинство авторов отводят ведущее место в патогенезе микробной экземы разнообразным иммунологическим нарушениям [Сизов И.Е., 1978; Евсеев Н.Г. и соавт., 1980; Ляпон А.О.,1980; Рубинс А.Я. и соавт., 1985; Кешилева З.Б. и соавт., 1988; Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., 1996; Бутов Ю.С. и соавт., 1999 и др.]. Иммунная система является важнейшим звеном гомеостаза в организме. Иммунитет определяется как одна из биологических адаптивных функций организма, направленных на контроль и сохранение генетического постоянства или иммунологического гомеостаза [Бекетов А.М.,1999; Петров Р.В.,1987]. От состояния иммунной системы во многом зависит реактивность организма на внедрение инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты [Чернух А.М.,1982; Комейн Р.Х., Асгар С.С..1983; Петров Р.В.,1987 и др.]. Закономерно, что измененная реактивность организма имеет ведущее значение в формировании хронических дерматозов, в частности микробной экземы.

При первичных, генетически обусловленных иммунодефицитных состояниях, или, чаще, при вторичных изменениях иммунитета, в ответ на внедрение микробных или химических аллергенов развивается слабый иммунный ответ. Возникающая, как следствие, персистенция аллергенов

приводит к еще большей дефицитарности иммунной системы, развитию того или иного клинического синдрома. Одним из клинических вариантов данного этапа нарушения адаптационных реакций и является микробная экзема [Прохоренков В.И. и соавт., 1994].

Установленные нарушения гуморального и клеточного звеньев иммунитета приводят к развитию вторичного иммунодефицитного состояния, что способствует появлению пиодермии [Юцковский А.Д.,1990; Федорова З.М. и соавт.,1991; Оркин В.Ф.,1992; Зверькова Ф.А.,1994; Hanifin J., Chans S.C.,1996].

Литературные данные об изменениях популяционного состава Т-лимфоцитов крови при экземе весьма противоречивы. Так, в работах Евстафьева В.В., Шейнкмана В.Л. (2000), Матусевич С.Л. и соавт., (2001), показана дисфункция Т- клеточной системы иммунитета с изменением соотношений субпопуляций и снижением функциональной активности Т-лимфоцитов у больных микробной экземой.

Хазизов И.Е. и соавт. (1991) констатировали снижение количества Т-супрессоров в кровяном русле на фоне неизменного общего количества Т-клеток у больных экземой. Левин М.М. и соавт. (1996) отмечали достоверное снижение содержания общего количества лимфоцитов с уменьшением уровня Т-супрессоров в крови. Напротив, Рубинс А.Я. и соавт. (1986) выявили снижение содержания Т-хелперов и увеличение уровня Т-супрессоров в крови данной категории пациентов. Аналогичные данные приводят Рябинина М.Е. и соавт. (1986), Матусевич С.Л. и соавт. (2001). Кубанова А.А. и соавт. (1983) зафиксировали резкое понижение в периферической крови больных экземой уровня Т-хелперов на фоне стабильной концентрации Т-супрессоров.

В ряде работ отмечено участие лимфоцитов-киллеров (NK-клеток) в развитии аутоиммунных процессов при экземе [Рубинс А.Я. и соавт., 1985; Cameron A.L. et al., 2003].

В литературе нет единого взгляда на состояние гуморального звена

иммунитета при микробной экземе. По данным Ю.М. Лопухина и соавт. (1980), И.А.Фроловой (1993), содержание В-лимфоцитов в крови у пациентов, страдающих экземой, не выходило за пределы физиологических значений. В.И.Прохоренков, Т.А.Яковлева (1994) находили выраженное увеличение содержания иммуноглобулинов классов G (Ig G) и A (Ig A) в крови данной категории больных при нормальных значениях уровня иммуноглобулинов класса M (Ig M) [Пипкин Я.С., и соавт., 1980]. Ходюкова А.Б. и соавт. (1978); Прохоренков В.И., Д.Г.Легесс (2003) отмечали повышение сывороточной концентрации Ig A, Ig M, Ig G. Студницин А.А. и соавт. (1977) констатировали некоторое увеличение содержания всех подклассов Ig, в большей степени Ig G. Жуматова Г.Г. и Чекембаева К.К.(1976) выявили повышение содержания Ig G и снижение уровня Ig A, Ig M.

Изменения со стороны иммунной системы могут приводить к вовлечению ряда эндогенных, в частности, лейкоцитарных антигенов в процесс формирования иммунных комплексов у больных экземой [Рубинс А.Я. и соавт., 1986]. В свою очередь, иммунные комплексы способны непосредственным воздействием на ткани вызывать их повреждение и, кроме того, стимулировать многие гуморальные и клеточные системы организма, что сопровождается избыточной продукцией биологически активных веществ, также участвующих в поражении эпидермиса, замыкая тем самым сформировавшийся порочный круг в цепи аутоиммунных реакций. Установлено, что при микробной экземе циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) представляют собой композицию IgA и IgG [Родин Ю.А., 1983; Шарапова Г.Я. и соавт., 1989; Прохоренков В.И.,2003, Олехнович Н.М.,2003]. По данным Рубинс А.Я. и соавт. (1986), Барабанова А.Л. (2003) в коже и сыворотке крови больных экземой отмечалось повышение концентрации ЦИК, а у 73% больных экземой с повышенным содержанием ЦИК и дисбалансом со стороны основных классов Ig, патологический процесс носил торпидный к общепринятой терапии характер, что

свидетельствовало о наличии синдрома эндогенной интоксикации.

Результаты исследований, проведенных Шараповой Г.Я. и соавт. (1989), Милевской С.Г., Потаповой Г.В. (1998) также свидетельствуют об увеличении содержания ЦИК в сыворотке крови больных экземой, что, по их наблюдениям, прямо коррелировало с тяжестью течения заболевания и повышением фагоцитарной активности клеточного иммунитета.

В настоящее время установлено, что Т-лимфоцитам отводится инициирующая роль в патогенезе экземы [Berard F. et al., 2004]. Появление стафилококковых суперантигенов, экзотксинов, энзимов резко усиливает иммунное воспаление в коже, приводя к тяжелым обострениям экземы [Abeck D. et al., 1998] и накоплению пула Т – клеток памяти, имеющим тропизм к дермальным антигенам. Этим клеткам с фенотипом (CD45RO+) принадлежит ведущая роль в аллергическом воспалении, реализуемом по типу гиперчувствительности замедленного типа [Griffiths C.E., 2003; Мазурина Н.А. и соавт., 1996; Abeck D., et al., 1998; Akdis C.A., et al., 1999]. Возможно, подобным же образом реализуется сенсибилизация к персистирующим на коже патогенным грибам. Поступая в кожу, CD45RO+ активизируются, продуцируют цитокины, хемокины и другие медиаторы воспаления, которые воздействуют на иммунокомпетентные клетки, вовлекая их в каскад воспалительных реакций [Prinz J.C., 2003].

Активация макрофагов (клеток Лангерганса), являющихся основными клетками, регулирующими иммунный ответ в коже, приводит к секреции разнообразных цитокинов - в частности, интерлейкина 1α (ИЛ-1α), интерлейкина 1β (ИЛ-1β), интерлейкина – 8 (ИЛ-8), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли–α (ФНО-α), которые, действуя аутокринным и/или паракринным путем, приводят к нарушениям самоограничения воспалительных процессов в эпидермисе. Кроме того, экспрессия адгезивных молекул (например, Е-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+ Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих интегрин CLA (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen - кожный лимфоцито-связанный антиген). Данные лимфоциты также активизируются, что влечет за собой продукцию еще большего числа цитокинов [Baker B.S., 2000].

Считается, что роль процессинга и презентации антигенного материала Т-лимфоцитам отводится клеткам Лангерганса. Данные клетки являются центром эпителиальной пролиферативной единицы, определяющим организацию эпидермального пласта [Allen T.D. et al., 1974]. По данным Мордовцева В.Н., Цветковой Г.Н. (1993), число эпидермальных клеток Лангерганса при экземе снижается. Согласно сведениям Jarrett A. (1973), Jones J.L. et. al. (1994) у больных экземой количество данных клеток, наоборот, резко увеличивается, что нарушает нормальные межклеточные взаимодействия в эпидермисе и запускает процессы гиперпролиферации.

Привлечение лимфоцитов в эпидермис - сложный процесс, включающий транссудацию, 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 оркестрируют межклеточные взаимодействия с субстратом [Schon M.P. et. al., 2003]. В исследовании Schlaak J.F. et al., (1994) показано, что первично в патологический процесс при экземе вовлекаются Т-хелперы 1 типа, основной функцией которых является участие в реакциях гиперчувствительности замедленного типа и продукции интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИФН-γ, а также супрессия В-лимфоцитарной активности [Gemmell E. et al., 1994; Kastelan M. et al., 2004]. При экземе основной хемотаксический сигнал Т-хелперы (CD4+) получают от интерлейкина-12 (ИЛ-12), и, если Т-хелперы 1 типа запускают иммунные реакции в эпидермисе, то Т-супрессоры (CD8+) являются основным исполнителем этих реакций [Nikaein A. et. al., 1991; Lin W.J. et al., 2001; Ghoreschi K. et al., 2003; Gudjonsson J.E. et. al., 2004].

Дальнейшая активация общего и местного иммунитета при экземе

сопровождается синтезом и секрецией Т-клетками и ряда цитокинов, предположительно интерлейкином – 1 (ИЛ-1), интерлейкином – 4 (ИЛ-4), интерлейкином – 10 (ИЛ-10), ИЛ-1α, ИЛ-1β ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-γ и ФНО-α, обладающих разнонаправленным действием [Vollmer S. et. al., 1994; Szegedi A. et. al., 2003].

Как известно, основными эффектами ИЛ-1 являются хемотаксис нейтрофилов, стимуляция эндотелиальных клеток и ангиогенеза, синтеза простагландина E_2 ($ПГE_2$), простагландина I_2 ($ПГI_2$), тромбоксана B_2 ($ТОВ_2$), и белков острой фазы воспаления [Дейл М.М. и соавт., 1998]. По данным Gooper K.D. (1990), Scherman L. et al., (1990), Takematsu H. et al., (1990) в пораженной коже количество биологически активного ИЛ-1 снижается. Цитокину ИЛ-1 принадлежит главная роль в фазе индукции контактной гиперчувствительности. Две формы (субтипы) цитокина ИЛ-1α и ИЛ-1β, хотя и различаются аминокислотной последовательностью и изоэлектрической точкой, находятся в одном спектре биологической активности и связываются общими рецепторами на поверхности [Miossec P., et al., 1986; Wagstaff J., 1989]. Показано, что назначение ИЛ-1β субтипа антител блокирует фазу сенсибилизации при контактной гиперчувствительности после эпикутанной аппликации гаптена – низкомолекулярного химического аллергена [Romani N. et al., 1993] . Идентифицирован, маркирован и даже картирован ген ИЛ-1 (ИЛ-ген), регулирующий синтез антогониста для рецептора ИЛ-1 [Moore K., O' Leary A., 1993, Strelein I. et al., 1994].

ИЛ-2 представляет собой ростовой фактор, способный облегчать пролиферацию и дифференцировку CD4-, CD8-, CD19-клеток, имеющих к нему рецепторы (Тас-молекулы). Эффектами данного цитокина являются стимуляция популяции естественных клеток-киллеров с усилением их цитолитической активности, а также повышение продукции ИФН-γ иммунокомпетентными клетками [Cantrell D.H. et al., 1984; Robb R.J., 1984].

ИЛ-4 – фактор, стимулирующий экспрессию DR-рецепторов на

лимфоцитах, потенцирует стимуляцию синтеза IgE, а также секрецию его В-лимфоцитами. ИЛ-4 действует на рост эритроидного ряда клеток [Федоров С.М. и соавт.,1997]. Являясь антагонистом цитокинов воспаления, ИЛ-4 ингибирует продукции ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6 [Пальцев М.А. и соавт., 1995].

ИЛ-5 участвует в поддержании пролиферации и секреции IgA, а также ускоряет созревание эозинофилов [Dugas B. et al., 1993; Paul W.,1991; Wagstaff J.,1989].

ИЛ-6 продуцируется почти всеми клетками, включая клетки Лангерганса, кератиноциты, меланоциты и др., осуществляя взаимодействие клеток посредством DR-белков на мембране этих клеток, вызывает плейотропную функцию с развитием крапивницы, отека Квинке, васкулитов, осуществляя пролиферацию Т-, В- и тучных клеток. ИЛ-6 регулирует индукцию у Т-лимфоцитов ИЛ-2, синтез IgG, ростовой фактор для плазмоцитарных и миеломных клеток, обладает множественной колониестимулирующей активностью. Присутствие ИЛ-2 индуцирует Т-супрессоры. Отмечены высокие сывороточные титры ИЛ-6 при воспалительных процессах и аутоиммунных заболеваниях [Dugas B. et al., 1993; Enk A. et al.,1993]. ИЛ-6 оказывает регулирующее действие в процессе пролиферации Т-, В-лимфоцитов, тучных клеток, дифференциации опухолевых клеток. Установлено, что ИЛ-6 дает начало пролиферации Т-лимфоцитов путем ингибиции у последних ИЛ-2, в то же время может стимулировать активность клеток-киллеров (особый клон лимфоцитов) [Yang S.C. et al., 1989]. Кроме того, ИЛ-6 представляет собой митоген для Т-лимфоцитов и кератиноцитов. Данный цитокин играет существенную роль в иммунологической активации и гиперплазии кератиноцитов в пораженной коже, а также увеличении толщины stratum corneum [Elder J.T. et al., 1993].

В измененной коже значительно повышается уровень ИЛ-8, который является сильным хемоаттрактантом для полиморфноядерных нейтрофилов [Barker C.L. et al., 2004]. Его увеличение может быть следствием воздействия ФНО-α и (или) ИЛ-1 на кератиноциты, которые синтезируют ИЛ-8

[Takematsu H. et al., 1993].

ИЛ-10 - иммунорегуляторный цитокин, продуцируемый многими группами клеток. Его основная биологическая роль заключается в ограничении и завершении воспалительных реакций и регулировании дифференцирования и пролиферации клеток иммунной системы [Asadullah K. et al., 2003]. Биологическая активность ИЛ-10 связана с подавлением синтеза цитокинов у Т-хелперов 1-го порядка – γ- IFN и IL-2, в моноцитах – IFN, IL-1, TNF-α, что и нарушает регуляцию иммунного ответа. Кроме того, он подавляет функцию А-клеток и экспрессию DR-рецепторов на моноцитах. Продукция ИЛ-10 увеличивается при аппликации контакных аллергенов, применение облигатных раздражителей не дает такого эффекта [Gerard C. et al., 1993; Renaud C.,1993]. Фактор – супрессор играет роль в развитии замедленной гиперчувствительности, подавляет эффекторную фазу контактных аллергических реакций. ИЛ-10 костимулирует тимоциты и тучные клетки, ингибирует антигенпрезентативные функции макрофагов и В-лимфоцитов [Cerami A.,1994].

ИЛ-18 продуцируется макрофагами, моноцитами и кератиноцитами эпидермиса. Считается, что он является мощным индуктором провоспалительных медиаторов, таких как ФНО-α, ИФН-γ [Gutzmer R. et al., 2003].

ФНО-α продуцируется Т-хелперами 1 типа, мононуклеарными фагоцитами, кератиноцитами. К его провоспалительным эффектам следует отнести усиление продукции фибробластами $ПГЕ_2$, нейтрофильную инфильтрацию дермы, агрегацию нейтрофилов, синтез тромбоксанов. Помимо этого, он вызывает экспрессию протоонкогенов c-myc, c-fos, и c-jun [Пальцев М.А. и соавт., 1995]. По своему действию ФНО-α схож с ИЛ-1, тормозит рост некорых опухолевых и здоровых клеток, стимулирует рост эпителиальных клеток [Kock F., et al., 1989].

Другим приоритетным медиатором воспаления является ИФН-γ [McKenzie R.C. et al., 2003]. В работах Takematsu H., Tagami H. (1990), Koga

T. et al., (2002) показано непосредственное участие ИФН-γ в инфильтрации лимфоцитами очагов воспаления. Кроме того, ИФН-γ способен регулировать экспрессию рецептора CD40 на кератиноцитах. Взаимодействие CD40 с его естественным лигандом gp39 на Т-лимфоцитах вызывает у последних экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, Bcl-xL), секрецию ИЛ-8, что приводит к запрещению апоптоза кератиноцитов и пролиферации последних, а также инфильтрации эпидермиса нейтрофилами [Baker B.S., 2000].

В доступных литературных источниках нам не удалось найти данных об изменении показателей цитокинового иммунитета при микробной экземе. Вместе с тем приведенные выше данные об участии и роли иммунорегуляторных цитокинов во взаимодействии с иммунокомпетентными клетками других органов, в том числе и кожи, являющейся высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы, позволяют осветить некоторые стороны патогенеза микробной экземы с иных, нетрадиционных позиций и разработать нестандартные подходы к лечению воспалительного, иммунопатологического процесса.

При микробной экземе в реализации патологического процесса важную роль играют бактериальная и грибковая инфекции [Олехнович Н.М., 2003].

Первым защитным барьером для микроорганизмов являются кожа и слизистые оболочки [Чернух А.М., 1982; Кормейн Р.Х. и соавт., 1983].

Способность кожи противостоять микробной инвазии в общей сложности зависит от ее барьерно-механических характеристик, состояния клеток эпидермиса и дермы, иммунной системы и организма в целом. Имеется определенная связь между бактерицидными свойствами кожи и сыворотки крови. Угнетение факторов естественной резистентности (комплемент, пропердин, лизоцим и др.) при некоторых дерматозах коррелирует с уменьшением способности кожи к самостерилизации. В соответствии с этим число бактерий, населяющих кожу, резко увеличивается [Рассказов Н.И.,1980; Ogawa H. et al., 1972]. Эти данные указывают, что

бактерицидные вещества диффундируют через все слои кожи, возможно, с секретом потовых и сальных желез и концентрируются на ее поверхности.

Нормальная микрофлора кожи представляет интерес в двух отношениях. При ослаблении организма она может вызвать развитие пиодермитов и других заболеваний. В стандартных условиях микрофлора кожи не только не причиняет никакого вреда, но даже помогает организму бороться с патогенными микробами. В основе этого феномена лежат антагонистические отношения между различными видами бактерий [Selwyn S., 1975]. Так, кишечная палочка является антагонистом брюшнотифозной и дизентерийной палочек, стрептококка и стафилококка [Перетц Л.Г., 1955], а белый кожный стафилококк – антагонист золотистого стафилококка. Стафилококки вырабатывают вещество, оказывающее бактерицидное действие на палочки β-гемолитического стрептококка [Clawson C.C. et al., 1970].

Состояние микрофлоры кожи отражает иммунологическую реактивность организма. Количественный и видовой показатели микробиоценоза кожи можно рассматривать в качестве прогностической оценки эффективности лечения и дальнейшего развития заболевания [Солнцева В.К., 2000].

У здоровых людей основу микробиоценоза кожи составляют стафилококки, стрептококки, сарцины, дифтероиды, почвенные и грамположительные палочки, плесневые грибы и др. [Скрипкин Ю.К.,1995]. По данным Архангельской Е.И. (1973) золотистых стафилококков оказалось 18%, а белых – 86,5%, из этого числа патогенные коагулазопозитивные штаммы составили 11,7%. Реже регистрируются стрептококки и коринебактерии (5,4 – 12,2%) при низкой плотности микрофлоры, доля условно-патогенных представителей невелика [Дегтяр Ю.С. и соавт., 1998; Нобл У.К., 1986; Шендеров Б.А.,1998].

Патогенные стафилококки, а также микробные ассоциации играют ведущую роль в патогенезе микробной экземы [Торсуев Н.А., 1980; Цыганок

С.С., 1995; Юцковский А.Д.,1990; Neuber K. et al.,1995; Strange P. et al., 1996; Trilla A. et al.,1995].

Повышенные титры стрепто- и стафилокиназы, стрептолизина-о и стафилолизина, положительные кожно-аллергические реакции со специфическим антигеном , выявление сывороточных антител к тканевым антигенам подтверждает наличие аллергического состояния и сенсибилизацию к стрептококку и стафилококку у больных микробной экземой [Прохоренков В.И. и соавт.,1982; Скрипкин Ю.К., Короткий Н.Г..1986; Скрипкин Ю.К., Бирюков А.В. и др., 1985; Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н., 1987].

У пациентов с данным дерматозом имеется выраженный дисбиоз кожи в очагах поражения, проявляющийся снижением доли облигатных эпидермальных стафилококков до 40 - 50% и значительным возрастанием количества условно – патогенной и патогенной флоры, нередко встречаются ассоциации микроорганизмов и микоценозы [Оркин В.Ф.,1992; Дегтяр Ю.С., и соавт.,1998; Солнцева В.К.,2000].

Дегтяр Ю.С., Лисишникова Л.П., Пономарева Ж.В. и Лейхтер А.В. (2005) провели исследование микрофлоры кожи у больных микробной экземой в острую и хроническую стадии заболевания. При острой микробной экземе высев S. aureus в зоне поражения регистрировался в 2 раза чаще, чем на здоровой коже Подобная закономерность выявлена и в отношении грамотрицательных бактерий, которые были представлены 4 разновидностями (Serratia, Hafnia, E. Coli, Proteus), тогда как на здоровом участке выделяли только E. Coli и Proteus. Стрептококки на пораженном участке были представлены более разнообразно (Str. Faecalis, Str. Pyogenes), а на здоровом – лишь видом Str. Faecalis. Резидентная нормальная микрофлора (S. epidermidis, S. saprophiticus, S.hominis, Micrococcus) на обоих участках кожи оставались неизмененной, чего нельзя сказать о бактериях рода Corynebacterium, частота выделения которых на пораженном участке намного ниже, чем на здоровом.

При обострении хронической микробной экземы возрастала частота высева грибов преимущественно в ассоциации со S. Aureus, Str. Faecalis, Str. Pyogenes при практически неизменной резидентной флоре кожи, представленной S.epidermidis и Corynebacterium.

Существуют весьма противоречивые мнения о поражении дрожжеподобными грибами рода Candida больных хроническими дерматозами. Одни авторы говорят об относительной редкости дрожжеподобных грибов у этих пациентов [Чернышев В.Н. и соавт., 1991] при значительной обсемененности бактериальной и палочковой микрофлорой, другие отмечают более высокую их выявляемость [Суворова К.Н. и соавт.. 1991; Кунгуров Н.В. и соавт.,1991; Inberg A. et al.,1986].

Так, Королев Ю.Ф. и соавт. (1976), Оркин В.Ф. (1992) находили грибы рода Candida в экзематозных очагах более чем в 50% случаев. Инвазивность и агрессивность условно – патогенная флора приобретает только при наличии предрасполагающих факторов, в результате воздействия которых происходит биохимическая активация грибов. Проникая в ткани, они вызывают местную воспалительную реакцию [Антоньев А.А. и соавт., 1985].

Высокой обсемененности кожи микроорганизмами, вероятно, способствуют особенности рогового слоя при хронических дерматозах: увеличение выделения воды через эпидермис, существенное нарушение секреции сальных желез, нарушение кератинизации. [Чернышев В.Н. и соавт., 1991].

Микробные аллергены обладают достаточно выраженной антигенной активностью, что ведет к сенсибилизации организма и способствует перестройке иммунного ответа [Данилова А.А. и др., 1991; Антоньев А.А. и соавт., 1995; Карасев З.О., 1992; Alinovi A. et al.,1986; Lohfinh H.Z.,1984; Madalene C.J. et al.,1987]. Микробная сенсибилизация является пусковым, поддерживающим и оттягащающим фактором у больных экземой [Цыганок С.С., 1995; Бойко Н.А. и соавт.,1997; Trilla A. et al.,1995; Neuber K. et

al.,1995; Strange P. et al., 1996; Kanani A.S. et al.,1999; Meydani S.N. et al., 1998; Williams J.V. et al., 1999].

Условия для развития сенсибилизации к микроорганизмам создают хронические очаги воспаления в миндалинах, корнях кариозных зубов, в придаточных пазухах носа, в желчном пузыре, в придатках матки [Беклемешев Н.Д. и соавт.,1979; Бойко Н.А., 1997; Новиков Г.М., 1987].

Как показали исследования последних лет, при варикозной экземе вследствие нарушения кровообращения, гипоксии, деструкции тканей и длительного воздействия на кожу бактерий и грибов создаются благоприятные условия для развития аутоаллергического состояния, что приводит к более тяжелому течению экзематозного процесса [Баткаев.Э.А. и соавт., 2001; Кошкин В.М., 1998; Егоров Н.А., 1972].

Подтверждением важной роли микробного фактора при аллергозах является успешное лечение аллергических заболеваний, в том числе дерматозов, в условиях гнотобиологической изоляции, способствующей элиминации из вдыхаемого воздуха ксенобиотиков в виде пыли и бактерий, а также селективному удалению со слизистой дыхательных путей и толстого кишечника потенциально патогенных грибов и бактерий [Коляденко В.Ф. и соавт., 1992; Коляденко В.Ф., 1993; Моррисон А.В., 1999].

В последние годы показано, что под влиянием антибактериальных препаратов, экологических и физических факторов изменились некоторые биологические свойства пиогенных микроорганизмов. Стало больше встречаться устойчивых форм, отмечена возможность перехода условно – патогенной флоры в патогенную, чем обьясняется упорное течение дерматозов [Акатов А.К. и соавт., 1985; Антоньев А.А. и соавт., 1995; Бутов Ю.С. и соавт., 2000].

Важное значение очагов хронической инфекции в возникновении и поддержании микробной аллергии диктует необходимость тщательного изучения данного феномена и предопределяет разработку более

совершенных методов их санации с целью предотвращения рецидивов [Бойко Н.А.,1999; Новиков Г.М.,1987; Торопова Н. и соавт., 1993].

1.2. Синдром эндогенной интоксикации как универсальный патологический процесс: механизмы развития, методы клинической и лабораторной оценки

На ранних этапах изучения проблемы эндогенной интоксикации различные исследователи пытались установить связь между клиническими проявлениями интоксикации и конкретными токсическими веществами, однако поиски «универсального» маркера интоксикации не увенчались успехом.

В дальнейшем эндогенную интоксикацию стали сопоставлять с низко- и среднемолекулярными белками, именно их считали маркерами эндотоксикоза. Возникшее понятие «молекул средней массы» ассоциировалось с олигопептидами небольшой молекулярной массы, это привело к появлению методов их фракционирования. Исследования, доказывающие токсические свойства вышеназванных веществ, позволили выявить ряд «маркеров», на которые ориентировались в оценке эндогенной интоксикации. Были разработаны общие представления о природе синдрома при многих нозологических формах заболеваний. В зависимости от типа патологического процесса, их именовали уремическими, ишемическими, ожоговыми, перитонеальными и другими токсинами. Несколько позже было обращено внимание на неоднородность по составу и токсическим свойствам веществ низкой и средней молекулярной массы [Малахова М.Я., 1994, 1995; Картищенко А.И., 2002].

В настоящее время предприняты многочисленные попытки сформулировать само понятие «субстрат эндогенной интоксикации» [Малахова М.Я., 1994].

Так, В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушев (1990) под эндогенной интоксикацией подразумевали поступление из очага воспаления (деструкции) и накопление в организме веществ, природа и характеристика которых разнородны. Е.В. Карякина (1998) определила эндотоксикоз как отравление организма промежуточными и конечными продуктами обмена веществ вследствие накопления их выше физиологической нормы в связи с активацией катаболических процессов.

Синдром эндогенной интоксикации относится к числу наиболее распространенных в клинической практике и является универсальным метаболическим ответом организма на любой агрессивный фактор [Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990; Малахова М.Я., 1994; Ковалев Г.И. и соавт., 1995; Макарова Н.П., Коничева И.Н., 1995; Harris B.H., Gelfand J.A., 1995]. Данный синдром оказывает существенное влияние на течение патологических процессов, способствует развитию многочисленных осложнений и неблагоприятных исходов заболеваний [Уманский М.А. и соавт., 1979; Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990; Тарелкина М.Н., 1991; Ковалев Г.И. и соавт., 1995; Дикова О.В. и соавт., 2001; Harris B.H., Gelfand S.A., 1995].

В различных отраслях медицинской науки и практики (например, в анестезиологии и реаниматологии, онкологии и хирургии и др.) вопросы, связанные с развитием синдрома эндогенной интоксикации освещались достаточно подробно [Манахов А.А. и соавт., 1989; Ларионова В.Б., 1990; Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990; Гостищев В.К. и соавт., 1992; Еремин П.А., Михин В.П., 2002; Кузнецов Д.Е., Кулигин А.В., 2003; Целебровская О.Н., 2003; Bone R.S., 1995].

Изучению данного симптомокомплекса при различных патологических состояниях посвящено большое количество работ [Ляшенко И.Н., Бондарь С.А., 1991; Бондарь С.А., 1992; Иванова И.Л. и соавт., 1992; Ковалев Г.И. и соавт., 1995; Соболев А.В., 1998; Химкина Л.Н. и соавт., 2000].

В дерматологической практике наличие синдрома эндогенной интоксикации констатировали при экземе [Оркин В.Ф., Олехнович Н.М.,

2002], поверхностных аллергических васкулитах кожи [Новикова Л.А. и соавт., 2001], болезни Рейтера [Бакулев А.Л., 2003], угревой болезни [Арифов С.С. и соавт., 2001].

В качестве факторов, принимающих участие в развитии и поддержании эндотоксикоза, может служить неоднородная по своему составу группа веществ, компонентами которой являются:

- продукты жизнедеятельности патогенной, условно-патогенной либо нормальной микрофлоры в высоких концентрациях - бактериальные токсины, вирусы, простейшие [Rietschel E.T. et al., 1994];
- метаболиты различных полостей организма, проникшие во внутреннюю среду (фенол, скатол, индол, кадаверин, путресцин);
- компоненты нормального обмена веществ в аномальных концентрациях (лактат, пируват, мочевина, креатинин, билирубин);
- продукты извращенного метаболизма (альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты);
- продукты анаболизма, вызывающие развитие и поддержание иммунного ответа организма (компоненты протеолиза, гидролиза гликопротеидов, липопротеидов и фосфолипидов);
- дисбаланс со стороны эффекторных регуляторных систем организма с гиперпродукцией ферментов свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой систем, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, циркулирующих в крови, медиаторов воспаления, биогенных аминов, нейромедиаторов и продуктов перекисного окисления липидов [Fink M.P. et al., 1988; Jarlov N. et al., 1992].
- органо- и тканеспецифичные вещества с нарушенным распределением и последующей диссеминацией - амилаза, трансаминазы, трипсин, миоглобин, лизосомальные ферменты [Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990].

В последние годы в иностранной литературе широкое распространение получила оригинальная концепция сущности синдрома

эндогенной интоксикации: возникновение системного (генерализованного) воспаления systemic inflammatory response syndrome - SIRS [Bone R.S., 1995, Bone R.S., 1996], к которому могут привести тканевая деструкция, выраженная гипоксия тканей, хроническое отравление и другие.

Несмотря на то, что формирование симптомокомплекса эндотоксикоза при конкретных нозологиях носит селективный характер с учетом патогенетических особенностей того или иного процесса, механизмы эндогенной интоксикации в целом однотипны. В настоящее время принято выделять следующие компоненты эндотоксикоза: биохимический, иммунологический и микробиологический [Гостищев В.К. и соавт., 1992; Макарова Н.П., Коничева И.Н., 1995].

Определяющим патогенетическим механизмом эндогенной интоксикации различного генеза является генерализованное нарушение микроциркуляции, провоцируемое каскадным высвобождением биологически активных продуктов из активированных клеточных элементов (в частности, макрофагов), преобладание катаболических процессов, нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями. Данные изменения приводят к накоплению недоокисленных продуктов обмена, в том числе маркера анаэробного метаболизма - лактата [Макарова Н.П., Коничева И.Н., 1995; Schade U., Rietschel E.T., 1982; Sekigawa T., 1984].

Нарушение процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, отдельных звеньев ферментного гомеостаза исследователи рассматривают в качестве инициирующих в формировании биохимических сдвигов при синдроме эндогенной интоксикации [Карякина Е.В., 1998].

R.S. Bone (1995; 1996) указывает на важную роль патологических изменений со стороны системы гемостаза в развитии симптомокомплекса эндотоксикоза.

Синдром эндогенной интоксикации неразрывно связан с выраженными нарушениями иммунного статуса [Долгушин И.И. и соавт., 1989].

Эндотоксины могут оказывать прямое воздействие на иммунокомпетентные клетки, либо влиять на их функции, или индуцировать активацию клеток-супрессоров [Бондарь С.А., 1992; Соболев А.В., 1998]. Перегруженность патологическими иммунными комплексами, блокировка физиологических систем защиты и иммунодепрессия способствуют усугублению эндотоксикоза [Ляшенко И.Н., Бондарь С.А., 1991; Бондарь С.А., 1992; Дикова О.В. и соавт., 2001].

Данному патологическому процессу в организме присуща определенная стадийность: вначале токсины и метаболиты поступают в кровь, лимфу, интерстициальную жидкость извне или распространяются из патологического очага (воспаление, травмированные ткани, опухоли и т.д.). Если защитные системы организма способны обезвредить эти вещества, клинической симптоматики не возникает и развивается, так называемый, скрытый или транзиторный эндотоксикоз (нулевая стадия I).

Одну из ключевых ролей в накоплении продуктов первичного аффекта (II стадия) играют активированные нейтрофилы и медиаторы различных типов, прежде всего цитокины, обладающие тканедеструктивным действием, а также компоненты комплемента, молекулы адгезии (селектины) [Dinarello C.A. et al., 1993; Schmid E. et al., 1993; Fujishima S., Aikava N., 1995; Zawacki J.K. et al., 1997; Gamelli R.L. et al., 1998].

Включение, напряжение и последующая декомпенсация регуляторных и защитных систем (свертывающей и противосвертывающей, калликреин-кининовой, иммунной) приводит к накоплению эндогенных токсинов в высоких концентрациях и появлению аутоантител, комплексов фибриногена и гепарина с тромбогенными белками, свободных радикалов, гидроперекисей. Развивается стадия декомпенсации регуляторных систем и аутоагрессии (III). Тканевая деструкция, выраженная гипоксия тканей и хроническое отравление лежат в основе возникновения системного внутрисосудистого воспаления [Bone R.S., 1995; 1996]. Эндотоксемию усиливают повышение проницаемости сосудов и кишечной стенки

вследствие воздействия гистамина, брадикинина и прочих вазоактивных веществ [Цыганок С.С., 1995; Кошкин В.М. и соавт., 1998].

Одновременно токсические продукты проникают в неповрежденные клетки, вызывая нарушения их внутриклеточного обмена, деструкцию биологических мембран и цитолиз, приводящие к появлению аутоантигенов, нарушению распределения и диссеминации тканеспецифичных веществ, появлению патологических метаболитов, что характерно для стадии нарушенного метаболизма (IV).

Галопирующие изменения обменного и регуляторного гомеостаза приводят к формированию финальной (V) стадии дезинтеграции [Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х., 1990].

Следует подчеркнуть, что стадийность эндотоксикоза в организме основана на многочисленных "порочных кругах" и являются аутокаталитической по своей сути. Наиболее неблагоприятный исход наблюдается у больных с дефектными «линиями защиты», которые в силу своей функциональной неполноценности не способны прервать реализацию данного патологического процесса.

Клинические проявления синдрома эндогенной интоксикации многообразны. При критических состояниях, традиционно ассоциируемых с эндотоксикозом, доминируют тахикардия, тахипноэ и гипертермия.

Степень выраженности симптомов определяется тяжестью патологического процесса. При менее тяжелых заболеваниях чаще встречаются быстрая утомляемость, слабость, разбитость, головная боль, снижение работоспособности, нарушение аппетита и сна. Подобные проявления эндотоксикоза серьезно ухудшают качество жизни таких пациентов [Иванова И.Л. соавт.,1992; Карякина Е.В., 1998].

Таким образом, определенный субъективизм в оценке ряда симптомов эндотоксикоза, возможность существования субклинических и латентных форм патологического процесса, диктует необходимость применения

лабораторных тестов для объективной и достоверной диагностики синдрома эндогенной интоксикации.

Все имеющиеся лабораторные методы диагностики эндотоксикоза можно разделить на 3 группы: специфические, условно-специфические и неспецифические [Картищенко А.И., 2002].

К специфическим методам можно отнести различные тесты, проводимые на лабораторных животных, с целью выявления токсичности биологических сред.

К условно-специфическим и неспецифическим методам относят определение разнообразных гематологических, биохимических и иммунологических показателей.

В настоящее время одним из интегральных показателей токсичности считается содержание в крови молекул средней массы, которые рассматриваются в качестве ключевого общепринятого биохимического маркера эндотоксикоза при самых различных патологических состояниях и заболеваниях [Астапенко В.Г. и соавт., 1985]. Считается, что молекулы средней массы отражают совокупность патохимических сдвигов в организме [Рябов Г.А., 1988].

Согласно данным М.Я. Малаховой (1994,1995), молекулы средней массы можно разделить на вещества низкой и средней молекулярной массы (в большинстве своем, конечные продукты разных видов обмена небелковой природы) и олигопептиды. Олигопептиды подразделяют на регуляторные пептиды (нейротензины, нейрокинины, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатины, соматомедины, эндорфины, энкефалины и др., образующиеся в клетках APUD- системы и участвующие в формировании адаптационных реакций организма) и нерегуляторные пептиды – продукты деградации плазменных и тканевых белков, с непредсказуемым, зачастую токсическим воздействием на организм [Картищенко А.И., 2002]. Именно нерегуляторные олигопептиды (средние молекулы) составляют ключевое звено катаболического пула плазмы крови и обладают разнообразными

токсическими свойствами [Беляков Н.А. и соавт., 1987; Целебровская О.Н., 2003]. Кроме того, в публикациях приводятся данные о том, что молекулы средней массы способны оказывать универсальное мембранодеструктивное действие [Галактионов С.Г. и соавт., 1986].

Кроме универсального биохимического маркера, о выраженности эндогенной интоксикации в организме можно судить с помощью ряда других гематологических, биохимических и иммунологических показателей:

В частности, в исследованиях О.Н. Целебровской (2003) отмечено, что о степени выраженности эндотоксикоза можно судить с помощью подсчета количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов в анализе крови и оценке сдвигов лейкоцитарной формулы (лейкоцитарный индекс интоксикации), функциональной активности лейкоцитов (НСТ-тест).

С.С. Арифов и соавт. (2001) оценивали выраженность синдрома эндогенной интоксикации с помощью оценки сорбционной способности эритроцитов.

В качестве биохимических маркеров эндогенной интоксикации большинство исследователей рассматривают продукты перекисного окисления липидов [Галактионов С.Г. и соавт., 1983; Манахов А.А. и соавт., 1989; Карякина Е.В., 1998; Белова С.В., 1999].

Кроме того, о состоянии и выраженности синдрома эндогенной интоксикации можно судить с помощью ряда иммунологических показателей - циркулирующих в периферической крови иммунных комплексов и иммуноглобулинов [Trunina T.I., 1997]. Причем, ЦИК, IgA, IgM рассматриваются в качестве иммунологических маркеров синдрома эндогенной интоксикации, в то время как по содержанию IgG в крови судят о тканевой антитоксической защите в организме.

Резюме

Эндогенная интоксикация представляет собой распространенный комплекс неспецифических клинических и лабораторных признаков,

возникающий при различных заболеваниях и сопровождается обязательным увеличением содержания молекул средней массы, как интегрального показателя, а также ряда других характерных гематологических, биохимических и иммунологических сдвигов, происходящих в организме, рассматриваемых в качестве маркеров эндотоксикоза.

В литературе имеются немногочисленные работы, посвященные формированию синдрома эндогенной интоксикации при микробной экземе, однако, интимные механизмы его возникновения и развития до сих пор не определены [Олехнович Н.М., Оркин В.Ф., 2003]. Нуждается в уточнении взаимосвязь эндогенного токсикоза при микробной экземе с клеточными и гуморальными иммунопатологическими процессами в организме больных.

1.3. Современные представления о механизме действия и спектре применения препарата циклоферон

Система интерферона - важнейший фактор неспецифического иммунитета. Ее действие направлено на распознавание и удаление чужеродной генетической информации, что обусловило использование препаратов интерферона в качестве противовирусных средств. С иммунобиологической точки зрения интерфероны рассматриваются как иммуномодуляторы, влияющие на процессы дифференцировки, рекрутирования, а также на функциональную активность клеток иммунной системы [Борухов С.И. и соавт., 1988; Соловьев В.Д. и соавт., 1978; Хесин Я.Е., 1988; Хесин Я.Е. и соавт., 1984; Ершов Ф.И., 1996; Баринский И.Ф. и соавт., 1984; Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б., 1989; Ершов Ф.И., Жданов В.М., 1985].

