

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ДАВТЯН ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА

**ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ L- ИЗОЛЕЙЦИЛ -L-
ГЛУТАМИЛ- L-ТРИПТОФАН НАТРИЕВОЙ СОЛИ В
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМЫ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор Н.Г. Короткий

Москва - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Распространенность, классификация и особенности клинического течения нуммулярной экземы.....	12
1.2. Механизмы развития нуммулярной экземы.....	15
1.3. Современные схемы лечения нуммулярной экземы.....	27
ГЛАВА 2. ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	36
2.1. Методы исследования больных нуммулярной экземой.....	36
2.2. Методика лечения больных нуммулярной экземой.....	41
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ.....	42
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ L-ИЗОЛЕЙЦИЛ-L-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАН НАТРИЕВОЙ СОЛИ НА ДИНАМИКУ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ.....	58
4.1. Состояние адаптивного и врожденного иммунитета у больных нуммулярной экземой.....	58
4.2. Влияние L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли на состояние адаптивного и врожденного иммунитета у больных нуммулярной экземой.....	67
ГЛАВА 5. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ L-ИЗОЛЕЙЦИЛ-L-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАН НАТРИЕВОЙ СОЛИ У БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ.....	78
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

СОКРАЩЕНИЯ

Анти-ОАД антитела - антитела к общей антигенной детерминантной (ОАД) всех бактерий

МА – молекулы адгезии

ППР - паттернраспознающие рецепторы

ФГА – фитогемагглютинин

IL- 4,10,12,17 – интерлейкины 4, 10,12,17

FNO- α – фактор некроза опухоли α

MIF - фактор ингибирования миграции макрофагов

TLR -Толл-подобные рецепторы

sCD50 -растворимые антигены адгезии

sCD54 -растворимые антигены адгезии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения экземы обусловлена ее широкой и растущей распространенностью, хроническим течением с частыми, длительно протекающими рецидивами, сложностями выбора эффективных лечебных мероприятий, обусловленными недостаточно изученным патогенезом (Терентьев С. Ю, 2009; Прошутинская, Д. В., 2015; Дональд Рудикофф, 2017). По данным многочисленных исследователей экзема, в настоящее время, является одним из наиболее часто встречающихся дерматозов, составляя от 30 до 40% всех кожных заболеваний (Скрипкин Ю.К. и соавт., 1993; Потекаев, Н.Н., 2006; Simpson C.R. et al., 2002; Sticherling M., 2017). Причиной этого является широкая сенсibilизация населения, обусловленная негативным влиянием многочисленных экологических «новаций». Согласно современным представлениям, экзема является системным полиэтиологическим иммуноопосредованным дерматозом, который возникает на фоне генетической предрасположенности, дисфункционального состояния нервной, иммунной системы и желудочно-кишечного тракта (Дедкова А.В., 2009; Кончугова Т.В., 2010; Денисова Я. Е., 2014; Лукьянчикова Л. В, 2016; Naumann A. et al., 2001; Martínez et al., 2016). Вместе с тем, к триггерным факторам можно отнести воздействие раздражающих кожу веществ, различных инфекционно-аллергических процессов, а также поражение периферических нервов, вызывающее развитие посттравматической экземы (Хайдаралиева, Ш.З., 2008; Анофриева Н. В., 2010; Каракаева А.В., 2014; Lazzarini R. et al., 2004; Krupa Shankar D.S, 2005). Течение экземы отличается широкой вариабельностью: от островоспалительных распространенных форм до локализованных разновидностей заболевания, сопровождающихся инфильтративными изменениями. Различают истинную, микробную, дисгидротическую, и себорейную формы заболевания (Кубанова А.А., 1986). Ряд авторов нуммулярную экзему считают самостоятельной формой заболевания (Karvonen J., 2001), другие же относят ее к микробной разновидности экземы