Отечественный лекарственный препарат циклоферон (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Перебург) - синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона, относящийся к гетероароматическим соединениям

класса акридонов. Представляет собой растворимый синтетический аналог природного алкалоида из культуры Citrus grandis.

Циклоферон индуцирует эндогенные интерфероны α- β- типов. Являясь цитокинами, регулируют дифференцировку, рост и размножение клеток, что позволяет отнести интерферон к важнейшим гомеостатическим средствам и факторам неспецифической резистентности (устойчивости) организма. Противовирусное действие интерферонов осуществляется через систему клеточного синтеза нуклеиновых кислот с помощью ферментов и ингибиторов, приводящих к деградации чужеродной генетической информации. Активность индуцированных циклофероном интерферонов сохраняется после достижения максимума в течение 48-72 часов. Циклоферон "запускает" механизм естественной защиты организма от инфекции, не метаболизируя и не кумулируясь в организме [Tazulakhova E.B., Parshina O.V. et al., 2001; Zarubaev V.V., Slita A.V. et al., 2003; Sokolova TM; Uryvaev L.V. et al., 2005]

Препарат не вызывает аллергических и других токсических эффектов [Сологуб Т.В. и соавт., 2006].

Основными клетками - продуцентами интерферона после введения циклоферона являются макрофаги и лимфоциты. Причем, действие циклоферона неоднозначно в зависимости от типа инфекции (в одном случае он стимулирует выработку α- интерферона; в другом ß-интерферона). Данный препарат не изменяет нормальные значения титров интерферонов [Тазулахова Э.Б. и соавт., 1991; Тазулахова Э.Б. и соавт., 1991; Тазулахова Э.Б. и соавт., 1985].

Основными биологическими точками приложения циклоферона являются интерфероиндуцирующее (при снижении уровня интерферонов, стимуляция их синтеза на уровне транскрипции гена), иммунокорригирующее (повышение уровня иммуноглобулина А, нормализация уровня других иммуноглобулинов, выработка полноценных

антител); противовоспалительное (стимуляция противовоспалительного потенциала периферической крови, поддержание бактерицидного потенциала клеток крови), противовирусное действие (протективное действие на клетки организма, препятствие размножению вируса на всех этапах его сборки, повышение количества дефектных вирусных частиц) [Баринский И.Ф. и соавт., 1984; Ковальчук Л.В. и соавт., 1985; Медуницын Н.В. и соавт., 1987].

Индуцированный под воздействием циклоферона эндогенный интерферон сохраняется в лимфоидных структурах организма в течение 72-х часов [Романцев М.Г. и соавт., 1998; Климова С.В. и соавт., 1997; Лапач С.Н. и соавт., 2000; Тельнюк Я.М. и соавт., 2002].

В отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных интерферонов циклоферон имеет ряд преимуществ. Так, циклоферон не обладает антигенностью. Синтез интерферонов при введении препарата сбалансирован и контролируется организмом, что предотвращает побочные эффекты, наблюдаемые при передозировках интерферонов. Однократное введение циклоферона в организм приводит к длительной продукции интерферонов в терапевтических дозах, тогда как для достижения подобных концентраций при использовании экзогенных интерферонов требуется многократное введение значительных доз интерферонов. Наконец, циклоферон обладает уникальной способностью "включать" синтез интерферонов в определенных популяциях клеток и органах, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов интерферонами [Панченко Л.Ф. и соавт., 1988; Кутько И.И. и соавт., 1988; Кутько И.И. и соавт., 2005].

Высокая эффективность, широкий спектр иммунотерапевтического действия и низкая токсичность циклоферона позволили широко использовать данное лекарственное средство в различных отраслях медицинской науки и практики.

Так, наиболее часто циклоферон применяется в лечении инфекционных болезней различного генеза: гепатитов всех форм (А, В, С) [Романцов М.Г. и соавт., 2006; Горячева Л. И соавт., 2006; Шульдяков А.А. и соавт., 2004]; гриппе и ОРВИ [Кондратьева Е.М. и соавт.,2006; Маркова Т.П. и соавт., 2004; Коваленко А.Л. и соавт., 2004]; клещевого энцефалита [Аитов К.А. и соавт., 2004; Ратникова Л.И. и соавт.,2004]; герпетической инфекции [Куцин С.Б.,2005; Максимов И.Б. и соавт., 2004; Папуашвили М.Н. и соавт.,2004]; мононуклеоза [Краснова Е.И. и соавт..2005]; описторхоза [Пальцев А.М. и соавт., 2005].

Многие авторы указывают на эффективность препарата в гастроэнтерологической практике: при гастритах, ассоциированных с H. Pylori, язвенной болезни 12-перстной кишки, гастроэзофагеальнорефлюксной болезни, хронических панкреатитах с нарушением внутри- и внешнесекреторных функций [Темникова Н.В., 2005; Шишкина Т.А., 2005; Газимов А.Л., 2005; Топаренко О.Г., 2003; Думова Н.О., 2003].

В ряде работ имеются данные, указывающие на благотворное влияние циклоферона на течение психиатрических и неврологических заболеваний с терапевтической резистентностью, таких как шизофрения [Кутько И.И. и соавт., 2005] и эпилепсия [Евсеев В.А. и соавт., 2004].

Циклоферон успешно используется в лечении инфекций, передаваемых половым путем и болезни Рейтера [Шелигин О.С., 2003; Ефремов М.М., 2003; Позняк А.А.,2003, Бакулев А.Л., 2003].

В дерматологической практике циклоферон применяли при множественном фурункулезе [Высоцкий А.А., 2005] и васкулите кожи [Демьянова О.Б., 2003].

В доступной литературе нам не удалось найти сведений, указывающих на применение циклоферона при микробной экземе.

1.4. Современные методы лечения больных микробной экземой

Данные о мультифакториальной природе микробной экземы обуславливают многообразие медикаментозных средств и методов лечения данного заболевания у больных [Комов А.П., 1979].

В прошлом для лечения экземы применяли разнообразные средства: препараты брома, новокаин, витамины группы В, препараты кальция, салициловый натрий, дипразин, перновин, никотиновую кислоту, витамин А, пенициллинотерапия. Кроме того, использовали лучевую терапию: местную рентгенотерапию, лучи Букки. Однако ни один из перечисленных методов не нашел себе применения из-за недостаточной эффективности или высокой частоты побочных эффектов [Машкиллейсон Л.Н., 1965].

Специфическая терапия микробной экземы заключается в использовании антибактериальных средств с предварительным посевом флоры и определением чувствительности, к которым относятся антибиотики широкого спектра действия (усиленные и антистафилококковые пенициллины, цефалоспорины I-II-III поколений, аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны) [Никулин Н.К. и соавт., 2000].

К специфической иммунотерапии относятся стафилоанатоксин, антистафилококковый гаммаглобулин, стафилококковая вакцина [Кулага В.В., Романенко И.М.,1996].

Методы неспецифической патогенетической терапии микробной экземы разнообразны. Применение антигистаминных препаратов является ключевым направлением лечения больных с данной патологией. Используется парентеральное введение хлоропирамина, прометазина, клемастина, дифенгидрамина (до 20 иньекций внутрь) в сочетании с приемом внутрь блокаторов Н1 – гистаминовых рецепторов II – III поколений, блокаторов Н1 – гистаминовых рецепторов с антисеротониновой активностью или стабилизаторов мембран тучных

клеток: эбастина, астемизола, петиризина, терфенадина, лоратадина, кетотифена, ципрогептадина [Маркова О.Н.,2004].

Препараты кальция, обеспечивающие противовоспалительный, гипосенсибилизирующий, и мембраностабилизирующий эффект применяются в стадию обострения дерматоза. Препараты кальция нормализуют активность аденилатциклазы, уменьшают проницаемость капилляров. Из солей кальция применяют глюконат, хлорид, глицерофосфат, пантотенат, лактат [Федоров С.М., 1999].

Препараты натрия, калия и магния - натрия тиосульфат, калия хлорид, а также аспарагинат калия оказывают стимулирующее действие на кору надпочечников, нормализуют тканевый обмен. Натрия тиосульфат оказывает также выраженное детоксицирующее, противовоспалительное и гипосенсибилизирующее действие, стимулирует функцию коры надпочечников [Маринина Г.Н. и соавт., 2000]. В терапии больных экземой не утратил свою актуальность магния сульфат, наличие атома серы у которого обеспечивает стимуляцию аденилатциклазной системы с активацией цАМФ [Шарапова Г.Я. и соавт., 1989]. К тому же, он обладает десенсибилизирующим, желчегонным, успокаивающим, спазмолитическими свойствами: Введение раствора сернокислой магнезии при микробной экземе способствует значительному выведению жидкости из организма [Кулага В.В. и соавт., 1996].

При распространенных экссудативных высыпаниях, остром и тяжелом процессе с признаками интоксикации, сопровождаемыми интенсивным зудом применяют детоксикационные методы и средства [Кулага В.В. и соавт., 1996]. Так, гемодез - препарат, содержащий 6% водный раствор винилпироллидона и ионы калия, магния, натрия и хлора. Препарат обладает дегидратирующими свойствами, способен связывать и выводить с мочой токсины, нормализовать уровень свободных жирных кислот в крови, оказывать положительное влияние на показатели свертывающей системы крови и фибринолиза [Суздалева В.В. и соавт.,

1988].

Средства, корригирующие нарушения микроциркуляции, оказывают стабилизирующее влияние на сосуды микроциркуляторного русла, ингибируют фосфодиэстеразу, благотворно влияют на систему циклических нуклеотидов, стабилизируют клеточные мембраны, оказывают гипогликемическое и гипохолестеринемическое действие. При микробной экземе с успехом используют пентоксифиллин (трентал), андекалин, компламин, пармидин, кавинтон, доксиум [Машкиллейсон А.Л.,1995].

Витаминные препараты и продукты их биотрансформации – коферменты - широко используют в терапии экземы [Федоров С.М., 2001]. Механизмы их действия весьма разнообразны. При микробной экземе нашли свое применение тиамин (витамин В1), рибофлавин (витамин В2), пиридоксин (витамин В6), цианокобаламин (витамин В12), фолиевая кислота, ретинол (витаминА), токоферола ацетат (витамин Е). Несомненным преимуществом использования витаминов и коферментов является отсутствие тяжелых побочных явлений и осложнений, за исключением индивидуальной непереносимости [Шарапова Г.Я. и соавт., 1989; Машкиллейсон А.Л., 1990; Кулага В.В. и соавт., 1996; Тищенко А.Л.,1998].

Тищенко А.Л. (1998) изучал содержание биотина (витамин В8) в сыворотке крови у больных экземой. Автор констатировал значительное снижение биотина, особенно у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, в связи с чем патогенетически обосновано применение витамина В8 при лечении больных с данным дерматозом (d-biotin фирмы «Roche»).

К биостимуляторам, традиционно применявшимся для лечения больных экземой, относят пирогенал и продигиозан [Фелькер А.Я., 1973; Машкиллейсон А.Л., 1990]. Важным свойством продигиозана, помимо действия на Т-лимфоциты, макрофаги, является стимуляция синтеза и эмиссии кортикостероидных гормонов, интерферонов, активация гипофизарно-адреналовой системы [Довжанский С.И. и соавт., 1992].

Левамизол способен восстанавливать измененные функции Т- и В-лимфоцитов и фагоцитов, стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Вследствие своего тимомиметического эффекта препарат может повышать реактивность иммунных клеток к гормонам тимуса. Левамизол не влияет на нормальный иммунный ответ, но восстанавливает последний при его дефиците, способен снижать содержание ЦИК в крови [Забродский П.Ф. и соавт., 2001]. Препарат успешно используется для лечения больных экземой [Ляпон А.О. и соавт., 1984; Кулага В.В. и соавт., 1996].

Н.Г. Короткий (1985), Ю.К. Скрипкин (1986) сообщили о перспективности применения тактивина в составе иммунокорригирующей терапии больных экземой. Препарат нормализует количественные и функциональные показатели Т-клеточной системы, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе интерферонов.

Тималин также хорошо зарекомендовал себя в лечении пациентов, страдающих экземой [Машкиллейсон А.Л., 1990]. Препарат регулирует количество Т- и В- лимфоцитов, усиливает фагоцитоз, стимулирует процессы регенерации и кроветворения [Морозов В.Г. и соавт., 1981].

Тимоген способен усиливать процессы дифференцировки антигенов на поверхности лимфоцитов, нормализовать Т-хелперно-супрессорные отношения, снижать чувствительность тканей к медиаторам воспаления, способствовать синтезу антигистаминных и антисеротониновых антител [Забродский П.Ф. и соавт., 2001].

По данным Родиной Ю.А., Бутова Ю.С. (2006) тимодепрессин, использовавшийся в лечении больных экземой, способствовал нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета и сокращению сроков купирования процесса. Тимодепрессин угнетает спонтанную выработку ФНО-α, усиливает выработки ИЛ-7, ослабляет накопление γ-интерферона и ИЛ-4 в цитоплазме клеток.

Прохоренков В.И., Дорсисса Гобена Легесс (2003) применяли в лечении микробной экземы отечественный иммуномодулятор

полиоксидоний, одним из основных механизмов действия которого является активация фагоцитарных клеток. Использование полиоксидония в комплексе лечебных мероприятий при микробной экземе позволяло достичь у больных отчетливой коррекции иммунного статуса и способствовало клиническому выздоровлению.

В качестве наружной терапии при микробной экземе в настоящее время используют топические кортикостероиды, нередко в сочетании с антибактериальным и противогрибковым компонентами [Самсонов В.А. и соавт., 2000; Федоров С.М. и соавт., 2002].

Не потеряли своей значимости примочки с растворами хлоргексидина биглюконата, диоксидина, мирамистина, резорцина, фурацилина, оказывающих не только противовоспалительное, но и дезинфицирующее действие [Уджуху В.Ю. и соавт.,2003].

В лечении пациентов, страдающих микробной экземой, актуальны и физиотерапевтические методы. Наиболее часто используются ультрафиолетовая фототерапия [Бочаров В.А.,1985], фонофорез, озонотерапия, иглорефлексотерапия [Шинаев Н.И.,1982], внутрисосудистое облучение крови [Исаков С.А.,1994], фотоокисление псораленом [Левинзон Е.С. и соавт., 1998], адаптация к периодической барокамерной гипоксии (АПБГ) [Банников В.К. и соавт.,1999], озонотерапия как метод коррекции микроциркуляторных нарушений кожи [Кошелева И.В. и соавт., 2003], низкоинтенсивное лазерное излучение [Басинская Н.М. и соавт., 2003].

Таким образом, несмотря на обширный арсенал имеющихся лекарственных средств и методов, применяемых для лечения микробной экземы, проблема рациональной терапии данного дерматоза является весьма актуальной. Рациональная терапия при микробной экземе диктует выработку определенной тактики лечения больных с учетом максимального комплексного воздействия на имеющиеся патогенетические звенья экзематозного процесса.

Резюме

Проблема лечения больных микробной экземы остается весьма актуальной в современных условиях, несмотря на большой выбор предложенных медикаментозных средств и разработанных методов терапии.

Значительная часть предложенных терапевтических средств не являются достаточно эффективными, так как не учитывают характер и выраженность иммунологических и метаболических сдвигов в организме пациентов, а также обладают разнообразным спектром побочных эффектов.

Необходима дальнейшая разработка патогенетически обоснованных направлений терапии, эффективно корригирующих иммунологические и обменные нарушения в организме при микробной экземе; уменьшающих эндотоксикоз и сокращающих сроки лечения больных.

Циклоферон, по данным отечественных и зарубежных авторов, хорошо зарекомендовал себя в качестве лекарственного препарата, оказывающего выраженный терапевтический эффект при широком спектре заболеваний (в том числе и инфекционно-аллергического характера), сопровождающихся разнообразными нарушениями иммунологической реактивности организма.

Вместе с тем, отсутствие в доступной литературе сведений, касающихся применения циклоферона у больных микробной экземой, дает возможность выявить спектр возможного влияния препарата на различные звенья патогенеза данного дерматоза, осуществить коррекцию имеющихся иммунологических нарушений при микробной экземе, что позволит оптимизировать терапию данной категории пациентов.

Глава 2.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Настоящая работа выполнена на базе клиники кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздравсоцразвития России. За период 2006-2008 гг. обследовано 110 больных микробной экземой, из них 80 мужчин (72,7%) и 30 женщин (27,3%).

Проведен анализ анамнестических данных, клиническое и лабораторное обследование наблюдавшихся лиц.

В качестве контрольной группы - 30 практически здоровых доноров (средний возраст 36±1,6 лет). Из исследования исключались доноры с отклонениями в общеклинических и биохимических анализах крови.

Критериями включения пациентов в группу наблюдения явились:

- информированное согласие пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии;
- наличие клинически подтвержденной микробной экземы в стадии обострения;
- наличие синдрома эндогенной интоксикации, выявляемого клинически и (или) лабораторно;

Критериями исключения из исследования были:

- наличие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса, способных повлиять на иммунологический статус организма и формирование синдрома эндогенной интоксикации;
- применение иммуноактивных лекарственных препаратов в последние 30 дней до начала исследования;
- использование системных и топических кортикостероидов в течение 30 дней до начала настоящего исследования;

- указание на проведенную дезинтоксикационную терапию за 30 дней до начала данного исследования.

Все пациенты находились в стадии обострения экзематозного процесса.

Возраст больных варьировал в пределах от 16 и до 76 лет (средний возраст 33,47±1,58 лет).

Большинство пациентов было в возрасте от 30 до 60 лет - 68,2%, от 16 до 30 лет - 18,2%, старше 60 - 13,6% обследованных (табл. 1).

Таблица 1

Возрастная характеристика больных микробной экземой

Возраст, лет	Число больных	
	Абсолютное число	%
16-20	6	5,5
20-30	14	12,7
30-40	17	15,5
40-50	38	34,5
50-60	20	18,2
Старше 60	15	13,6
Итого	110	100

Продолжительность заболевания микробной экземой колебалась в весьма широких пределах, у большинства больных (20% случаев) она составила от 1 до 3 лет (табл. 2).

Таблица 2

Длительность заболевания микробной экземой

Длительность заболевания	Число больных	
	Абсолютное число	%
До 6 месяцев	16	14,5
6 мес.–1 год	18	16,4
1–3 года	22	20
3–5 лет	10	9,1
5–10 лет	16	14,5
10–15 лет	9	8,2
15–20 лет	6	5,5
Более 20 лет	13	11,8
Итого	110	100

У подавляющего большинства больных появления первых высыпаний было отмечено в возрасте 30 – 40 лет (41,8% случаев). У наименьшего числа пациентов микробная экзема манифестировала в возрасте от 10 до 20 лет и старше 60 лет – 9,1% и 8,1% соответственно. Возрастная характеристика манифестации микробной экземы приведена в таблице 3.

Таблица 3

Возраст манифестации микробной экземы у больных

Возраст манифестации, лет	Число больных	
	Абсолютное число	%
10-20	10	9,1
20-30	18	16,4
30-40	46	41,8
40-50	17	15,5
50-60	10	9,1
Старше 60	9	8,1
Итого	110	100

Наличие микробной экземы в семье отмечалось у 18 больных (16,4%), в то время как у 92 пациентов (83,6%) указаний на отягощенную наследственность не было.

В большинстве случаев в семьях больных микробной экземой аналогичное заболевание отмечалось у отца и деда - 33,3% и 27,8% соответственно (табл. 4)

Таблица 4

Частота встречаемости микробной экземы среди родственников пробанда различной степени родства

Категории обследованных	Число наблюдений	
	Абсолютное число	%
Отец	6	33,3
Мать	3	16,7
Дед	5	27,8
Бабка	1	5,6
Тетка	4	22,2
Дядя	1	5,6
Сестра	2	11,2
Брат	1	5,6

В подавляющем числе наблюдений (64,76%) экзематозный процесс носил диссеминированный характер, в 35,24% – очаговый (рис. 1)

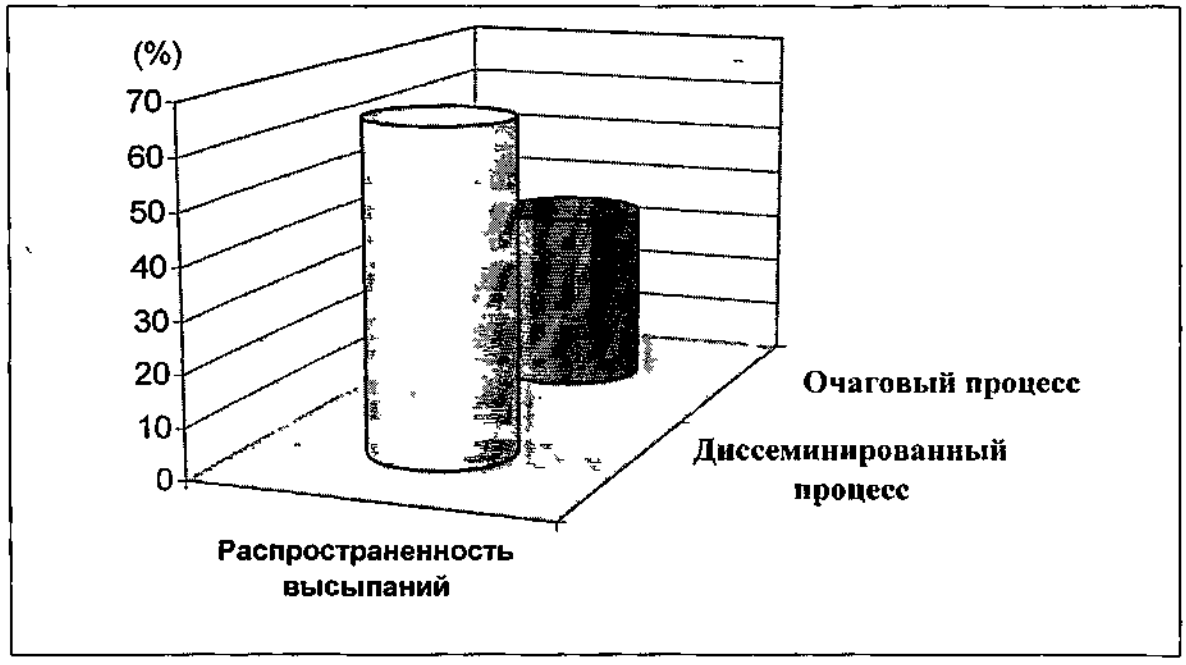

Рис. 1. Распространенность высыпаний у больных микробной экземой, (%)

Очаги микробной экземы морфологически характеризовались четкими границами и крупнофестончатыми очертаниями. Размер их был от 2 см в диаметре до участков, занимающих обширные поверхности. Поражение кожи имело признаки экземы и пиококкового процесса, у 14 больных (12,7%) формировалось на фоне длительно существующих трофических язв, размером от 0,5 до 10 см в диаметре. Пораженные участки были покрыты слоистыми корками, при удалении которых обнажалась блестящая, умеренно мокнущая поверхность синюшно-красного цвета, местами кровоточащая. Кожа в области очагов была эритематозна, инфильтрирована, по периферии нередко имелись воротничок отслаивающегося эпидермиса, остиофолликулиты и фликтены.

У всех пациентов экзематозный процесс находился в стадии обострения, характеризуясь появлением свежих везикулезных высыпаний, наличием яркой эритемы, выраженной инфильтрации, периферическим ростом и слиянием отдельных элементов в обширные мокнущие очаги,

субъективными симптомами в виде интенсивного зуда постоянного характера, чувства жжения и стягивания кожи.

Основные клинические формы экзематозных высыпаний у наблюдаемых нами пациентов представлены на рис. 2. Нумулярная разновидность дерматоза зарегистрирована нами у 49 больных, варикозная – у 40, себорейная – у 7, паратравматическая – у 2, сикозиформная – у 4, околососковая у женщин – у 8.

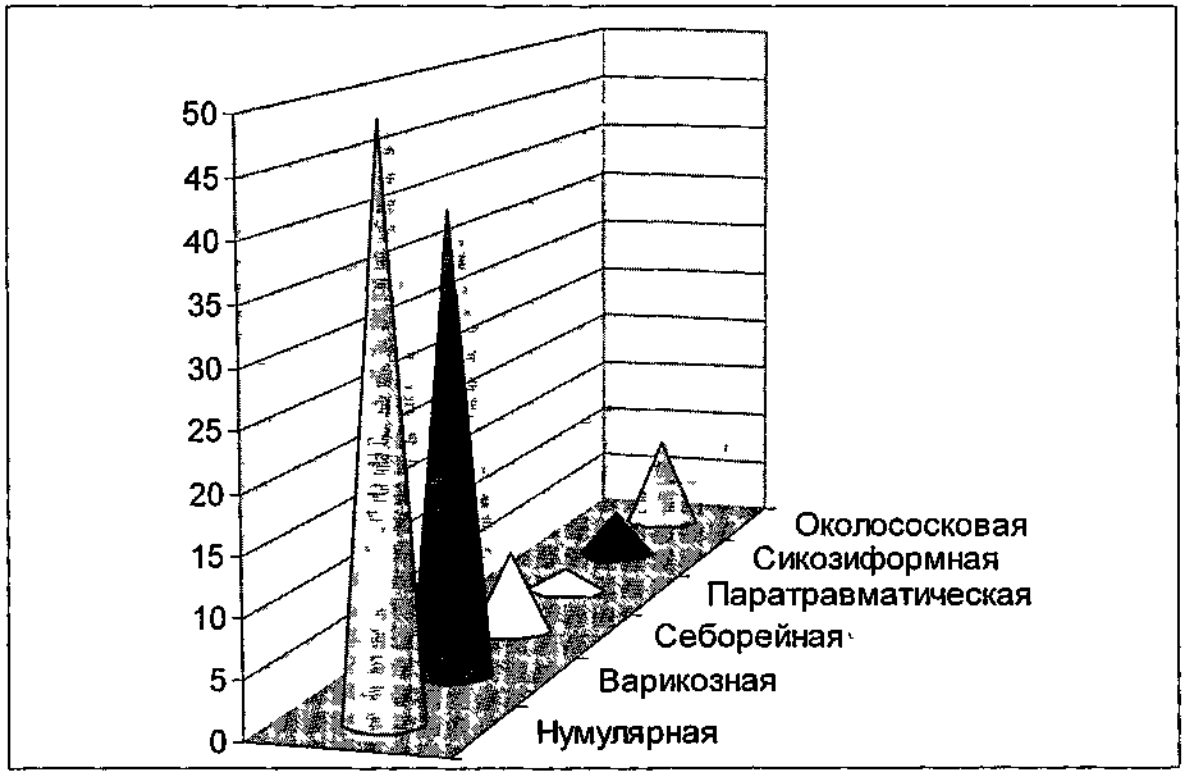

Рис. 2. Клинические разновидности микробной экземы, (абс)

Экзематозные эффлоресценции располагались на туловище у 45 пациентов, на верхних конечностях – у 89, на нижних конечностях – у 100, на лице – у 10. (рис. 3)

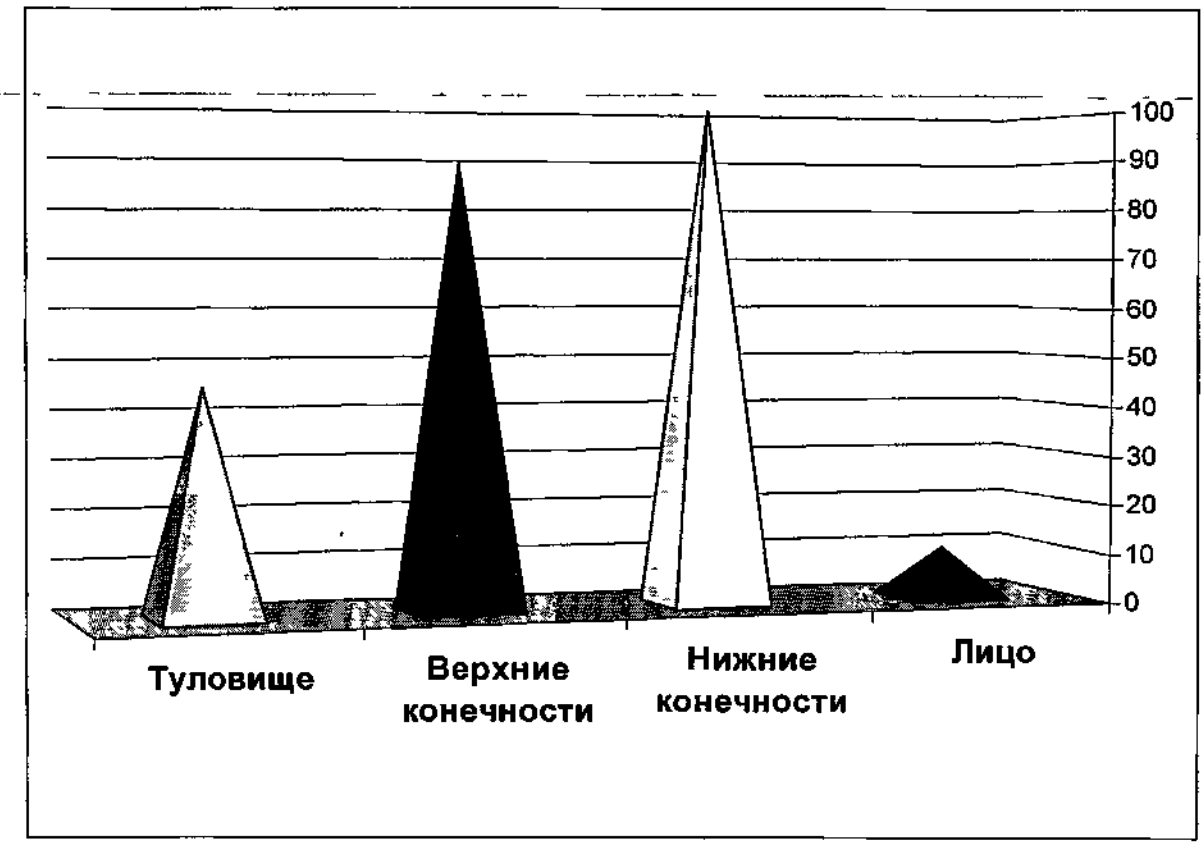

Рис. 3. Локализация экзематозных высыпаний, (абс)

В качестве основного субъективного признака большинство больных отмечали интенсивный и умеренный зуд в очагах поражения (74,5%). Реже беспокоили жжение (16,4%) и чувство стягивания кожи (6,4%). У 2,7% пациентов экзематозный процесс не сопровождался какими-либо субъективными расстройствами.

Особенности субъективных ощущений у больных микробной экземой представлены на рис. 4

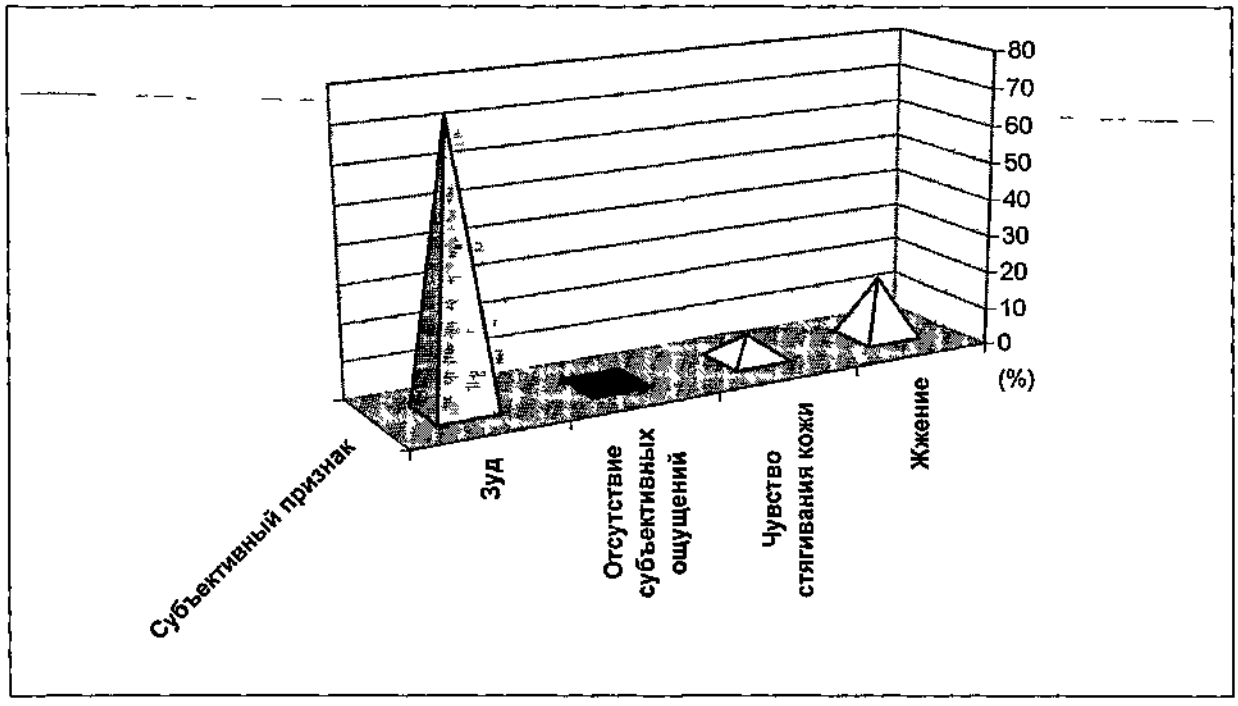

Рис. 4. Субъективные признаки у больных микробной экземой, (%)

Преобладал зуд выраженной и умеренной интенсивности (соответственно – 66,8% и 29,1% случаев), реже отмечался слабый зуд (4,1% наблюдений) (рис. 5)

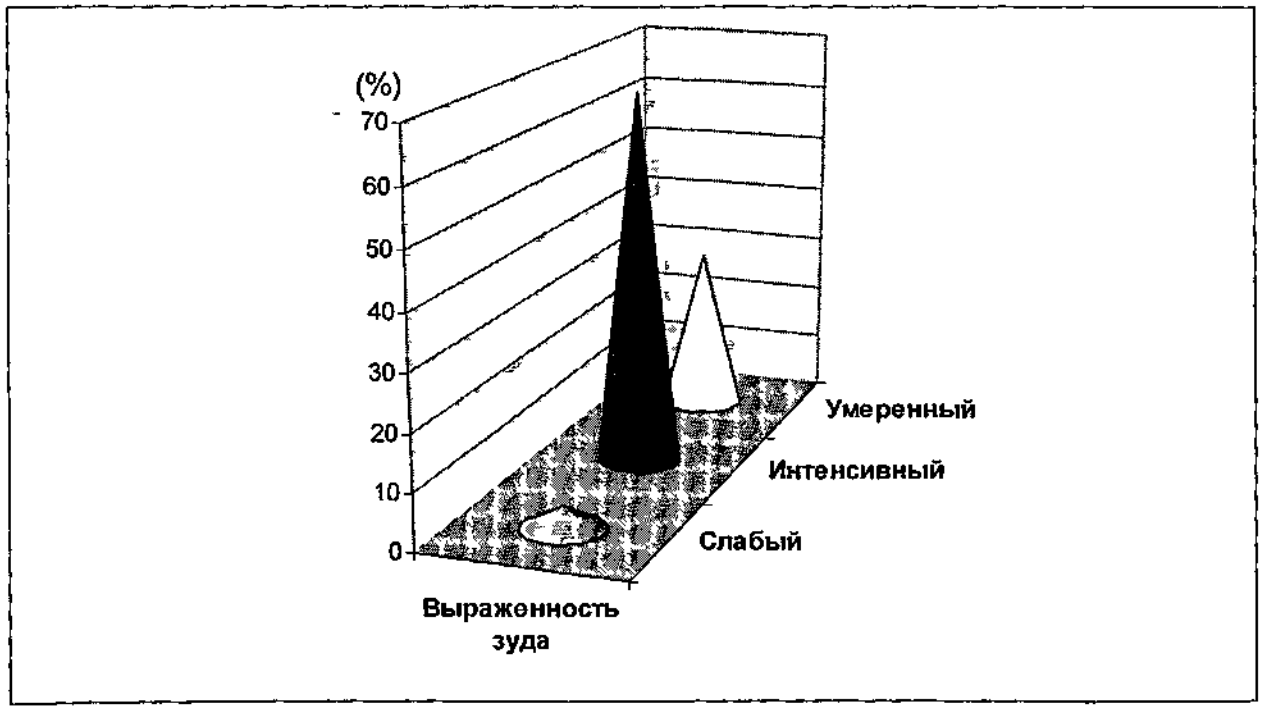

Рис. 5. Характеристика зуда у больных микробной экземой, (%)

Без видимой причины микробная экзема возникала в 10.9%.

В качестве вероятных причин развития микробной экземы больные чаще отмечали предшествующие травмы (22,7%), стрессорные факторы (17,3%), вирусно-бактериальные инфекции (20%), переохлаждения (21,8%), реже - ангину (7,3%) (табл. 5).

Таблица 5

Вероятные причины развития микробной экземы

Вероятная причина развития псориаза	Число наблюдений	
	Абсолютное число	%
без видимой причины	12	10,9
Стресс	19	17,3
ОРВИ	22	20
Травма	25	22,7
Ангина	8	7,3
Переохлаждение	24	21,8
Итого	110	.100

Перенесенные и сопутствующие заболевания, несомненно, оказывали определенное влияние на течение экзематозного процесса.

В анамнезе у обследованных нами больных микробной экземой преобладали травмы и переломы конечностей (24,5% случаев), инфекционные и паразитарные заболевания кожи (19,1%), встречались инфекционные поражения печени (5,4%), заболевания носоглотки (8,2%), верхних и нижних дыхательных путей (5,4%), а также оперативные вмешательства (25,4%), что способствовало сенсибилизации бактериальными аллергенами, и, зачастую служило поддерживающим или провоцирующим фактором дерматоза (табл. 6).

Таблица 6

Перенесенные заболевания у больных микробной экземой

Перенесенные заболевания	Число наблюдений	
	Абсолютное число	%
ОРВИ	105	95,5
Заболевания носоглотки	9	8,2
Пневмония, бронхит	6	5,4
Кишечные инфекции	4	3,6
ИППП	2	1,8
Травмы, переломы конечностей	27	24,5
Черепно-мозговые травмы	6	5,4
Заболевания сердечно-сосудистой системы	3	2,7
Вирусный гепатит	6	5,4
Инфекционные и паразитарные заболевания кожи	21	19,1
Заболевания матки и придатков	5	4,5
Тубинфицирование	1	0,9
Остеомиелит	1	0,9
Заболевания прямой кишки	4	3,6
Менингит	1	0,9
Оперативные вмешательства	28	25,4

Среди сопутствующих преобладали заболевания пищеварительной системы (28,2% случаев), сердечно-сосудистой (17,3%), мочеполовой (10%), дыхательной (7,3%) и нервной системы (7,3%). Менее часто встречалась патология опорно-двигательного аппарата (2,7%), щитовидной железы (1,8%). Следует также отметить, что в 13,6% случаев имелась непереносимость различных лекарственных препаратов (табл. 7).

Таблица 7

Сопутствующие заболевания у больных микробной экземой

Сопутствующие заболевания	Число наблюдений	
	Абсолютное число	%
Заболевания пищеварительной системы, в том числе:	31	28,2
-язвенная болезнь желудка и (или) 12-перстной кишки	4	3,6
-хронический гастрит	8	7,3
-хронический холецистит	6	5,4
-хронический панкреатит	5	4,5
-хронический гепатит	3	2,7
-желчекаменная болезнь	1	0,9
-дискинезия желчевыводящих путей	4	3,6
Заболевания сердечно – сосудистой системы, в том числе:	19	17,3
-артериальная гипертензия	8	7,3
-ИБС, стенокардия	7	6,4
-кардиосклероз	1	0,9
-аритмии	2	1,8
-венозная недостаточность	1	0,9
Заболевания дыхательной системы, в том числе:	8	7,3
-хронический бронхит	4	3,6
-эмфизема легких	3	2,7
-пневмосклероз	1	0,9
Заболевания мочеполовой системы, в том числе:	11	10
-хронический пиелонефрит	5	4,5
-нефроптоз	1	0,9
-мочекаменная болезнь	3	2,7
-хронический простатит	2	1,8
Заболевания нервной системы	8	7,3
Заболевания щитовидной железы	2	1,8
Заболевания опорно-двигательного аппарата	3	2,7
Непереносимость лекарственных препаратов	15	13,6

Показатели картины крови у пациентов при поступлении в стационар представлены в таблице 8.

Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости лимфоцитоза (63,6%), моноцитопении (34,5%), ускорения СОЭ (24,5%) и

снижения содержания гемоглобина (11,8% случаев) среди обследованной нами категории больных псориазом.

Таблица 8

Изменения клеточного состава периферической крови у больных микробной экземой

Показатели гемограммы	Число наблюдений	
	Абсолютное число	%
Снижение содержания гемоглобина <120 г/л	13	11,8
лейкоцитоз > 9,0 x 10^9/л	6	5,4
лейкопения < 4,0 x 10^9/л	7	6,4
эозинофилия > 3%	8	7,3
лимфоцитоз >36 %	70	63,6
лимфопения <22%	1	0,9
моноцитоз >4%	10	9,1
моноцитопения <2%	38	34,5
ускорение СОЭ >11 мм/час	27	24,5

Для оценки эффективности использования препарата циклоферон все больные микробной экземой были разделены на 2 группы случайным образом.

Пациенты 1 группы (70 человек) получали традиционную терапию, включавшую в себя антибактериальные препараты, антигистаминные и гипосенсибилизирующие средства, наружно – дезинфицирующие растворы, смягчающие индифферентные кремы, а также соблюдали диету.

Больные 2 группы (40 человек) помимо общепринятого лечения в комплексе терапевтических мероприятий получали циклоферон.

Циклоферон – меглумина акридонацетат, синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона, относящийся к гетероароматическим соединениям класса акридонов.

Циклоферон (производитель - ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург, Россия) назначали больным микробной экземой в виде раствора

для инъекции 12,5% по 2 мл внутримышечно через день, на курс – 5 инъекций.

Распределение пациентов в терапевтических группах по возрастному составу приведено в таблице 9.

Таблица 9

Распределение по возрасту в различных терапевтических группах пациентов, страдающих микробной экземой (абс. и %).

Возраст, лет	Традиционная терапия (n=70)	Циклоферон (n=40)
16-20	27 (38,6%)	14 (35%)
20-30	8 (11,4%)	6 (15%)
30-40	8 (11,4%)	6 (15%)
40-50	8 (11,4%)	6 (15%)
50-60	13 (18,6%)	8 (20%)
старше 60	6 (8,6%)	-

Распределение пациентов в терапевтических группах по половому составу приведено в таблице 10.

Таблица 10

Распределение терапевтических групп пациентов, страдающих микробной экземой, по половому составу (абс. и %)

Пол	Традиционная терапия (n=70)	Циклоферон (n=40)
мужчины	42 (60%)	25 (62,5%)
женщины	28 (40%)	15 (37,5%)

Таким образом, пациенты исследуемых нами терапевтических групп были сопоставимы по возрасту и полу.

Согласно протоколу исследования, клиническую динамику со стороны процесса на коже, а также лабораторное тестирование наблюдавшихся больных микробной экземой проводили на 1 и 21 дни

лечения с использованием циклоферона и традиционных медикаментозных средств. Об эффективности предпринятого лечения судили с помощью расчета клинического индекса тяжести и площади поражения при микробной экземе (EASI) и результатов комплекса иммунологических и биохимических тестов.

Применяли следующие критерии клинической эффективности терапии микробной экземы:

1. Клиническое разрешение (полное исчезновение экзематозных эффлоресценций со всей поверхности кожного покрова с образованием на местах бывших высыпаний вторичной гипер- или гипопигментации; отсутствие субъективных ощущений).
2. Значительное улучшение (полное разрешение экзематозных высыпаний более чем на 50 % площади кожного покрова, прекращение появления свежих везикулезных элементов и роста существующих очагов, разрешение эритемы и инфильтрации, эпителизация эрозий, отторжение корок в очагах поражения, отсутствие субъективных расстройств).
3. Улучшение (прекращение микровезикуляции, пустулизации, уменьшение выраженности эритемы и инфильтрации в экзематозных очагах, прекращение появления свежих высыпаний, легкая выраженность субъективных симптомов).
4. Отсутствие клинического эффекта (продолжающееся появление свежих высыпаний, наличие яркой эритемы, отчетливой инфильтрации, явлений экссудации, умеренная выраженность субъективных признаков).
5. Ухудшение (галопирующее нарастание явлений экссудации и пустулизации в очагах, слияние высыпаний до развития обширных очагов поражения, усиление субъективных ощущений, нарастание симптомов интоксикации).

В качестве примеров, характеризующих особенности клиники и течения микробной экземы, приводим следующие наблюдения:

Больной Н., 44 лет (история болезни № 602), поступил в стационар клиники кожных и венерических болезней СГМУ 5 марта 2007 года с жалобами на появление зудящих, мокнущих высыпаний по всему кожному покрову.

Считает себя больным в течение 5 дней, когда на коже голени на месте ушибленной рваной раны стали появляться зудящие очаги покраснения, мокнутия. В течение 2-3 дней высыпания распространились по всему кожному покрову. Амбулаторно получал ципрофлоксацин, димедрол, примочки с раствором перманганата калия без отчетливого эффекта.

Из перенесенных заболеваний отмечает ОРВИ, корь, частые ангины, сотрясение головного мозга, вирусный гепатит А в детском возрасте. Лекарственной непереносимости нет.

При объективном осмотре: поражение кожи носит диссеминированный характер, занимая до 20% площади кожного покрова. Высыпания симметричные, локализуются на животе, груди, спине, ягодицах, бедрах, голенях, плечах, предплечьях, тыле кистей и стоп.

В очагах поражения на верхних и нижних конечностях имеются ярко – розовые очаги эритемы, умеренной инфильтрации, выраженного отека, неправильной формы, с довольно четкими границами. На этом фоне определяются обширные эрозированные поверхности с гнойно-геморрагическим отделяемым и серозно-гнойно-геморрагическими корками. По периферии очагов – множество папуло-везикулезных элементов ярко-розового цвета, обрывки отслоившегося эпидермиса, экскориации. В области груди, живота, ягодиц – яркие узелковые эффлоресценции, размером с просяное зерно и чечевицу, эритематозные пятна неправильной формы. Из субъективных ощущений беспокоит зуд, чувство стягивания, жжение в зонах пораженной кожи.

Диагноз: экзема микробная (паратравматическая), стадия обострения. Аллергиды.

Больному была проведена комплексная терапия, включающая антибактериальные и гипосенсибилизирующие препараты, иммуномодуляторы, витамины группы В, наружные дезинфицирующие растворы. Выписан из стационара на 25-е сутки в удовлетворительном состоянии с разрешением высыпаний на коже.

Особенностью данного наблюдения является появление первых экзематозных высыпаний на месте и по периферии ушибленной рваной раны голени, наличие признаков экссудации в очагах на конечностях в дебюте заболевания.

Больной Р., 56 лет (история болезни № 922) обратился в клинику 19 апреля 2006 года с жалобами на зудящие очаги поражения в области голеней и бедер.

Болен в течение 7 лет, когда впервые на коже левой голени появились краснота, мокнутие, беспокоил интенсивный зуд постоянного характера. Лечился амбулаторно гормональными мазями с временным эффектом. В дальнейшем обострения ежегодные; до 2 раз в год, чаще в весенний период. Трижды получал лечение в клинике кожных и венерических болезней СГМУ гипосенсибилизирующими; антигистаминными препаратами, дважды вводился пролонгированный кортикостероид «дипроспан». Длительность ремиссии – не более 5 месяцев. Последний рецидив с первых чисел апреля.

Из перенесенных заболеваний отмечает ОРВИ, ветряную оспу, бронхопневмонию, варикозную болезнь, ИБС.

При объективном осмотре: поражение носит очаговый характер, занимая до 10% площади кожного покрова.

Кожа голеней и бедер сухая, покрыта отрубевидными чешуйками, венозный рисунок утрирован, местами визуализируются варикозные узлы. На этом фоне в области передней поверхности левой голени имеется эритематозный инфильтрированный очаг, размером около 12 см в диаметре,

фестончатых очертаний, с относительно четкими границами. На поверхности определяются множественные микровезикулы, немногочисленные пустулы с мутным содержимым и напряженной покрышкой, влажные эрозии с серозно-гнойно-геморрагическим отделяемым. Аналогичные очаги меньших размеров расположены на симметричных участках правой голени. По периферии очагов, на коже бедер – многочисленные папуло-везикулезные элементы, пятнистые высыпания ярко-розового цвета, округлой формы, размером до 3 см в диаметре.

Больному был выставлен диагноз: экзема микробная (варикозная), стадия обострения. Аллергиды.

В результате проведенной терапии с использованием гипосенсибилизирующих, антибактериальных, ангиопротективных, иммуномодулирующих средств, больной выписан с улучшением со стороны кожного процесса.

Особенностью данного наблюдения является наличие у больного экзематозного процесса на фоне варикозного симптомокомплекса.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Для оценки клинической эффективности лечения применяли индекс тяжести и площади поражения при экземе EASI (Eczema Area and Severity Index) [Hanifin J.M. et al., 2001].

Для расчета EASI тело условно подразделялось на 4 области (туловище, верхние, нижние конечности, голова). Для каждой секции производился расчет процента поражения. Затем полученным процентным значениям присваивался индекс охвата, где площадь менее 10% соответствовала 1, 10-29% - 2, 30 - 49% - 3, 50 - 69% - 4, 70 - 89% - 5, 90 - 100% - 6. Далее, независимо для каждой из четырех частей тела по 3-х балльной системе определяли параметры «эритема», «инфильтрация»,

«лихенификация», «экскориация» (0 – отсутствие признака, 1 – слабая степень, 2 – умеренная степень, 3 – тяжелая степень), а сумма «эритема» + «инфильтрация» + «лихенификация» + «экскориация» умножалась на индекс охвата для каждой области, после чего результат умножался на постоянную величину для каждой из данных областей. Для головы постоянной величиной является значение - 0,1, для верхних конечностей – 0,2, для туловища – 0,3 и для нижних конечностей – 0,4. Общий EASI вычислялся сложением EASI каждого отдела.

2.2.2. Иммунологические методы исследования

2.2.2.1. Методы изучения клеточного иммунитета

2.2.2.1.1. Определение субпопуляций лимфоцитов крови

Для оценки состояния Т- и В- клеточного звена иммунитета проводили определение различных субпопуляций лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD19). В основе метода лежало специфическое связывание моноклональных антител с поверхностными дифференцировочными маркерами выделенных лейкоцитов крови, находящихся в суспензии. Маркирование проводилось в два этапа. На первом этапе моноклональные антитела специфически связывались с мембранными антигенами данных лимфоидных клеток, на втором - связанные с клеточной поверхностью моноклональные антитела проявлялись с помощью меченых флюорохромом антител к иммуноглобулинам.

Для типирования лимфоцитов крови использовались моноклональные антитела, направленные к соответствующим маркерам CD3, CD4, CD8 и CD19 (производитель - ГНЦ - Институт иммунологии МЗ РФ, НПФ «Сорбент»).

Для подсчета тестируемой субпопуляции лимфоцитов каплю клеточной взвеси помещали на предметное стекло, накрывали покровным и производили люминесцентную микроскопию при увеличении 270 с использованием масляной иммерсии. Затем определяли процент

флюоресцирующих клеток при осмотре 200 лимфоцитов. Параллельно производили контроль, где вместо моноклональных антител использовали нормальную мышиную сыворотку или раствор Хэнкса [Клаус Дж., 1990].

2.2.2.2. Методы изучения гуморального иммунитета

Для изучения гуморального звена иммунного ответа определяли содержание Ig A, Ig M, Ig G, а также подклассов Ig G твердофазным методом иммуноанализа. Использовали готовые диагностические наборы «Ig A–ИФА-БЕСТ–стрип», «Ig M-ИФА-БЕСТ – стрип», «IgG-ИФА-БЕСТ–стрип», а также «подклассы Ig G–ИФА–БЕСТ» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., г. Кольцово)

Исследование проводилось в две стадии. На первой из них калибровочные пробы с известными концентрациями Ig A, Ig M, Ig G, а также изучаемые образцы инкубировались в лунках стрипированного планшета с иммобилизированными моноклональными антителами (МКАТ) к определяемым группам иммуноглобулинов. Затем планшет отмывался. На второй стадии, связавшийся в лунках иммуноглобулин обрабатывали коньюгатом МКАТ к Ig A, Ig M, Ig G с пероксидазой хрена. После отмывания избытка коньюгата образовавшиеся иммунные комплексы выявляли ферментативной реакцией пероксидазы с перекисью водорода в присутствии хромогена (тетраметилбензидина). Интенсивность окраски хромогена была пропорциональна концентрации Ig A, M или G в исследуемом образце. После остановки пероксидазной реакции стоп - реагентом результат учитывался фотометрически на иммуноферментном анализаторе Stat Fax (США). Аналогичным методом проводилось определение концентрации подклассов IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4.

2.2.2.3. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови

Для оценки содержания изучаемых цитокинов - ИЛ-1α, ИЛ-8 и ФНО-α в сыворотке крови применяли метод твердофазного иммуноферментного

анализа. Для исследования использовали готовые диагностические наборы «α-ФНО-ИФА-БЕСТ» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., г. Кольцово), «иммуноферментный набор для определения ИЛ-1α человека» (производитель ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург), «иммуноферментный набор для количественного определения человеческого ИЛ-8 в культуральной среде, сыворотке или плазме человека» (производитель- компания BIOSOURCE, Бельгия).

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках микропланшетов с иммобилизированными моноклональными антителами к ИЛ-1α, ИЛ-8 и ФНО-α соответственно. Имеющиеся в образцах цитокины связывались своими антигенами с иммобилизированными в лунках антителами одним сайтом и биотинилированными антителами в растворе вторым сайтом. Несвязавшийся материал удаляли отмывкой. После удаления избытка вторых антител добавлялась пероксидаза хрена (в наборах с ИЛ-1α, и ФНО-α) или стрептавидин-пероксидаза (в наборах с ИЛ-8), которая связывалась с биотинилированными антителами с формированием сэндвич-комплекса из четырех реагентов. После второй инкубации и промывки удалялся несвязавшийся фермент, после чего добавлялся субстратный раствор перекиси водорода и хромоген-тетраметилбензидин или ортофенилендиамин. Реакцию останавливали добавлением стоп-реагента и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания была пропорциональна количеству содержащегося в образце цитокина.

2.2.3. Биохимические методы исследования

2.2.3.1. Определение циркулирующих иммунных комплексов [Ю.А.Гриневич, А.Н. Алферов, 1981]

Принцип метода определения ЦИК основан на изменении светового рассеяния раствора полиэтиленгликоля вследствие осажденного им ЦИК из

сыворотки крови. На спектрофотометре определялась величина пропускания, при увеличении содержания иммунных комплексов данный показатель снижался.

2.2.4. Метод выявления эндогенной интоксикации

Наличие эндогенной интоксикации оценивали путем расчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). В основе метода лежит представление о том, что лейкоцитарный ряд содержит два рода клеточных элементов - нейтрофилы и плазматические клетки (их уровень отражает состояние защитных систем организма от эндо - и экзотоксинов) и лимфоциты, моноциты, эозинофилы, которые являются клетками «относительного благополучия». Расчет индекса проводили путем перевода гемограмм в числовые показатели, отражающие степень выраженности интоксикации. Использовали классическую формулу Я.Я. Кальф-Калифа (1941):

ЛИИ = (4хмиелоциты + 3хюные +2хпалочкоядерные + 1хсегментоядерные) х (плазмоциты + 1) / (моноциты + лимфоциты) х (эозинофилы +1)

2.2.5.Статистическая обработка материала

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «Med_Stat©» (версия 8.0) для IBM PC-совместимых компьютеров.

Использовали параметрические (общепринятый t-критерий Стьюдента; коэффициент парной корреляции между различными показателями; парный t-критерий) и непараметрические (коэффициент ранговой корреляции Спирмэна, коэффициент ранговой корреляции Кендала, критерий Уилкоксона) математические критерии.

Для графического отображения результатов применяли программу «Microsoft Excel XP™».

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка состояния клеточного звена иммунной системы у больных микробной экземой.

Разнообразные иммунологические сдвиги в настоящее время рассматривают в качестве ведущего патогенетического звена формирования экзематозного поражения, а нарушениям со стороны клеточного иммунитета отводят инициирующую роль в развитии и поддержании аутоиммунных процессов при данном дерматозе [Gudjonsson J.E. et. al., 2004; Kastelan M. et. al., 2004].

В этой связи нами была предпринята оценка состояния клеточного иммунитета у больных микробной экземой.

Исследовано содержание в периферической крови общего количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8); В-лимфоцитов (CD19) у 70 пациентов, страдающих данным заболеванием. В качестве контрольной группы обследовано 30 здоровых доноров.

Среднее содержание CD3 - лимфоцитов в крови доноров составило 42,2±0,2%, CD4 - 39;2±1,86%, CD8 - 29,0±0,87%.

У обследованных нами лиц, страдающих микробной экземой, выявлено значительное снижение уровня CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов в периферической крови. В частности, содержание CD3-лимфоцитов в крови больных составило 35,05±0,51% ($p<0,001$), содержание CD4 - клеток в кровяном русле было в среднем 32,75±0,54% ($p<0,001$), а концентрация CD8 - лимфоцитов в периферической крови составила 24,22±0,45% ($p<0,001$).

При различных формах микробной экземы содержание Т-лимфоцитов в крови подвергалось существенным изменениям (таблица 11).

Таблица 11

Содержание Т- и В-лимфоцитов в сыворотке крови больных различными формами микробной экземы, % (M±m)

	n	CD3	p	p_1	CD4	p	p_1	CD8	p	p_1	CD19	p	p_1
Доноры	30	42,2±0,2	-	-	39,2±1,86	-	-	29,0±0,87	-	-	22,3±1,7	-	-
Больные микробной экземой, в том числе:	70	35,05±0,51	<0,001	-	32,75±0,54	<0,001	-	24,22±0,45	<0,001	-	27,52±0,55	<0,001	-
-нумулярной	20	36,24±0,58	<0,001	>0,05	34,24±0,66	<0,01	>0,05	25,52±0,58	<0,05	>0,05	26,86±0,66	<0,05	>0,05
-варикозной	40	34,33±0,78	<0,001	>0,05	30,42±0,57	<0,001	<0,05	22,92±0,63	<0,001	>0,05	29,0±0,88	<0,001	>0,05
-паратравма-тической	5	31,25±2,81	<0,001	>0,05	29,5±1,75	<0,01	>0,05	21,25±1,38	<0,005	>0,05	28,5±3,28	>0,05	>0,05
-себорейной	5	34,67±0,33	<0,001	>0,05	36,0±0,58	>0,05	>0,05	24,33±0,33	>0,05	>0,05	25,0±0,58	>0,05	>0,05

Примечание: p- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_1 - достоверность различий между группами больных

Наиболее выраженное снижение концентрации CD3 - клеток в крови по сравнению с показателями группы контроля констатировано нами при паратравматической форме микробной экземы (p<0,001). У больных с нумулярной, себорейной и варикозной формами дерматоза количество CD3 - лимфоцитов в крови было несколько выше, чем у пациентов с паратравматической разновидностью микробной экземы, однако достоверно ниже значений в группе контроля. Наиболее отчетливое статистически достоверное понижение содержания CD4- и CD8- лимфоцитов в периферической крови по сравнению с результатами, полученными в группе доноров, также отмечены нами при паратравматической форме заболевания. При варикозной форме микробной экземы нами выявлено статистически значимое снижение концентрации CD4-лимфоцитов в кровяном русле по сравнению со значениями в общей группе больных микробной экземой (p<0,05). При себорейной разновидности дерматоза количество CD4- и CD8- клеток в крови достоверно не отличалось от таковых в контроле (p>0,05). В меньшей степени снижалось содержание CD4- и CD8- лимфоцитов в периферической крови при нумулярной форме данного дерматоза по сравнению с показателями, зарегистрированными в группе контроля (соответственно 34,24±0,66%; p<0,01 и 25,52±0,58%; p<0,05).

Среднее содержание CD19 - лимфоцитов в крови доноров составило 22,3±1,7%.

Нами установлено значительное повышение уровня CD19-лимфоцитов в периферической крови больных микробной экземой составившее в абсолютных цифрах 27,52±0,55% (p<0,001).

Максимальное увеличение концентрации CD19-лимфоцитов в крови констатировано при варикозной форме микробной экземы, составив 29,0±0,88% (в контроле - 22,3±1,7%, p<0,001). При паратравматичсекой и себорейной формах дерматоза содержание CD19 в кровяном русле имело тенденцию к повышению, однако было недостоверно статистически (p>0,05).

Нами выявлены средние отрицательные корреляционные взаимосвязи

между формой микробной экземы и концентрацией в периферической крови CD3 (r= -0,41; p<0,01), CD4 (r= -0,49; p<0,05), а положительные – между формой экземы и уровнем CD19 в крови (r= +0,44; p<0,05). Так, по мере нарастания экссудативных процессов в эпидермисе концентрация Т-клеток в крови снижалась, а содержание В-лимфоцитов – повышалось.

Содержание Т- и В-лимфоцитов крови изменялось в зависимости от распространенности процесса (таблица 12). У больных с диссеминированным характером кожных высыпаний выявлено достоверное снижение уровня CD3-лимфоцитов в крови до 27,2±0,73% по сравнению с нормальными значениями (p<0,001), также с показателями, выявленными в общей группе больных микробной экземой (p<0,001). При локализованном характере поражения кожи данный показатель был несколько выше, чем при диссеминированном, но статистически достоверно ниже результатов в контроле (p<0,001). Концентрации CD4- и CD8- клеток в кровяном русле также были наиболее снижены при диссеминированном поражении кожи, причем не только по сравнению со значениями, зарегистрированными у доноров, но и с показателями, выявленными в общей группе больных экземой (p<0,001). При локализованной форме заболевания уровни CD4- и CD8 – лимфоцитов в крови несколько повышались, тем не менее, достоверно различаясь с одноименными показателями в контрольной группе (p<0,001). Концентрация CD19 - лимфоцитов в кровяном русле в наибольшей степени повышалась при диссеминированной форме микробной экземы (34,8±0,97%), как по сравнению с контрольными значениями, так и с данными, полученными в общей группе больных данным дерматозом (p<0,001). При локализованном процессе содержание CD19-лимфоцитов в периферической крови также достоверно превышало нормальные показатели (26,48±0,36%, p<0,005), но статистических различий по сравнению с общей группой больных микробной экземой достигнуто не было (p>0,05).

Таблица 12

Содержание Т- и В-лимфоцитов в сыворотке крови больных микробной экземой в зависимости от распространенности процесса, % (M±m)

	n	CD3	p_1	p_2	CD4	p_1	p_2	CD8	p_1	p_2	CD19	p_1	p_2
Доноры	30	42,2±0,2	-	-	39,2±1,86	-	-	29±0,87	-	-	22,3±1,7	-	-
Больные микробной экземой, в том числе:	70	35,05±0,51	<0,001	-	32,75±0,54	<0,001	-	24,22±0,45	<0,001	-	27,52±0,55	<0,001	-
-с диссеми-нированным характером поражения кожи	40	36,17±0,21	<0,001	>0,05	33,74±0,38	<0,001	>0,05	25,03±0,32	<0,001	>0,05	26,48±0,36	<0,005	>0,05
-с локализо-ванным характером поражения кожи	30	27,2±0,73	<0,001	<0,001	25,8±0,37	<0,001	<0,001	18,6±0,6	<0,001	<0,001	34,8±0,97	<0,001	<0,001

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_2 - достоверность различий между группами больных

При математической обработке полученных данных установлены отрицательные ранговые корреляционные зависимости, по Кендалу, между распространенностью патологического процесса на коже и содержанием в кровяном русле CD3 (τ= -0,54; p<0,01), CD4 (τ= -0,65; p<0,001), CD8 (τ= -0,48; p<0,005). По мере увеличения площади пораженной кожи у больных микробной экземой отмечалось угнетение Т-клеточного звена иммунного ответа.

Количественные данные по содержанию Т- и В-лимфоцитов в крови в зависимости от величины индекса EASI представлены в таблице 13. Наиболее отчетливое статистически достоверное понижение концентрации CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов в кровяном русле, как по сравнению с показателями у здоровых доноров, так и с данными, полученными в общей группе больных микробной экземой, отмечено при значениях EASI 35-45 (соответственно - 29,45±1,19%, p<0,001; 28,51±0,24%, p<0,001; 20;03±0,51%, p<0,001). Для величины EASI 25-35 также было характерно достоверное снижение уровня CD3-, CD4-, CD8-клеток крови по сравнению с группой контроля, однако статистически достоверные различия с результатами, зарегистрированными в общей группе больных микробной экземой, были достигнуты лишь для показателя CD3 (p<0,005). Статистически значимых отличий в уровнях CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов при величине EASI 15-25 в сравнении с общегрупповыми значениями для больных экземой выявлено не было (p>0,05).

Наиболее отчетливое повышение содержания В-лимфоцитов до 33,43±0,57% в периферической крови по сравнению с нормальными значениями и показателями в общей группе больных микробной экземой констатировано нами при величине EASI 35-45 (p<0,005). При значениях EASI 25-35 и 15-25 уровень CD19-лимфоцитов в крови повышался соответственно до 28,45±0,46% и 27,11±0,48%, достоверно отличаясь лишь от аналогичных показателей в группе доноров.

Таблица 13

Содержание Т- и В-лимфоцитов в сыворотке крови больных микробной экземой в зависимости величины индекса EASI, % (M±m)

	n	CD3	p_1	p_2	CD4	p_1	p_2	CD8	p_1	p_2	CD19	p_1	p_2
Доноры	30	42,2±0,2	-	-	39,2±1,86	-	-	29,0±0,87	-	-	22,3±1,7	-	-
Больные микробной экземой, в том числе:	70	35,05±0,51	<0,001	-	32,75±0,54	<0,001	-	24,22±0,45	<0,001	-	27,52±0,55	<0,001	-
-со значением индекса EASI: 15-25	30	36,18±0,85	<0,001	>0,05	33,77±0,24	<0,001	>0,05	25,25±0,77	<0,005	>0,05	27,11±0,48	<0,005	>0,05
25-35	30	31,11±0,25	<0,001	<0,005	30,7±0,21	<0,001	>0,05	24,6±0,21	<0,001	>0,05	28,45±0,46	<0,001	>0,05
35-45	10	29,45±1,19	<0,001	<0,005	28,51±0,24	<0,001	<0,05	20,03±0,51	<0,001	<0,025	33,43±0,57	<0,001	<0,005

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_2 - достоверность различий между группами больных

Установлены сильные отрицательные корреляционные взаимосвязи между величиной индекса EASI, содержанием CD3-лимфоцитов (r= -0,78; p<0,005), CD4-лимфоцитов (r= -0,74; p<0,001), CD8- лимфоцитов (r= -0,69; p<0,001) в крови. По мере нарастания индекса EASI и утяжеления экзематозного процесса отмечалось снижение концентрации Т-клеток в периферической крови у крови.

Изменения содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови в зависимости от интенсивности зуда представлены в таблице 14. Для пациентов, предъявлявших жалобы на интенсивный зуд, было характерно значительное снижение концентрации CD3-, CD4- и CD8- лимфоцитов в периферической крови, статистически достоверное по сравнению с контрольными значениями и результатами, выявленными в общей группе больных микробной экземой (соответственно 30,25±1,55%, 27,25±0,75%, 20,25±0,9%). При умеренном зуде понижение уровня CD3-, CD4-,CD8- клеток в крови больных экземой было менее отчетливым по сравнению с показателями контроля, статистически не отличаясь от общегрупповых для экземы значений (p>0,05). Еще менее выраженным оказалось снижение концентраций CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов в кровяном русле при слабом зуде, статистически достоверное по сравнению с нормальными значениями, а для CD4-, CD8- клеток также по сравнению с данными, полученными в общей группе больных микробной экземой. При интенсивном зуде нами констатировано максимальное повышение концентрации CD19- лимфоцитов в крови, соответствующее 32,25±1,38% (в контроле - 22,3±1,7%, p<0,001; в общей группе больных микробной экземой -27,52±0,55%, p<0,001). При умеренном и слабом зуде уровень CD19- клеток в периферической крови был несколько ниже, отличаясь лишь от результатов группы доноров (p<0,05).

Таблица 14

Содержание Т- и В-лимфоцитов в сыворотке крови больных микробной экземой в зависимости от интенсивности зуда, % (M±m)

	n	CD3	p_1	p_2	CD4	p_1	p_2	CD8	p_1	p_2	CD19	p_1	p_2
Доноры	30	42,2±0,2	-	-	39,2±1,86	-	-	29,0±0,87	-	-	22,3±1,7	-	-
Больные микробной экземой, в том числе:	70	35,05±0,51	<0,001	-	32,75±0,54	<0,001	-	24,22±0,45	<0,001	-	27,52±0,55	<0,001	-
- с интенсивным зудом	30	30,25±1,55	<0,001	<0,001	27,25±0,75	<0,001	<0,001	20,25±0,9	<0,001	<0,005	32,25±1,38	<0,001	<0,001
- с умеренным зудом	20	36,12±0,27	<0,001	>0,05	33,72±0,4	<0,005	>0,05	24,6±0,3	<0,001	>0,05	26,32±0,46	<0,05	>0,05
-со слабым зудом	20	36,71±0,29	<0,001	>0,05	35,58±0,2	<0,05	<0,05	27,43±0,43	>0,05	<0,05	26,43±0,61	<0,05	>0,05

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_2 - достоверность различий между группами больных

При математическом анализе нами установлены статистически значимые положительные ранговые корреляции, по Кендалу, между содержанием в периферической крови CD3- и CD4- лимфоцитов (τ=+ 0,66; p<0,001), CD3- и CD8- лимфоцитов (τ=+ 0,68; p<0,001), CD4- и CD8- клеток (τ=+ 0,78; p<0,001). Одновременно выявлены однонаправленные отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов в кровяном русле и концентрацией В-лимфоцитов в крови (соответственно r= -0,43; p<0,005, r= -0;56; p<0,001, r= -0,37; p<0;05). По мере нарастания у больных микробной экземой общего дефицита Т- лимфоцитов отмечено снижение уровня Т-хелперов и Т-супрессоров в крови и повышение содержания В-лимфоцитов в периферической крови.

Однозначно интерпретировать выявленный нами у больных микробной экземой дефицит Т-лимфоцитов в кровяном русле не представляется возможным. Вероятно, это связано с перераспределением пула иммунокомпетентных клеток, миграцией Т-хелперов и Т-супрессоров в пораженный эпидермис и их участием в цепи местных аутоиммунных реакций. Это косвенно подтверждается прогрессированием экссудативных изменений в коже по мере усугубления дисбаланса в системе Т- и В-лимфоцитов.

Резюме

У пациентов, страдающих микробной экземой, нами выявлена глубокая иммунодепрессия, проявившаяся в угнетении Т-клеточного звена иммунной системы и избыточной активации В-лимфоцитов.

Снижение уровня Т-хелперов в крови приводило к нарушению механизмов взаимосвязи между Т- и В - клеточными звеньями иммунитета, что способствовало дальнейшей дискоординации иммунных реакций и углублению иммунодефицита.

Под влиянием дефицита Т-супрессоров в крови, у больных микробной экземой происходило нарушение регуляции и самоограничения иммунного ответа, свидетельством чего явилось значительное повышение концентрации

В-лимфоцитов в периферической крови.

Иммунопатологические сдвиги в организме больных экземой прогрессировали по мере утяжеления формы дерматоза, распространения экзематозных высыпаний на обширные участки кожного покрова, усиления интенсивности зуда,. что указывает на существование отчетливой взаимосвязи выявленных нарушений со стороны клеточного иммунитета с нарастанием воспалительных процессов в эпидермисе у данной категории больных.

3.2. Роль нарушений гуморального звена иммунной системы в развитии синдрома эндогенной интоксикации при микробной экземе

Известно, что избыточная активность В-лимфоцитов способствует образованию цитотоксических аутоантител и накоплению иммунных комплексов в кровяном русле и различных тканях [Довжанский С.И. и соавт., 1985]. В этой связи, целесообразным является изучение участия гуморальных факторов иммунитета в развитии эндотоксикоза при микробной экземе.

Для оценки состояния гуморального иммунитета при микробной экземе были проведены исследования содержания Ig A, Ig M, Ig G в периферической крови 30 практически здоровых лиц и 70 больных микробной экземой. Среднее содержание Ig A в сыворотке крови здоровых доноров составило 1,7±0;35 мг/мл, Ig M - 1,6±0,22 мг/мл, Ig G – 9,7±0,74 мг/мл.

У обследованных нами пациентов, страдающих микробной экземой, сывороточная концентрация Ig A значительно превышала показатели у доноров, соответствуя 5,28±0,47 мг/мл (рис.6).

Рисунок 6. Содержание Ig A в сыворотке крови больных микробной экземой и здоровых лиц, мг/мл.

Концентрация Ig A в крови существенно изменялась в зависимости от формы микробной экземы (таблица 15).

Таблица 15

Содержание Ig A в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от клинической формы дерматоза, мг/мл (M±m)

	n	Ig A	p_1	p_2
Доноры	30	1,7±0,35	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	5,28±0,47	<0,005	-
-нумулярной	20	3,79±0,13	<0,05	>0,05
-варикозной	40	7,11±0,26	<0,001	>0,05
-паратравматической	5	4,59±1,91	>0,05	>0,05
-себорейной	5	9,28±4,91	<0,001	>0,05

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных; p_2 - достоверность различий между группами больных.

Наиболее высокие статистически достоверные уровни содержания Ig A в периферической крови были зарегистрированы при себорейной и варикозной форме дерматоза (соответственно 9,28±4,91 мг/мл; p<0,001 и 7,11±0,26 мг/мл; p<0,001).

При локализованном характере кожных высыпаний содержание Ig A в кровяном русле составило 5,0±0,5 мг/мл, что было достоверно выше контрольных значений (p<0,005), но практически не отличалось от результатов, полученных в общей группе больных микробной экземой (p>0,05). При диссеминированной форме дерматоза сывороточная

концентрация Ig A (8,2±1,68 мг/мл) резко превышала не только показатели, зарегистрированные в группе доноров (p<0,001), но и достоверно отличалась от выявленных общегрупповых для экземы значений (p<0;05).

Существенно изменялось содержание Ig A в крови в зависимости от выраженности субъективных расстройств и величины индекса EASI (таблица 16).

У больных микробной экземой, предъявлявших жалобы на интенсивный зуд в очагах поражения кожи, концентрация Ig A в крови составила 7,64±1,05мг/мл, (в контроле - 1,7±0,35 мг/мл, p<0,005), а у пациентов с умеренным и слабым зудом была ниже, однако, достоверно отличаясь от результатов, полученных в группе контроля.

Следует также отметить, что при микробной экземе содержание Ig A в кровяном русле изменялось и при различных значениях индекса EASI.

Таблица 16

Содержание Ig A в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от интенсивности зуда, величины индекса EASI, мг/мл (M±m)

Показатель	N	Ig A	p_1	p_2
Доноры	30	1,7±0,35	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	5,28±0,47	<0,005	-
- с интенсивным зудом	30	7,64±1,05	<0,001	>0,05
- с умеренным зудом	20	5,18±0,68	<0,001	>0,05
- со слабым зудом	20	3,61±0,05	<0,05	>0,05
- со значением индекса EASI: 15-25	30	5,21±0,11	<0,001	>0,05
25-35	30	6,11±0,54	<0,001	>0,05
35-45	10	9,49±0,51	<0,001	>0,05

Примечание: p_1 - достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_2 - достоверность различий между группами больных

Так, при значениях EASI 35-45 констатировано наиболее отчетливое

повышение уровня Ig A в крови, соответствующее 9,49±0,51 мг/мл (в контроле - 1,7±0,35мг/мл, p<0,001; в общей группе больных микробной экземой – 5,28±0,47мг/мл, p<0,05). Для величины EASI 25-35 и 15-25 было характерно достоверное повышение сывороточной концентрации Ig A лишь по сравнению с результатами группы здоровых доноров (p<0,001).

Положительные корреляционные взаимосвязи, по Спирмэну, установлены между концентрацией Ig A в крови, формой микробной экземы (r=+ 0,46; p<0,005), а также распространенностью экзематозных высыпаний (r=+ 0,52; p<0,001) и величиной индекса EASI (r= +0,68; p<0,001).

Кроме того, нами выявлены достоверные положительные ранговые корреляции, по Спирмэну, между содержанием Ig A в сыворотке крови и количеством В-лимфоцитов в крови (r= +0,51; p<0,001). Констатирована отрицательная ранговая корреляционная зависимость, по Кендалу, между концентрацией Ig A в крови и содержанием CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов в периферической крови (соответственно $\tau = -0,49$; $p<0,005$, $\tau = -0,53$; $p<0,001$, $\tau= -0,61$; $p<0,001$). Утяжеление клинических форм микробной экземы сопровождалось повышением уровня Ig A в крови, развивающимся на фоне дефицита Т-клеточного звена иммунитета и нарастания содержания В-лимфоцитов крови.

У больных микробной экземой отмечена лишь тенденция к понижению содержания Ig M в сыворотке крови, однако статистически достоверных различий по сравнению с показателями контрольной группы отмечено не было (p>0,05) (таблицы 17,18).

У лиц, страдающих микробной экземой, нами было выявлено резкое снижение концентрации Ig G в кровяном русле – 4,13±0,19 мг/мл (в группе контроля - 9,7±0,74 мг/мл; p<0,001), что свидетельствовало о дефиците тканевой антитоксической защиты в организме больных микробной экземой.

Результаты обследования пациентов с данным дерматозом показали, что понижение уровня Ig G в крови имело место при различных вариантах поражения кожного покрова.

В частности, нами установлено, что концентрация Ig G в периферической крови зависела от распространенности экзематозных высыпаний (таблица 17).

Содержание данного показателя у больных с локализованным поражением кожи было достоверно ниже, чем в группе доноров, однако наиболее значительное снижение уровня Ig G в крови до 2,86±0,63 мг/мл зарегистрировано у лиц с диссеминированным характером патологического процесса (в контрольной группе - 9,7±0,74 мг/мл, $p<0,001$).

Данные об изменении содержания Ig G в периферической крови в зависимости от клинических форм микробной экземы, величины индекса EASI и интенсивности зуда представлены в таблице 18.

Наиболее отчетливое понижение Ig G в крови зарегистрировано при варикозной форме данного дерматоза - 2,8±0,12 мг/мл (в группе здоровых лиц - 9,7±0,74 мг/мл; $p<0,001$, в общей группе больных микробной экземой 4,13±0,19 мг/мл; $p<0,05$). При паратравматической, нумулярной разновидностях микробной экземы уровни Ig G в периферической крови составляли 4,0±1,01 мг/мл и 4,74±0,13 мг/мл соответственно. При себорейной экземе полученные значения достоверно не отличались от таковых в контроле ($p>0,05$).

При значениях EASI 35-45 уровень Ig G в сыворотке крови был резко снижен, составив 1,8±0,19 мг/мл (в контрольной группе - 9,7±0,74 мг/мл; $p<0,001$, в общей группе больных микробной экземой - 4,13±0,19 мг/мл; $p<0,05$). Менее отчетливое снижение концентрации Ig G в крови по сравнению с группой здоровых доноров констатировано при величине EASI 25-35 и 15-25 (соответственно - 4,56±0,45 мг/мл; $p<0,001$, 4,14±0,22 мг/мл; $p<0,001$). Достоверных различий для величины EASI 25-35 и 15-25 по сравнению с результатами, полученными в общей группе больных микробной экземой достигнуто не было ($p>0,05$).