(Halberg M., 2012). В настоящее время доказано, что иммунные нарушения являются одними из наиболее значимых в каскаде патологических процессов, приводящих к возникновению экземы. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о серьезных сдвигах в иммунном статусе больных как со стороны иммунорегуляторных, так и иммуноэффektorных звеньев, что дает основание рассматривать эту проблему с точки зрения иммунопатологии. Выявлено, что патогенез экзематозного процесса в немалой степени обусловлен дисбалансом иммунной системы, выражающимся в разнонаправленных изменениях в содержании различных популяций Т-лимфоцитов периферической крови, изменении иммунорегуляторного индекса, дефиците Т-супрессоров на фоне роста активности гуморального звена, роста количественного содержания В-лимфоцитов и различных иммуноглобулинов, патологических сдвигах концентрации физиологически активных веществ (Иголина И. А., 2011; Зинатулина Г. М., 2016). В ряде работ показано, что при микробной экземе в эпидермисе и дерме в ответ на присутствие различных антигенов в основном микробного происхождения развивается хроническая воспалительная реакция (Муниева С. Х., 2006). Нередко при микробной экземе в кровяном русле появляется большое количество циркулирующих иммунных комплексов средних и малых размеров, повреждающих собственные микроструктуры с образованием аутоантигенов, способствующих возникновению аутоантител. Установлено также, что течение нуммулярной экземы нередко сопровождается нарушением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, комплементарной системы, усилением процессов перекисного окисления липидов и компенсаторной активации антиоксидантной системы (Добдина А. Ю., 2015; Jumie J. et al., 2011). Тем не менее, цитокиновый статус у больных нуммулярной экземой практически не изучен, а единичные работы не дают объективного представления о состоянии цитокиновой системы и патогенетическом значении ее нарушений в

развитии патологического процесса (Вандышева М.А. и соавт., 2011; Тимофеева А.Н., 2012; Стадникова, А. С., 2016; Elsner P., 2006).

Сохраняет актуальность разработка новых более эффективных методов лечения данного дерматоза (Добдина А. Ю., 2015; Aguayo-Leiva IR et al., 2011; Van Zuuren E.J. et al., 2017). Широко применяемое в настоящее время комплексное лечение с использованием антигистаминных и десенсибилизирующих средств, антибактериальных препаратов в целом ряде случаев не позволяет купировать воспалительный процесс, что часто приводит к необходимости системного применения иммуносупрессивной терапии (Олисова О.Ю., 20013; Roberts H. et al., 2010; Das A. et al., 2017; Fölster-Holst R. et al., 2017). Вместе с тем, положительный опыт применения различных иммуноактивных средств (тимопоэтины и препараты полисахаридной природы, активаторы различных процессов неспецифической резистентности, включая моноцитарно-макрофагальную систему) дает основания считать дальнейшее изучение эффективности иммуностропных препаратов при лечении экземы перспективным направлением в дерматологии.

Цель настоящего исследования:

Обосновать применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли в комплексной терапии больных нуммулярной экземой.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности клинического течения нуммулярной экземы на современном этапе и разработать клинико-диагностические критерии для дифференциальной диагностики данного дерматоза.

2. Исследовать динамику изменений провоспалительных, противовоспалительных, регуляторных интерлейкинов, MIF и молекул адгезии у больных нуммулярной экземой под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

3. Провести анализ изменений экспрессии Толл-подобных рецепторов на нейтрофилах и моноцитах периферической крови и аффинности

сывороточных антител к общей антигенной детерминанте у больных нуммулярной экземой под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

4. Изучить клиническую эффективность и безопасность L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли и разработать показания для ее применения у больных нуммулярной экземой.

Научная новизна работы

Впервые у больных нуммулярной экземой выявлены патогенетически значимые нарушения врожденного и адаптивного иммунитета, характеризующиеся патологическими сдвигами в цитокиновом статусе и системе молекул адгезии на фоне снижения аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте и нарушений экспрессии Толл-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови. Получены данные, свидетельствующие о выраженном иммуномодулирующем влиянии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли на состояние иммунного гомеостаза у больных нуммулярной экземой. Устранение диспропорций в цитокиновом профиле и системе молекул адгезии под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли приводило к нормализации уровня в периферической крови MIF и IL-10, обладающих иммунорегуляторным действием и восстановлению межклеточной ассоциации. В результате включения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли в комплекс лечебных мероприятий у больных нуммулярной экземой устранялись нарушения механизмов неспецифической резистентности, что выражалось в нормализации уровня IL-12 в крови, аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте и экспрессии Толл-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови. Впервые разработан, обоснован и применен у больных нуммулярной экземой комплексный метод лечения, включающий L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль.