Таблица 17

Содержание Ig M и Ig G в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от распространенности процесса, мг/мл (M±m)

	n	Ig M	p_1	p_2	Ig G	p_1	p_2
Доноры	30	1,6±0,22	-	-	9,7±0,74	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,13±0,1	>0,05	-	4,13±0,19	<0,001	-
- с диссеминиро-ванным характером поражения кожи	40	1,14±0,11	>0,05	>0,05	4,32±0,18	<0,001	>0,05
- с локализованным характером поражения кожи	30	1,1±0,16	>0,05	>0,05	2,86±0,14	<0,001	>0,05

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_2 - достоверность различий между группами больных

Таблица 18

Содержание Ig M и Ig G в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от формы дерматоза, величины индекса EASI и интенсивности зуда, мг/мл (M±m)

Показатель	n	Ig M	p	Ig G	p	p_1
Доноры	30	1,6±0,22	-	9,7±0,74	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,13±0,1	>0,05	4,13±0,19	<0,001	-
-нумулярной	20	1,25±0,14	>0,05	4,74±0,13	<0,001	>0,05
-варикозной	40	0,98±0,19	>0,05	2,8±0,12	<0,001	<0,05
-паратравматичсекой	5	0,55±0,05	>0,05	4,0±0,18	<0,05	>0,05
-себорейной	5	1,66±0,21	>0,05	5,43±0,33	>0,05	>0,05
со значением индекса EASI: 15-25	30	1,27±0,15	>0,05	4,14±0,22	<0,001	>0,05
25-35	30	0,99±0,08	>0,05	4,56±0,45	<0,001	>0,05
35-45	10	0,61±0,06	>0,05	1,8±0,19	<0,001	<0,05
-с интенсивным зудом	30	1,17±0,18	>0,05	2,86±0,19	<0,001	>0,05
-с умеренным зудом	20	1,14±0,14	>0,05	4,28±0,21	<0,001	>0,05
-со слабым зудом	20	1,05±0,05	>0,05	5,06±0,11	<0,001	>0,05

Примечание: p - достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_1 - достоверность различий между группами больных

Нами установлена статистически достоверная умеренная отрицательная взаимосвязь между содержанием Ig G в сыворотке крови и величиной индекса EASI (r= -0,61; p<0,001). По мере утяжеления микробной экземы отмечено прогрессирующее снижение концентрации Ig G в периферической крови данной категории больных, отражая нарастающий дефицит тканевой антитоксической защиты в организме больных.

Уменьшение содержания Ig G в кровяном русле пациентов, страдающих микробной экземой, зарегистрировано по мере нарастания интенсивности зуда в очагах поражения. Наиболее низкие значения данного показателя констатированы нами при интенсивном зуде - 2,86±0,38 мг/мл (в контроле - 9,7±0,74 мг/мл; p<0,001). При зуде умеренной и слабой интенсивности концентрация Ig G в крови повышалась, оставаясь, однако, достоверно ниже контрольных данных (p<0,001).

При статистическом анализе установлены положительные ранговые корреляционные связи, по Спирмэну, между содержанием Ig G в периферической крови и уровнем CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов в крови больных микробной экземой (соответственно r= +0,46; p<0,005, r= +0,65; p<0,001, r= +0,43; p<0,01), а отрицательные – между сывороточными концентрациями Ig G и Ig A (r= -0,60; p<0,001), а также Ig G и B-лимфоцитов (r= -0,605; p<0,001).

Снижение уровня Ig G в крови сопровождалось понижением общего количества Т-клеток с дефицитом Т-хелперов и Т-супрессоров и прогрессирующим увеличением содержания В-лимфоцитов сыворотки крови, а также нарастанием сывороточной концентрации Ig A.

В зависимости от строения константного участка g-цепи иммуноглобулины класса G делятся на четыре подкласса - Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4 [Змушко Е.И. и соавт., 2001]. Каждый из подклассов иммуноглобулина G играет определенную роль в реализации иммунного ответа. Так, для Ig G_3 и Ig G_1 в большей степени характерна активация комплемента по классическому, а для Ig G_4 –по альтернативному пути. Ig G_1 и Ig G_3 также опосредуют активацию макрофагов, секрецию цитокинов (прежде всего,

ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8), принимают участие в образовании иммунных комплексов [Rostagno A.A. et. al., 1991]. Ig G2 обладает выраженными антитоксическими свойствами и способностью усиливать В-клеточные реакции [Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996; Cataldo F., Paternostro D., 1990; Tao M.H. et. al., 1993; Kimata H. et al., 1993; Foreback J.L. et. al., 1997]. В этой связи представляет несомненный интерес изучение участия различных субпопуляций Ig G в иммунопатологических реакциях и формировании эндотоксикоза при микробной экземе, учитывая также и то, что в доступной отечественной и зарубежной литературе мы не нашли публикаций на данную тему.

Нами было изучено содержание Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4 в сыворотке крови 70 больных микробной экземой и 30 здоровых доноров. В периферической крови здоровых лиц уровни Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4 составили соответственно 6,8±0,17 мг/мл, 2,3±0,13мг/мл, 1,1±0,01мг/мл, 0,3±0,01мг/мл. У лиц, страдающих микробной экземой, содержание Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3 в периферической крови было достоверно снижено (соответственно 1,96±0,21мг/мл; $p<0,001$, 0,72±0,13мг/мл; $p<0,01$, 0,24±0,03мг/мл; $p<0,005$). Концентрация Ig G_4 в крови значительно повышалась, составив 1,93±0,26мг/мл ($p<0,05$) (рис.7).

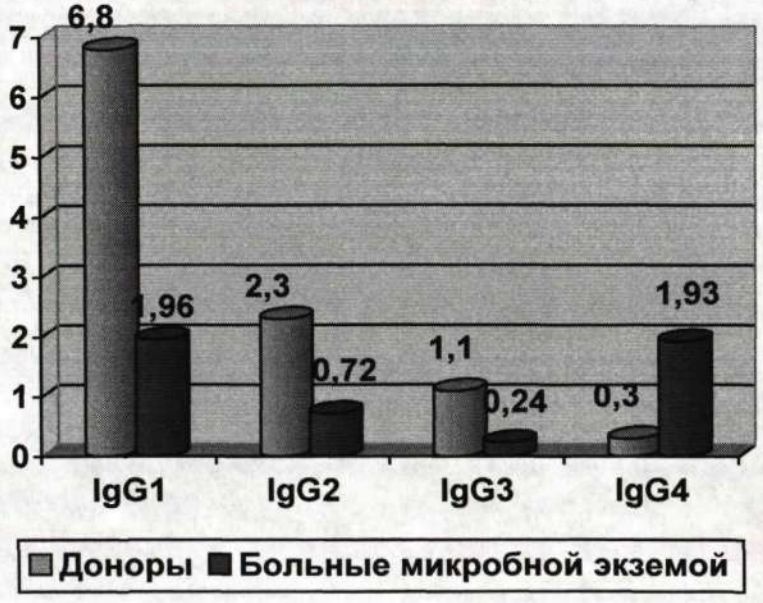

Рисунок 7. Содержание подклассов Ig G в сыворотке крови доноров и больных микробной экземой, мг/мл

Для выяснения возможной связи между формами микробной экземы и содержанием определенных подклассов Ig G в крови мы исследовали данные показатели при различных вариантах микробной экземы (таблица 19).

Установлено, что наиболее выраженное достоверное снижение уровня Ig G_1 в периферической крови отмечено при нумулярной форме микробной экземы - 1,07±0,17мг/мл (в контрольной группе - 6,8±0,17мг/мл; $p<0,001$). Отчетливое понижение сывороточной концентрации Ig G_3 констатировано при паратравматической форме дерматоза - 0,14±0,02мг/мл (в группе здоровых лиц – 1,1±0,01мг/мл; $p<0,001$). У больных паратравматической и варикозной формами дерматоза зафиксировано наиболее значимое повышение уровня Ig G_4 в крови по сравнению с результатами группы контроля (соответственно 3,6±0,03мг/мл; $p<0,001$ и 2,24±0,02мг/мл; $p<0,05$).

Таблица 19

Содержание подклассов Ig G в сыворотке крови больных различными формами МЭ, мг/мл (M±m)

	n	Ig G_1	P	Ig G_2	p	Ig G_3	p	Ig G_4	p
Доноры	30	6,8±0,17	-	2,3±0,13	-	1,1±0,01	-	0,3±0,01	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,96±0,21	<0,001	0,72±0,07	<0,01	0,24±0,03	<0,005	1,93±0,26	<0,05
-нумулярной	20	1,07±0,17	<0,001	0,68±0,06	<0,01	0,21±0,01	<0,001	1,65±0,21	<0,005
-варикозной	40	2,97±0,25	<0,001	0,86±0,08	<0,05	0,21±0,01	<0,001	2,24±0,02	<0,05
- паратравматической	5	2,92±0,2	<0,005	0,45±0,2	>0,05	0,14±0,02	<0,001	3,6±0,03	<0,001
-себорейной	5	2,77±0,2	<0,001	0,73±0,07	>0,05	0,73±0,07	>0,05	0,47±0,03	>0,05

Примечание: p - достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных

Содержание Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4 в крови варьировало в зависимости от распространенности экзематозных высыпаний (таблица 20). Значительное снижение уровня Ig G_1 до 0,82±0,22мг/мл (в контроле - 6,8±0,17мг/мл; $p<0,001$), Ig G_2 до 0,14±0,02 мг/мл (в группе доноров - 2,3±0,13 мг/мл; $p<0,001$), Ig G_3 до 0,1±0,01мг/мл (в группе здоровых лиц - 1,1±0,01 мг/мл; $p<0,001$) в кровяном русле выявлено при диссеминированном характере поражения кожи. При диссеминированном поражении микробной экземы отмечено также максимальное повышение сывороточной концентрации Ig G_4, статистически достоверное как по сравнению с данными, полученными в группе здоровых лиц, так и в общей группе больных микробной экземой.

При математическом анализе установлены обратные ранговые корреляционные взаимосвязи между распространенностью экзематозных высыпаний, содержанием в крови Ig G_1 ($r= -0,44$; $p<0,005$); Ig G_2 ($r= -0,51$; $p<0;005$) и Ig G_3 ($r= -0,53$; $p<0,001$). У лиц, страдающих микробной экземой, по мере увеличения площади поражения кожи отмечено достоверное снижение уровня Ig G_1, Ig G_2 и Ig G_3 в периферической крови.

Выявленные изменения субпопуляций Ig G могут лежать в основе нарушения интимных механизмов иммунитета в организме больных микробной экземой.

Изменение содержания Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4 в кровяном русле больных микробной экземой в зависимости от величины индекса EASI представлены в таблице 21. При значениях EASI 35-45 констатировано наиболее выраженное достоверное снижение концентрации Ig G_1, Ig G_2 и Ig G_3 в периферической крови. Содержание Ig G_4 в крови при величине EASI 35-45 составило 3,8±0,11мг/мл, что значительно превышало как контрольные значения (0,3±0,01 мг/мл; $p<0,001$), так и показатели общей группы больных микробной экземой (1,93±0,26 мг/мл; $p<0,05$).

Таблица 20

Содержание подклассов Ig G в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от распространенности процесса, мг/мл (M±m)

	n	Ig G_1	p	Ig G_2	p	Ig G_3	p	Ig G_4	p	p_1
Доноры	30	6,8±0,17	-	2,3±0,13	-	1,1±0,01	-	0,3±0,01	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,96±0,21	<0,001	0,72±0,13	<0,01	0,24±0,03	<0,005	1,93±0,26	<0,05	-
- с диссеминированным характером поражения кожи	40	2,12±0,22	<0,001	0,8±0,14	<0,05	0,27±0,03	<0,001	1,41±0,09	<0,005	>0,05
- с локализованным характером поражения кожи	30	0,82±0,22	<0,001	0,14±0,02	<0,001	0,1±0,01	<0,001	5,6±0,86	<0,001	<0,001

Примечание: p- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_1- достоверность различий между группами больных

Таблица 21

Содержание подклассов Ig G в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от величины индекса EASI, мг/мл (M±m)

	n	Ig G_1	p	Ig G_2	p	Ig G_3	p	Ig G_4	p	p_1
Доноры	30	6,8±0,17	-	2,3±0,13	-	1,1±0,01	-	0,3±0,01	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,96±0,21	<0,001	0,72±0,13	<0,01	0,24±0,03	<0,005	1,93±0,26	<0,05	-
- со значением индекса EASI: 15-25	30	1,88±0,01	<0,001	0,75±0,11	<0,005	0,68±0,23	>0,05	1,48±0,11	<0,005	>0,05
25-35	30	1,13±0,42	<0,001	0,69±0,04	<0,001	0,59±0,18	>0,05	2,3±0,47	<0,01	>0,05
35-45	10	0,65±0,01	<0,001	0,55±0,02	<0,01	0,18±0,01	<0,001	3,8 ±0,11	<0,001	<0,05

Примечание: p- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_1- достоверность различий между группами больных

Нами также проведен анализ зависимости уровня различных субклассов Ig G периферической крови от интенсивности субъективных ощущений у пациентов, страдающих экземой (таблица 22). При слабом зуде выявлено наиболее выраженное снижение уровня Ig G_1 крови до 1,21±0,38 мг/мл (в контроле - 6,8±0,17мг/мл; $p<0,001$). Напротив, концентрации Ig G_2 и Ig G_3 существенно понижалась при интенсивном зуде, составив 0,29±0,1мг/мл ($p<0,001$) и 0,15±0,03 мг/мл ($p<0,001$) соответственно (в группе здоровых доноров - 2,3±0,13мг/мл и 1,1±0,01мг/мл соответственно). Кроме того, при интенсивном зуде уровень Ig G_4 в сыворотке крови резко превышал значения в контроле и данные, полученные в общей группе больных микробной экземой.

Нами выявлена статистически значимая средняя отрицательная корреляционная взаимосвязь между интенсивностью зуда и содержанием Ig G_3 в периферической крови ($r= - 0,56$; $p<0,001$). Умеренная положительная связь зарегистрирована между выраженностью зуда и концентрацией Ig G_4 в крови ($r= + 0,61$; $p<0,025$). По мере увеличения содержания Ig G_4 и снижения концентрации Ig G_3 в сыворотке крови, у пациентов, страдающих микробной экземой, отмечено нарастание интенсивности зуда в очагах поражения.

Таблица 22

Содержание подклассов Ig G в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от интенсивности зуда, мг/мл (M±m)

	n	Ig G_1	p	Ig G_2	p	Ig G_3	p	Ig G_4	p	p_1
Доноры	30	6,8±0,17	-	2,3±0,13	-	1,1±0,01	-	0,3±0,01	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,96±0,21	<0,001	0,72±0,13	<0,01	0,24±0,03	<0,005	1,93±0,26	<0,05	-
- с интенсивным зудом	30	1,6±0,45	<0,001	0,29±0,1	<0,001	0,15±0,03	<0,001	4,19±0,86	<0,001	<0,05
- с умеренным зудом	20	2,28±0,27	<0,001	0,76±0,14	<0,01	0,28±0,04	<0,001	1,34±0,11	<0,001	>0,05
-со слабым зудом	20	1,21±0,38	<0,001	1,03±0,56	>0,05	0,23±0,01	<0,001	1,47±0,24	<0,01	>0,05

Примечание: p- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_1- достоверность различий между группами больных

Учитывая имеющиеся в литературе сведения об участии Ig G_2 в механизмах тканевой и сывороточной антитоксической защиты, нами проведено исследование концентрации Ig G_2 в зависимости от выраженности эндотоксикоза у больных микробной экземой. Оказалось, что у пациентов с манифестными клиническими проявлениями эндотоксикоза содержание Ig G_2 в крови снижалось до 0,17±0,01 мг/мл, статистически достоверно отличаясь от показателей, зарегистрированных в группе лиц с латентно протекающим эндотоксикозом (0,78±0,14 мг/мл; $p<0,01$) и результатов, полученных в группе контроля (2,3±0,13 мг/мл; $p<0,001$).

Нами определены значения концентрации данного лабораторного показателя при микробной экземе с учетом средних величин и доверительного коэффициента, отвечающего вероятности 95,5%, принятого в практике медико-биологических исследований и обеспечивающего высокую надежность результата. Содержание Ig G_2 в крови от 0,78 мг/мл до 0,21 мг/мл свидетельствует о наличии у больных микробной экземой латентно протекающего эндотоксикоза. Дальнейшее уменьшение концентрации Ig G_2 в сыворотке крови от 0,20 мг/мл и ниже приводит к появлению у данной категории пациентов клинических признаков синдрома эндогенной интоксикации.

Нами были получены отрицательные корреляционные связи между содержанием в кровяном русле Ig G_4 и CD4 ($r = -0,74$; $p<0,001$), CD8 ($r = -0,72$; $p<0,005$), Ig G ($r = -0,54$; $p<0,05$), положительные - между сывороточным уровнем Ig G_4 и CD19 ($r = +0,75$; $p<0,005$), Ig A ($r = +0,40$; $p<0,01$).

У пациентов, страдающих микробной экземой, по мере нарастания содержания Ig G_4 в сыворотке крови констатировано снижение уровня Т-хелперов, Т-супрессоров и Ig G в кровяном русле на фоне повышения количества В-лимфоцитов и концентрации Ig A в периферической крови.

Одновременно нами зарегистрированы положительные ранговые корреляционные зависимости, по Спирмэну, между сывороточными концентрациями Ig G_3 и CD4 ($r= +0,42$; $p<0,01$), Ig G ($r= + 0,33$; $p<0,01$), Ig G_2

(r= + 0,37; p<0,05), а отрицательные – между содержанием Ig G_2 в периферической крови и CD19 в крови (r= -0,31; p<0,05). По мере понижения содержания Ig G_3 в сыворотке крови отмечено прогрессирующее снижение концентрации Т-хелперов, Ig G и Ig G_2 в кровяном русле. Понижение уровня Ig G_2 в крови сопровождалось повышением уровня В-лимфоцитов.

Положительные корреляционные взаимосвязи, по Спирмэну, были установлены также для содержания в кровяном русле Ig G_1 и Ig G_2 (r= +0,41; p<0,01), а также между уровнями Ig G_2 и Ig G_3 в крови (r= +0,37; p<0,05). Снижение концентрации Ig G_1 в кровяном русле сопровождалось понижением уровня Ig G_2 в периферической крови. В свою очередь, на фоне снижения содержания Ig G_2 в крови, отмечено статистически значимое уменьшение концентрации Ig G_3 в сыворотке крови больных микробной экземой.

По мере нарастания эндотоксикоза, снижения содержания Т-хелперов и Т-супрессоров в сыворотке крови, повышения концентрации В-лимфоцитов в кровяном русле, происходило понижение уровня Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3 и увеличение содержания Ig G_4 в периферической крови пациентов, страдающих микробной экземой.

Вероятно, дисбаланс отдельных фракций Ig G, выявленный у наблюдавшихся больных микробной экземой, следует рассматривать в качестве одного из возможных механизмов формирования аутоиммунизации и эндотоксикоза при данном дерматозе. В основе снижения тканевой антитоксической защиты лежала недостаточность Ig G и, прежде всего, Ig G_2 фракции. В свою очередь, избыточная продукция Ig G_4, способствовала реализации и поддержанию ряда аутоиммунных процессов в организме больных микробной экземой.

Резюме

У пациентов, страдающих микробной экземой, установлены отчетливые нарушения со стороны гуморального звена иммунной системы. Данные изменения были напрямую взаимосвязаны со степенью выраженности иммунопатологических сдвигов в организме больных микробной экземой. Так, напряжение В - клеточного иммунитета в условиях дефицита Т-лимфоцитов в крови, приводило к развитию выраженной дисглобулинемии; проявившейся увеличением синтеза ряда реактогенных антител (прежде всего, Ig G_4 и Ig A) и угнетением продукции Ig G и Ig G_2, обладающих локальными и системными защитными антитоксическими свойствами. Усугубление дефицита Ig G_2 в крови больных микробной экземой сопровождалось появлением, помимо лабораторных, клинических неспецифических признаков синдрома эндогенной интоксикации.

Исходом вышеперечисленных изменений явилось прогрессирование иммунопатологических реакций, а также истощение тканевого и сывороточного антитоксического потенциала, закономерно нарастающее по мере утяжеления клинических проявлений микробной экземы, увеличения площади пораженной кожи.

3.3. Роль нарушений секреции цитокинов в формировании синдрома эндогенной интоксикации при микробной экземе

Ключевая роль в реализации иммунного ответа при микробной экземе принадлежит разнообразным цитокинам, способным как тормозить, так и усиливать иммунопатологические процессы в организме больных [Reilly D.M. et al., 2000; el Barnawi N.Y. et al., 2001; Barker C.L. et al., 2004]. В этой связи выяснение особенностей продукции цитокинов при микробной экземе представляется весьма важным для суждения о взаимоотношениях между иммунологическими нарушениями и формированием эндотоксикоза при данном заболевании.

Для оценки цитокинового профиля нами было изучено содержание трех провоспалительных цитокинов – ФНО-α, ИЛ-1α и ИЛ-8 в сыворотке крови 70 пациентов, страдающих микробной экземой и 30 практически здоровых лиц.

Концентрация ФНО-α в сыворотке крови здоровых доноров составила 29,0±1,8 пкг/мл. Уровень ФНО-α у лиц, страдающих микробной экземой, был достоверно выше контрольных значений, составив 52,3±1,58 пкг/мл (p<0,001) (рис.8).

Рисунок 8. Содержание ФНО-α в сыворотке крови доноров и больных микробной экземой, пкг/мл

Данные о содержании ФНО-α в крови в зависимости от клинической формы микробной экземы приведены в таблице 23.

Таблица 23

Содержание ФНО-α в периферической крови больных МЭ в зависимости от клинической формы дерматоза, пкг/мл (M±m)

Показатель	n	ФНО-α	p_1	p_2
Доноры	30	29,0±1,8	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	52,3±1,58	<0,001	-

-нумулярной	30	46,76±1,57	<0,001	<0,01
-варикозной	30	63,33±1,56	<0,001	<0,001
- паратравматической	5	51,75±6,51	<0,001	>0,05
-себорейной	5	47,67±0,33	<0,001	>0,05

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных; p_2 - достоверность различий между группами больных

При варикозной форме дерматоза уровень ФНО-α в крови значительно превышал показатели контроля и данные, полученные в общей группе больных микробной экземой, составив 63,33±1,56 пкг/мл. При паратравматической и себорейной экземе концентрация ФНО-α в крови несколько снижалась, статистически отличаясь лишь от показателей группы здоровых лиц.

Нами получена положительная корреляционная взаимосвязь между формой микробной экземы и уровнем ФНО-α в сыворотке крови (r= +0,49; p<0,01). По мере нарастания экссудации и усиления пролиферативных процессов в эпидермисе содержание ФНО-α в крови достоверно повышалось, отражая интенсификацию иммунопатологических реакций в организме больных микробной экземой.

При локализованном поражении микробной экземы концентрация ФНО-α в сыворотке крови повышалась до 66,2±1,88 пкг/мл, достоверно превышая показатели, зарегистрированные в группе доноров (p<0,001) и общей группе больных микробной экземой (p<0,001). При диссеминированной форме дерматоза зафиксировано повышение изучаемого показателя до 50,31±1,51 пкг/мл (в контроле - 29,0±1,8 пкг/мл; p<0,001, в общей группе больных микробной экземой - 52,3±1,58 пкг/мл; p>0,05).

Положительная ранговая корреляционная взаимосвязь, по Спирмэну, установлена между распространенностью патологического процесса на коже и уровнем ФНО-α в периферической крови (r= +0,71; p<0,001). По мере

увеличения площади поражения кожи отмечено нарастание концентрации ФНО-α в сыворотке крови больных микробной экземой.

Аналогичная тенденция отмечена нами также в зависимости от абсолютных значений индекса EASI (таблица 24). Максимальное статистически достоверное превышение сывороточного уровня ФНО-α контрольных значений и результатов, полученных в общей группе больных микробной экземой, зарегистрировано при величине EASI 35-45 (68,3±0,45 пкг/мл). При значениях EASI 25-35 и 15-25 уровни ФНО-α в периферической крови были достоверно выше контрольных цифр, но практически не отличались от общегрупповых для экземы значений.

В процессе статистического анализа установлена положительная сильная корреляционная взаимосвязь между величиной индекса EASI и концентрацией ФНО-α в кровяном русле ($r = +0,73$; $p<0,005$). Таким образом, по мере утяжеления микробной экземы содержание ФНО-α в крови прогрессивно нарастало.

Менялось содержание ФНО-α в крови в зависимости от выраженности субъективных расстройств в организме больных (таблица 24).

Таблица 24

Содержание ФНО-α в периферической крови больных МЭ в зависимости от величины индекса EASI и интенсивности зуда, пкг/мл (M±m)

Показатель	n	ФНО-α	p_1	p_2
Доноры	30	29,0±1,8	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	52,3±1,58	<0,001	-
- со значением индекса EASI: 15-25	30	51,45±0,18	<0,001	>0,05
-25-35	30	52,11±1,14	<0,001	>0,05
-35-45	10	68,3±0,45	<0,001	<0,001

- с интенсивным зудом	30	50,72±1,78	<0,001	>0,05
- с умеренным зудом	20	64,5±1,59	<0,001	<0,001
- со слабым зудом	20	44,0±1,63	<0,001	<0,005

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных; p_2 - достоверность различий между группами больных.

У пациентов с умеренным зудом констатировано наибольшее превышение концентрации ФНО-α контрольных значений и результатов, полученных в общей группе больных микробной экземой (64,5±1,59 пкг/мл; p<0,001). У лиц, предъявлявших жалобы на интенсивный и слабый зуд данные показатели были несколько ниже, причем с общегрупповыми значениями достоверно различались только результаты, зарегистрированные у пациентов со слабым зудом (p<0,005).

При проведении статистического анализа нами были установлены отрицательные ранговые корреляции, по Спирмэну, между сывороточным содержанием ФНО-α и CD3-лимфоцитов, CD4-лимфоцитов, CD8-клеток, Ig G и Ig G_2 (соответственно r= -0,63; p<0,001, r= -0,68; p<0,001, r= -0,61; p<0,001; r= -0,67; p<0,001; r= -0,73, p<0,001), а положительные – между уровнем ФНО-α в кровяном русле и концентрацией CD19 - лимфоцитов, Ig A, Ig G_4 (соответственно r= +0,69; p<0,001, r= +0,68; p<0,001; r= +0,63; p<0,001) в крови. По мере повышения уровня ФНО-α в сыворотке крови у больных микробной экземой происходило снижение общего содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, нарастание уровня В-лимфоцитов в крови, концентрации Ig A в периферической крови и понижение уровня Ig G, Ig G_2 в кровяном русле. Одновременно отмечалось повышение содержания Ig G_4 в крови.

Средняя концентрация ИЛ-1α в сыворотке крови практически здоровых доноров составила 62,0±2,51 пкг/мл. У пациентов, страдающих микробной экземой, уровень ИЛ-1α в крови был значительно ниже нормы (41,05±2,05 пкг/мл; $p<0,001$) (рис.9).

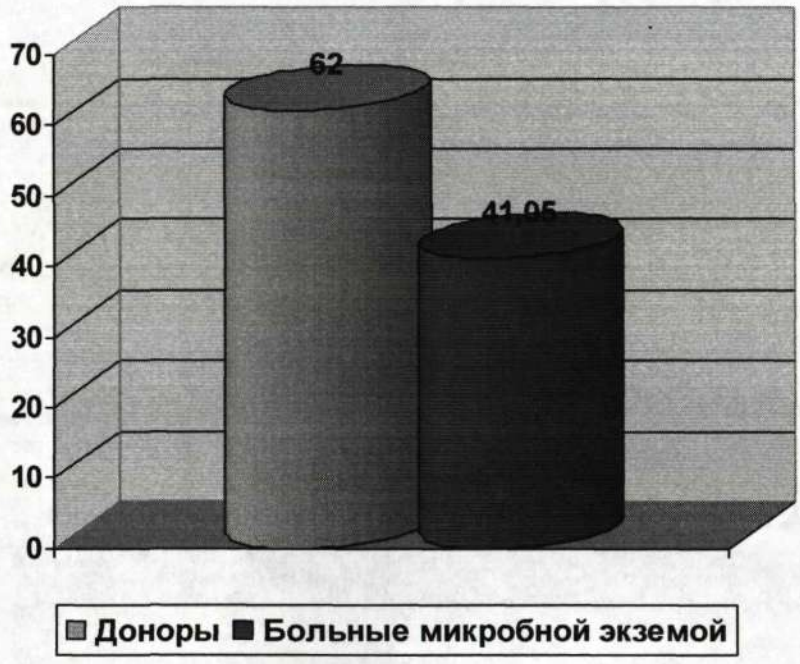

Рисунок 9. Содержание ИЛ-1α в сыворотке крови доноров и больных микробной экземой, пкг/мл.

Данные о содержании ИЛ-1α в крови в зависимости от клинических форм микробной экземы, распространенности эффлоресценций и величины индекса EASI приведены в таблице 25.

Наиболее выраженное снижение уровня исследуемого показателя в периферическом кровотоке зарегистрировано при варикозной форме дерматоза, составив 28,02±1,44 пкг/мл, что достоверно отличалось от значений контрольной группы и общегрупповых для микробной экземы данных. При паратравматической, себорейной, нумулярной разновидностях дерматоза уровень ИЛ-1α в кровяном русле понижался в меньшей степени.

Значительное уменьшение уровня ИЛ-1α в периферической крови зарегистрировано нами при диссеминированном поражении кожи и величине EASI 35-45, соответственно - 23,34±1,04 пкг/мл и 25,14±0,15 пкг/мл (в

группе здоровых лиц - 62,0±2,51 пкг/мл; в общей группе больных микробной экземой - 41,05±2,05 пкг/мл).

Таблица 25

Содержание ИЛ-1α в периферической крови больных МЭ в зависимости от клинической формы, распространенности высыпаний и величины индекса EASI, пкг/мл (M±m)

Показатель	n	ИЛ-1α	p_1	p_2
Доноры	30	62,0±2,51	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	41,05±2,05	<0,001	-
-нумулярной	30	50,51±1,93	<0,001	<0,001
-варикозной	30	28,02±1,44	<0,001	<0,001
-паратравматической	5	33,82±6,11	<0,001	>0,05
-себорейной	5	36,6±3,87	<0,001	>0,05
- с диссеминированным характером поражения кожи	40	43,58±2,0	<0,001	>0,05
- с локализованным характером поражения кожи	30	23,34±1,04	<0,001	<0,001
- со значением индекса EASI: 15-25	30	43,55±1,8	<0,001	>0,05
25-35	30	42,18±0,06	<0,001	>0,05
35-45	10	25,14±0,15	<0,001	<0,001

Примечание: p_1- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных; p_2 - достоверность различий между группами больных

Нами проанализирована также взаимосвязь между содержанием ИЛ-1α в сыворотке крови и выраженностью субъективных расстройств при данном дерматозе (таблица 26).

Таблица 26

Содержание ИЛ-1α в периферической крови больных МЭ в зависимости от интенсивности зуда (M±m)

Показатель	n	ИЛ-1α	p_1	p_2
Доноры	30	62,0±2,51	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	41;05±2,05	<0,001	-
- с интенсивным зудом	30	24,91±1,87	<0,001	<0,001
- с умеренным зудом	20	43,03±2,32	<0,001	>0,05
- со слабым зудом	20	52,43±0,86	<0,001	<0,001

Примечание: p_1 - достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных; p_2 - достоверность различий между группами больных

Отчетливое понижение содержания ИЛ-1α до 24,91±1,87 пкг/мл в кровяном русле констатировано при интенсивном зуде, как по сравнению с группой здоровых доноров (p<0,001), так и по сравнению с общей группой больных микробной экземой (p<0,001). При слабом и умеренном зуде уровень ИЛ-1α в крови был снижен в меньшей степени, соответствуя 52,43±0,86 пкг/мл и 43,03±2,32 пкг/мл.

Положительные корреляционные взаимосвязи, по Спирмэну, установлены между сывороточной концентрацией ИЛ-1α и содержанием CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов, Ig G в крови (соответственно r= +0,82; p<0,001, r= +0,58; p<0,001, r= +0,71; p<0,001, r= +0,53; p<0,001), а отрицательные – между уровнем ИЛ-1α в крови и концентрацией CD19 – лимфоцитов, Ig A, ФНО-α в кровяном русле (соответственно r= -0,57; p<0,001, r= -0,73; p<0,001, r= -0,74; p<0,001).

По мере уменьшения содержания ИЛ-1α в сыворотке крови больных микробной экземой происходило снижение концентрации CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов и Ig G в крови. Параллельно констатировали нарастание уровня CD19 – лимфоцитов, Ig A, ФНО-α в периферическом кровотоке.

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови здоровых доноров составила 159,0±1,47 Е/мл. У больных микробной экземой нами зарегистрировано повышение уровня ИЛ-8 в периферической крови до 174,17±1,49 Е/мл ($p<0,001$) (рис.10).

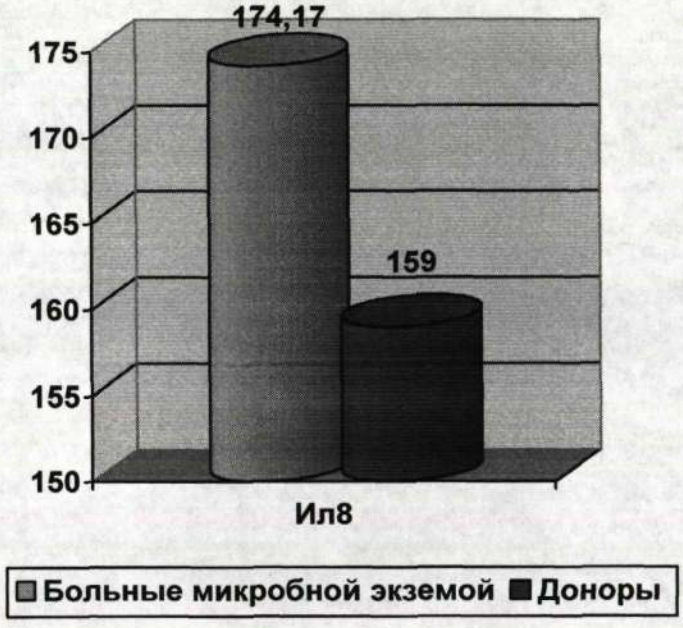

Рисунок 10. Содержание ИЛ8 в сыворотке крови доноров и больных микробной экземой, Е/мл.

Содержание ИЛ-8 в крови изменялось в зависимости от клинической формы микробной экземы, распространенности высыпаний и величины индекса EASI (таблица 27).

При варикозной форме дерматоза отмечено максимальное повышение концентрации ИЛ-8 по сравнению с показателями контроля и общей группы больных микробной экземой. При нумулярной экземе уровень ИЛ-8 достоверно превышал контрольные значения, но оказался несколько ниже результатов, зарегистрированных в общей группе больных микробной экземой, составив 169,5±1,49 Е/мл.

При диссеминации экзематозного процесса и значении EASI 35-45 отмечено наиболее выраженное и статистически значимое повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови, который составил 189,28±2,62 Е/мл и 185,33±0,21 Е/мл соответственно (в контроле - 159,0±1,47 Е/мл, в общей группе больных микробной экземой - 174,17±1,49 Е/мл). Достоверных различий в содержании ИЛ-8 в крови по сравнению с общегрупповыми для экземы данными при локализованной форме дерматоза и EASI 15-25 достигнуто не было (p>0,05). При значениях EASI 25-35 нами зарегистрировано умеренное повышение содержания ИЛ-8 в сыворотке крови, статистически достоверное по сравнению с контрольными значениями и показателями, полученными в общей группе больных микробной экземой.

Таблица 27

Содержание ИЛ-8 в периферической крови больных МЭ в зависимости от клинической формы, распространенности высыпаний и величины индекса EASI, Е/мл (M±m)

Показатель	n	ИЛ-8	p_1	p_2
Доноры	30	**159,0±1,47**	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	174,17±1,49	<0,001	-
- нумулярной	30	169,5±1,49	<0,001	<0,05
- варикозной	30	183±1,86	<0,001	<0,001
- паратравматической	5	177,97±6,09	<0,001	>0,05
- себорейной	5	166,43±0,89	<0,05	>0,05
- с диссеминированным характером поражения кожи	40	172,01±1,31	<0,001	>0,05
- с локализованным характером поражения кожи	30	189,28±2,62	<0,001	<0,001
- со значением индекса EASI: 15-25	30	175,14±0,87	<0,001	>0,05
25-35	30	177,46±0,58	<0,001	<0,05
35-45	10	185,33±0,21	<0,001	<0,001

Примечание: p_1 - достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных; p_2 - достоверность различий между группами больных

Кроме того, при проведении статистического анализа были отмечены сильные положительные однонаправленные корреляционные зависимости распространенности кожного процесса и величины EASI от уровня ИЛ-8 в периферической крови (соответственно r= +0,78; p<0,001 и r= +0,72; p<0,005). Таким образом, по мере утяжеления экзематозного процесса в периферической крови больных микробной экземой происходило нарастание содержания ИЛ-8.

Концентрация ИЛ-8 в крови была определенным образом взаимосвязана и с выраженностью субъективных ощущений у пациентов, страдающих микробной экземой. Так, при интенсивном зуде нами отмечено максимальное повышение содержания ИЛ-8 в периферической крови больных до 185,51±2,44 Е/мл по сравнению с результатами, зарегистрированными у здоровых доноров (159,0±1,47 Е/мл; p<0,001) и в общей группе больных микробной экземой (174,17±1,49 Е/мл; p<0,001). У лиц, предъявлявших жалобы на слабый зуд, данный показатель превышал контрольные значения, составив 166,41±2,24 Е/мл (p<0,001), однако был статистически достоверно ниже результатов, полученных в общей группе больных микробной экземой (p<0,005). У больных с умеренно выраженным зудом уровень ИЛ-8 в кровяном русле составил 172,71±1,54 Е/мл (в группе здоровых доноров - 159,0±1,47 Е/мл; p<0,001, в общей группе больных микробной экземой - 174,17±1,49 Е/мл; p>0,05).

Несомненный интерес представляет установленная нами положительная ранговая корреляционная связь, по Спирмэну, между интенсивностью зуда и содержанием ИЛ-8 в крови (r= +0,54; p<0,01). По мере нарастания концентрации ИЛ-8 в периферической крови у больных микробной экземой усиливался зуд.

Аналогичная тенденция отмечена при наличии стрептококковой и грамнегативной флоры. Вместе с тем, при микробном пейзаже, представленном Staphylococcus spp., содержание ИЛ-8 в крови было статистически достоверно выше контрольных значений (p<0,001) и ниже общегрупповых показателей для микробной экземы (p<0,005).

Нами были установлены отрицательные ранговые корреляции, по Спирмэну, между содержанием ИЛ-8 и CD4 - лимфоцитов, CD8 - клеток, Ig G и Ig G_2 в крови (соответственно r= -0,72; p<0,001, r= -0,59; p<0,001, r= -0,64; p<0,001; r= -0,55; p<0,001), а положительные – между уровнем ИЛ-8 в кровяном русле и концентрацией Ig A, Ig G_4 (соответственно r= +0,57; p<0,001, r= +0,55; p<0,001) в крови: По мере нарастания содержания ИЛ-8 в кровяном русле, констатировано снижение уровня CD4-, CD8 – лимфоцитов в крови, Ig G и Ig G_2 и повышение концентрации Ig A, Ig G_4 в периферической крови.

Дезинтеграция иммунной системы у обследованных нами больных микробной экземой, проявившаяся нарушением механизмов кооперации Т- и В-лимфоцитов, приводила к формированию неадекватного по силе и продолжительности иммунного ответа в организме пациентов микробной экземой.

В данных условиях, Т-клетки, мигрировавшие в пораженный эпидермис, секретировали избыточное количество двух мощных медиаторов воспаления - ФНО-α и ИЛ-8, а также, вероятно, экспрессировали значительное количество рецепторов для ИЛ-1α.

Неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов приводила, с одной стороны, к вовлечению новых Т-лимфоцитов в каскад местных аутоиммунных реакций с дальнейшей стимуляцией и активацией клеток эпидермиса, с другой - к развитию и поддержанию широкого спектра аутокаталитических процессов.

На фоне появления избытка реактогенных антител и снижения концентрации иммуноглобулинов, обладающих защитными антитоксическими свойствами, происходило нарастание воспалительных, пролиферативных и деструктивных изменений в коже больных микробной экземой.

Все вышеперечисленное позволило нам рассматривать выявленные иммунологические нарушения в качестве инициирующего звена формирования эндотоксикоза у пациентов, страдающих микробной экземой.

Резюме

Таким образом, у лиц, страдающих микробной экземой, нами был выявлен выраженный дисбаланс в системе провоспалительных цитокинов с повышением сывороточных концентраций ФНО-α и ИЛ-8 на фоне дефицита ИЛ-1α в кровяном русле, который углублялся в зависимости от выраженности иммунопатологических сдвигов в организме больных и прогрессировал по мере утяжеления экзематозного процесса.

3.4. Изучение лабораторных показателей эндотоксикоза и обоснование формирования синдрома эндогенной интоксикации при микробной экземе

Как известно, разнообразные иммунологические сдвиги способны приводить к развитию аутоагрессивных процессов, накоплению токсических продуктов в межклеточном пространстве, повреждению тканей, что способствует формированию эндотоксикоза [Бакулев А.Л., 2003]. В свою очередь, эндотоксины различного генеза либо оказывают прямое токсическое действие на иммунокомпетентные клетки, либо опосредованно изменяют их функциональную активность [Бондарь С.А., 1992; Соболев А.В., 1998].

В этой связи нам представилось целесообразным дальнейшее изучение влияния выявленных иммунологических нарушений в контексте формирования эндогенной интоксикации в исследуемой нами группе больных, страдающих микробной экземой.

Для оценки выраженности эндотоксикоза при микробной экземе нами был проведен расчет ЛИИ у 70 пациентов, страдающих данным заболеванием. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых лиц.

Значение ЛИИ в группе доноров составило 0,48±0,02. Уровень ЛИИ у больных микробной экземой оказался достоверно выше показателя в контрольной группе и соответствовал 1,62±0,07 (p<0,01).

Данные о динамике ЛИИ в зависимости от клинических форм микробной экземы и распространенности экзематозных высыпаний представлены в таблице 28.

Таблица 28

Изменение величины ЛИИ в зависимости от клинических форм МЭ и распространенности экзематозного процесса (M±m)

Показатель	n	ЛИИ	P
Доноры	30	0,48±0,02	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,62±0,07	<0,01
-нумулярной	20	1,4±0,06	<0,005
-варикозной	40	1,92±0,11	<0,001
-паратравматической	5	2,02±0,29	<0,001
-себорейной	5	52,33±1,2	<0,001
- с диссеминированным характером поражения кожи	40	1,5±0,04	<0,001
- с локализованным характером поражения кожи	30	2,52±0,17	<0,001

Примечание: p- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных

Наиболее выраженное повышение ЛИИ отмечено нами у пациентов с паратравматической (2,02±0,29) и варикозной формами микробной экземы (1,92±0,11), при которых ЛИИ превышал контрольные значения на 421% (p<0,001) и 400% (p<0,001) соответственно. В меньшей степени ЛИИ увеличивался при нумулярной (p<0,005) и себорейной (p<0,05) разновидностях дерматоза по сравнению с результатами группы контроля.

При помощи ранговых корреляций, по Спирмэну, установлена положительная взаимосвязь между формой экзематозного процесса и ЛИИ (r=+0,65; p<0,05). По мере нарастания экссудации в экзематозных очагах ЛИИ повышался, что свидетельствовало о нарастании эндогенной интоксикации в организме пациентов, страдающих микробной экземы. Аналогичная тенденция была выявлена и при анализе зависимости ЛИИ от распространенности экзематозных высыпаний. Наиболее значительное превышение ЛИИ контрольных значений - на 525% (p<0,001), отмечено при диссеминированном характере поражения кожного покрова. При локализованной форме микробной экземы данный показатель был несколько ниже, оставаясь, однако, статистически достоверно более высоким по сравнению со значениями, полученными в группе здоровых лиц (p<0,001).

Установлена средняя положительная корреляционная связь между уровнем ЛИИ и распространенностью высыпаний на коже (r=+0,50; p<0,025), что свидетельствовало о прогрессировании эндотоксикоза по мере увеличения площади поражения кожного покрова при микробной экземе.

Нами также было изучена взаимосвязь между выраженностью субъективных расстройств, величиной индекса EASI при данном дерматозе и значениями ЛИИ (таблица 29).

По мере нарастания в периферическом кровотоке ЛИИ у пациентов, страдающих микробной экземой, было отмечено усиление зуда в очагах поражения. В группе больных, предъявлявших жалобы на интенсивный зуд, величина ЛИИ составила 2,24±0,17 (p<0,001). У больных с умеренным и слабым зудом абсолютные значения ЛИИ повышались в меньшей степени по сравнению с результатами, полученными в группе здоровых лиц (p<0,001). Прямая ранговая корреляционная зависимость, по Спирмэну, установлена

между выраженностью субъективных ощущений и уровнем ЛИИ (r=+0,43; p<0,05). По мере нарастания величины ЛИИ, отражающего выраженность эндотоксикоза у наблюдаемых пациентов, интенствность зуда увеличивалась.

Таблица 29

Изменение величины ЛИИ у больных МЭ в зависимости от интенсивности зуда, величины индекса EASI

Показатель	n	ЛИИ	p
Доноры	30	0,48±0,02	-
Больные МЭ, в том числе:	70	1,62±0,07	<0,01
- с интенсивным зудом	30	2,24±0,17	<0,001
- с умеренным зудом	20	1,51±0,05	<0,001
- со слабым зудом	20	1,33±0,02	<0,001
- со значением индекса EASI: 15-25	30	1,48±0,01	<0,001
25-35	30	1,67±0,11	<0,001
35-45	10	2,41±0,05	<0,001

Примечание: p- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных

Максимальное повышение ЛИИ до 2,41±0,05 (по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля) констатировано при величине EASI = 35 - 45 (p<0,001). В меньшей степени ЛИИ увеличивался при значениях индекса EASI = 25-35 (p<0,001) и EASI= 15 - 25 (p<0,001). Кроме того, нами установлены высокие положительные корреляционные связи между значениями индекса EASI и ЛИИ (r=+0,77; p<0,05), что свидетельствовало об утяжелении эндогенной интоксикации в организме больных микробной экземой по мере повышения EASI.

Таким образом, у пациентов, страдающих микробной экземой, отмечено достоверное повышение одного из маркеров эндотоксикоза - лейкоцитарного индекса интоксикации, который прямо коррелировал с тяжестью течения данного дерматоза.

Нами были констатированы отрицательные ранговые корреляции, по Спирмэну, между величиной ЛИИ и концентрацией CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов в крови (соответственно r= -0,77; p<0,001, r= -0,77; p<0,001, r= -0,69; p<0,001).

Кроме того, выявлены статистически достоверные умеренные

отрицательные корреляционные взаимосвязи между величиной ЛИИ и уровнем Ig G, Ig G_2, ИЛ-1α в периферической крови (соответственно - r= -0,59; p<0,001, r= -0,36; p<0,025, r= -0,78; p<0,001).

Нами были зарегистрированы достоверные положительные ранговые корреляции, по Спирмэну, между величиной ЛИИ и содержанием Ig A, Ig G_4, ФНО-α в сыворотке крови (соответственно r= +0,72; p<0,001, r = +0,83; p<0,001, r= +0,71; p<0,001).

Также установлены положительные ранговые корреляции, по Кендалу, между величиной ЛИИ и содержанием ИЛ-8 в крови (τ= +0,71; p<0,001).

По мере увеличения ЛИИ у пациентов, страдающих микробной экземой, происходило снижение концентрации CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов и Ig G, Ig G_2, ИЛ-1α в периферической крови. Одновременно отмечалось повышение содержания Ig A, Ig G_4, ФНО-α и ИЛ-8 в сыворотке крови.

В настоящее время в качестве лабораторного показателя эндотоксикоза, наряду с ЛИИ, принято рассматривать содержание ЦИК в кровяном русле. Участие ЦИК в развитии эндогенной интоксикации связывают с деструктивными процессами различного генеза в тканях [Карякина Е.В., 1998]. Вместе с тем ЦИК, подлежащие выведению из организма, способны откладываются в коже, нарушать микроциркуляцию и поддерживать воспалительную реакцию в дерме, что, вероятно, является патогенетическим фактором, отягощающим течение патологического процесса при микробной экземе [Родин Ю.А., 1983]. В этой связи представляется целесообразным проведение оценки содержания ЦИК в периферической крови при микробной экземе.

Концентрацию ЦИК определяли в крови 30 здоровых доноров и 70 больных микробной экземой. Среднее количество иммунных комплексов в сыворотке крови доноров составило 37±2,31 усл.ед. У обследованных нами больных микробной экземой содержание ЦИК в периферической крови составило 51,75±1,31 усл.ед (p<0,001).

Увеличение концентрации ЦИК в кровяном русле у больных с различными формами микробной экземы было неодинаковым (таблица 30).

Таблица 3(

Содержание ЦИК в сыворотке крови больных различными формами МЭ, усл.ед. (M±m)

Показатель	n	ЦИК	p	p_1
Доноры	30	37±2,31	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	51,75±1,31	<0,001	-
-нумулярной	20	45,57±0,98	<0,001	<0,01
-варикозной	40	59,75±1,69	<0,001	<0,001
-паратравматической	5	59,75±2,49	<0,001	>0,05
-себорейной	5	52,33±1,2	<0,001	>0,05

Примечание: p- достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_1 - достоверность различий между группами больных

Так, наиболее выраженный избыток иммунных комплексов в крови был отмечен у больных с варикозной и паратравматической формами микробной экземы, при которых данный показатель повышался на 159,4% ($p<0,001$) составив 59,75±1,69 усл.ед., причем лишь у больных варикозной микробной экземой отмечено статистически значимое повышение ЦИК в сыворотке крови на 115% и по сравнению с показателями общей группы пациентов, страдающих микробной экземой ($p<0,001$). При нумулярной и себорейной разновидностях дерматоза уровень ЦИК периферической крови превышал нормальные значения соответственно на 123% ($p<0,001$) и 141% ($p<0,001$), достоверно не отличаясь от результатов, полученных нами в обследованной группе больных микробной экземой.

При математическом анализе установлена прямая ранговая корреляционная зависимость, по Спирмэну, между формой микробной экземы и концентрацией иммунных комплексов в периферической крови больных ($r=+0,63$; $p<0,01$). По мере нарастания экссудации в экзематозных очагах отмечено достоверное увеличение уровня ЦИК в сыворотке крови.

Степень распространенности экзематозных высыпаний и выраженность субъективных расстройств находились в определенной взаимосвязи с содержанием иммунных комплексов в кровяном русле обследованных пациентов (таблица 31).

При диссеминированном характере кожных высыпаний величина данного лабораторного маркера составила 64,6±3,59 усл.ед, оказавшись на 174,6% выше значений в контроле ($p<0,001$), и на 129,4% выше результатов, полученных в общей группе больных микробной экземой ($p<0,001$). В то же время, при локализованной форме данного дерматоза сывороточная концентрация ЦИК превышала нормальные показатели лишь на 134,9% ($p<0,001$) и практически не отличалась от таковых в сравнении с общей группой больных микробной экземой.

Таблица 31

Содержание ЦИК в сыворотке крови у больных МЭ в зависимости от распространенности процесса и выраженности субъективных расстройств, усл.ед. (M±m)

Показатель	n	ЦИК	p	p_1
Доноры	30	37±2,31	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	51,75±1,31	<0,001	-
- с диссеминированным характером поражения кожи	40	49,91±1,12	<0,001	>0,05
- с локализованным характером поражения кожи	30	64,6±3,59	<0,001	<0,001
- с интенсивным зудом	30	62,12±2,47	<0,001	<0,001
- с умеренным зудом	20	50,44±1,34	<0,001	>0,05
- со слабым зудом	20	44,57±0,37	<0,001	<0,005

Примечание: p - достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;
p_1 - достоверность различий между группами больных

Между степенью распространенности экзематозных высыпаний и содержанием в крови ЦИК установлена умеренная положительная корреляционная связь (r=+0,61; p<0,025). По мере увеличения распространенности процесса на коже констатировано достоверное увеличение уровня ЦИК в сыворотке крови больных экземой.

У лиц, предъявлявших жалобы на интенсивный зуд в очагах поражения, содержание ЦИК в крови превышало контрольные значения на 167,9% (p<0,001) и было на 120% выше по сравнению с показателями общей группы больных (p<0,001). У пациентов со слабым и умеренным

зудом сывороточные концентрации ЦИК превышали показатели в контроле на 136,3% и 120,5% соответственно (p<0,001).

Данные об изменении содержания иммунных комплексов в крови в зависимости от величины индекса EASI представлены в таблице 32. Количество ЦИК в периферической крови больных микробной экземой при значениях EASI 35-45 и 25-35 было значительно выше нормальных величин, соответственно на 162,1% и 130,3% (p<0,001). Незначительные превышения сывороточного уровня ЦИК контрольных значений (на 110,8%) выявлены при величине EASI 15-25, оставаясь, тем не менее, достоверно ниже результатов, полученных в общей группе больных микробной экземы (p<0,001). Положительная ранговая корреляционная взаимосвязь, по Спирмэну, установлена между значениями индекса EASI и содержанием ЦИК в периферической крови (r=+0,62; p<0,05). По мере нарастания индекса EASI и утяжеления микробной экземы происходило статистически достоверное повышение содержания иммунных комплексов в периферической крови.

При математическом анализе определены отрицательные ранговые корреляционные связи, по Спирмэну, между уровнем CD3-, CD4-, CD8-клеток в периферической крови и содержанием ЦИК в кровяном русле (соответственно r= -0,79; p<0,001, r= -0,75; p<0,001, r= -0,66; p<0,001), а также положительные корреляционные взаимосвязи между концентрацией CD19-лимфоцитов в крови и величиной ЛИИ (r = +0,76; p<0,01), а также содержанием ЦИК в периферической крови (r = +0,66; p<0,005).

Таблица 32

Содержание ЦИК в сыворотке крови больных МЭ в зависимости от величины индекса EASI, усл.ед. (M±m)

Показатель	n	ЦИК	p	p_1
Доноры	30	37±2,31	-	-
Больные МЭ, в том числе:	70	51,75±1,31	<0,001	-
- со значением индекса EASI: 15-25	30	41±0,03	<0,001	<0,001
25-35	30	48,22±1,11	<0,001	>0,05
35-45	10	59,98±0,18	<0,001	>0,05

Примечание: p - достоверность различий между здоровыми лицами и группой больных;

p_1- достоверность различий между группами больных

При математическом анализе нами установлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем ЦИК в крови больных микробной экземой и лейкоцитарным индексом интоксикации (r=+0,86; p<0,001). По мере увеличения концентрации иммунных комплексов в кровяном русле происходило исчезновение эозинофилов, снижение числа лимфоцитов и моноцитов, увеличение количества сегментоядерных лейкоцитов в периферической крови пациентов, страдающих микробной экземой, что свидетельствовало об угнетении иммунитета, напряженности компенсаторных процессов, обеспечивающих детоксикацию; и находило свое отражение в повышении лейкоцитарного индекса интоксикации.

Кроме того, нами выявлены достоверные положительные ранговые корреляции, по Спирмэну, между сывороточным уровнем ЦИК и содержанием Ig A, Ig G_4, ФНО-α в сыворотке крови (соответственно r= + 0,73; p<0,001, r=+0,63; p<0,001, r=+0,73; p<0,001).

Также были установлены положительные ранговые корреляции, по Кендалу, между содержанием ЦИК и ИЛ-8 в крови (τ= +0;62; p<0;001).

Кроме того, нами зарегистрированы статистически значимые умеренные отрицательные однонаправленные корреляционные взаимосвязи между концентрацией иммунных комплексов в сыворотке крови и уровнем Ig G, ИЛ-1α в периферической крови (соответственно r= -0,60; p<0,001, r= -0,83; p<0,001).

По мере увеличения содержания ЦИК в крови у больных микробной экземой отмечено нарастание уровня Ig A, Ig G_4, ФНО-α, ИЛ-8 в периферическом кровотоке и снижение концентрации Ig G и ИЛ-1α в кровяном русле.

Таким образом, прогрессирующее увеличение степени выраженности иммунопатологических реакций при микробной экземе приводило к появлению избытка иммунных комплексов, циркулирующих в кровяном русле больных.

В свою очередь, накопление ЦИК в экзематозной коже опосредовало

развитие тканевой деструкции и поступление продуктов клеточного метаболизма в системный кровоток, что, в свою очередь, обуславливало компенсаторное напряжение и последующее истощение механизмов сывороточной антитоксической защиты.

Результатом данных изменений явилось уменьшение количества эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов крови, преобладание сегментоядерных и палочкоядерных лейкоцитов, и, как следствие, нарастание лейкоцитарного индекса интоксикации.

Резюме

При изучении ключевого маркера эндотоксикоза - ЛИИ, у больных микробной экземой констатировано достоверное повышение значения данного показателя, что косвенно свидетельствовало о развитии в организме обследованных лиц синдрома эндогенной интоксикации.

Нами были проанализированы взаимосвязи между выраженностью эндотоксикоза и распространенностью, формой экзематозного процесса, интенсивностью субъективных расстройств, индексом EASI.

Установлено, что при нумулярной форме микробной экземы, отличающейся диссеминированным характером поражения кожного покрова, невысокими значениями индекса EASI и небольшой длительностью рецидивов, лабораторные проявления эндотоксикоза были минимальными.

По мере нарастания экссудативных, пролиферативных процессов в эпидермисе, распространения экзематозных эффлоресценций на обширные участки кожного покрова, увеличения индекса EASI; отмечено прогрессирующее нарастание эндотоксикоза, что, помимо лабораторных признаков, клинически манифестировало усилением зуда в экзематозных очагах и появлением неспецифических симптомов эндогенной интоксикации.

Кроме того, наряду с повышением величины ЛИИ, нами установлено значительное увеличение концентрации ЦИК в сыворотке крови больных

микробной экземой, прямо коррелирующее с выраженностью эндотоксикоза и тяжестью экзематозного процесса, что свидетельствовало о непосредственном участии иммунокомплексных механизмов в развитии эндотоксикоза при данном дерматозе.

Глава 4.

Оценка эффективности применения циклоферона в комплексной терапии больных микробной экземы

Нами проведено изучение клинической эффективности использования препарата циклоферон в комплексной терапии больных микробной экземой. Исследована динамика иммунологических показателей периферической крови, а также ряда маркеров эндотоксикоза у пациентов с данным дерматозом под влиянием терапии препаратом циклоферон в 1 день лечения, а также на 21 день.

4.1. Динамика показателей клеточного иммунитета у больных микробной экземой под влиянием терапии циклофероном

О выраженности изменений со стороны клеточного иммунитета у больных микробной экземой в процессе проведенной терапии с использованием циклоферона судили по динамике содержания CD3-, CD4-, CD8-, CD19- лимфоцитов в периферической крови.

Концентрацию CD3-, CD4-, CD8-, CD19- клеток крови исследовали у 40 больных микробной экземой, получавших циклоферон и у 70 пациентов с микробной экземой, в терапии которых были использованы традиционные медикаментозные средства.

Наиболее выраженные изменения показателей клеточного иммунитета были выявлены в группе больных микробной экземой, получивших циклоферон (таблица 33).

Таблица 33

Динамика содержания Т- и В- лимфоцитов (M±m) в периферической крови в различных терапевтических группах пациентов, страдающих микробной экземой на 1 и 21 дни лечения (%)

Показатель	Доноры	Традиционная терапия	Циклоферон
CD3	42,2±0,2	37,2±1,12 38,0±0,14	35,78±0,11 41,19±0,88
p_1		>0,05	<0,001
p_2		<0,001	>0,05
p_3			<0,025
CD4	39,2±1,86	33,11±0,54 33,8±0,22	32,4±1,14 38,3±0,17
p_1		>0,05	<0,001
p_2		<0,001	>0,05
p_3			<0,001
CD8	29,0±0,87	23,86±1,54 24,18±0,33	24,02±1,47 28,85±0,76
p_1		>0,05	<0,005
p_2		<0,001	>0,05
p_3			<0,001
CD19	22,3±1,7	27,01±1,39 24,44±1,55	27,64±0,11 23,03±0,18
p_1		>0,05	<0,001
p_2		>0,05	>0,05
p_3			>0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после лечения;
p_1-достоверность различия показателей до и после лечения;
p_2 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с донорами;
p_3 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с фармакотерапевтической группой, получавшей традиционное лечение

У данной категории пациентов отмечено статистически достоверное повышение концентрации CD3- ($p<0,001$), CD4- ($p<0,001$), CD8- ($p<0,005$) лимфоцитов крови по сравнению с исходными значениями. Под влиянием циклоферона содержание CD3- , CD4-, CD8- клеток периферической крови достигло нормальных величин, практически не отличаясь от аналогичных показателей в группе доноров ($p>0,05$), что свидетельствовало о выраженном нормализующем воздействии циклоферона на Т-клеточное звено иммунной системы у больных микробной экземой.

С помощью t-критерия Стъюдента нами зафиксировано наиболее отчетливое статистически значимое повышение концентрации CD3 ($p<0,025$), CD4 ($p<0,001$), CD8 ($p<0,001$) - лимфоцитов крови в терапевтической группе больных, использовавших циклоферон, в отличие от пациентов, лечившихся традиционными медикаментозными средствами.

В результате применения общепринятых лекарственных препаратов, у пациентов, страдающих микробной экземой, отмечено некоторое повышение уровня CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов в кровяном русле по сравнению с исходными величинами, которое не было статистически достоверным ($p>0,05$) и оставалось ниже значений группы контроля ($p<0,001$).

Под влиянием терапии циклофероном констатирована нормализация концентрации В-лимфоцитов в кровяном русле по сравнению с исходным уровнем (до лечения – 27,64±0,11%, после лечения – 23,03±0,18%; $p<0,001$), что демонстрирует положительное влияние данного препарата на В-клеточное звено иммунной системы у больных микробной экземой.

В группе больных, получивших традиционную терапию, также отмечена позитивная динамика содержания В-лимфоцитов в периферической крови, однако статистически достоверных различий по сравнению с показателями контроля достигнуто не было ($p>0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований продемонстрировали отчетливое благоприятное воздействие циклоферона на показатели клеточного звена иммунной системы у больных микробной

экземой. Являясь индуктором эндогенных интерферонов α- β- типов, циклоферон, с одной стороны, стимулировал образование Т-лимфоцитов и компенсировал депрессию Т-клеточных механизмов иммунного ответа за счет влияния на процессы дифференцировки, рекрутирования, а также на функциональную активность клеток иммунной системы у наблюдавшихся нами больных. Вместе с тем, циклоферон, обладая широким спектром действия на периферическую иммунную систему, способствовал нормализации измененных параметров иммунологической реактивности в организме пациентов с данным дерматозом.

Устранение дефицита Т-супрессоров под влиянием циклоферона, индуцировало развитие толерантности В-лимфоцитов с последующим прекращением образования аутоантител.

Применение традиционных медикаментозных средств у наблюдавшихся больных, страдающих микробной экземой, достоверно не влияло на содержание Т- и В- лимфоцитов в периферической крови и оказалось неспособным устранить имеющийся Т- клеточный иммунодефицит и избыточную активацию В- лимфоцитов.

4.2. Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов с микробной экземой под влиянием терапии циклофероном

В контексте выявленных нами нарушений со стороны гуморального звена иммунной системы у больных микробной экземой, представлялась целесообразной оценка влияния циклоферона и традиционных медикаментозных средств на содержание Ig A, Ig M, Ig G в периферической крови.

Динамическое исследование Ig A, Ig M, Ig G, циркулирующих в кровяном русле, проведено у 40 пациентов с микробной экземой, в терапии которых был использован циклоферон и 70 лиц, лечившихся традиционными лекарственными препаратами.

Изменения содержания Ig A, Ig M, Ig G в сыворотке крови пациентов, страдающих микробной экземой, представлены в таблице 34.

Наиболее выраженное уменьшение уровня Ig A в сыворотке крови констатировано в группе больных микробной экземой, получивших в составе комплексной терапии циклоферон ($p<0,001$), при этом концентрация Ig A в крови статистически не отличалась от результатов, полученных в группе доноров ($p>0,05$).

При математическом анализе с использованием парного t-критерия зарегистрированы статистически достоверные различия между величинами концентраций Ig A в периферической крови у групп больных микробной экземой, которым в комплексе терапевтических мероприятий назначали циклоферон и традиционные лекарственные препараты (соответственно - 1,69±0,15 мг/мл и 4,89±0,18 мг/мл; $p<0,001$). Вышеизложенное убедительно демонстрирует благоприятное влияние циклоферон на содержание Ig A в кровяном русле.

Среди пациентов, лечившихся традиционными медикаментозными средствами, содержание Ig A в сыворотке крови после проведенной терапии оставалось достаточно высоким, в 2,8 раза превышая контрольные величины ($p<0,001$).

Различия абсолютных значений средних величин Ig M в процессе лечения как циклофероном, так и традиционными медикаментозными средствами оказались статистически недостоверны ($p>0,05$).

Таблица 34

Динамика содержания Ig A, Ig M, Ig G (M±m) в периферической крови в различных терапевтических группах пациентов, страдающих микробной экземой на 1 и 21 дни лечения (мг/мл)

Показатель	Ig A	p_1	p_2	p_3	Ig M	p_1	p_2	p_3	Ig G	p_1	p_2	p_3
Доноры	1,7±0,35				1,6±0,22				9,7±0,74			
Фармакотерапевтические группы: -традиционная терапия	5,44±0,42 / 4,89±0,18	>0,05	<0,001		1,18±0,45 / 1,17±0,45	>0,05	>0,05		4,27±0,15 / 6,07±0,68	>0,05	<0,01	
-циклоферон	5,12±0,13 / 1,69±0,15	<0,001	>0,05	<0,001	1,11±0,51 / 1,13±0,71	>0,05	>0,05	>0,05	4,09±0,33 / 8,5±0,37	<0,001	>0,05	<0,05

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после лечения;
p_1-достоверность различия показателей до и после лечения;
p_2 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с донорами;
p_3 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с фармакотерапевтической группой, получавшей традиционное лечение

С помощью t-критерия Стъюдента зафиксировано наиболее выраженное повышение уровня Ig G в периферической крови в сравнении с исходными значениями у больных микробной экземой после проведенной терапии с использованием препарата циклоферон ($p<0,001$). У данной категории пациентов на фоне лечения циклофероном исследуемый показатель увеличился, став практически неотличимым от величин, полученных в группе доноров ($p>0,05$), что свидетельствовало о позитивном влиянии данного препарата на содержание Ig G сыворотки крови.

У пациентов с микробной экземой, лечившихся традиционными лекарственными средствами, нами также была отмечена тенденция к повышению уровня Ig G в сыворотке крови по сравнению с исходными значениями, однако данные различия оказались статистически недостоверными ($p>0,05$). Вместе с тем, в исследуемой группе больных микробной экземой после проведенной терапии содержание Ig G в периферической крови оказалось достоверно ниже показателей контрольной группы ($p<0,01$).

Кроме того, были выявлены статистически значимые различия между концентрациями Ig G периферической крови в группах больных, получавших циклоферон и традиционную терапию (соответственно - 8,5±0,37 мг/мл и 6,07±0,68 мг/мл; $p<0,05$).

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что циклоферон оказывал комплексное модулирующее воздействие на основные показатели гуморального иммунитета у больных микробной экземой. Это проявлялось в устранении разнообразных негативных эфферентных влияний на В-лимфоциты с последующим уменьшением напряженности В-клеточного иммунитета, понижением продукции Ig A и ЦИК, а также восстановлением концентрации Ig G в периферической крови до нормальных значений.

Как известно, Ig G, помимо участия в иммунологических реакциях, обладает ещё и выраженными антитоксическими свойствами. Повышение его

уровня до физиологических значений косвенно свидетельствует о восстановлении тканевого антитоксического потенциала у больных микробной экземой под влиянием терапии с использованием препарата циклоферон.

4.2.1. Динамика содержания субклассов Ig G в крови пациентов с микробной экземой под влиянием терапии препаратом циклоферон

Для более детальной оценки механизмов влияния циклоферона на гуморальное звено иммунной системы нами было проведено изучение содержания подклассов Ig G в периферической крови больных микробной экземой на фоне лечения препаратом циклоферон.

Концентрацию Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4 в сыворотке крови определяли до и после лечения у 40 пациентов с микробной экземой, получавших циклоферон и 70 больных, лечившихся с применением традиционных медикаментозных средств.

Изменения содержания Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3, Ig G_4 в сыворотке крови пациентов, страдающих микробной экземой, под влиянием различной терапии, представлены в таблице 35.

В группе больных, получивших циклоферон, зарегистрировано повышение сывороточного уровня Ig G_1 более чем в 2,8 раза по сравнению с исходными значениями ($p<0,01$). Следует также отметить, что величина данного показателя после лечения циклофероном статистически не отличалась от контрольных значений ($p>0,05$), что свидетельствует о нормализации содержания Ig G_1 в крови больных микробной экземой данной группы.

Таблица 35

Динамика содержания подклассов Ig G (M±m) в периферической крови в терапевтических группах больных микробной экземой на 1 и 21 дни лечения (мг/мл)

Показатель	Доноры	Традиционная терапия	Циклоферон
Ig G_1	6,8±0,17	1,87±0,78 / 2,17±0,55	1,99±0,05 / 5,73±0,24
p_1		>0,05	<0,001
p_2		<0,001	>0,05
p_3			<0,001
Ig G_2	2,3±0,13	0,88±0,14 / 1,45±0,04	0,69±0,18 / 2,21±0,01
p_1		>0,05	<0,001
p_2		<0,05	>0,05
p_3			<0,01
Ig G_3	1,1±0,01	0,29±0,01 / 0,48±0,03	0,22±0,05 / 1,2±0,05
p_1		>0,05	<0,005
p_2		<0,05	>0,05
p_3			<0,025
Ig G_4	0,3±0,01	1,89±0,37 / 1,57±0,11	1,98±0,11 / 0,47±0,02
p_1		>0,05	<0,001
p_2		<0,001	>0,05
p_3			<0,025

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после лечения;
p_1-достоверность различия показателей до и после лечения;
p_2 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с донорами;
p_3 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с фармакотерапевтической группой, получавшей традиционное лечение

У больных, применявших общепринятые лекарственные препараты, отмечено лишь незначительное увеличение концентрации Ig G_1 в сыворотке крови ($p>0,05$). Несмотря на проведенное лечение, содержание Ig G_1 у данной категории пациентов было почти в 3 раза ниже аналогичных показателей контроля ($p<0,001$).

С помощью парного t-критерия установлено выраженное повышение содержания Ig G_2 у больных микробной экземой, использовавших в комплексе лечебных мероприятий циклоферон по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$). Уровень исследуемого показателя после проведенного лечения в данной терапевтической группе практически не отличался от контрольных величин ($p>0,05$).

У больных микробной экземой, лечившихся общепринятыми лекарственными препаратами, несмотря на тенденцию к повышению содержания Ig G_2 в периферической крови, статистически значимых отличий по сравнению с исходными величинами зарегистрировано не было ($p>0,05$).

В сравнении с традиционной медикаментозной терапией, на фоне применения циклоферона было констатировано достоверное увеличение концентрации Ig G_2 в периферической крови больных микробной экземой ($p<0,01$).

После проведенного курса лечения с использованием циклоферона, нами констатировано отчетливое повышение содержания Ig G_3 в кровяном русле по сравнению с исходными величинами (соответственно - 0,22±0,05 мг/мл и 1,2±0,05 мг/мл; $p<0,005$). Следует также отметить, что значения анализируемого показателя после предпринятого лечения циклофероном статистически не отличались от физиологической нормы ($p>0,05$). Это подчеркивает позитивное влияние циклоферона на динамику концентрации Ig G_3 у пациентов, страдающих микробной экземы.

В группе больных микробной экземой, лечившихся традиционными медикаментозными средствами, также отмечали определенную тенденцию к

увеличению уровня Ig G_3 в сыворотке крови, которая, тем не менее, была статистически недостоверной ($p \geq 0,05$).

Кроме того, на фоне применения циклоферона выявлено более значимое повышение концентрации Ig G_3 в кровяном русле по сравнению с аналогичным показателем в группе больных, получивших общепринятую терапию (соответственно – 0,48±0,03 мг/мл и 1,2±0,05 мг/мл; $p<0;025$).

Содержание Ig G_4 в крови больных микробной экземой под влиянием лечения циклофероном также претерпевало значительные изменения. После проведенной терапии у данной категории пациентов зарегистрировано снижение уровня Ig G_4 периферической крови в 4 раза по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$). Величина данного показателя в исследуемой группе больных после лечения статистически не отличалась от значений в контроле ($p>0,05$), что свидетельствует о нормализации содержания Ig G_4 в кровяном русле пациентов, страдающих микробной экземой.

В группе больных микробной экземой, лечившихся традиционными медикаментозными средствами, достоверных различий уровня Ig G_4 в крови по сравнению с исходными значениями достигнуто не было ($p>0;05$). Более того, концентрация Ig G_4 в крови после общепринятой терапии в 5 раз превышала физиологические величины.

Содержание Ig G_4 в сыворотке крови было достоверно ниже у пациентов, получавших циклоферон, в сравнении с лицами, терапия которых проводилась с использованием традиционных медикаментозных средств (соответственно - 0,47±0,02 мг/мл и 1,57±0,11 мг/мл; $p<0,025$).

Таким образом, циклоферон способен оказывать позитивное влияние не только на содержание иммуноглобулинов различных классов, но и устранять имеющийся дисбаланс субпопуляций Ig G.

Устранение дефицита Ig G_1, Ig G_2, Ig G_3 в крови под воздействием циклоферона, способствовало формированию адекватного гуморального

иммунного ответа и оказывало благотворное регулирующее воздействие на секрецию цитокинов.

Увеличение концентрации Ig G_2 в крови приводило к повышению тканевой антитоксической защиты.

Уменьшение содержания Ig G_4 приводило к снижению комплемент - опосредованного образования иммунных комплексов что, в целом, благоприятно отражалось на течении иммунопатологических процессов в организме больных микробной экземой.

4.3. Динамика содержания цитокинов в периферической крови у пациентов с микробной экземой под влиянием терапии циклофероном

Ранее в работе нами было отмечено наличие глубокого дисбаланса в системе провоспалительных цитокинов и показано участие измененного цитокинового профиля в развитии, поддержании иммунологических нарушений при микробной экземе и формировании эндотоксикоза у пациентов, страдающих данным дерматозом.

В этой связи нам представилось целесообразным провести сравнительный анализ терапевтического воздействия циклоферона и традиционных медикаментозных средств на динамику содержания основных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных микробной экземой.

Динамическое исследование содержания ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-8, циркулирующих в кровяном русле, проведено у 40 больных с анализируемой патологией, в терапии которых применялся циклоферон и 40 лиц, лечившихся традиционными медикаментозными препаратами.

Изменение концентрации ФНО-α, ИЛ-1α и ИЛ-8 в периферической крови у пациентов, страдающих микробной экземой, в процессе терапии различными средствами, представлено в таблице 36.

Математический анализ с использованием парного t-критерия позволил установить, что наиболее отчетливое достоверное уменьшение концентрации ФНО-α в кровяном русле после лечения по сравнению с исходными данными наблюдали у больных микробной экземой, получивших циклоферон ($p<0,001$). Вследствие проведенной терапии циклофероном, исследуемый показатель практически не отличался от контрольных значений ($p>0,05$) и был достоверно ниже величин, зарегистрированных в группе больных микробной экземой, получивших традиционную терапию ($p<0,001$). Вышеизложенное свидетельствует об отчетливом позитивном влиянии циклоферона на динамику содержания ФНО-α в периферической крови больных микробной экземой.

В группе пациентов, лечившихся традиционными медикаментозными средствами, сывороточный уровень ФНО-α претерпел изменения, однако не был статистически значим ($p>0,05$) и в 1,7 раза превышал контрольные величины ($p<0,001$).

Как уже отмечено ранее, в периферической крови больных микробной экземой нами был выявлен выраженный дефицит ИЛ-1α.

Под влиянием комплексного лечения пациентов, страдающих микробной экземой с использованием циклоферона, имело место повышение концентрации ИЛ-1α в сыворотке крови в 1,5 раза в сравнении с исходными значениями ($p<0,001$). После проведенной терапии циклофероном, уровень ИЛ-1α в крови больных микробной экземой статистически не отличался от показателей, зарегистрированных в группе здоровых лиц ($p>0,05$).

Таблица 36

Динамика содержания ФНО-α, ИЛ-1α и ИЛ-8 (M±m) в периферической крови у пациентов, страдающих микробной экземой, в процессе терапии различными средствами на 1 и 21 дни лечения

Показатель	ФНО-α (пкг/мл)	p_1	p_2	p_3	ИЛ-1α (пкг/мл)	p_1	p_2	p_3	ИЛ-8 (Е/мл)	p_1	p_2	p_3
Доноры	29,0±1,8				62,0±2,51				159,0±1,47			
Терапевтические группы: традиционная терапия	51,3±0,87 / 48,3±1,54	>0,05	<0,001		43,71±1,99 / 51,1±0,28	<0,001	<0,001		176,2±0,65 / 174,9±0,47	>0,05	<0,001	
-циклоферон	52,7±0,79 / 28±1,81	<0,001	>0,05	<0,001	40,99±0,57 / 58,4±1,99	<0,001	>0,05	<0,001	172,5±1,01 / 160,03±1,5	<0,001	>0,05	<0,001

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после лечения;
p_1-достоверность различия показателей до и после лечения;
p_2 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с донорами; p_3 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с фармакотерапевтической группой, получавшей традиционное лечение

У пациентов, получавших общепринятую медикаментозную терапию, нами также констатировано статистически значимое повышение уровня ИЛ-1α в кровяном русле ($p<0,001$), однако величина данного показателя оставалась достоверно ниже контрольных значений ($p<0,001$).

Нами проведен сравнительный анализ содержания ИЛ-1α в периферической крови после проведенного лечения в различных группах больных. Установлено, что под влиянием циклоферона происходило более отчетливое повышение концентрации ИЛ-1α в кровяном русле, в сравнении с категорией пациентов, лечившихся традиционными медикаментозными препаратами (соответственно – 58,4±1,99 пкг/мл и 51,1±0,28 пкг/мл; $p<0,001$), что подчеркивает благоприятное влияние циклоферона на секрецию ИЛ-1α при микробной экземе.

Как следует из проведенных нами исследований, уровень ИЛ-8 в крови больных микробной экземой был значительно выше физиологической нормы.

В результате лечения группы пациентов с применением циклоферона, зарегистрировано отчетливое достоверное снижение уровня ИЛ-8 в периферической крови по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$) и величиной концентрации данного показателя в группе пациентов, получивших традиционное медикаментозное лечение ($p<0,001$).

С помощью t-критерия Стъюдента также было установлено, что содержание ИЛ-8 в кровяном русле после проведенного лечения циклофероном статистически не отличалось от контрольных величин ($p>0,05$). Последнее является свидетельством существенного нормализующего воздействия циклоферона на динамику концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови больных микробной экземой.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований указывают на выраженное регулирующее влияние циклоферона в отношении секреции основных провоспалительных цитокинов у пациентов, страдающих микробной экземой.

В частности, значительное снижение концентрации ФНО-α в сыворотке крови до нормальных величин, способствовало прекращению патологической импульсации со стороны данного цитокина на Т- и В-лимфоциты, уменьшало напряженность гуморального иммунитета и выраженность воспалительной реакции в эпидермисе и дерме, что, в конечном счете, приводило к уменьшению явлений экссудации.

Дефицит ИЛ-1α в сыворотке крови больных микробной экземой, связанный, вероятно, с миграцией данного цитокина в пораженную кожу, также был устранен под влиянием циклоферона. Нормализация содержания изучаемого показателя в крови больных микробной экземой в процессе лечения циклофероном, не превышающего контрольные значения, способствовала формированию адекватного по силе и продолжительности иммунного ответа у данной категории пациентов.

Наконец, понижение уровня ИЛ-8 до физиологического значения под влиянием лечения циклофероном, устраняло ряд хемотаксических, провоспалительных и пролиферогенных эффектов последнего на эпидермис и дерму больных микробной экземой, что, в свою очередь, способствовало снижению трансэпидермальной Т-лимфоцитарной миграции и активации, угасанию асептического воспаления в коже с последующим уменьшением экссудации.

4.4. Динамика маркеров эндогенной интоксикации у пациентов с микробной экземой под влиянием терапии циклофероном

Учитывая выявленные тесные взаимосвязи между разнообразными иммунологическими нарушениями и формированием эндогенной интоксикации у больных микробной экземой, нами проведено исследование влияния циклоферона и традиционных медикаментозных средств на показатели эндотоксикоза у пациентов, страдающих данным дерматозом.

Исследование содержания ЦИК в кровяном русле и расчет ЛИИ проведены у 40 пациентов с микробной экземой, в терапии которых применялся циклоферон и 70 больных микробной экземой, лечившихся традиционными медикаментозными средствами.

Изменение концентрации ЦИК и величины ЛИИ в периферической крови больных различных терапевтических групп представлено в таблице 37.

Математический анализ с использованием парного t-критерия позволил установить, что наиболее отчетливое достоверное уменьшение уровня ЦИК после лечения, наблюдали у больных, получивших препарат циклоферон ($p<0,001$). Следует также отметить, что в процессе проведенной терапии циклофероном, исследуемый показатель уменьшился в 1,4 раза и статистически не отличался от величин контрольной группы ($p>0,05$).

Под воздействием традиционной терапии нами также констатировано статистически достоверное снижение концентрации ЦИК в периферической крови больных микробной экземой ($p<0,001$). По результатам сравнительного анализа содержания ЦИК в крови больных микробной экземой, лечившихся циклофероном, отмечено более выраженное понижение уровня ЦИК в крови в сравнении с группой лиц, использовавших общепринятые лекарственные средства (соответственно - 36,87±0,77 усл.ед. и 46,1±0,05 усл.ед.; $p<0,001$). Вышеизложенное свидетельствует о положительном влиянии циклоферона на содержание в кровяном русле данного иммунологического маркера эндотоксикоза у пациентов, страдающих микробной экземой.