Научно-практическое значение

Результаты проведенных клинико-иммунологических исследований, выявившие нарушения врожденного и адаптивного иммунитета, послужили основой для разработки патогенетически обоснованного подхода к совершенствованию терапии больных нуммулярной экземой. Впервые разработанный комплексный метод лечения больных нуммулярной экземой, включающий L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, позволил значительно повысить клиническую эффективность терапевтических мероприятий и удлинить сроки ремиссии. Разработанные клинико-лабораторные диагностические критерии расширили возможности для дифференциальной диагностики нуммулярной экземы и могут быть использованы для контроля эффективности проводимого лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. К особенностям нуммулярной экземы на современном этапе относятся возникновение заболевания в молодом возрасте, отсутствие излюбленной локализации патологического процесса, преобладание инфильтративных изменений, полиморфизм сыпи, хроническое течение дерматоза резистентное к стандартным методам терапии.

2. Нуммулярная экзема возникает и протекает на фоне диспропорций в цитокиновом статусе, в виде повышенной продукции МИФ, IL-17, снижения в крови IL-10, обладающего иммунорегуляторным действием и IL-12, ключевого цитокина отвечающего за эффективную противомикробную защиту.

3. У больных нуммулярной экземой выявлено снижение аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте и изменения экспрессии Толл-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови на фоне значительного роста мембранных форм молекул адгезии.

4. Иммунокоррекция L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью у больных нуммулярной экземой характеризуется нормализующим

воздействием на состояние врожденного и адаптивного иммунитета, а также препятствует попаданию воспалительных клеток в область пораженной кожи.

5.Метод комплексного лечения больных нуммулярной экземой, включающий применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли сочетает высокую клиническую эффективность с безопасностью применения, позволяя вызвать длительную ремиссию заболевания

Степень достоверности и внедрение результатов исследования.

Степень достоверности результатов исследования зиждется на результатах использования в проведенных исследованиях методического подхода, позволившего обеспечить представительность и достоверность данных, корректность методик исследования и расчётов, а также путем применения аналитических методов подтвердить достоверность описания полученных результатов.

Полученные результаты клинико-иммунологических исследований внедрены в повседневную практику работы филиалов «Черемушкинский» и «Кутузовский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Материалы диссертационной работы применяются на лекциях и практических занятиях у студентов и ординаторов на кафедре дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены и апробированы на научных конференциях кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и

филиалов «Черемушкинский» и «Кутузовский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Апробация состоялась на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации при участии сотрудников филиалов «Черемушкинский» и «Кутузовский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол № 12 от «19» июня 2018 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 4 в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад автора

Диссертантом выполнен обзор научных литературных данных, представленных в работах отечественных и зарубежных авторов, которые показывают современные представления о механизмах развития нуммулярной экземы, ее классификации, клиническом течении и наиболее эффективных методах ее терапии. Самостоятельно проведено клиническое обследование больных, которое включало исследование анамнеза, характера триггерных факторов, особенностей клинического течения нуммулярной экземы с использованием высоковалидных индексов качества, эффективности ранее проводимой терапии. Автором разработан дизайн диссертационного исследования, сформированы две группы пациентов, в одной из которых применялся комплексный метод, включавший L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, а в другой –

стандартную терапию. Автором проведен анализ полученных результатов клинических и иммунологических методов обследования и их статистическая обработка, сформулированы основные выводы и практические рекомендации по применению разработанных методов терапии больных нуммулярной экземой.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы: методы исследования и лечения, клиническая характеристика больных нуммулярной экземы, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 31 рисунком и содержит 20 таблиц. Указатель литературы включает 135 работ отечественных и 67 работ зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность, классификация, особенности клинического течения нуммулярной экземы

По данным многочисленных авторов заболевания аллергического генеза (астма, ринит, атопический дерматит и экзема) выявляются у 15% населения высокоразвитых стран, причем в последние годы прослеживается устойчивая тенденция их роста (25, 32, 38, 190, 158, 163). По мнению многих исследователей (4, 80, 153, 152, 179) клинические проявления экземы встречаются у 20% больных с кожными заболеваниями и классифицируются как контактный, аллергический дерматит, атопический дерматит, себорейный дерматит, нуммулярная и дисгидротическая экзема, а также статическая экзема. В Великобритании при обследовании более пяти миллионов человек у каждого девятого были диагностированы заболевания из этой группы (190). Таким образом, значимость этой проблемы выходит за чисто медицинские рамки, приобретая ярко выраженный масштабный характер (4, 13, 157, 172).