Проведенная традиционная медикаментозная терапия не оказывала существенного влияния на величину ЛИИ ($p>0,05$); в группе больных микробной экземой, получивших общепринятое лечение, ЛИИ превышал контрольные значения в 3 раза ($p<0,001$).

Таблица 37

Динамика величины ЛИИ и ЦИК (M±m) у пациентов, страдающих микробной экземой, в процессе терапии различными средствами на 1 и 21 дни лечения

Показатель	ЛИИ	p_1	p_2	p_3	ЦИК (усл.ед)	p_1	p_2	p_3
Доноры	0,48±0,02				37,0±2,31			
Терапевти-ческие группы: -традиционная терапия	1,59±0,11 / 1,47±0,04	>0,05	<0,005		50,44±1,18 / 46,1±0,05	<0,001	<0,001	
-циклоферон	1,61±0,06 / 0,49±0,04	<0,001	>0,05	<0,005	52,28±0,97 / 36,87±0,77	<0,001	>0,05	<0,001

Примечания: в числителе указаны показатели до лечения, в знаменателе – после лечения;
p_1-достоверность различия показателей до и после лечения;
p_2 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с донорами;
p_3 -достоверность различия показателей после лечения по сравнению с фармакотерапевтической группой, получавшей традиционное лечение

Под воздействием циклоферона отмечено уменьшение ЛИИ в 3,3 раза по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$). Анализируемый показатель у данной категории пациентов после курса лечения циклофероном статистически не отличался от физиологических величин ($p>0,05$). При сравнении значений ЛИИ после лечения в исследуемых группах пациентов, констатировано статистически более значимое снижение данного показателя у больных, лечившихся циклофероном по отношению к группе пациентов с микробной экземой, получавших традиционные медикаментозные средства (соответственно - 0,49±0,04 и 1,47±0,04; $p<0,005$). Последнее свидетельствует о выраженном позитивном влиянии циклоферона на морфологический состав периферической крови у больных микробной экземой.

Результаты проведенных нами исследований показали, что циклоферон оказывал отчетливое нормализующее воздействие на показатели эндотоксикоза у больных микробной экземой.

Более того, уменьшение образования циркулирующих иммунных комплексов при микробной экземе под влиянием циклоферона приводило к устранению патологической афферентной импульсации со стороны ЦИК на Т- и В- клеточные звенья иммунного ответа, а значит, улучшению микроциркуляции, прекращению высвобождения биологически активных продуктов из активированных клеточных элементов, преобладанию репаративных процессов в эпидермисе над деструктивными, что способствовало уменьшению содержания эндотоксинов в кровяном русле и коже.

Кроме того, после проведенной терапии циклофероном произошла нормализация уровня эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов периферической крови, уменьшение количества сегментоядерных лейкоцитов в крови с последующим снижением лейкоцитарного индекса интоксикации и повышением антитоксического потенциала крови.

4.5. Оценка клинической эффективности терапии больных микробной экземой с использованием препарата циклоферон

Нами проведено сравнение клинической эффективности использования циклоферон и традиционных медикаментозных средств у больных микробной экземой.

Для характеристики клинической эффективности предпринятой терапии в различных группах пациентов, страдающих микробной экземой, нами проведена оценка изменения площади пораженной кожи и степени тяжести экзематозного процесса по индексу EASI на 1 и 21 сутки стационарного лечения.

Данные об изменениях величины EASI у больных различных терапевтических групп представлены на рис. 11.

На 1 день лечения, в группе больных, применявших циклоферон, величина индекса EASI составила 38,5±2,31, а у пациентов, лечившихся традиционными медикаментозными средствами – 36,4±1,25. На 21 день терапии больных микробной экземой с использованием препарата циклоферон, констатировано снижение величины индекса EASI до 9,4±1,58 ($p<0,001$), а в группе лиц, получивших общепринятое лечение – до 22,6±1,17 ($p<0,001$). Таким образом, в группе пациентов, получивших циклоферон, величина индекса EASI уменьшилась в 2,4 раза по сравнению с аналогичным показателем группы больных, применявших традиционные средства ($p<0,001$).

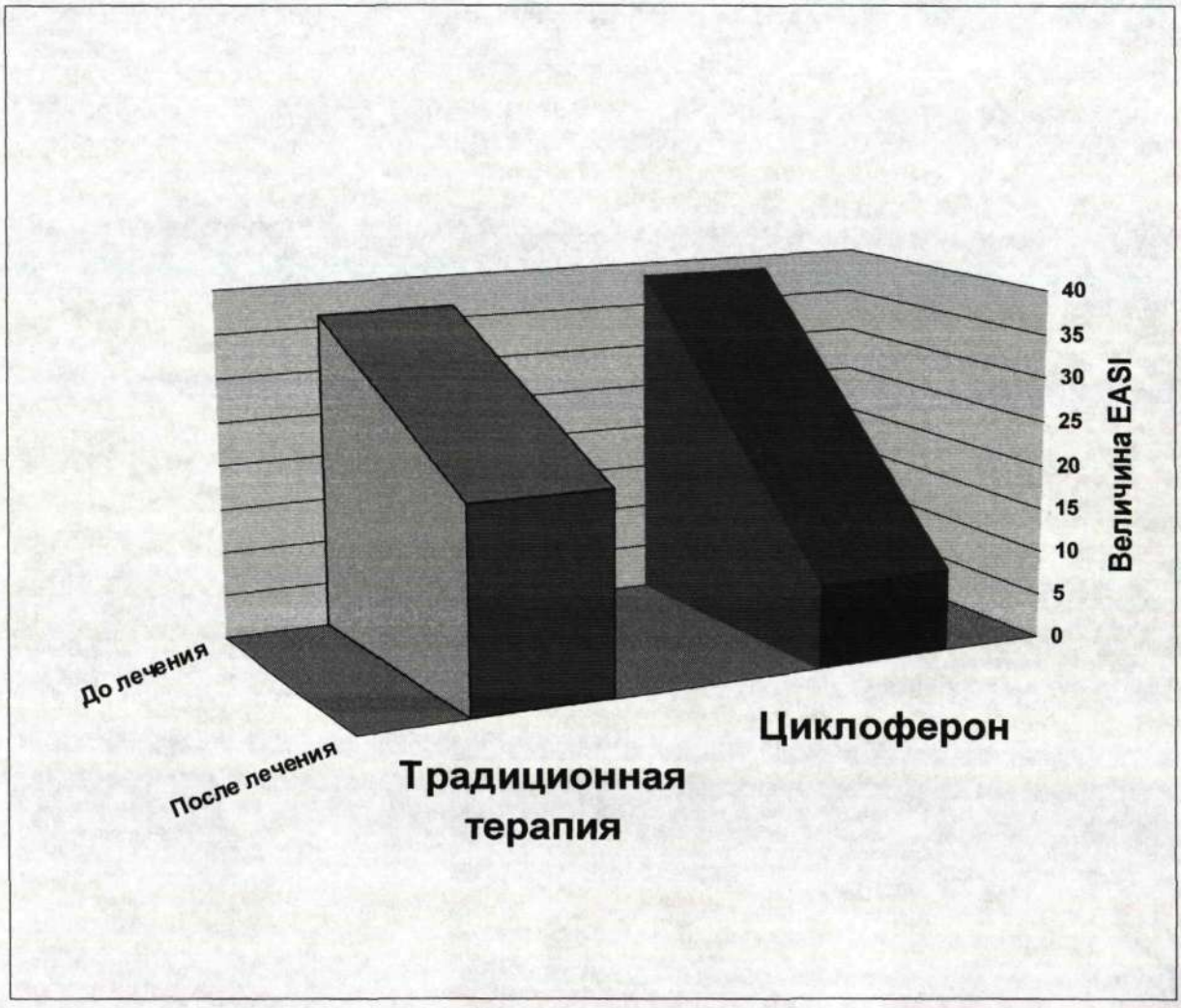

Рис. 11. Величина индекса EASI у пациентов, страдающих микробной экземой в процессе терапии различными средствами

В процессе математического анализа с использованием критерия Уилкоксона для индекса EASI было установлено, что у больных микробной экземой, лечившихся циклофероном, происходило более отчетливое уменьшение индекса EASI ($W=84$ при $n=10$, $p<0,05$) в сравнении с терапевтической группой пациентов, применявших традиционные лекарственные препараты.

Таким образом, результаты проведенного исследования сравнительной клинической эффективности лечения пациентов различных терапевтических групп свидетельствуют об уменьшении площади пораженной кожи и более раннем, отчетливом и стойком разрешении экзематозных высыпаний на коже

у больных микробной экземой, получивших в составе комплексной терапии циклоферон.

В качестве примера, характеризующего особенности течения заболевания у пациентов, страдающих микробной экземой под влиянием лечения препаратом циклоферон, приводим следующее наблюдение:

Больной Ю., 46 лет (история болезни № 57), поступил в стационар клиники кожных и венерических болезней СГМУ 10 марта 2007 года с жалобами на появление зудящих, мокнущих высыпаний на коже верхних и нижних конечностей.

Считает себя больным около 5 лет, когда без видимой причины по всему кожному покрову стали появляться зудящие, мокнущие высыпания. С тех пор процесс носил рецидивирующий характер с внесезонными обострениями по несколько раз в год. В прошлом амбулаторно получал традиционную гипосенсибилизирующую терапию, антибактериальные препараты, кортикостероидные мази с кратковременным эффектом.

Из перенесенных заболеваний отмечал ОРВИ, язвенную болезнь желудка. Лекарственной непереносимости нет.

При объективном осмотре поражение кожи носит очаговый характер, занимая до 15% площади кожного покрова. Высыпания локализуются на предплечьях, кистях, голенях.

В очагах поражения на верхних и нижних конечностях имеются обширные очаги яркой эритемы, выраженной инфильтрации, резко ограниченные, с крупнофестончатыми очертаниями. Кожа на пораженных участках резко отечна. На этом фоне определяются милиарные и лентикулярные узелки ярко - розового цвета, плотноватой консистенции, неправильно-округлой формы, чешуйко-корки, микровезикулы, небольшие пустулезные эффлоресценции, влажные эрозии с серозно – гнойно - геморрагическим отделяемым на поверхности. Из субъективных ощущений отмечает интенсивный зуд, чувство стягивания кожи.

Диагноз: экзема микробная, стадия обострения.

При поступлении EASI= 24.8.

Данные лабораторных исследований при поступлении: общий анализ крови – эр-4,62*10^{12}/л, Нв -140 г/л, лейкоциты-5,2*10^{9}/л, э-0, п-1, с-69, л-30, м-0, СОЭ-13 мм/ч; сахар крови -5,3 ммоль/л, тимоловая проба – 2 ед. Общий анализ мочи без патологии. КСР - отрицателен; я/глист не найдены.

Иммунологические показатели на момент поступления в стационар: CD3 - 27,1%; CD4 – 25,56%; CD8 - 19,1%; CD19 – 28,2%; IgA – 7,08 мг/мл; IgM -1,18 мг/мл; IgG - 2,53 мг/мл; ФНО-а – 65,1 пкг/мл; ИЛ-1а - 23,3 пкг/мл; ИЛ-8 - 188,1 Е/мл; IgG_1 – 1,94 мг/мл; IgG_2 - 0,58 мг/мл; IgG_3 – 0,18 мг/мл; IgG_4 - 3,6 мг/мл; ЦИК - 59,5 усл.ед; ЛИИ – 2,3.

Больному был назначен циклоферон по 2 мл 12,5% раствора в/м через день. Уже на 3 инъекции циклоферона появилась положительная динамика со стороны кожного процесса: прекратилось появление свежих высыпаний, эритема в очагах значительно поблекла, инфильтрация уменьшилась, везикулезные и пустулезные элементы разрешились. Эрозии начали эпителизироваться, на поверхности – серозно–геморрагические корки. После 5 инъекции циклоферона исчез зуд, эритема в очагах приобрела бледно – розовый цвет, инфильтрация практически разрешилась, эрозии заэпителизировались, корки отторглись, а уже через 7 дней после окончания лечения циклофероном больной был выписан из стационара с клиническим разрешением. Одновременно наблюдалась положительная динамика со стороны иммунологических показателей и маркеров эндотоксикоза.

При выписке EASI= 1,2.

Данные лабораторных исследований при выписке: общий анализ крови – эр-4,53*10^{12}/л, Нв -130 г/л, лейкоциты-5,5*10^{9}/л, э-1, п-0, с-46, л-50, м-3, СОЭ-8 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии.

Иммунологические показатели на момент выписки: CD3 – 41,2%; CD4 – 38,3%; CD8 - 29,1%; CD19 – 23,2%; IgA – 4,7 мг/мл; IgM -1,12 мг/мл; IgG - 8,4 мг/мл; ФНО-а – 32,7пкг/мл; ИЛ-1а - 57,3 пкг/мл; ИЛ-8 - 159,2

Е/мл; IgG_1 –5,5 мг/мл; IgG_2 -2,2 мг/мл; IgG_3 – 1,1 мг/мл; IgG_4 - 1,88 мг/мл; ЦИК - 36,1 усл.ед; ЛИИ – 0,43.

Приведенный клинический пример наглядно иллюстрирует выраженное позитивное влияние проведенной терапии циклофероном на иммунологические показатели и клиническое течение микробной экземы у больного с рецидивирующим течением данного дерматоза.

Нами также была предпринята оценка влияния циклоферона и традиционных медикаментозных средств на динамику клинических проявлений эндотоксикоза у больных микробной экземой. Неспецифические симптомы эндогенной интоксикации (слабость, недомогание, снижение аппетита, раздражительность, астенизация) до лечения были диагностированы у 23(57,5%) больных из группы, получивших циклоферон, и у 36 (51,4%) пациентов, лечившихся традиционными средствами.

Результаты дифференцированного лечения повлияли на проявления эндотоксикоза различным образом (рис.12).

Так, проведенная терапия циклофероном приводила к полному разрешению симптомов эндотоксикоза у 20 (87%) пациентов с микробной экземой; в 3 (13%) случаев проявления эндогенной интоксикации сохранялись. У больных, лечившихся традиционными медикаментозными средствами, разрешение субъективных признаков эндотоксикоза констатировано в 22 (61,1%) наблюдениях. У 14 (38,9%) пациентов признаки эндогенной интоксикации сохранялись, несмотря на отчетливую положительную динамику со стороны кожного процесса.

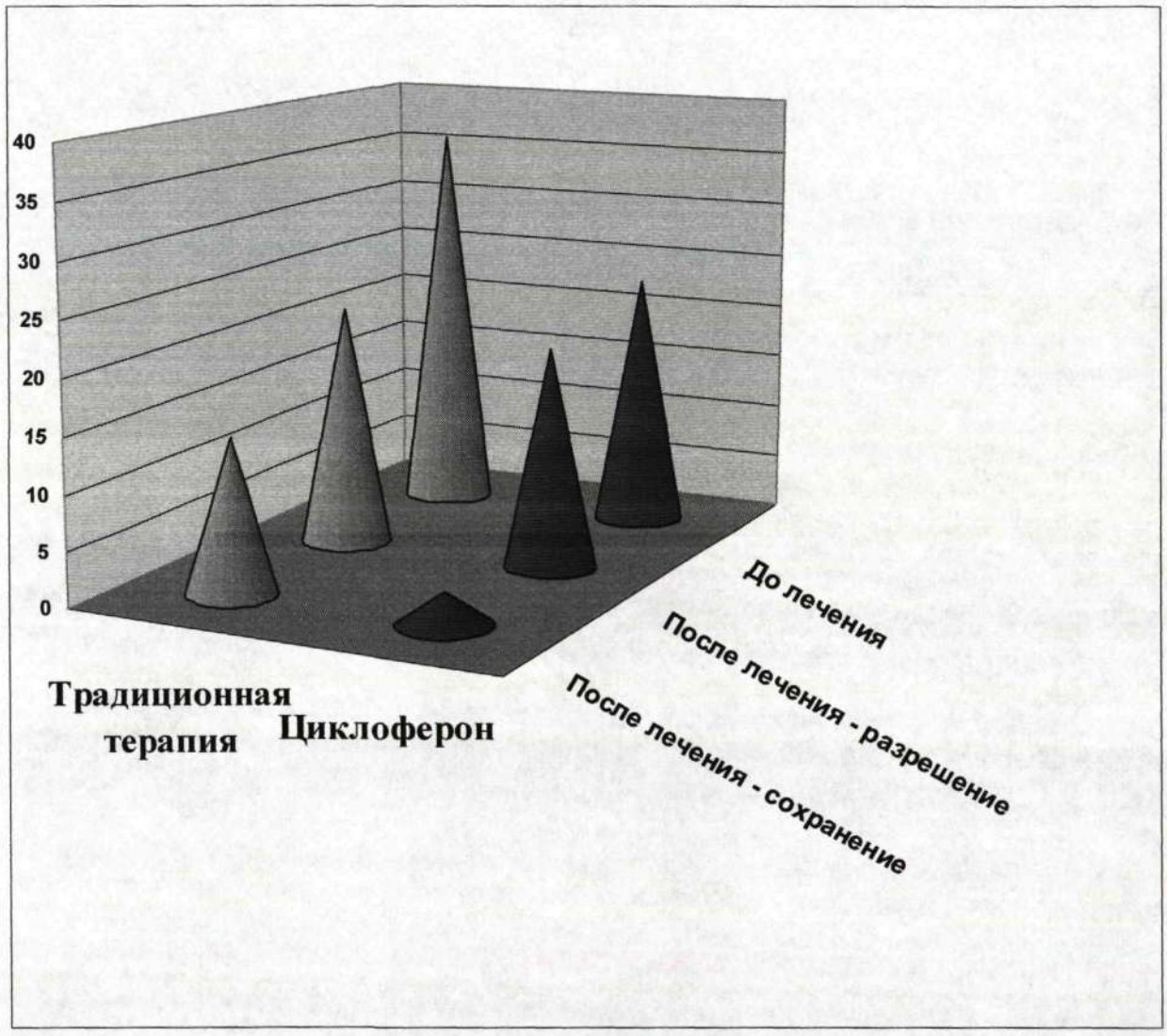

Рис. 12. Частота неспецифических симптомов эндотоксикоза у больных микробной экземой в процессе терапии различными средствами (абс)

В качестве клинического примера воздействия лечения циклофероном на проявления эндотоксикоза у больных микробной экземой, приводим следующее наблюдение:

Больной К., 27 лет (история болезни № 342), поступил в стационар клиники кожных и венерических болезней СГМУ 11 ноября 2007 года с жалобами на появление зудящих, мокнущих очагов на коже туловища и конечностей, слабость, недомогание, снижение работоспособности и аппетита.

Считает себя больным в течение 5 лет, когда без видимой причины на тыле кистей стали появляться пузырьки, краснота и отек. Впоследствии

процесс распространился на кожу туловища и конечностей, приобрел хронический рецидивирующий характер с ежегодными обострениями. В прошлом амбулаторно получал традиционную гипосенсибилизирующую терапию, витамины группы В, парентеральные антибактериальные средства, наружное лечение дезинфицирующими растворами с кратковременным эффектом.

Настоящее обострение 3 недели, без видимой причины. В течение последних 10 дней, наряду с появлением свежих высыпаний и увеличением площади очагов поражения, отмечает снижение работоспособности, недомогание, слабость, ухудшение аппетита.

Из перенесенных заболеваний отмечал ОРВИ, пневмонию. Лекарственной непереносимости нет. При поступлении осмотрен терапевтом, какой-либо сопутствующей патологии не выявлено.

При объективном осмотре поражение кожи носит диссеминированный характер, занимая до 35% площади кожного покрова. Высыпания локализуются на предплечьях, кистях, груди, животе, бедрах, голенях, тыле стоп.

В очагах поражения на туловище и конечностях имеются яркие эритематозные очаги, инфильтрированные, резко ограниченные, с фестончатыми очертаниями, по периферии отмечается бордюр отслаивающегося эпидермиса. Кожа на пораженных участках отечна, с наличием папул, везикул, пустул, корок, при удалении которых обнаруживается мокнущая, лакированная, малиново-синюшная поверхность.

Диагноз: экзема микробная, стадия обострения.

При поступлении EASI= 42,1.

Данные лабораторных исследований при поступлении: общий анализ крови – эр-4,6*10^{12}/л, Нв -155 г/л, лейкоциты – 4,9*10^{9}/л, э-0, п-1, с-72, л-27, м-0, СОЭ-5 мм/ч; сахар крови -4,4 ммоль/л, тимоловая проба – 1,2 ед. Билирубин – общ.-7,1 мкмоль/л, прямой – 2,0 мкмоль/л, непрямой -5,1

мкмоль/л. АЛТ – 6 Ед/л, АСТ – 8 Ед/л. Общий анализ мочи без патологии. КСР - отрицателен; я/глист не найдены.

Иммунологические показатели на момент поступления в стационар: CD3 - 26,8%; CD4 – 26,1%; CD8 - 20,1%; CD19 – 27,9%; IgA – 6,99 мг/мл; IgM -1,15 мг/мл; IgG - 2,59 мг/мл; ФНО-а – 66,3 пкг/мл; ИЛ-1а - 22,8 пкг/мл; ИЛ-8 - 185,7 Е/мл; IgG_1 – 1,89 мг/мл; IgG_2 - 0,57 мг/мл; IgG_3 – 0,19 мг/мл; IgG_4 - 3,8 мг/мл; ЦИК - 61,3 усл.ед; ЛИИ – 2,7.

При поступлении в комплексе лечебных мероприятий больному был назначен циклоферон по 2 мл 12,5% раствора в/м через день № 5. На 2 инъекции циклоферона исчезли слабость, недомогание, улучшился сон и аппетит. На 3 день после окончания лечения циклофероном появилась положительная динамика со стороны кожного процесса: уменьшились зуд и чувство стягивания кожи, прекратилось появлениие свежих высыпаний, эритема угасла, инфильтрация уменьшилась, пустулизация и везикуляция разрешились. На 7 день после окончания введения циклоферона отмечен регресс кожных высыпаний, больной был выписан из стационара в хорошем самочувствии и с клиническим разрешением кожного процесса. Одновременно констатировано изменение лабораторных показателей, свидетельствующее о нормализации иммунологических реакций и коррекции эндотоксикоза.

При выписке EASI= 8,2.

Данные лабораторных исследований при выписке: общий анализ крови – эр-$4,6*10^{12}$/л, Нв -140 г/л, лейкоциты-$7,6*10^{9}$/л, э-1, п-0, с-46, л-50, м-3, СОЭ-8 мм/ч. Общий анализ мочи без патологии.

Иммунологические показатели на момент выписки: CD3 – 42,1%; CD4 – 38,8%; CD8 - 30,2%; CD19 – 24,3%; IgA – 4,1 мг/мл; IgM -1,11 мг/мл; IgG - 8,7 мг/мл; ФНО-а – 30,7пкг/мл; ИЛ-1а - 56,8 пкг/мл; ИЛ-8 - 157,1 Е/мл; IgG_1 –4,9 мг/мл; IgG_2 -2,1 мг/мл; IgG_3 – 1,3 мг/мл; IgG_4 - 1,79 мг/мл; ЦИК - 35,2 усл.ед; ЛИИ – 0,43.

Данный случай иллюстрирует развитие эндогенной интоксикации у больного микробной экземой, сопровождаемое выраженными клинико-лабораторными проявлениями. Назначение циклоферона приводило к исчезновению всех симптомов эндотоксикоза, разрешению экзематозных высыпаний, нормализации иммунологических показателей и морфологического состава крови.

Для итогового заключения о клинической значимости комплексной терапии больных микробной экземы, нами проведена оценка эффективности проведенного лечения в различных терапевтических группах (рис. 13).

Установлено, что клиническое разрешение было достигнуто у 32 пациентов (80% наблюдений) при использовании циклоферона и у 19 больных (27,1% случаев) при лечении традиционными медикаментозными средствами.

Улучшение со стороны кожного процесса зафиксировано у 7 пациентов (17,5% случаев), лечившихся циклофероном и у 41 больного (58,6% наблюдений), получавшего общепринятые препараты.

Отсутствие клинического эффекта при назначении традиционной терапии микробной экземы регистрировалось у 8 больных (11,4% случаев), при лечении циклоферона - у 1 пациента (2,5%).

Ухудшения течения микробной экземы после проведенной терапии циклофероном не отмечено. В группе больных, получавших общепринятые средства, ухудшение констатировано у 2 больных (2,9% случаев).

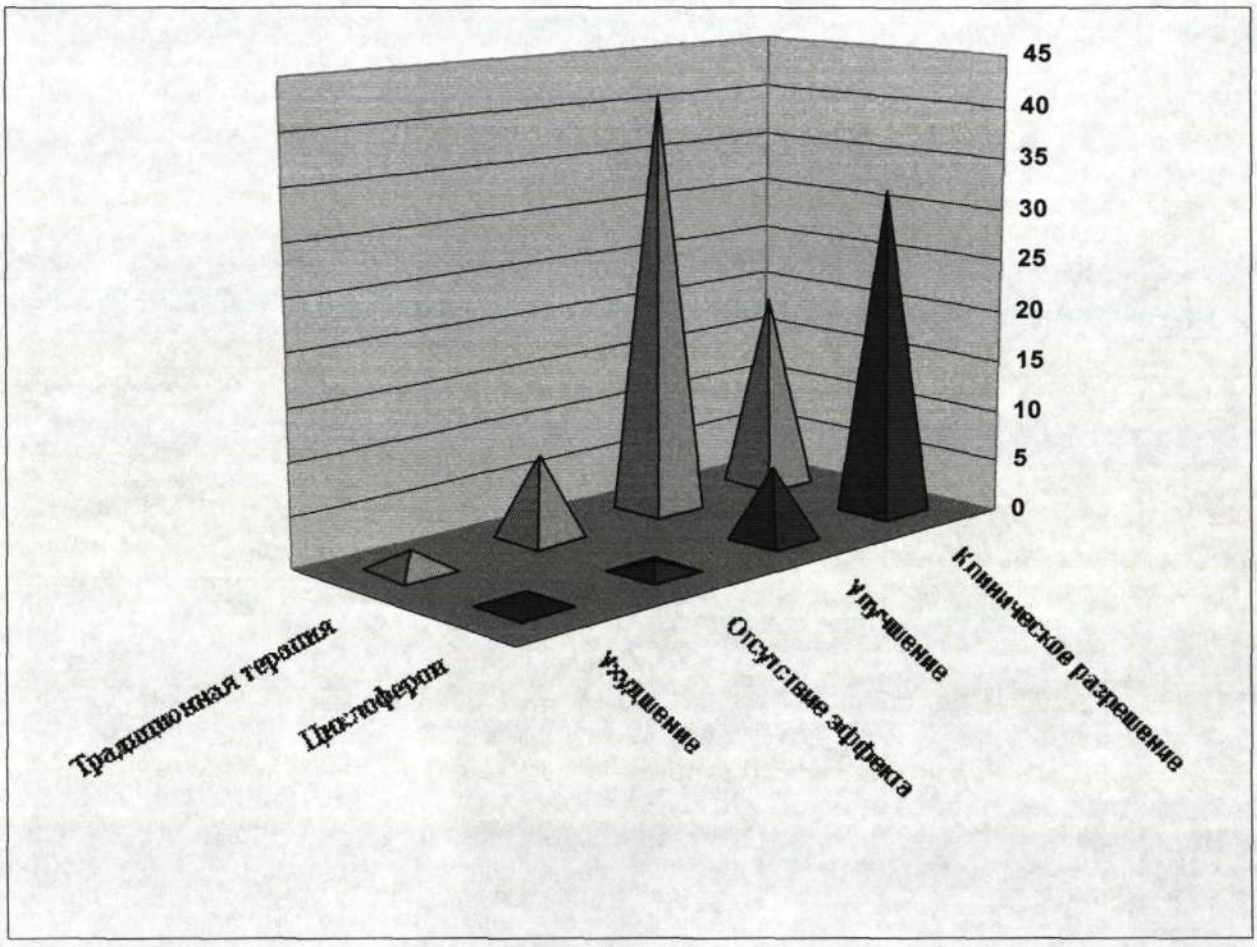

Рис. 13. Клиническая эффективность терапии больных микробной экземой различными средствами (абс)

Таким образом, использование циклоферона в составе комплексной терапии больных микробной экземой приводило к более отчетливому и стойкому разрешению экзематозного процесса на коже.

Резюме

Подводя итог проведенным исследованиям, следует отметить, что применение циклоферона в комплексной терапии больных микробной экземой способствовало осуществлению ряда взаимосвязанных между собой положительных эффектов.

Так, использование циклоферона у пациентов, страдающих микробной экземой, оказывало отчетливое нормализующее влияние на различные звенья иммунопатологического процесса.

В свою очередь, устранение иммунологического дисбаланса приводило к снижению интенсивности аутоиммунных и аутокаталитических процессов в организме больных микробной экземой, понижению содержания эндотоксинов в кровяном русле и тканях.

Результатом позитивных изменений со стороны иммунного статуса, показателей эндотоксикоза в организме наблюдавшихся больных явилась высокая клиническая эффективность циклоферона, проявившаяся отчетливым, ранним и стойким разрешением экзематозного процесса, исчезновением клинических признаков эндотоксикоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы этиопатогенеза, клинической лабораторной диагностики и лечения больных микробной экземой являются чрезвычайно актуальными в современной дерматологии [Соболев А.В., Шалыгина И.Е., 1998; Короткий Н.Г. и соавт., 2001; de Rie M.A. et al., 2004; Griffiths C.E., 2004]. Это обусловлено, прежде всего, ростом заболеваемости данным дерматозом, увеличением числа тяжелых, резистентных к проводимой терапии форм микробной экземой [Скрипкин Ю.К.,1995; Никулин Н.К., Пантелеева Г.А., Дмитриенко К.В.,2000; Маркова О.Н.,2004].

Однако, несмотря на значительное количество исследований, вопросы этиологии и патогенеза микробной экземы до настоящего времени остаются недостаточно изученными [Торопова Н.В., Синявская О.М., 1993].

На различных этапах изучения дерматоза особое значение придавалось нервной системе (неврогенная теория), роли эндокринных желез, аллергическому состоянию организма (аллергическая теория), наследственным факторам, изменениям иммунной системы, нарушениям функции желудочно – кишечного тракта, однако ни одна из предложенных этиологических концепций не раскрывает в достаточно полной мере истинных причин появления экзематозных высыпаний на коже [Студницин А.А., Скрипкин Ю.К., 1995; Адаскевич В.П., Мяделец В.П., 2001; Айзятулов Р.Ф., 2002; Fitzpatrick J.E., Aeling J.L., 1999].

В последние годы широко обсуждается значение наследственных факторов в возникновении данного заболевания [Мошкалев А.В., Имянитов Е.Н., 1995; Bhalerao J., Bowcock A.M., 1998; Bowcock A.M., Barker J.N., 2003; Belic D. et. al., 2004; Sagoo G.S. et. al., 2004]. Показана отчетливая взаимосвязь дерматоза с экспрессией антигенов системы HLA - A1, B8, CW4, B12 [Novotny F.,1981; Russel T.I. et al., 1972; TurnerM.W. et al., 1977].

По данным Кубановой А.А. (1986) установлена положительная ассоциация антигенов гистосовместимости (HLA) B22 и Cw1.

В реализации генотипических нарушений при микробной экземе немаловажную роль играют определенные разрешающие факторы: повышение транскрипционной активности ряда протоонкогенов, воздействие бактериальных антигенов, стресс, алкогольная и никотиновая сенсибилизация, прием некоторых медикаментов, ВИЧ-инфекция, травмы и чрезмерная инсоляция [Мошкалов А.В., Имянитов Е.Н., 1995; Айзятулов Р.Ф., Юхименко В.В., 2001; Valdimarsson H. et. al., 1995; Bessis D. et. al., 2004; Hussein M.R. et al., 2004; Kostovic K, Lipozencic J., 2004; Zheng G.Y. et. al., 2004].

На современном этапе не представляется возможным сформулировать четкую и универсальную патогенетическую концепцию микробной экземы вследствие многогранности патофизиологических сдвигов на системном, клеточном и молекулярном уровнях.

Большинство авторов считают иммунологические нарушения ведущим патогенетическим звеном развития микробной экземы. В литературе имеются противоречивые данные, однако большинство публикаций свидетельствуют в пользу дефицита Т-лимфоцитов [Левин М.М. и соавт., 1996; Рябинина М.Е. и соавт., 1986; Матусевич С.Л. и соавт., 2001; Кубанова А.А. и соавт., 1983 de Boer O.J. et. al., 1994]. Нарушения в системе Т-клеточного иммунитета изменяют ее взаимодействие с клоном В-лимфоцитов, приводя к дисбалансу иммуноглобулинов [Потемкина А.М.,1990; Frajmann M. et. al., 1987; Graham R. et. al., 1987].

Выявленные при микробной экземе нарушения процессов фагоцитоза способствуют персистенции инфекции в коже, развитию сенсибилизации и аутосенсибилизации, активации механизмов иммунного аллергического ответа [Прохоренков В.И., Яковлева Т.А., 1994].

Тесные взаимоотношения между иммунологическими и неимунными механизмами воспаления приводят к нарушениям целостности и проницаемости клеточных мембран, накоплению продуктов перекисного окисления липидов, увеличению активности ферментов гликолиза,

пентозофосфатного цикла, фосфолипаз А2 и С с накоплением эйкозаноидов [Фролов Е.П. и соавт., 1980; Копьева Т.Н., Владимиров В.В., 1983; Приваленко С.В., 1984; Орлов В.Н. и соавт., 1985; Иванова И.П., Мареева Т.Е., 1987; Шилов В.Н., Сергиенко В.И., 1998]. Параллельно происходит усиление хемотаксиса нейтрофилов в экзематозный очаг с выбросом лизосомальных ферментов, активация свертывающей системы крови с агрегацией тромбоцитов, повышение образования и снижение элиминации иммунных комплексов, повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, локальный протеолиз в эпидермисе, разнообразные нарушения азотистого обмена [Рассказов Н.И.,1980; Ogawa H. et al., 1972].

Метаболические сдвиги, сопровождающиеся тканевой деструкцией, приводят к появлению избытка токсических веществ в биологических средах организма [Бакулев А.Л.,2003]. В этой связи определенный интерес представляет изучение развития иммунопатологических процессов при микробной экземе в контексте эндотоксикоза, а также оценка их влияния на течение заболевания [Олехнович Н.М., Оркин В.Ф., 2003; Прохоренков В.И., 2003].

Следует подчеркнуть, что в доступной литературе имеются единичные исследования, посвященные механизмам взаимосвязи иммунных нарушений с формированием эндогенной интоксикации при микробной экземе [Олехнович Н.М., 2003].

Многочисленные методы лечения данного дерматоза, предложенные к настоящему моменту, далеко не всегда дают положительный эффект. Их применение в ряде случаев связано с риском развития ряда нежелательных побочных эффектов. Поэтому представляется целесообразным поиск методов лечения, максимально воздействующих на различные звенья патологического процесса при микробной экземе и имеющих минимум побочных токсических эффектов.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось совершенствование клинико-диагностического и фармакотерапевтического подходов к иммунологической оценке синдрома эндогенной интоксикации у больных микробной экземой.

Под наблюдением находилось 110 больных микробной экземой (80 мужчин и 30 женщин), находившихся на лечении в клинике кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета. Возраст больных варьировал в пределах от 16 и до 76 лет. Среди них доминировали лица в возрасте от 30 до 60 лет (68,2% наблюдений). Длительность заболевания колебалась в пределах от 2 месяцев до 40 лет, у большинства больных она составила от 1 до 3 лет. Наиболее часто микробная экзема манифестировала в возрасте от 30 до 40 лет (41,8% наблюдений), значительно реже - в возрасте от 10 до 20 лет и старше 60 лет – (9,1% и 8,1% случаев соответственно). Наследственную отягощенность удалось зарегистрировать в 16,4% случаев. Преимущественно данный дерматоз наследовался по отцовской линии (33,3% случаев).

Таким образом, в структуре обследованных нами пациентов, страдающих микробной экземой, преобладали лица среднего возраста с небольшой продолжительностью заболевания, без признаков наследственной отягощенности.

Анализ анамнестических данных позволил установить, что среди перенесенных патологий наиболее часто встречались инфекционно-воспалительные заболевания носоглотки (24,5% случаев), верхних дыхательных путей (19,1%), инфекционные поражения печени (5,4%) и кожи (5,4%), а также разнообразные травмы (13,6%) и оперативные вмешательства (25,4%). Это подтверждает литературные данные, рассматривающие наличие очагов фокальной инфекции и сенсибилизацию бактериальными антигенами в качестве возможных причин возникновения экзематозного процесса [Чернух А.М.,1982; Комейн Р.Х., Асгар С.С..1983; Петров Р.В.,1987 и др.]. Среди сопутствующих преобладали заболевания

пищеварительной системы (28,2% случаев), сердечно-сосудистой (17,3%), мочеполовой (10%), дыхательной (7,3%) и нервной системы (7,3%). Реже констатирована патология опорно-двигательного аппарата (2,7%) и щитовидной железы (1,8%).

В подавляющем большинстве случаев микробная экзема манифестировала без видимых причин (85,5% случаев). Однако в ряде наблюдений, провоцирующими факторами развития дерматоза служили: стрессы (6,4%), вирусные и бактериальные инфекции (2,7% и 1,8% соответственно), различные травмы и переохлаждения (2,7% и 0,9% соответственно).

В клинической картине заболевания у обследованных нами больных доминировала нумулярная разновидность микробной экземы (49; 44,5%). Также встречались другие формы данного дерматоза: варикозная (40 человек; 36,4%), себорейная (7 человек; 6,4%), околососковая у женщин (8 человек; 7,3%), паратравматичсекая (2 человека; 1,8%), сикозиформная (4 человека; 3,6%). Обращает на себя внимание, что в подавляющем большинстве случаев экзематозный процесс носил диссеминированный характер (81,8% случаев), реже был очаговым (18,2%).

Субъективные симптомы у пациентов исследуемой группы были весьма разнообразными: 82 больных (74,5%) беспокоил зуд, 7 пациентов (6,4%) отмечали чувство стягивания кожи, 3 больных (2,7%) – жжение в очагах. При анализе интенсивности субъективных расстройств отмечено преобладание зуда выраженной и умеренной силы (соответственно 66,8% и 29,1%). Слабый зуд зафиксирован нами в 4,1% наблюдений.

На пике активности экзематозного процесса у 48 пациентов (43,6%) констатированы клинические проявления эндогенной интоксикации, проявлявшиеся слабостью, недомоганием, снижением аппетита, нарушением сна, раздражительностью, астенизацией, субфебрилитетом. Симптомы эндотоксикоза наиболее часто наблюдались у пациентов с диссеминированым характером поражения кожного покрова, нумулярной и

варикозной разновидностями дерматоза, длительностью обострения от 3 до 6 месяцев и продолжительностью заболевания от 3 до 5 лет.

При анализе гемограмм в исследуемой группе лиц, страдающих микробной экземой, обращало на себя внимание высокая частота лимфоцитоза (63,6%), моноцитопении (34,5%), а также ускорение СОЭ (24,5%) и снижение содержания гемоглобина (11,8% случаев).

Таким образом, нами показано, что среди обследованной нами категории больных микробной экземой имелись яркие особенности течения болезни, а по мере утяжеления форм дерматоза у пациентов манифестировали отчетливые клинические признаки эндогенной интоксикации.

Для целостного понимания влияния иммунологических нарушений на течение экзематозного процесса, а также взаимосвязи иммунопатологических реакций с развитием эндогенной интоксикации, нами был изучен ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета в периферической крови у данной категории пациентов.

В результате проведенного исследования у больных микробной экземой была констатирована глубокая депрессия Т-клеточного звена иммунной системы, которая проявлялась в снижении содержания общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров в периферической крови. На этом фоне нами было отмечено повышение уровня В-лимфоцитов крови. Более того, установлена прямая корреляционная зависимость между угнетением Т-клеточного звена иммунной системы и нарастанием концентрации В-лимфоцитов в периферической крови. Полученные результаты свидетельствуют об усиленной миграции Т-лимфоцитов из кровяного русла в эпидермис, что согласуется с работами М.М. Левина (1996). Причем в рамках выдвинутого предположения, вероятно, следует говорить не о «глобальной» клеточной иммунодепрессии, а, скорее, о некоем перераспределении пула иммунокомпетентных клеток с перенаправлением вектора их воздействия, прежде всего, на измененный эпидермис. При

дефиците Т-хелперов и, особенно, Т-супрессоров в крови страдает внутренняя саморегуляция системы иммунитета, самоограничение иммунных реакций в количественном и временном плане, становится возможным появления клона лимфоидных клеток, потенциально реагирующих на собственные антигены организма, а гуморальная система оказывается неспособной к развитию полноценного иммунного ответа. Следует также полагать, что в таких условиях местные иммунопатологические реакции способны оказаться мощным афферентным стимулом для усиленного образования В-клеток и явиться пусковым фактором в цепи аутоиммунных реакции при микробной экземе.