Термин Eczema произошел от греческого – закипеть. В настоящее время экзема рассматривается как неконтагиозный эпидермо-дерматит с типичной клинической картиной – зудом, истинным и ложным полиморфизмом, эритемой, узелками, пузырьками, серопапулами, корками, чешуйками и характеризуются такими патогистологическими признаками как спонгиоз, баллонизирующая дегенерация, акантоз, паракератоз и лимфоцитарный инфильтрат в сосочковом слое дермы (63, 83, 115, 109, 117, 127). Единой общепринятой классификации экземы нет. В ряде дерматологических школ "дерматит" и "eczema" являются синонимами, в других же под "dermatitis" подразумевает острые состояния, а под "eczema" - хронический процесс (34, 53, 141, 155, 161, 192,). В 2001 году Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСІ) опубликовала классификацию, в которой упрощается номенклатура дерматозов

аллергического генеза, выделяя атопический дерматит или атопическую экзему и контактный аллергический дерматит или экзогенную экзему. Согласно этому положению рассматриваются также контактные дерматиты двух типов: аллергический (гиперчувствительность 4 типа к определенному аллергену), и простой контактный – в ответ на действие облигатного экзогенного фактора. Причем некоторые вещества (3, 156, 182) могут являться как аллергенами, так и облигатными раздражителями (влажный цемент и др.). В МКБ-10 на основании топографического принципа включается экзема рук. Причем одной из наиболее тяжелых ее разновидностей считается дисгидротическая экзема (dyshidrosis, aka dyshidrotic E., pompholyx, везикулезный palmoplantar, экзема домохозяйки). По другой классификации (195) выделяется три разновидности экземы: экзогенная, эндогенная и дисрегуляторная микробная экзема. Дисрегуляторная микробная экзема включает монетовидную, себорейную, субтоксическую кумулятивную, гиперкератотическую, дисгидротическую и астеатотическую экземы. В РФ широко используется классификация экземы (101) согласно которой выделяют острую, подострую и хроническую стадии заболевания и такие клинические разновидности экземы как: истинная, себорейная, детская, микробная, в том числе нуммулярная ее форма. Микробная экзема в отличие от других разновидностей данного дерматоза характеризуется резко очерченными ассиметрично расположенными эритематозными очагами поражения, в зоне которых часто наблюдаются везикуло - пустулезные элементы. Согласно МКБ10 нуммулярная экзема входит в рубрику «другие дерматозы». Монетовидная или нуммулярная экзема считается особой разновидностью хронической экземы с типичной клинической картиной, характеризующейся монетовидными с резкими границами экзематозными очагами поражения, мокнутием и наличием корок, расположенными обычно на коже верхних и нижних конечностей. В ряде исследований (90, 138) показано, что нуммулярная экзема часто возникает у пожилых людей с сухой кожей, локализуясь в области нижних конечностей,

и имеет сезонный характер, обостряясь в осеннее - зимний период.

1.2. Механизмы развития нуммулярной экземы

До настоящего времени патогенез заболевания полностью не изучен. Большинство авторов считают экзему полиэтиологическим заболеванием, возникающим в результате комплексного воздействия различных экзогенных и эндогенных факторов (39, 110, 120, 126, 166). К наиболее распространенным экзогенным факторам относятся физический стресс, химические и биологические агенты, различные компоненты пыли (85, 88, 168). Вместе с тем, прямой взаимосвязи между триггерными факторами способствующими развитию экземы и ее клиническими проявлениями не прослеживается. Следует признать, что воспалительные изменения кожи при экземе могут быть вызваны одновременным действием сразу нескольких экзогенных и эндогенных факторов (107).

В развитии экземы большое значение придается эндокринным, обменным, нейрогенным нарушениям (46, 59, 93, 177), генетической предрасположенности (22, 23, 171), а также патологическим сдвигам в калликреин - кининовой системе (79). Так, у больных экземой нередко выявляются функциональные нарушения в деятельности центральной нервной системы, а также дисбаланс в активности симпатических и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы (128). Нередко определяются также микроциркуляторные нарушения в коже (31). При клинико – лабораторном обследовании у больных хронической экземой кистей выявлены три типа вегетативного тонуса: симпатический, парасимпатический и смешанный (46). Симпатический тип исходного вегетативного тонуса часто наблюдается при тяжелом течении экземы кистей, а при парасимпатическом типе чаще прослеживается легкое течение заболевания.