Выявленные иммунологические сдвиги оказались тесно взаимосвязанными с клиническим течением микробной экземы. Нами установлено, что по мере утяжеления дерматоза, нарастания явлений экссудации в очагах поражения, усиления интенсивности зуда, увеличения площади пораженной кожи, в кровяном русле достоверно снижалось содержание всех обозначенных субпопуляций Т-лимфоцитов и нарастала концентрация В-клеток.

Представляют определенный интерес полученные данные о динамике содержания Т- и В-лимфоцитов в крови исследуемой категории пациентов в зависимости от длительности обострения заболевания. При продолжительности рецидива сроком от 3 до 6 месяцев констатированы наиболее значимые изменения со стороны клеточного иммунитета. Вероятно, в данный период иммунопатологические процессы достигали пика выраженности и его следует расценивать как «критический» для формирования иммунодепрессии при микробной экземе.

Гиперактивация В-лимфоцитов приводит к нарушениям антителообразования, появлению избытка цитотоксических антител, развитию и поддержанию аутоиммунных реакций в организме больных [Хазизов И.Е., Шапошников О.К., 1991]. В этой связи нами предпринята попытка изучения показателей гуморального иммунитета в исследуемой

группе пациентов, страдающих микробной экземой.

Установлено, что у данной категории больных имелось значительное превышение сывороточной концентрации Ig A на фоне резкого понижения уровня Ig G и неизменного содержания Ig M в периферической крови. Следует отметить, что по мере увеличения площади пораженной кожи, утяжеления клинических форм дерматоза, усиления зуда в очагах поражения, происходило прогрессирующее снижение уровня Ig G в сыворотке крови и нарастание концентрации Ig A в крови.

Нарушения клеточных и гуморальных реакции были тесно взаимосвязаны между собой. Так, в процессе математического анализа было констатировано, что угнетение Т-клеточного иммунитета и напряжение В-клеточного звена иммунного ответа инициировало развитие дисглобулинемии.

Значительное снижение уровня Ig G в крови больных микробной экземой и продолжавшееся на этом фоне увеличение концентрации Ig A в периферической крови приводило к поддержанию комплекса иммунопатологических реакций, усугублению аутореактивности и истощению тканевого антитоксического потенциала.

Наиболее выраженные изменения показателей гуморального иммунитета также зафиксированы нами при длительности обострения экзематозного процесса в сроки от 3 до 6 месяцев, что косвенно подтверждает выдвинутое ранее положение о существовании некоего «критического» периода для функционирования иммунной системы у больных микробной экземой.

Для более детального изучения нарушений гуморального иммунного ответа, нами было исследовано содержание четырех подклассов иммуноглобулина G в периферической крови больных, учитывая также и то, что в доступной литературе отсутствовали сведения, касающиеся изменений субпопуляций IgG при данной патологии.

Каждый из подклассов иммуноглобулина G играет определенную роль

в реализации иммунного ответа [Вершигора А.Е.,1990]. Так, IgG_1 и IgG_3 являются основными опсонизирующими иммуноглобулинами для макрофагов, нейтрофилов, побуждая их к активации и секреции провоспалительных медиаторов (прежде всего, ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8). Кроме того, названные подклассы Ig G активируют комплемент по классическому пути и принимают участие в образовании иммунных комплексов. Ig G_2 обладает выраженными антитоксическими свойствами и способностью усиливать В-клеточные реакции. Ig G_4, присоединяясь к тучным клеткам, базофилам и эозинофилам, участвует в реакциях немедленной гиперчувствительности, развитии иммунокомплексной патологии, активирует комплемент по альтернативному типу [Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990; Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996; Cataldo F., Paternostro D., 1990; Rostagno A.A. et.al., 1991; Tao M.H. et.al., 1993; Kimata H. et al., 1993; Foreback J.L. et al., 1997].

У обследованных нами пациентов изменения затрагивали все существующие подклассы Ig G. Констатировано статистически достоверное снижение концентрации IgG_1, IgG_2, IgG_3 в периферической крови больных микробной экземой, а также значительное повышение уровня IgG_4 в крови:

При различных клинических формах дерматоза содержание субпопуляций IgG претерпевало выраженные изменения. Так, наиболее низкие сывороточные значения для IgG_1, IgG_2, IgG_3 и высокие для IgG_4 получены нами при очаговом характере поражения кожи. Нарастание воспалительной реакции в эпидермисе сопровождалось снижением IgG_3 и повышением уровня Ig G_4 в сыворотке крови. Подчеркнем также, что выявленные нарушения достигали максимальной степени при длительности рецидива микробной экземы в срок от 3 до 6 месяцев.

При оценке взаимоотношений различных механизмов иммунопатологического процесса удалось четко проследить следующую закономерность: на фоне несостоятельности клеточного звена иммунного ответа в организме больных микробной экземой происходило чрезмерное

напряжение, а затем постепенное угнетение отдельных гуморальных факторов, обладающих, прежде всего, системными и локальными антитоксическими свойствами. Поступающие из пораженного эпидермиса хемотаксические сигналы аттрагировали из кровотока ряд реактогенных антител. В данных условиях приоритетное положение занимали те иммуноглобулины, основными функциями которых являются активация и фиксация комплемента, участие в иммуннокомплексных реакциях, развитие местной тканевой деструкции, что способствовало накоплению эндотоксинов в межклеточном пространстве и приводило, в конечном итоге, к формированию синдрома эндогенной интоксикации у данной категории пациентов.

Нами также была проведена оценка участия цитокиновой системы в формировании различных иммунологических сдвигов в организме больных микробной экземой. Это было обусловлено тем, что растворимым медиаторам воспаления принадлежит одна из ключевых ролей в обеспечении эффекторной фазы иммунных реакций и нарастании иммунного ответа [Царегородцева Т.М. и соавт., 2004; Andreakos E. et al., 2004]. В доступных литературных источниках нам не удалось найти данные об изменении показателей цитокинового иммунитета при микробной экземе. Вместе с тем имеющиеся сведения об участии и роли иммунорегуляторных цитокинов во взаимодействии с иммунокомпетентными клетками других органов, в том числе и кожи, являющейся высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы, позволяют осветить некоторые стороны патогенеза микробной экземы с иных, нетрадиционных позиций и разработать нестандартные подходы к лечению воспалительного, иммунопатологического процесса.

У наблюдавшихся нами пациентов изучали динамику содержания в периферической крови больных микробной экземой трех ведущих провоспалительных цитокинов - ФНО-α, ИЛ-1α и ИЛ-8.

Согласно результатам исследования, в крови пациентов, страдающих

микробной экземой, отмечен выраженный дисбаланс со стороны цитокинового профиля. Констатировано снижение содержания ИЛ-1α при повышении концентрации ФНО-α и ИЛ-8 в кровяном русле больных микробной экземой. Установлено, что увеличение площади поражения кожного покрова, усиление воспалительных и экссудативных процессов в эпидермисе у данной категории больных находились в прямой зависимости от степени выраженности изменений в системе цитокинов.

В процессе математического анализа нами констатировано, что нарастание дефицита Т-клеток в кровяном русле сопровождалось увеличением продукции двух мощных провоспалительных медиаторов: ФНО-α и ИЛ-8. Таким образом, нарушения клеточного иммунитета и патология цитокинового профиля при микробной экземе были патогенетически связаны между собой.

Следует полагать, что активация внутриэпидермальных Т-хелперов, являющихся одними из основных продуцентов ФНО-α и ИЛ-8 оказалась способной вызвать значительное повышение концентрации данных цитокинов в периферической крови, напрямую отражая нарастание степени выраженности иммунного воспаления в эпидермисе и истощение Т-клеточного потенциала в периферическом кровотоке. Способность ФНО-α совместно с ИЛ-8 усиливать экспрессию молекул адгезии (VCAM-1, ELAM-1), вызывать повреждение клеточных мембран, синтез аутореактивных эйкозаноидов ($ПГI_2$, $ПГE_2$), вероятно, служила одним из связующих звеньев между иммунологическими и неимунными механизмами развития воспаления, что приводило к усугублению патологических сдвигов в организме пациентов, страдающих микробной экземой [Пальцев М.А., Иванов А.А., 1995; Vanderslice P. et al., 1998; Vestergaard C. et. al., 2004].

По результатам проведенного исследования не представляется возможным однозначно интерпретировать снижение уровня ИЛ-1α в периферической крови. С одной стороны, это может служить косвенным признаком вовлечения данного цитокина в каскад местных аутоиммунных

реакций, с другой – селективный дефицит ИЛ-1α свидетельствовал о неспособности иммунной системы реализовать адекватный по силе и продолжительности иммунный ответ.

Нами были выяснены опосредованные механизмы влияния гиперпродукции изучаемых цитокинов на формирование синдрома эндогенной интоксикации у больных микробной экземой.

Нарастание уровня провоспалительных медиаторов в кровяном русле у данной категории пациентов прямо коррелировало с прогрессирующей дисглобулинемией, проявившейся дефицитом антител, участвующих в механизмах антитоксической защиты на тканевом и системном антитоксического уровнях (в частности, IgG и IgG_2). Параллельно происходило усиление выработки ряда «реактогенных» иммуноглобулинов (прежде всего, Ig G_4), что, в свою очередь, способствовало развитию эндотоксикоза. Вместе с тем, столь широкий диапазон гуморальных сдвигов мог оказывать непосредственное влияние на секрецию цитокинов клетками-продуцентами.

Для подтверждения наличия у больных микробной экземой эндогенной интоксикации, а также с целью оценки участия иммунопатологических процессов в его развитии, нами было проведены изучение содержания циркулирующих в кровяном русле иммунных комплексов и расчет лейкоцитарного индекса интоксикации.

Известно, что уровень ЦИК в сыворотке крови рассматривается в настоящее время в качестве важнейшего компонента эндотоксикоза, а ЛИИ отражает компенсаторную защитную лейкоцитарную реакцию на появление в периферическом кровотоке различных эндотоксинов [Лященко И.Н., Бондарь С.А.,1991; Бондарь С.А., 1992; Гостищев В.К. и соавт., 1992; Макарова Н.П., Коничева И.Н., 1995; Карякина Е.В., 1998; Дикова О.В. и соавт., 2001; Картищенко А.И., 2002].

Нами было установлено, что лабораторные признаки эндотоксикоза регистрировались при всех клинических вариантах микробной экземы.

Доказано, что в меньшей степени лейкоцитарный индекс интоксикации увеличивался при паратравматической и себорейной разновидностях данного дерматоза с небольшой площадью поражения кожи. По мере распространения высыпаний на значительные участки кожного покрова, усиления зуда, экссудации в очагах поражения, происходило нарастание эндогенной интоксикации, что лабораторно проявлялось увеличением ЛИИ, а клинически манифестировало в виде комплекса неспецифических симптомов эндотоксикоза.

О развитии и прогрессировании аутоиммунных процессов при микробной экземе по мере утяжеления его течения свидетельствуют полученные нами данные о динамике содержания ЦИК в кровяном русле у изучаемой группы пациентов. Так, наиболее выраженное повышение концентрации ЦИК в периферической крови больных микробной экземой было зафиксировано при очаговом характере кожного процесса, варикозной и паратравматической разновидностях дерматоза, сопровождающихся интенсивным зудом. Максимальные значения величин ЦИК и ЛИИ зарегистрированы при длительности обострения микробной экземы в сроки от 3 до 6 месяцев, что характеризует данный период как прогностически наиболее неблагоприятный в плане развития эндотоксемии.

При математическом анализе установлено, что изучаемые иммунологические показатели находились в тесной взаимосвязи с маркерами эндотоксикоза. Снижение общего количества Т-лимфоцитов, уровня Т-хелперов, Т-супрессоров в кровяном русле и увеличение концентрации В-лимфоцитов в периферической крови, сывороточный дефицит Ig G, Ig G_2 и избыток Ig A, Ig G_4, повышение содержания ФНО-α, ИЛ-8 и снижение уровня ИЛ-1α в крови находились в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации циркулирующих в кровяном русле иммунных комплексов и нарастания ЛИИ.

Повышение уровня ЦИК в крови и увеличение ЛИИ также были патогенетически связаны между собой.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований было показано, что важнейшая роль в генезе микробной экземы отводится разнообразным иммунным нарушениям. Дезинтеграция иммунной системы, наблюдавшаяся нами у данной категории пациентов, проявлялась дефицитом Т-клеток в периферической крови, избыточной активацией В-лимфоцитов, выраженной дисглобулинемией и снижением тканевой антитоксической защиты. Развивающееся на этом фоне прогредиентное нарастание иммунопатологических реакций способствовало избыточной продукции ФНО-α, ИЛ-8, которые, в свою очередь, стимулирующим образом воздействовали на иммунокомпетентные клетки, опосредуя поддержание воспаления и экссудации в эпидермисе. Значительное уменьшение содержания ИЛ-1α в периферическом кровотоке нарушало нормальные механизмы кооперации Т- и В-клеток и приводило к еще большему усугублению имеющегося иммунодефицита при микробной экземе.

Итоговое нарастающее высвобождение агрессивных клеточных метаболитов и преобладание в пораженной коже деструктивных процессов над репаративными, определяли развитие синдрома эндогенной интоксикации и ряда иммунокомплексных и аутоиммунных реакций. В подтверждение этому, в кровяном русле пациентов, страдающих микробной экземой, нами был зафиксирован избыток ЦИК.

Основываясь на способности иммунных комплексов откладываться в тканях, можно предположить, что накопление их в пораженной коже существенно отягощало течение иммунопатологических процессов при микробной экземе [Олехнович Н.М., 2003].

В свою очередь, токсические метаболиты, поступающие в кровоток, способствовали изменению морфологического состава периферической крови и приводили к компенсаторному напряжению её защитных антитоксических систем. Свидетельством этого служило зарегистрированное нами в исследуемой группе пациентов уменьшение количества эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов крови, преобладание сегментоядерных и

палочкоядерных лейкоцитов, и, как следствие, нарастание лейкоцитарного индекса интоксикации.

Утяжеление форм дерматоза, распространение экзематозных высыпаний и появление клинических и лабораторных признаков эндогенной интоксикации по мере нарастания иммунопатологических сдвигов свидетельствовало о наличии иммунологического звена эндотоксикоза у больных микробной экземой.

Учитывая широкий спектр выявленных иммунологических нарушений в исследуемой группе больных, нами проведено изучение эффективности использования препарата циклоферон в составе комплексной терапии пациентов, страдающих данным дерматозом.

Под влиянием терапии препаратом циклоферон исследована динамика иммунологических маркеров периферической крови, а также ряд клинико-лабораторных показателей эндотоксикоза у пациентов с микробной экземой.

Все больные микробной экземой были случайным образом разделены на 2 группы, сопоставимые по возрастному и половому составу. Стандартизация терапии проводилась следующим образом: пациенты 1 группы (70 человек) получали традиционное лечение, включавшее в себя гипосенсибилизирующие средства, антигистаминные и антибактериальные препараты, индифферентные кремы, дезинфицирующие растворы. Больные 2 группы (40 человек) помимо общепринятой терапии в комплексе лечебных мероприятий получали циклоферон.

Наиболее отчетливые статистические значимые сдвиги, свидетельствующие о нормализации измененных показателей Т- и В-клеточного звена иммунной системы, были зарегистрированы в группе пациентов, применявших циклоферон. Так, под влиянием лечения циклофероном, отмечено повышение концентрации CD3-, CD4-, CD8-лимфоцитов и снижение содержания В-клеток в кровяном русле больных микробной экземой, результаты которых соответствовали значениям в контроле.

Применение традиционных медикаментозных средств у больных микробной экземой достоверно не влияло на содержание Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и оказалось неспособным устранить имеющийся Т- клеточный иммунодефицит и избыточную активацию В-лимфоцитов.

Использование циклоферона в терапии пациентов с микробной экземой также позволило оказать благотворное воздействие на гуморальное звено иммунного ответа, которое проявилось в виде повышения концентрации Ig G и снижения уровня Ig A в сыворотке крови. Более того, в процессе терапии с использованием циклоферона отмечали нормализацию дисбаланса со стороны подклассов Ig G. Констатированное нами возвращение до физиологических значений практически всех показателей гуморального иммунитета под влиянием терапии циклофероном свидетельствовало о прекращении разнообразных негативных эфферентных влияний на В-лимфоциты и восстановлении сывороточного и тканевого антитоксического потенциала у наблюдавшихся больных микробной экземой.

Среди пациентов, лечившихся традиционными медикаментозными средствами, содержание Ig A в сыворотке крови после проведенной терапии оставалось достаточно высоким, а повышение концентрации Ig G в крови не было статистически значимым. Кроме того, после курса традиционной терапии, в кровяном русле сохранялся дисбаланс со стороны субклассов Ig G.

При динамическом исследовании содержания ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-8 под влиянием различной терапии, в периферической крови больных микробной экземой наиболее позитивные результаты были получены у лиц, в лечении которых использовался циклоферон. В частности, применение данного лекарственного препарата способствовало снижению концентрации ФНО-α, ИЛ-8 в кровяном русле до физиологических значений. В подтверждение иммуномодулирующих свойств циклоферона следует отметить повышение

до нормальных величин сывороточного уровня ИЛ-1α после предпринятого курса лечения.

Устранение нарушенной секреции цитокинов у пациентов, лечившихся циклофероном, опосредовало прекращение патологической стимуляции Т-клеток, гиперактивации В-лимфоцитов, понижение напряженности гуморального иммунитета и выраженности воспалительной реакции в эпидермисе и дерме, что, в конечном счете, приводило к формированию адекватного по силе и продолжительности иммунного ответа.

Применение традиционных медикаментозных средств не оказало достоверного воздействия на содержание ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-8 в крови исследуемой группы пациентов.

Наконец, нами проведена оценка влияния циклоферона на ряд лабораторных маркеров эндотоксикоза. Установлено, что в результате проведенной терапии с использованием циклоферона в кровяном русле больных микробной экземой происходило значительное снижение концентрации ЦИК. Прекращение образования и повышение элиминации ЦИК способствовало «выключению» аутоиммунного компонента из цепи иммунопатологических реакций, уменьшению интенсивности аутореактогенных метаболических процессов и эндотоксикоза.

Отчетливое понижение величины лейкоцитарного индекса интоксикации у больных микробной экземой под влиянием терапии циклофероном явилось подтверждением уменьшения эндотоксемии и напряженности защитных антитоксических механизмов системы крови, сопровождавшееся нормализацией её морфологического состава.

Использование общепринятых лекарственных препаратов достоверно не влияло на величину лейкоцитарного индекса интоксикации, однако приводило к понижению концентрации ЦИК в кровяном русле, хотя и в значительно меньшей степени, чем в группе больных, получивших циклоферон.

Свидетельством клинической эффективности применения циклоферона в комплексной терапии больных микробной экземой явилось более отчетливое уменьшение площади пораженной кожи и величины индекса EASI (подтверждено в тесте Уилкоксона) в сравнении с группой лиц, получивших традиционное лечение.

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено, что клиническое разрешение было достигнуто в 80% наблюдений при использовании циклоферона и в 27,1% - при лечении традиционными медикаментозными средствами. Улучшение со стороны кожного процесса зафиксировано в 17,5% случаев терапии циклофероном и в 58,6% случаев применения общепринятых препаратов. Отсутствие клинического эффекта при назначении традиционной фармакотерапии микробной экземой регистрировалось в 11,4% случаев, при лечении циклофероном - в 2,5%. Рецидивов микробной экземы после проведенной терапии циклофероном не отмечено. В группе больных, получавших общепринятые средства, ухудшение констатировано в 2,9% случаев. Отдаленные результаты терапии были прослежены у 79 больных в сроки от 3 месяцев до 2 лет. В группе пациентов, получавших циклоферон, очередное обострение микробной экземы констатировано у 10 человек (29,4%). В группе больных, лечившихся традиционно, рецидив данного заболевания отмечен у 31 человека (68,9%). Побочных эффектов у больных микробной экземой, получавших циклоферон, отмечено не было.

Таким образом, использование циклоферона для лечения больных микробной экземой приводило к более отчетливому и стойкому разрешению экзематозных высыпаний на коже.

Неспецифические симптомы эндотоксикоза полностью разрешались под влиянием циклоферона у 87% пациентов, в 13% случаев проявления эндогенной интоксикации сохранялись. У больных, лечившихся традиционными медикаментозными средствами, разрешение субъективных

признаков эндотоксикоза констатировано в 61,1% наблюдений, в 38,9% случаев признаки эндогенной интоксикации сохранялись.

Вышеизложенное показывает способность препарата циклоферон купировать не только лабораторные, но и клинические проявления эндогенной интоксикации.

Подводя итог результатам проведенного исследования эффективности различных методов комплексного лечения пациентов, страдающих микробной экземой, необходимо отметить, что циклоферон оказывал более выраженное положительное влияние на течение дерматоза, приводя к более раннему и стойкому разрешению экзематозных высыпаний на коже. Кроме того, нами продемонстрировано отчетливое модулирующее воздействие циклоферона практически на все звенья иммунопатологического процесса при микробной экземе. В свою очередь, нормализация показателей измененной иммунологической реактивности под влиянием циклоферона блокировала развитие синдрома эндогенной интоксикации у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Для комплексной лабораторной оценки иммунологических нарушений при микробной экземе необходимо исследование в кровяном русле ряда показателей клеточного (концентрации CD3-, CD4-, CD8-, CD19-лимфоцитов), гуморального (содержание Ig A, Ig G, Ig G_{1-4}) и цитокинового (ФНО-α и ИЛ-8, ИЛ-1α) звеньев иммунного ответа. Снижение концентрации CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов на фоне повышения уровня CD19- лимфоцитов, гиперпродукция Ig A, Ig G_4, снижение секреции Ig G_{1-3}, повышение содержания ФНО-α, ИЛ-8, ЦИК, дефицит ИЛ-1α, в периферическом кровотоке, а также увеличение ЛИИ, патогенетически взаимосвязаны между собой и определяют клиническое течение экзематозного процесса.
2. У пациентов, страдающих микробной экземой, развивается синдром эндогенной интоксикации, иммунологически обусловленный и протекающий латентно или манифестирующий клинически в виде комплекса неспецифических симптомов. Повышение концентрации ЦИК и величины ЛИИ прямо пропорционально напряженности иммунопатологических процессов у больных микробной экземой.
3. Клиническая форма микробной экземы, распространенность высыпаний, продолжительность обострения находятся в прямой зависимости от выраженности иммунологических сдвигов и эндотоксикоза в организме больных. Наиболее отчетливые изменения показателей системы иммунитета и лабораторных маркеров эндотоксикоза зарегистрированы при тяжелом течении микробной экземы с диссеминированным характером поражения, микробном пейзаже кожи, представленном грампозитивными бактериями, величиной EASI 35-45, интенсивным зудом, преобладанием экссудативных процессов в эпидермисе при длительности обострения дерматоза сроком от 3 до 6 мес.

4. Ключевым показателем эндотоксикоза при микробной экземе является содержание IgG, Ig G_2 в кровяном русле.
5. Циклоферон представляет собой высокоэффективное средство терапии больных микробной экземой: препарат позволяет корригировать нарушения клеточного, гуморального иммунитета, а также устранять дисбаланс в системе цитокинов. Нормализация показателей нарушенного иммунного ответа под влиянием циклоферона способствует устранению клинико-лабораторных проявлений эндотоксикоза в организме пациентов, страдающих микробной экземой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При микробной экземе комплексная лабораторная оценка иммунологических сдвигов, связанных с развитием синдрома эндогенной интоксикации, целесообразна для объективизации клинических данных, оптимизации терапии и проведения динамического контроля над пациентами.
2. В качестве скрининговых показателей, определяющих наличие эндотоксикоза у больных микробной экземой, следует рассматривать величину ЛИИ и концентрацию ЦИК в периферическом кровотоке. Совместное или изолированное повышение величины ЛИИ ≥0,5 и уровня ЦИК в крови ≥39,31ед. указывает на наличие в организме больных микробной экземы эндотоксикоза, протекающего латентно или клинически, что обосновывает необходимость более детального исследования иммунного статуса с целью оптимизации терапии.
3. Как один из приоритетных лабораторных критериев оценки степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации у больных микробной экземой целесообразно рассматривать содержание Ig G_2 в периферической крови. Концентрация Ig G_2 в сыворотке крови в пределах от 0,78 мг/мл до 0,21 мг/мл свидетельствует о наличии у данной категории пациентов латентно протекающего синдрома эндогенной интоксикации. Дальнейшее уменьшение уровня Ig G_2 в крови ниже 0,20 мг/мл приводит к появлению у больных микробной экземой комплекса клинических неспецифических признаков эндотоксикоза.
4. Для рационального лечения пациентов, страдающих микробной экземой, рекомендуется применять разработанный алгоритм, учитывающий степень выраженности иммунологических нарушений и сопряженного с ними эндотоксикоза. Так, при концентрации в кровотоке ЦИК≤39,31 ед., величине ЛИИ ≤ 0,5 и содержании Ig G_2 в крови выше 0,78 мг/мл у данной категории больных, комплекс

лечебных мероприятий целесообразно ограничить использованием традиционных медикаментозных средств. В случае сочетанного или изолированного повышения величины ЛИИ ≥0,5 и уровня ЦИК в крови ≥39,31ед., а также уменьшения концентрации Ig G_2 в крови ниже 0,78 мг/мл, с учетом последующих выявленных изменений со стороны иммунного статуса, рекомендуется включать в состав комплексной терапии раствор циклоферона 12,5% по 2 мл внутримышечно через день, на курс – 5 инъекций.

Список литературы

1. Абуова Г. А. Характер нарушений при нейродермите у детей: тез. докл. IX Всесоюзн. Съезда дерматовенерологов / Г.А. Абуова, Г.Г. Жуматова, И.Г. Цой.- Алма-Ата, 1991.- С. 122
2. Агакишиев Д.Д. Изменение иммунологической реактивности организма больных экземой и нейродермитом под влиянием неспецифической и специфической гипосенсибилизации / Д.Д. Агакишиев // Вестн. дерматол. и венерол.- 1980.- № 2.- 44-49
3. Адильбекова Э.И.. Состояние системы перекисного окисления липидов в коже больных детей атопическим дерматитом и усовершенствование терапии заболевания: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Э.И. Адильбекова.- Республика Казахстан, Алматы, 1999.- 23 с.
4. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо.- М.: Медицина, 1978.- 554 с.
5. Акатов А.К. Стафилококки / А.К. Акатов, В.С. Зуева.- М., 1985.- С. 254-258
6. Антоньев А.А. [и др.] Кандидоз кожи и слизистых оболочек / А.А. Антоньев, Л.А. Бульвахтер, Л.К. Глазкова, И.И. Ильин.- М.: Медицина, 1985.- 256 с.
7. Антоньев А.А. Об общепатологических закономерностях патогенеза аллергических дерматозов / А.А. Антоньев, В.И. Прохоренков // Вестн. дерматол. и венерол.- 1995.- № 2.- С. 20-22
8. Ашмарин Ю.Я. Фурункулез / Ю.Я. Ашмарин, В.М. Крейнин.- М., 1996.- 320 с.
9. Бакулев А.Л. Синдром эндогенной интоксикации при болезни Рейтера и оптимизация фармакотерапии [текст]: дисс. ... д-ра мед. наук / А.Л. Бакулев.- 2003, Саратов.- 425 с.
10. Банников В.К. Состояние неспецифической иммунологической реактивности у больных экземой // Вестн. дерматол. и венерол.- 1972.- № 6.- С. 27-30

11.Баткаев Э.А. [и др.] Особенности микрофлоры тропических язв / Э.А. Баткаев, А.М. Свестухин, Н.Г. Аскеров, М.В. Шапоренко, Т.В. Кравченко // Вестн. последипломного мед. образования.- 2001.- № 1.- С. 51.

12.Бекетов А.М. Оценка функций Т- и В- лимфоцитов и клеток Лангерганса при дифференцированной иммунокорригирующей терапии больных токсикодермией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.М. Бекетов.- Новосибирск, 1999.- 19 с.

13.Беклемишев Н.Д. Аллергия к микробам в клинике и эксперименте / Н.Д. Беклемишев, Г.С. Сухоедова.- М.: Медицина, 1979.- 271 с.

14.Бестужева С.В. Клиническая биохимия / С.В. Бестужева, В.Г. Колб.- Минск: Высшая школа, 1976.- 228 с.

15.Богданович Л.И. Комбинированное применение акупунктуры и других нетрадиционных методов лечения больных атопическим дерматитом / Л.И. Богданович, В.П. Адаскевич // Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний: Тез. докл. 2 Съезда дерматологов и венерологов Республики Беларусь.- 1992.- С. 86-87

16.Бойко Н.А. К вопросу о микробной аллергии у больных истинной экземой / Н.А. Бойко, С.А. Балашов // Актуальные проблемы внутр. мед. и стоматологии.- СПб., 1997.- С. 172

17.Бойко Н.А. Комплексный метод лечения больных истинной экземой с использованием стафилопротектина: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.А. Бойко.- Москва, 1999.- 18 с.

18.Болдырев Н.А. Причины интенсификации перекисного окисления липидов в сыворотке крови у больных вирусным гепатитом / Н.А. Болдырев, А.В. Козлов, А.В. Змызгова // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1990.- № 9.- С. 297-298

19.Бондарь С.А. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе экземы и коррекция ее энтеросорбционной терапией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.А. Бондарь.- Киев, 1992.- 16 с.

20.Бородай Я.А. Клинико-иммунологические особенности аллергических дерматозов / Я.А. Бородай // Вестн. дерматол. и венерол.- 1998.- № 6.- С. 20-22

21.Бутов Ю.С. Джозамин в терапии гнойничковых заболеваний кожи / Ю.С. Бутов, Е.Н. Волкова // Рос. журн. кож. и вен. бол.- 2000.- № 5.- С. 23-25

22.Буянова Н.Н. Исследование микроциркуляторных нарушений в коже больных хроническими заболеваниями вен нижних конечностей: Тез. докл. Всесоюзн. симп. / Н.Н. Буянова, Г.Д. Константинова.- Москва, 1976.- С. 146-147

23.Варава Б.Н. Измерение кожного кровотока при облитерирующих заболеваниях конечностей: Тез. докл. Всесоюзн. симп. / Б.Н. Варава, В.Ф. Гордеев, П.С. Деньга.- Москва, 1976.- С. 147-149

24.Вильшонков А.И. Комплексные способы лечения больных артропатическим псориазом (клинико-экспериментальные исследования): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.И. Вильшонков.- Москва, 1996.- 22 с.

25.Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН.- 1998.- № 7.- С. 43-51

26.Вознесенская Н.И. Применение индометацина у больных с тяжелым течением атопического дерматита и дермореспираторного синдрома / Н.И. Вознесенская, А.Г. Зябкина, Х.М. Марков // Педиатрия.- 1990.- № 12.- С. 74-76

27.Габриэлян Н.И. [и др.] Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод. рек. / Н.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев [и др.].- М., 1985.- 24 с.

28.Главинская Т.А. К проблеме терапии глубокой пиодермии / Т.А. Главинская // Рос. журн. кож. и вен. бол.- 2000.- № 5.- С. 17-18

29.Глухенький Б.Т. Гнойничковые заболевания кожи / Б.Т. Глухенький, В.В. Делекторский, Р.Ф. Федоровская.- Киев, 1983.- С. 76-77

30.Глухенький Б.Т. Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды / Б.Т. Глухенький, С.А. Грандо.- Киев: Здоровья, 1990.- 230 с.

31.Глухенький Б.Т. Применение ингибиторов протеаз больным с различными клинико-морфологическими формами атопического дерматита / Б.Т. Глухенький, С.А. Грандо // Вестн. дерматол. и венерол.- 1985.- № 1.- С. 53-56

32.Головачева Л.Ю. Возможности коррекции действия некоторых патогенных факторов при обострении хронических обструктивных заболеваний легких применением растворов гипохлорита натрия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л.Ю. Головачева.- Саратов, 1997.- 28 с.

33.Головин С.Н. Лазеро- и АУФОК-терапия больных диффузным нейродермитом и их влияние на показатели липидов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.Н. Головин.- М., 1991.- 16 с.

34.Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С Гончаренко, А.М. Латинова // Лаб. дело.- 1985.- № 1.- С. 60-61

35.Гостищев В.К. Методические рекомендации по применению растворов гипохлорита натрия, получаемых на аппарате ЭДО-4, в лечении эндотоксикозов / В.К. Гостищев, Н.М. Федоровский, П.А. Федотов.- М., 1995.- 11 с.

36.Гребенников В.А. Обоснование назначения антагонистов брадикинина при нейродермите и некоторые данные о терапевтической эффективности пармидина при этом дерматозе / В.А. Гребенников // Вестн. дерматол. и венерол.- 1982.- № 9.- С. 46-49

37.Гребенюк В.Н. Ацидофильный лактобактерин и биологически активные добавки в лечении атопического дерматита у детей: Тез. докл. Первого Российского национального конгресса «Человек и лекарство» / В.Н. Гребенюк, Ю.С. Акулов, Л.А. Рокасуева.- М., 1992.- С. 477

38.Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов / Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов // Лаб. дело.- 1981.- № 8.- С. 493-496

39.Гудкова Е.И. Бактериальные аллергены и их действие при диагностическом и лечебном применении / Е.И. Гудкова // Клин. мед.- 1965.- № 6.- С. 66-72

40.Данилова А.А [и др.] Лазерная фотохимиотерапия микробной экземы / А.А. Данилова, А.Н. Колюк, Т.Н. Данилова [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол.- 1991.- № 3.- С. 24-25

41.Данилова А.А. Экзема / А.А. Данилова // Consilium medicum.- 1999.- Т. 1, № 4.- С. 165-168

42.Дегтяр Ю.С. Микробиоценоз кожи у больных экземой и у здоровых лиц в условиях Европейского Севера России / Ю.С. Дегтяр, Л.П. Лисишникова, Т.А. Бажукова // Вестн. дерматол. и венерол.- 1998.- № 6.- С. 32-35

43.Дегтяр Ю.С. Состояние иммунного статуса у больных экземой на Европейском Севере России / Ю.С. Дегтяр, Л.К. Добродеева // Вестн. дерматол. и венерол.- 2001.- № 1.- С. 44-46

44.Денисов Л.Н. Роль витаминов–антиоксидантов и селена в процессах свободнорадикального окисления и их значение в ревматологии / Л.Н. Денисов, Л.С. Лобарев // Межд. мед. журн.- 1998.- № 5.- С. 449-453

45.Дикова О.В. [и др.] Состояние эндотоксикоза у больных экземой / О.В. Дикова, С.В. Селиванова, Д.Р. Маджид, Е.Ю. Кочеткова // Вестн. последипломного мед. образования.- 2001.- № 1.- С. 31

46.Диксон Е.Е. Ферменты / Е.Е. Диксон, Э. Уэбб.- М.: Изд-во иностр. литературы, 1961.- 728 с.

47.Дубинина Е.Е. [и др.] Сравнительный анализ активности СОД и каталазы эритроцитов в цельной крови у новорожденных детей при хронической гипоксии / Е.Е. Дубинина, Л.Ф. Ефимова, Л.Н. Софронова, А.Л. Геронимус // Лаб. дело.- 1988.- № 8.- С. 16-19

48.Егоров Н.А. Материалы к клинике, патогенезу и терапии микробной экземы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.А. Егоров.- М., 1972.- 32 с.

49.Емельянов А.И. Методические рекомендации по клиническому применению гипохлорита натрия в эндокринологии при лечении больных с тяжелой формой сахарного диабета, сопровождающегося кетоацидозом / А.И. Емельянов.- М., 1993.- С. 1-2

50.Жуматова Г.Г. Иммуноглобулины у детей, больных экземой и нейродермитом / Г.Г. Жуматова, К.К. Чекембаева // Вестн. дерматол. и венерол.- 1976.- № 10.- С. 60-63

51.Зверьков Ф.А. Болезни кожи / Ф.А. Зверьков.- СПб., 1994.- 236 с.

52.Звягольская И.Н. Состояние микроциркуляторного гемостаза человека и процессы перекисного окисления липидов / И.Н. Звягольская // Физиология и патология гемостаза: Сб. тез. Всесоюзн. конф.- Полтава, 1991.- С. 77-78

53.Зидра С.И. Методические рекомендации по клиническому применению в стоматологической практике растворов гипохлорита натрия, получаемых при помощи аппарата ЭДО-4 / С.И. Зидра, А.Н. Алексеева.- М., 1991.- С. 1-2

54.Змейчук И.Я. Энтеросорбция в комплексном лечении больных экземой / И.Я. Змейчук, Г.Б. Нестеренко, В.П. Федотов // Вестн. дерматол. и венерол.- 1992.- № 9.- С. 50-53

55.Исаков С.А. Внутрисосудистое воздействие лазерного излучения в лечении больных экземой и атопическим дерматитом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.А. Исаков.- М., 1994.- 16 с.

56.Казначеев В.П. Клиническая патология транскапиллярного обмена / В.П. Казначеев, А.А. Дзизинский.- М.: Медицина, 1975.- 238 с.

57.Казначеев В.П. Синдром капилляро-трофической недостаточности / В.П. Казначеев, А.А. Дзизинский.- Новосибирск, 1975.- 61 с.

58.Каламкарян А.А. Хроническая стафилококковая инфекция кожи / А.А. Каламкарян, А.М. Бухарович.- М., 1990.- 124 с.

59.Калантаевская К.Л. Морфология и физиология кожи человека / К.Л. Калантаевская.- К.: Здоровья, 1972.- 296 с.

60.Караев З.О. Причины и механизмы нарушения иммунитета при антибиотической терапии / З.О. Караев // Молекулярно-генетические аспекты инфекционной патологии.- Л., 1978.- С. 23-33

61.Карасев З.О. Грибы, индуцирующие респираторную аллергию / З.О. Карасев // 3-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания.- СПб, 1992.- С. 336

62.Качук М.В. Комплексная терапия больных истинной экземой с учетом эндокринного и иммунного статуса: Тез. докл. 6 Всерос. съезда дерматол. и венерол. / М.В. Качук, Н.З. Яговдик.- Челябинск, 1989.- Ч. 2.- С. 442-443

63.Кашкин К.П. Молекулярные механизмы патогенеза и иммунитет при кандидозе / К.П. Кашкин, В.Г. Кубась // Вестн. дерматол. и венерол.- 1982.- № 6.- С. 22-29

64.Кашкин П.Н. Руководство по медицинской микологии / П.Н. Кашкин, Н.Д. Шеклаков.- М.: Медицина, 1978.- 272 с.

65.Керимова А.С. [и др.] Лейкинферон в лечении атопического дерматита / А.С. Керимова, А.А. Кубанова, В.П. Кузнецов [и др.] // Вестн. дерматол и венерол.- 1991.- № 6.- С. 8-11

66.Клемпарская Н.Н. Аутофлора как индикатор радиационного поражения организма / Н.Н. Клемпарская, Г.А. Шальнова.- М.: Медицина, 1966.- 274 с.

67.Кожевников Ю.Н. Перекисное окисление липидов в норме и при патологии / Ю.Н. Кожевников // Вопр. мед. химии.- 1985.- № 5.- С. 2-7

68.Кожные и венерические болезни: справочник / под ред. О.Л. Иванова.- М., 1997.- 352 с.

69.Кожные и венерические болезни: справочник / под ред. О.Л. Иванова.- М., 1997.- С. 197-200

70.Коляденко В.Ф. Некоторые показатели кожного микробиоценоза детей в условиях гнотобиологической изоляции / В.Ф. Коляденко, С.И. Климанюк, Б.А. Шендеров // Мед. аспекты микробной экологии.- Вып. 6.- МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского.- М., 1992.- С. 68-71

71.Коляденко В.Ф. Эффективность лечения детей с бронхообструктивным синдромом в условиях гнотобиологической изоляции: Дисс. . д-ра мед. наук / В.Ф. Коляденко.- Саратов, 1993.- 419 с.