При анализе литературного материала четко прослеживается положение о том, что триггерными факторами при нуммулярной экземе

могут являться хронические инфекционные заболевания зубов, синуситы, хронические тонзиллиты и бронхиты, хронический аднексит, хронический пиелонефрит, бронхоэктазы, хронические простатиты (6, 16, 19, 29, 45, 94, 187).

В ряде работ показано, что у больных в стадии обострения хронической экземы выявлялись значительные метаболические нарушения (высокое значение ОХ при снижении общего белка, р-глобулинов, ОЛ и Р-ЛП). Они протекали на фоне синдрома эндогенной интоксикации (высокий уровень МСМ254, МДА в плазме крови и эритроцитах), повышенной концентрации в сосудистом русле ЦИК малого диаметра и IgA (7, 26, 130). У больных с хронической экземой нередко определялось уменьшение содержания гемоглобина, диспротеинемия, возникающая вследствие снижения показателей общего белка и альбуминов. Прослеживалось уменьшение концентрации щелочной фосфатазы и показателей сывороточного железа, нарушение свертываемости крови и фибринолиз, что по мнению исследователей является отягощающим фактором, способствующим длительному течению заболевания (54, 100). Выявлено усиление процессов свободно радикального окисления, характеризующихся статистически достоверным повышением уровня ПОЛ, снижением содержания трансферрина и повышением активности супероксиддисмутаза более чем в 2 раза, что является плохим прогностическим признаком (41, 74, 108). Определялись также патологические сдвиги в системах естественной резистентности (27, 44). В ряде работ представлены материалы, свидетельствующие о нарушениях в системе врожденного иммунитета у больных экземой (21, 58, 67, 124). Так, выявленные нарушения неспецифических факторов защиты характеризуются снижением функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов, что является одной из причин возникновения на фоне экземы вторичной пиодермии (73, 115).

В настоящее время значимость иммунных нарушений в развитие

экземы и ее рецидивов доказана в многочисленных исследованиях (2, 9, 24, 39, 49, 52, 60, 61). Согласно современным представлениям процесс сенсибилизации при экземе протекает следующим образом. Афферентная стадия контактной гиперчувствительности возникает с момента воздействия на кожу различных активных агентов, являющихся гаптенами – веществами с низкой молекулярной массой (69). Их способность вызвать состояние сенсибилизации зависит, главным образом, от возможности, проникнув в эпидермис, образовывать стойкие ковалентные связи с белками (8, 9, 149). Стабильность образовавшегося соединения гаптен - белок прямо пропорциональна степени сенсибилизации. На последующих стадиях клетки Лангерганса, находящиеся в эпидермально-дермальном пространстве захватывают и поглощают аллерген путем пиноцитоза и в частично расщепленном состоянии и в связанном Ja-Ag виде, поступив в лимфатические узлы представляют T-хелперам (174). На дальнейших этапах сенсибилизации к процессу подключаются цитокины (185). По своей биологической сущности цитокины относятся к белкам или гликопротеинам с молекулярной массой <50 кДа, которые продуцируются активированными клетками – продуцентами во внешнюю среду или экспрессируются на поверхности клеток и играют важную роль в межклеточных и межсистемных взаимоотношениях. Циркулирующие клетки, в частности клетки иммунной системы, обладают способностью выделять цитокины - лиганды в окружающее их пространство, которые в свою очередь связываются с рецепторами клеток-мишеней для дистанционного взаимодействия. Таким образом, взаимодействие цитокинов с клеткой - мишенью опосредуется высокоспецифичными высокоаффинными рецепторами, располагающимися на клеточной мембране (56, 188). После связывания цитокина с рецептором происходит агрегация рецепторов, активирующих межклеточное взаимодействие, путем взаимодействия с янус - киназой, либо киназой Ras-МАР. Цитокины характеризуются такими свойствами как синергизм и