72.Коркушко О.В. Влияние адреналина и норадреналина на состояние кожной микроциркуляции в различные возрастные периоды / О.В. Коркушко // Вестн. дерматол. и венерол.- 1978.- № 5.- С. 23-26

73.Кормейн Р.Х. Иммунология и болезни кожи / Р.Х. Кормейн, С.С. Асгар.- М.: Медицина, 1983.- 255 с.

74. Королев Ю.Ф. Роль дрожжеподобных грибов в патогенезе экзематозных поражений / Ю.Ф. Королев, Э.Я. Ходюков, А.Б. Ходюкова //Здравоохр. Белоруссии.-1977.-№ 11.- С. 78-79

75.Котова Т.С. [и др.] Ингибитор протеиназ: характеристика биохимических и биологических свойств и определение уровня при различных заболеваниях / Т.С. Котова, В.Ю. Басис, О.И. Автомян [и др.] // Тер. архив.- 1986.- Т. 58, № 4.- С. 77-80

76.Кочергин Н.Г. Атопический дерматит / Н.Г. Кочергин // Рос. журн. кож. и вен. бол.- 1998.-№ 5.- С. 59-64

77.Кочергин Н.Г. Лечение атопического дерматита. Обзор литературы / Н.Г. Кочергин, Л.Ю. Севидова // МРЖ.- Раздел XI.- 1987.- № 12.- С. 17-21

78.Кошкин В.М. [и др.] Лечение трофических язв нижних конечностей тренталом 400: пособие для врачей / В.М. Кошкин, А.А. Кириченко, Ю.Б. Белоусов, Л.И. Богданец.- М., 1998.- С. 4

79.Кряжева С.С. [и др.] Случай тяжелой хронической язвенной пиодермии и урогенитального хламидиоза с иммунодефицитом за счет дефекта системы фагоцитов / С.С. Кряжева, Е.М. Лезвинская, И.В. Шамаева [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. бол.- 2000.- № 5.- С. 18-23

80.Кубанова А.А. [и др.] Состояние иммунной системы у больных экземой / А.А. Кубанова, Л.Л. Васильева, Л.В. Алексеева, Н.Г. Дмитриева // Вестн. дерматол. и венерол.-1983.- № 8.- С. 16-19

81.Кунгуров Н.В. [и др.] Типы течения атопического дерматита и принципы дифференцированной терапии: пособие для врачей / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест [и др.].- Екатеринбург, 1999.- 25 с.

82.Кунгуров Н.В. Особенности течения и терапии атопического дерматита у детей первого года жизни / Н.В. Кунгуров, С.Н. Евсеева, М.А. Захаров // 9-й Всесоюзный съезд дерматовенерологов: Тез. докл.- М., 1991.- С. 256

83.Куприянов В.В. Микроциркуляторное русло / В.В. Куприянов, Я.Л. Караганов, В.И. Козлов.- М.: Медицина, 1975.- 216 с.

84.Куприянов В.В. Пути микроциркуляции / В.В. Куприянов.- Кишинев: «Картя молдовенскэ», 1969.- 260 с.

85.Кхаддам Д. Комплексная терапия микробной экземы с учетом особенностей иммунологического статуса и межуточного обмена углеводов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д. Кхадам.- Москва,1994.- 19 с.

86.Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская.- М.: Медицина, 1972.- 272 с.

87.Левин М.М. Состояние свертывающей системы крови у больных экземой по данным тромбоэластографических и коагулографических исследований / М.М. Левин, В.А. Лосева // Вестн. дерматол. и венерол.- 1976.- № 3.- С. 22-26

88.Лениджер А. Биохимия / А. Лениджер.- М., 1974.- 957 с.

89. Лингарт И. Исследование кровообращения кожи при атеросклерозе артерий нижних конечностей / И. Лингарт, И. Пржеровский // Атеросклероз: вопросы патологии и патогенеза: Сб. статей.- Л., 1961.- С. 272-280

90. Локшина Л.А. Регуляторная роль протеолитических ферментов / Л.А. Локшина // Молекулярная биология.- 1979.- Т. 13, № 6.- С. 1205-1229

91. Ломкин А.Н. Роль общей иммунологической реактивности (ОИР) в клинике некоторых дерматозов / А.Н. Ломкин // 2 Всерос. съезд дерматовенерологов: труды.- Горький, 1968.- С. 132-135

92. Лопаткин Н.А. Эфферентные методы в медицине / Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин.- М.: Медицина, 1989.- 352 с.

93. Лосева В.А. Некоторые аспекты патогенеза и клиники шанкриформной пиодермии / В.А. Лосева, Е.П. Цыганкова, Л.В. Харитонцева // Рос. журн. кож. и вен. бол.- 2000.- № 5.- С. 5-9

94. Лукьянова И.Г. Патогенетические аспекты аллергического дерматита и лечение экземы и нейродермита препаратами растительного происхождения ауроном и витаоном: Автореф.дисс. ... канд. мед. наук / И.Г. Лукьянова.- М., 1997.- 21 с.

95. Ляшенко И.Н. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе экземы: Тез. докл. 9 Всесоюз. съезда дерматовенерологов / И.Н. Ляшенко, С.А. Бондарь.- М., 1991.- С. 265

96. Мавров И.И. Микроциркуляция при дерматозах / И.И. Мавров, Б.И. Каруна.- Киев, 1985.- 346 с.

97. Малахова М.Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова // Медицинские лабораторные технологии.- СПб., 1999.- Т. 2.- С. 618-648

98. Мартынов А.К. Способ детоксикации организма / А.К. Мартынов, В.И. Сергиенко, Ю.М. Лопухин.- АС Бюл. ГК СССР по изобрет. и открыт.- 1985.- № 44

99. Машков О.А. Эффективность методов УФ-облучения аутокрови (АУФОК) в комплексном лечении атопического дерматита / О.А. Машков, А.С. Попов // Вестн. дерматол. и венерол.- 1991.- № 12.- С. 44-46

100. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге: 2-е изд., перераб. и доп. / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский.- Новосибирск: Наука, 1989.- 344 с.

101. Меерсон Ф.З. [и др.] Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на показатели системы иммунитета и течение некоторых аллергических заболеваний / Ф.З. Меерсон, В.А. Фролов, М.Н. Воляник [и др.] // Пат. физиол. и экспер. терап.- 1990.- № 3.- С. 16-21

102. Меерсон Ф.З. [и др.] Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ишемического повреждения и антиоксидантная защита сердца / Ф.З. Меерсон, В.Е. Коган, Ю.П. Козлов [и др.] // Кардиология.- 1982.- № 2.- С. 81-91

103. Методические рекомендации по применению растворов гипохлорита натрия, получаемых на аппарате ЭДО-4 в лечении эндотоксикозов.- М., 1995.- 24 с.

104. Методы исследования клеточного иммунитета: Метод. рек.- М., 1994.- 94 с.

105. Мороз Е.А. Кандидомикоз у детей / Е.А. Мороз.- Л.: Медицина, 1971.- 198 с.

106. Моррисон А.В. Эффективность лечения детей, больных атопическим дерматитом, в условиях гнотобиологической изоляции: Дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Моррисон.- Саратов, 1999.- 136 с.

107. Мусамайхов Х.Т. [и др.] Применение гипохлорита натрия в лечении гнойных ран при сахарном диабете / Х.Т. Мусамайхов, С.У. Джумабаев, Н.Г. Александров [и др.] // Врач. дело.- 1977.- № 2.- С. 135-138

108. Мусил Я. Основы биохимических патологических процессов: пер. с чешск. / Я. Мусил.- М.: Медицина, 1985.- 432 с.

109. Нартикова В.Ф. Определение антитриптической активности в сыворотке крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича.- М.: Медицина, 1977.- С. 188-191

110. Нестеренко Г.Б. [и др.] Состояние неспецифических средств защиты и иммунологической реактивности у больных экземой, красной волчанкой, псориазом и лекарственной болезнью / Г.Б. Нестеренко, Г.Х. Коган, Г.В. Башмаков [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол.- 1981.- № 3.- С. 21-24.

111. Николаев А.И. Роль аутоиммунных процессов в патогенезе экземы и аллергических дерматитов / А.И. Николаев, Р.А. Капкаев, Л.С. Ким // Вестн. дерматол. и венерол.- 1975.- № 6.- С. 17-23

112. Николаев М.Н. Методические рекомендации по клиническому применению в оториноларингологии растворов гипохлорита натрия, получаемого на аппарате ЭДО-4 / М.Н. Николаев, В.Ю, Кассин.- М.., 1995.- С. 4

113. 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

114. Нобл У.К. Микроэкология кожи человека: пер. с англ. / У.К Нобл.- М., 1986.- 493 с.

115. Новиков А.И. Методические рекомендации по местному применению раствора гипохлорита натрия в дерматологии / А.И. Новиков, В.А. Охлопков.- Омск, 1992.- С. 1-2

116. Новиков Г.М. Экзема (роль нарушений иммунитета, эндокринной системы и клеточных мембран; клинические и экспериментальные исследования; методы лечения): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.М. Новиков.- М., 1987.- 32 с.

117. Новиков Ю.К. Свободнорадикальное воспаление и антирадикальная защита больных бронхиальной астмой / Ю.К. Новиков // РМЖ.- 1997.- Т. 5, № 17.- С. 45-49

118. Нуреев Г.Г. Роль аллергических и аутоаллергических факторов в патогенезе микробной экземы / Г.Г. Нуреев // Вестн. дерматол. и венерол.- 1971.- № 11.- С. 19-22

119. Оганесян П.Г. Определение чувствительности патогенных микробов к антибиотикам: метод. письмо / П.Г. Оганесян.- Л., 1959.- 4 с.

120. Ойвин И.А. Воспалительный процесс как неразрывное сочетание защитно-приспособительных и патологических реакций организма. Саногенез / И.А. Ойвин, А.А. Свешникова, Л.В. Королев.- М., 1968.- С. 20-23

121. Олефиренко В.Ф. Состояние кининоген-кининовой системы у больных экземой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В.Ф. Олифиренко.- Харьков, 1973.- 21 с.

122. Оркин В.Ф. Клиника, эпидемиология, патогенез, лечение кандидозной инфекции кожи и слизистых оболочек у больных хроническими дерматозами: Дисс. ... д-ра мед. наук / В.Ф. Оркин.- Саратов, 1992. - 332 с.

123. Оркин В.Ф. Микробная экзема: клиника, патогенез, лечение [текст]: / В.Ф. Оркин, Н.М. Олехнович.- Саратов: Изд-во Сарат. Мед. ун-та, 2002.- 103 с.

124. Пасхина Т.С. Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента и хроматографический метод определения / Т.С. Пасхина, Г.А. Яровая // Биохимия.- 1970.- Т. 35, № 5.- С. 1055-1058Петров Р.В. Иммунология.- М.: Медицина, 1987.- 416 с.

125. Петров Р.В. Иммунология / Р.В. Петров.- М.: Медицина, 1987.- 416 с.

126. Петрова И.В. [и др.] Стандартизированные методы обследования иммунной системы человека (определение розеткообразующих клеток, иммуноглобулинов, гетерофильных антител и фагоцитоза): метод. рек. / И.В. Петрова, Л.Л. Васильева, Т.С. Куршакова [и др.].- Москва, 1984.- 254 с.

127. Петрович Ю.А. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса / Ю.А. Петрович, Д.В. Гуткин // Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1986.- № 5.- С. 85-92

128. Петровская В.Г. Микрофлора человека в норме и патологии / В.Г. Петровская, О.П. Марко. - М.: Медицина, 1976.- 126 с.

129. Петросян В.А. Новый эффективный способ детоксикации организма с использованием электрохимического окисления / В.А. Петросян, Э.А. Петросян, Х.Г. Мартиросян //Эндогенная интоксикация: Тез. междунар. симп.- СПб., 1994.- С. 194-195

130. Пипкин Я.С. [и др.] Иммуноглобулины сыворотки крови у больных дерматомикозами, пиодермией и микробной экземой / Я.С. Пипкин, В.П. Федотов, В.П. Логунов [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол.- 1980.- № 1.- С. 42-46

131. Плоская Л.М. [и др.] Показания и оценка эффективности некоторых нетрадиционных методов терапии атопического дерматита: Тез. докл. 9 Всесоюзн. съезда дерматовенерологов / Л.М. Плоская, В.А. Бибиков, В.А. Агафонов, З.П. Стырник.- Алма-Ата, 1991.- С. 300

132. Потемкина А.М. Диагностика и лечение аллергических заболеваний у детей / А.М. Потемкина.- Казань: Изд-во Казанского университета, 1990.- 320 с.

133. Прохоренков В.И. Микроциркуляция в коже больных экземой / В.И. Прохоренков, Я.Ю. Лубенская, А.В. Плотников // Вестн. дерматол. и венерол. -1988.- № 12.- С. 17-20.

134. Прохоренков В.И. Ранняя диагностика аллергических дерматозов, скрининг металлов-аллергенов с применением контактной

биомикроскопии, микролюминисцентного анализа и разработка методов корригирующей терапии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / В.И. Прохоренков.- М., 1988.- 30 с.

135. Прохоренков В.И., Яковлева Т.А. Экзема / В.И. Прохоренков, Т.А. Яковлева.- Красноярск, 1994.- 255 с.

136. Рагимов Ч.Р. [и др.] Значение перекисного окисления в изменении гемостаза при гнойно-воспалительных процессах / Ч.Р. Рагимов, Г.А. Якунин, А.Ф. Смоляницкий [и др.] // Физиология и патология гемостаза: Сб. тез. Всесоюзн. конф.- Полтава, 1991.- С. 85-86

137. Ребров А.П. Системный подход и системный анализ в клинике внутренних болезней: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.П. Ребров.- Саратов; 1995.- 40 с.

138. Ребров А.П. Способ лечения больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких гипохлоритом натрия / А.П. Ребров // 5-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл.- М., 1994.- С. 554

139. Романенко Г.Ф. К вопросу о терминологии, клинике и лечении атопического дерматита и нейродермита / Г.Ф. Романенко, А.М. Выборов // ММ волны в биологии и медицине.- 1989.- № 4.- С. 22-26

140. Романов С.В. Транскапиллярный обмен, биологически активные вещества и гемокоагуляция при экземе и псориазе / С.В. Романов, В.А. Лосева, А.В. Кузьмин //Актуальные вопросы дерматологии и венерологии: Сб. статей.- 1997.- С. 67-68

141. Руководство по клиническим и лабораторным исследованиям / под ред. Е.А. Кост, Л.Г. Смирновой.- М.: Медицина, 1964.- 278 с.

142. Румянцева Е.Е. [и др.] Общий иммуноглобулин Е при атопическом дерматите / Е.Е. Румянцева, Н.С. Потекаев, Д.В. Комсов [и др.] // Вестн. дерматол. и венерол.- 1985.- % 7.- С. 53-56

143. Румянцева Е.Е. Влияние акупунктуры на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у больных атопическим

дерматитом: Тез. докл. 9 Всесоюзн. съезда дерматовенерологов / Е.Е. Румянцева, Н.Н. Шинаев, Т.А. Белоусова.- Алма-Ата, 1991.- С. 322

144. Румянцева Е.Е. Изучение системы гемостаза у больных атопическим дерматитом в процессе лечения гипербарической оксигенацией / Е.Е. Румянцева, В.Л. Лукич, С.Г. Нестерова //Вестн. дерматол. и венерол.- 1990.- № 2.- С. 40-43

145. Рычкова Н.А. Энтеросорбентная терапия при атопических дерматитах у детей / Н.А. Рычкова, М.Ю. Денисов // Аллергические заболевания у детей: современные проблемы диагностики, терапии и реабилитации: Сб. статей.- Новосибирск, 1998.- С. 194-195

146. Савельева Г.М. Методические рекомендации по клиническому применению растворов гипохлорита натрия в акушерстве и гинекологии / Г.М. Савельева, А.А. Евсеев, Н.С. Сергиенко.- М., 1992.- С. 1-3

147. Сепетлев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях / Д. Сепетлев.- М., 1968.- 286 с.

148. Сергеев В.П. Изучение роли бактериальной аллергии в патогенезе экземы / В.П. Сергеев // Вестн. дерматол. и венерол.- 1971. - № 3. - С. 43-44

149. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит. IV. Роль ингибиторов протеиназ в патогенезе, оценке тяжести и прогнозе заболевания / Ю.В. Сергеев, Ю.П. Резников // Вестн. дерматол. и венерол.- 1990.- № 2.- С. 11-15

150. Сергиенко В.И. [и др.] Молекулярные механизмы действия гипохлорита натрия на тромбоциты и липопротеины / В.И. Сергиенко, М.А. Мурина, О.М. Панасенко [и др.] // Вестн. РАМН.- 1995.- № 3.- С. 48-53

151. Сергиенко В.И. Физико-химические методы детоксикации организма // Физико-химическая медицина: проблемы атеросклероза, детоксикации и иммунокоррекции / под ред. Ю.М. Лопухина, В.И.

Сергиенко, С.Я. Чикина / В.И. Сергиенко.- М.: НИИФУМ МЗ РФ.- 1991.- С. 18-23

152. Серикова А.З. Модификация цитохимического определения Г-6ФДГ в эритроцитах / А.З. Серикова // Лабораторная диагностика: 2-й Всесоюзный съезд врачей-лаборантов: Тез. докл.- М., 1979.- С. 125-126

153. Скрипкин Ю.К. Аллергические дерматозы / Ю.К. Скрипкин, Б.А. Сомов, Ю.С. Бутов.- М., 1975.- 245с.

154. Скрипкин Ю.К. Кожа орган иммунной системы / Ю.К. Скрипкин, Е.М. Лезвинская // Вестн. дерматол. и венерол.-1989.-№ 10.- С. 14-18

155. Соболев А.В. Синдром эндогенной интоксикации как фактор иммунного дисметаболизма у больных экземой / А.В. Соболев //Актуальные вопросы дерматол. и венерол.: Сб. статей.- Благовещенск, 1998.- С. 162-163

156. Соболев А.В. Совершенствование иммунодиагностики у больных экземой (особенности лимфоцитарно-моноцитарно-нейтрофильных взаимодействий) / А.В. Соболев, И.Е. Шалыгин, М.В. Берензон // Актуальные вопросы венерологии и дерматологии: Сб. статей.- 1998.- С. 96-27

157. Солнцева В.К. [и др.] К вопросу микробиоценоза кожи больных хроническими дерматозами / В.К. Солнцева, А.С. Быков, А.А. Воробьев, О.Л. Иванов, С.А. Быков // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2000, № 3, с.28-31

158. Сосин И.К. Применение метода непрямой электрохимической детоксикации в наркологии: метод. рек. / И.К. Сосин, А.С. Волков, Ю.Ф. Чуев.- Харьков, 1994.- 7 с.

159. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргера.- 2-е изд.- М.: Медицина, 1973.- С. 229-234; 251-259

160. Старокожко Л.Е. Реабилитация детей, больных нейродермитом: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Л.Е. Старокожко.- М., 1992.- 21 с.

161. Студницин А.А. Аллергодерматозы / А.А. Студницин, Н.В. Шатилова, Л.С. Резникова //Сов. мед.- 1977.- № 7. - С. 71-76

162. Студницин А.А. Новое в изучении патогенеза экземы / А.А. Студницин, Е.П. Фролов //Вестн. дерматол. и венерол.- 1979.- №11.- С. 3-7

163. Суворова К.Н. Роль вторичной инфекции при атопическом дерматите / К.Н. Суворова, Д.А. Гукасян // 9-й Всесоюзный съезд дерматовенерологов: Тез. докл.- Москва, 1991.- С. 339

164. Ткачук З.А. [и др.] Экспериментально-клиническое обоснование непрямого электрохимического окисления в клинической инфектологии / З.А. Ткачук, Д.И. Швец, В.Ю. Фролов [и др.] //Эндогенная интоксикация: Тез. междунар. симп.- СПб., 1994.- С. 198

165. Топорова Н.В. Экзема и нейродермит у детей. Современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике / Н.В. Торопова, О.М. Синявская.- Екатеринбург, 1993. - 448 с.

166. Торсуев Н.А. [и др.] Аллергические зудящие дерматозы / Н.А. Торсуев, И.Б. Вейнеров, Н.М. Бухарович [и др.].- Киев: Здоровья, 1973. - С. 38-44

167. Торсуев Н.А. Патогенез и лечение микробной экземы голеней при варикозном расширении вен нижних конечностей / Н.А. Торсуев, М.Н. Бухарович, Ю.Я. Милютин //Дерматол. и венерол.- Киев, 1980. - Вып. 15. - С. 47-50

168. Трунилина Н.Н. [и др.] Модификация гипохлоритом натрия сульфгидрильных и аминогрупп в мембранах тромбоцитов / Н.Н. Трунилина, М.А. Мурина, М.В. Зверева [и др.] // Эндогенная интоксикация.- СПб., 1994.- С. 199

169. Усенко Р.С. Изменение реактивности организма у больных микробной экземой и псориазом и возможность их дифференцированной коррекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Р.С. Усенко.- Л., 1986. -28 с.

170. Усенко Р.С., Скрипкин Ю.К. Иммуноаллергические реакции в патогенезе хронических дерматозов / Р.С. Усенко, Ю.К. Скрипкин.- М., 1977. — 113 с.

171. Утенкова Е.О. Клинико-патогенетическое значение жирнокислотного состава сыворотки крови, процессов ПОЛ при инфекционных экзаменах у детей: Автореф. дисс. … канд. мед. наук / Е.О. Утенкова.- Екатеринбург, 1996.- 21 с.

172. Утц С.Р. Портативный эритемомеланинометр для дерматологии и косметологии / С.Р. Утц // Вестн. дерматол. и венерол. – 1997.- № 5.- С. 48-54

173. Фазылов В.Х. [и др.] Иммунологические аспекты патогенеза рожистого воспаления в сочетании с микробной экземой / В.Х. Фазылов, В.Т. Куклин, Ф.С. Гилмуллина [и др.] //Росс. журн. кож. и вен. бол. — 2000. №5. - С. 13-14

174. Файзуллина Е.В. Микробная экзема / Е.В. Файзуллина, В.Х. Фазылов, Г.М. Зинатулина // Казанский медицинский журнал.- 2009.- № 3.- С. 454-457

175. Федоров С.М. [и др.] О профилактике и лечении аллергодерматозов / С.М. Федоров, Г.Д. Селисский, Ю.Н. Перламутров [и др.] //Вестн. дерматол. и венерол.- 1995.- № 4.- С. 11-13

176. Федорова З.М. [и др.] Некоторые механизмы лечебного действия аутотрансфузий УФ-облученной крови у больных атопическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией: Тез. докл. IX Всесоюзн. съезда дерматовенерологов / З.М. Федорова, О.Н. Смирнова, О.А. Смирнов [и др.].- Алма-Ата, 1991.- С. 331

177. Федоровская Р.Ф. Иммуноглобулины у больных пиодермией / Р.Ф. Федоровская, Л.С. Резникова, О.А. Стоянова //Вестн. дерматол. и венерол. -1974.-№9.-С. 13-16

178. Федосеева В.Н. [и др.] Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях / В.Н. Федосеева, Г.В. Порядин, Л.В. Ковальчук [и др.].- Москва, 1993.- 320 с.

179. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты / И.С. Фрейдлин.- Калининград, 1998.- 120 с.

180. Хазизов И.Е. [и др.] К характеристикам гуморальной регуляции иммунологических процессов при экземе и экземоподобных состояниях / И.Е. Хазизов, И.В. Гуляева, М.Н. Пасхина [и др.] //Вестн. дерматол. и венерол.- 1991.- № 11.- С. 47-50

181. Хазизов И.Е. Нарушения Т-клеточного иммунитета у больных экземой, атопическим дерматитом, псориазом / И.Е. Хазизов //Клин. мед.- 1991.- № 10. - С. 36-40

182. Хазизов И.Е. Общепатологический подход к проблеме патогенеза экземы и экземоподобных состояний / И.Е. Хазизов, О.К Шапошников // Вестн. дерматол. и венерол.- 1991.- № 6.- С.4-8

183. Химкина Л.Н. Эндоинтоксикационный синдром в клинике, патогенезе хронических дерматозов, методы коррекции: пособ. для врачей / Л.Н. Химкина, Г.А. Пантелеева, Т.В. Копытова.- Нижний Новгород; 2000.- 10 с.

184. Ходюкова А.Б. Иммуноглобулины и белковые фракции сыворотки крови при микозах стоп и экземе / А.Б. Ходюкова, Э.Я. Ходюков, Л.В. Ведерникова // Вестн. дерматол. и венерол.- 1978.- № 2.- С. 72-75

185. Цветкова Г.М. Изменение сосудов кожи в различных стадиях экземы: Тр. Лен. ин-та ус. вр. / Г.М. Цветкова, Н.Ф. Новикова.- Л., 1980. - Вып. 83. - С. 5257

186. Цилевич М.Д. Показатели свободнорадикального окисления липидов, антиоксидантной активности и агрегации тромбоцитов при использовании предуктала и интервальной гипоксической тренировки

в лечении больных ИБС: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.Д. Цилевич.- Саратов., 1998.- 22 с.

187. Цыганок С.С. Особенности клиники, патогенеза и терапии паратравматической экземы у лиц гериатрического возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.С. Цыганок.- М., 1995.- 18 с.

188. Чернух А.М. Некоторые комментарии к развитию фундаментальных проблем дерматологии // Кожа: строение, функции, общая патология и терапия / под ред. А.М. Чернух, Е.П. Фролова.- М.: Медицина, 1982.- С. 326-330

189. Чернух А.М. Микроциркуляция: изд. 2-е / А.М. Чернух, П.Н. Александрова, О.В. Алексеев.- М.: Медицина, 1984.- 432 с.

190. Чернышев В.Н. Характеристика микрофлоры кожи при различных клинических вариантах аллергических дерматозов у детей / В.Н. Чернышев, А.Е. Эссель, А.А. Лебеденко. //Вестн. дерматол. и венерол.- 1991.- № 10.- С. 35-39

191. Чеснокова Н.П. [и др.] Воспаление. Патофизиологические и клинические аспекты / Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов, В.В. Моррисон [и др.].- Саратов, 1999.- 164 с.

192. Чеснокова Н.П. Механизмы развития иммунного ответа в норме и патологии: учеб. пособ. / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон.- Саратов, 1998.- 60 с.

193. Шарапова Г.Я. Псориаз / Г.Я. Шарапова, Н.Г. Короткий, М.Н. Молоденков.- М.: Медицина, 1989.- 246 с.

194. Шахтмейстер И.Я. Патогенез и лечение экземы и нейродермита / И.Я. Шахтмейстер. - М.: Медицина, 1970.- 362 с.

195. Шахтмейстер И.Я. Патогенез и лечение экземы и нейродермита. Рецензия / И.Я. Шахтмейстер //Вестн. дерматол. и венерол,- 1972.- № 4.- С. 90-91

196. Шварцман Я.С. Местный иммунитет / Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон.- Л., 1978.- 124 с.

197. Шендеров Б.А. Функциональное питание и пробиотики: микробиологические аспекты / Б.А. Шендеров // Медицинская микробная экология и функциональное питание.- М., 1998.- Т.1.- С. 14-17

198. Юцковский А.Д. Экзема, этиологически связанная с грибковой инфекцией (иммунные механизмы развития, диагностика, прогнозирование, особенности корригирующей терапии, диспансеризация и реабилитация больных): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.Д. Юцковский.- М., 1990.- 31 с.

199. Яговдик Н.З. Современные методы лечения атопического дерматита / Н.З. Яговдик, М.В. Качук // Здравоохр. Белоруссии.- 1991.- № 5.- С. 53-58

200. Abdell-Mallek A.Y. Studies on fungi accosiated with tomato fruits and effectiveness of some commercial fungicides against three pathogenesis / A.Y. Abdell-Mallek, S.K. Hemida, M.M. Bady // Mykopathologia.- 1995.- Vol. 130, № 2.- P. 109-116

201. Abeck D. [et al.] Treatment of atopic eczema in childhood / D. Abeck, S. Werfel, K. Brockow [et al.] // Hautarzt.- 1997.- Bd. 48, № 6.- S. 379-383

202. Adames J. Eosinophilic panniculitis: diagnostic consideration and evaluation / J. Adames, P.R. Cohen // J. Am. Acad. Dermatol.- 1996.- Vol. 34, № 2.- P. 229-234

203. Alinovi A. Atopic dermatitis and house dust mites / A. Alinovi, P. Bassisi // J. Am. Acad. Derm.- 1986.- Vol. 15.- P. 186-191

204. Altman L.K. Effect of genitan violet, corticosteroid and tar preparations in Staphylococcus aureus colonized atopic eczema / L.K. Altman // N.Y. Times Med. Sci.- 1994.- Vol. 22.- P. 127

205. Astrup T. Blood Coagulation and Fibrinolysis in issue Culture and issue Repair / T. Asrup // Biochem. Pharmacol.- 1968.- Vol. 17, № 3.- P. 241

206. Bohme H. Die funktionalle Beurteilung der Endosrombahn und ihre klinische Aussage / H. Bohme // Gefasswand und Blutplasma.- Jena: Hrg. R. Emmrich und E. Perlick, 1970.- S. 63-79

207. Borge M. Study of some factors influencing the grow of Candida albicans in vitro / M. Borge, D. Kirk // Sabourandia.- 1984. - Vol. 22. - P. 357-367

208. Breit S.N. [et al.] The effect of purified alpha-antitrypsin on PWM driven IgG synthesis / S.N. Breit, P. Maclean, J. Zanders [et al.] // J. Clin. Lab. Immunol.- 1984.- Vol. 14.- P. 191

209. Breit S.N. The effect of α-antitrypsin on the proliferative response of human peripherial blood lymphocytes / S.N. Breit, E. Lucrhurat, R. Penny // J. Immunol.- 1983.- Vol. 130:- P. 681-686

210. Breit S.N. The role of α-antitrypsin deficiency in the pathogenesis of immune disorders / S.N. Breit, D. Wakefield, J.P. Robinson // Clin. Immunol. Immunopathol.- 1985.- Vol. 35, № 3.- P. 363-380

211. Caspar B.S. [et al.] Midly oxidized low-density lipoproteins suppress the proliferation of activated CD4+ T-lymphocytes and their interleukin 2 receptor expression in vitro / B.S. Caspar, M. Saadawi, S.A. Negre [et al.] //Biochem. J.- 1998.- Vol. 330, Pt. 2.- P. 659-666

212. Cooper K.D. Atopic dermatitis: resent trends in pathogenesis and therapy / K.D. Cooper // J. Invest. Dermatol.- 1994.- Vol. 102, № 1.- P. 128-137

213. Dearing W.H., The effect of antibacterial agents on the intersti-nal flora of patients: the use of aureomycin, Chloromycetin, dihydrostreptomyrcin, sulfasuxidine and sulfalidine / W.H. Dearing, F.R. Heilman // Gastroenterology.- 1950.- Vol. 16.- P. 12-18

214. Doring H.F. Chloriquin-Therapie der atopischen Dermatitis / H.F. Doring, U. Mullejans-Kreppel / Z. Hautkrankh.- 1987.- Bd. 62, № 16.- S. 1205-1213

215. Faure M.R. Decreased levels of T-cells and cells with supressor T-cells phefcnotype as defined by specific monoclonal antibodies in patients with atopic dermatitis / M.R. Faure //Clin. Exp. Dermatol.- 1982.- Vol. 7.- P. 513-518

216. Fayer R. Effect of sodium hypochlorite exposure on ineffectivity of Criptosporidium parvum oocysts for neonatal BALB/c mice / R. Fayer // Appl. Envron. Microbiol.- 1995.- Vol. 61, № 2.- P. 844-846

217. Frajmann M. [et al.] Cellular Immunity and IgE Levels in Atopic Patients / M. Frajmann, E. Gonzalez, A. Alvardo [et al.] // Allergy.- 1987.- Vol. 42, № 2.- P. 84

218. Freid R. Enzimatic and new-enzimatic assay of superoxide dismutase / R. Freid // Biochemistry.- 1975.- № 57.- P. 675-680

219. Graham R. Metabolic and morphological observation on the effect of surface-active agents on leukocytes / R. Graham. M. Knoll // J. Cell Biol.- 1967.- Vol. 32.- P. 629-647

220. Grosshans E. The allergic skin / E. Grosshans // Rev-Prat.- 1996.- Vol. 46, № 8.- P. 968-973

221. Hanifln J. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis / J. Hanifln, S.C. Chans // Dermatol. Ther.- 1996.- Vol. 1, № 1.- P. 9-18

222. Hebert A.A. Atopic dermatitis of infancy / A.A. Hebert, S. Mays // Dermatol.Ther.- 1996.- Vol. 1, № 1.- P. 61-74

223. Husz S. Serum IgE levels and IgE immune complexes in patients with atopic dermatitis / S. Husz, I. Frecska, K. Meretey // Derm. Msch.- 1988.- Vol.174.- P. 671-673

224. Immunocytometry Systems «Becton Dickinson».- California, San Jose, 1993.- P. 74

225. Ingberg A. The incidence of skin manifestation by dermatophytes in patients with psoriasis / A. Ingberg, R. Segal, D. Schvill // Mycopathologia.- 1986.- Vol. 5, № 1.- P. 37-39

226. Kanani A.S., The role of infection in atopic dermatitis / A.S. Kanani, G.L. Sussman // J. Cutan. Med. Surg.- 1999.- Vol. 3, Suppl. 2.- P. 29-32

227. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation / M. Kanter // Proc. Nutr. Soc.- 1998.- Vol. 57.- P. 9–13

228. Larko O. Phototherapy of eczema / O. Larko // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.- 1996.- Vol. 12, № 3.- P. 91-94

229. Liang B. [et al.] Prevention of retrovirus-induced aberrant cytokine secretion, excessive lipid peroxidation, and tissue vitamin E deficiency by T cell receptor peptide treatments in C57BL/6 mice / Liang B., Zhang Z., Araghiniknam M. [et al.] // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.- 1997.- Vol. 214, № 1.- P. 87-94

230. Lohfinh H.Z. IgE autoantibodies in atopic dermatitis - occurence of different antibodies / H.Z. Lohfinh // Derm. Mschr.- 1984.- Bd 170,№ 5.- S. 469-471

231. Madalene C.J., Serum levels of trace metals in children with atopic eczema / C.J. Madalene, M.B. Heug // Int. J. Derm.- 1987.- Vol. 26, № 1.- P. 14-20

232. Maggio E. Microhemocirculation. Observation of variables and their biological control / E. Maggio. – Springfield, 1965.- 148 p.

233. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Manchini, A.O. Carbonaro, J.F. Haremans // Immunochemistry.- 1965.- Vol. 2, № 3.- P. 235—255

234. Mao G.D. Electron skin resonance study on permeability of superoxide radicals in lipid bilayers and biological membranes / G.D. Mao, M.J. Poznansky // FEBS Lett.- 1992.- Vol. 305, № 3.- P. 233-236

235. Matsukura M. [et al.] Steroid-induced changes of eosinophils in atopic dermatitis / M. Matsukura, H. Yamada, T. Yudate [et al.] //Int. Arch. Allergy Immunol.- 1997.- Vol. 114, Suppl. l.- P.51-54

236. Meydani S.N. [et al.] Antioxidant modulation of cytokines and their biologic function in the aged / S.N. Meydani, M.S. Santos, D. Wu, M.G. Hayek // Z. Ernahrungswiss.- 1998.- Vol. 37, Suppl 1.- P.35-42.

237. Morishita Y. [et al.] Possible influences of staphylococcus aureus on atopic dermatitis - the colonizing features and the effect of staphylococcal enterotox-ins / Y. Morishita, J. Tada, A. Sato [et al.] // Clin. Exp. Allergy.- 1999.- Vol. 29, № 8.- P. 1 110-1117

238. 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. Steinrucke, J. Ring // Biochem. Biophys. Acta.-1995.- Vol. 107, № 1.-3.- P. 179-182

239. Polderman M.C. [et al.] Ultraviolet A-l phototherapy for skin diseases / M.C. Polderman, S. Pavel, B.J. Vermeer, M. Wintzen // Ned.. Tijdschr. Gemeeskd.- 1999.- Vol.143, № 18.- P. 931-934

240. Reed, D.J. Influence of metabolic inhibitors on mitochondrial permeability transition and glutathione status / D.J. Reed, M.K. Savage // Biochim. Biophys. Acta.- 1995. - Vol:1271, № 1.- P.43-50

241. Roberts S.O.B. Textbook of dermatology / Ed. A. Rock, P. Wilkinson.- 4-th ed. / S.O.B. Roberts, A.S. Highet.- Oxford, 1986.- Vol. 1. P. 725-734

242. Roth H.L. Atopic dermatitis revisited / H.L. Roth //Int. J. Dermatol.- 1987.- Vol. 26, № 3.- P.139-149

243. Santamaria-Babi L.F. [et al.] Skin-homing T cells in human cutaneous allergic inflammation / L.F. Santamaria-Babi, M.T. Perez-Soler, C. Hauser, K. Blaser //Immunol. Res.- 1995.- Vol. 14, № 4,- P. 317-324

244. Santos A.C. [et al.] Effect of naturally occurring flavonoids on lipid peroxidation and membrane permeabilitytransition in mitochondria / A.C. Santos, S.A. Uyemura, J.L. Lopes [et al.] // Free Radic. Biol. Med.- 1998.- № 9. - P. 1455-14 61

245. Shvedova A.A. Increased lipid peroxidation and decreased antioxidants in lungs of guinea pigs following an allergic pulmonary response / A.A. Shvedova, E.R. Kisin, V.E. Kagan // Toxicol. Appl. Pharmacol.- 1995.- Vol. 132.- P. 72-81

246. Slater J.G. Second-generation antihustamines: a comparative review / J.G. Slater, A.D. Zechnuch, D.G. Haxby // Drugs.- 1999.- Vol. 57, № 1.-P. 31-47

247. Strange P. [et al.] Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatities / P. Strange, L. Skov, S. Lisby [et al.] // Acta Derm.Venerol. (Stockh-).-1996.- Vol. 132, № 1.- P. 27-33

248. Strannegaard I.L. The T-2 cells deficiency in atopic diseases and its reactions to hyperproduction of IgG / I.L. Strannegaard, O. Strannegaard // Acta Derm. Venerol.- 1981.- Vol. 61, Suppl. 95.- P.20-24

249. Thestrup-Pedersen K. Immunology of Atopic Dermatitis / K. Thestrup-Pedersen // Acta Derm. Venerol. (Stockh.).- 1989.- Suppl.144.- P. 77-83.

250. Thestrup-Pedersen K. The immunology of contact dermatitis. A review with special reference to the pathophysiology of eczema / K. Thetstrup-Pedersen, Ch.G. Larsen, G. Ronneving // Contact Dermat.- 1989.- Vol. 20, № 2.- P. 81-92

251. Thetstrup-Pedersen K. Cytokines and skin diseases / K. Thetstrup-Pedersen // Nord-Med.-1995.- Vol. 110, №3.- P. 79-81

252. Thompson R.A. Immunodeficiency due to defects of polymorphonuclear leukocyte function / R.A. Thompson // Ammunol. Invest.-1988.- Vol. 17, № 2.- P. 85-92

253. Trilla A. Identifying high risk patients for Staphylococcus aureus infections, skin and soft tissue infections / A. Trilla, I.M. Miro // Contact Dermat.- 1995.-Vol. 7, Suppl. 3.- P. 37-43

254. Varga I.S. [et al.] Lipid peroxidation and antioxidant system changes in acute L-arginine pancreatitis in rats / I.S. Varga, B. Matkovics, D.Q. Hai // Acta Physiol. Hung.- 1997.- Vol. 85.- P. 129-138

255. Visher T.L. Lymphocyte activation by neutral proteases / T.L. Visher // Infect. And Immunol. Reum. Diseases.- Oxford, 1976.- P. 485-487

256. Weinberg A.N. Dermatology in general medicine / Eds. T.V. Fitzpatrick [et al.] -3-rd ed. / A.N. Weinberg, M.N. Swartz.- N.Y.: McGraw Hill. - 1987. - Chapt. 175. - P. 2089-2099

257. Werle E. [et al.] Physiologic, pharmacological and clinical aspects of proteinase inhibitors / E. Werle, I. Frautschold, H. Haendle, K. Frits // Annals of N.Y. Acad. Sci. – 1968.- Vol. 146, Is. 2.- P. 464-478

258. Williams J.V. [et al.] Staphylococcus aureus isolation from the lessions, the hands and anterior nares of patients with atopic dermatitis / J.V. Williams, B. Vowels, P. Honig, J.J. Leyden // J. Emerg. Med.- 1999.-Vol. 7, № 1.- P. 207-211

259. Wuthrich B. Atopie: Defmition-Pathogenesis / B. Wuthrich // Pediatr. Padol.- 1990.- Vol. 25, № 4.- P. 216-226