антагонизм, плейотропность, каскадность, что определяет специфичность регуляции взаимодействий иммунокомпетентных клеток при развитии иммунного ответа. Цитокины, продуцируемые лейкоцитами и влияющие на другие лейкоциты, называются интерлейкинами (ИЛ). Интерлейкины (113) – это белки, продуцируемые клетками в ответ на действие различных факторов инфекционного и неинфекционного характера (вирусов, бактериальных эндотоксинов, митогенов). Известно, что интерлейкины принимают активное участие в запуске, регулировании интенсивности и продолжительности специфических иммунных реакций. Интерлейкины также осуществляют защиту макроорганизма до активизации адаптивного иммунитета путем участия в инициации и регулировании интенсивности воспалительной реакции, контроля миграции лейкоцитов в очаг поражения, активизации таких факторов неспецифической толерантности как фагоцитоз, функции нормальных киллерных клеток, а также ингибирования размножения внутриклеточных паразитов (36, 146, 148, 180). Выявлено, что антивирусные действия макрофагов, НК-киллеров полиморфноядерных лейкоцитов также модулируются цитокинами (70). Цитокины иммунной системы представлены семействами пептидов, включающих: интерлейкины, факторы некроза опухолей, интерфероны, трансформирующие факторы роста, хемокины, колониестимулирующие факторы. Доказано, что многочисленные биологические эффекты интерлейкинов значительно превышают их число. По механизму действия (43, 96, 129) среди цитокинов иммунной системы можно условно выделить следующие группы: 1. Цитокины с преимущественно провоспалительным действием (IL-1 бета, IL-6, IL-12, TNF-альфа, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-гамма, MCP-1 RANTES и др.), которые, действуя на иммунокомпетентные клетки, инициируют воспалительный ответ. Многие авторы (119) считают, что высокий уровень этих цитокинов является маркером, отражающим активность и тяжесть патологического процесса. 2. Цитокины с преобладающим противовоспалительным действием (IL-4, IL-10 и др.), регулирующие

специфические иммунные реакции и ограничивающие активность воспалительной реакции. 3. Регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (врожденного и адаптивного) - ИЛ-4, ИЛ-12, ИФН-альфа, обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими). В нормальных условиях цитокиновая сеть сбалансирована и функционирует по принципу обратной связи (190). Th1 типа продуцируют ИЛ-2 и интерферон -гамма. К цитокинам 2 типа (Th2) относят ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. Под влиянием цитокинов (в первую очередь TNF) клетки Лангерганса, связавшие антиген, мигрируют в регионарный лимфатический узел, трансформируясь в вуалевидные клетки (154). В лимфатическом узле они, созревая, превращаются в типичные дендритные клетки, которые утрачивают способность воспринимать антиген, но приобретают возможность передачи его Т-хелперам, вызывая их активацию, пролиферацию и последующую выработку цитокинов. При этом ключевая роль принадлежит сенсibilизированным Т-хелперам 1 класса, выделяющим провоспалительные цитокины (интерферон альфа и ИЛ-2). В последующем Т-хелперы поступают в рециркуляцию и благодаря появлению в очаге воспаления высокого эндотелия, пропускающего Т-клетки, проникают в него наряду с макрофагами, нейтрофилами и другими клетками крови. Активация этих клеток сопровождается выбросом медиаторов воспаления: гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов, лизосомальных ферментов и провоспалительных интерлейкинов (185, 189).

Исследования цитокиновой системы у больных экземой немногочисленны и не дают объективного представления о характере выявленных нарушений и значении их в развитии данного заболевания (11, 111, 106). Так, повышенный уровень ИЛ-6, в немалой степени приводящий к хронизации патологического процесса объясняется лишь преобладанием Th1 – лимфоцитов. Вместе с тем, в литературе существует мнение (137), что Ил-16 наиболее убедительно отражает тяжесть заболевания, и может

использоваться как маркер в клинических исследованиях в сочетании с оценкой остроты клинической симптоматики аллергодерматозов.

Еще одним ключевым цитокином, отвечающим за гуморальную регуляцию иммунного ответа, является миграцию ингибирующий фактор (MIF), который продуцируется активированными Т-лимфоцитами. В последние годы доказано, что вырабатывать MIF кроме Т-клеток в состоянии активации способны также моноциты и макрофаги, наряду с другими интерлейкинами с провоспалительным действием, в ответ на действие бактериального липополисахарида (ЛПС). Выявлено, также, что отвечать продукцией MIF на индукцию ЛПС способны также клетки передней доли гипофиза. Показано, что биологическая активность MIF характеризуется негативным хемотаксическим эффектом, заключающимся в торможении миграции фагоцитирующих клеток (нейтрофильных лейкоцитов, моноцитов, макрофагов). Таким образом, MIF принимает активное участие в мобилизации фагоцитов в очаг воспаления, обусловленного различными инфекционными агентами на заключительном этапе аккумуляции клеток в зоне поражения (20). Кроме того, у MIF выявлены и другие функции присущие провоспалительным цитокинам. Наряду с IL-1 и TNF MIF принимает участие в развитии эндотоксического шока, поддерживая высокий уровень TNF. MIF наряду с другими цитокинами регулирует интенсивность клеточного иммунного ответа и реакций гиперчувствительности замедленного тира. Повышение продукции MIF наблюдается в основном при инфекционных и воспалительных процессах. Способность мононуклеаров к усиленной продукции MIF является одним из тестов, позволяющих оценить степень активности Т-клеток и уровень специфической сенсibilизации клеток (реакция торможения миграции). Выявлена способность MIF блокировать ингибирующие эффекты глюкокортикоидов на секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов: TNF, IL1, IL6, IL-8. Таким образом, MIF контролирует противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов. В литературе описываются результаты проведенных

исследований свидетельствующих о значительной роли МИФ в иммунопатогенезе ряда дерматозов (10). Так, в них представлены данные о том, что положительный клинический эффект иммуноактивной терапии больных многоформной экссудативной эритемой и красным плоским лишаем в значительной степени обусловлен нормализацией продукции МИФ.

В ряде работ было показано, что у больных микробной экземой иммунологические нарушения заключались в угнетение клеточного звена иммунитета, сопровождающегося дефицитом общего количества Т-лимфоцитов и Т-супрессоров и ростом активности гуморального звена, характеризовавшегося увеличением содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и общего иммуноглобулина Е (9, 73). Согласно другим исследованиям (8, 66) выявлялось повышение IgG, IgM и IgA у значительной части обследованных больных экземой. Данные, подтверждающие наличие серьезных иммунных нарушений у больных экземой прослеживаются в целом ряде работ (33, 86). Выявлены отклонения в клеточном звене иммунитета за счёт снижения содержания Т-хелперов, дисглобулинемия вследствие повышения уровня Ig G и общего Ig E (9, 21, 41). Так, при манифестных проявлениях экземы у 63,3% больных наблюдались патологические сдвиги показателей клеточного и гуморального иммунитета, проявляющиеся уменьшением относительного и абсолютного содержания CD3+, CD4+, CD4+ /CD8+ и повышением уровня IgA, IgG, ЦИК (91). Полученные результаты свидетельствовали о развитии вторичного иммунодефицита по Т-клеточному звену иммунитета и об активации гуморального звена иммунитета (9, 44, 60, 91). Выявлялось также нарастание концентрации ИЛ-5 на фоне снижения выработки ТФР01 (91). У больных микробной экземой выявлялся синдром эндогенной интоксикации, причем снижение концентрации в сосудистом русле С2 ниже 0,20 мг/мл вызывало возникновение комплекса клинических неспецифических признаков эндотоксикоза (35). Одним из факторов, способствующих развитию экземы,

являлся синдром эндогенной интоксикации приводящий к иммунному дисметаболизму 100.

В литературе существует мнение, что выявленное у больных нуммулярной экземой дисрегуляторное нарушение функций эпидермиса, заключается главным образом в обратимых физико-химических изменениях защитной барьерной функции (2, 4). Возникающая при нуммулярной экземе сенсбилизация в немалой степени обусловлена микробными антигенами, которые, не являясь этиологическими факторами, тем не менее, придают стойкий и хронический характер течению нуммулярной экземы (20, 29, 104). Так, согласно ряду данных (20, 62, 73, 77, 92, 116) у больных микробной экземой выявлялся дисбиоз кожи в области очагов поражения, при котором отмечалось преобладание ассоциаций патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, при высокой плотности микрофлоры. В этих же исследованиях у больных микробной экземой определялась поливалентно-перекрестная аллергия на антигены бактериальной природы и в меньшей степени бытовые и лекарственные аллергены (21, 33). Характерной особенностью микробиотического пейзажа зева и носа больных микробной экземой являлась частая ассоциация *St. aureus* с резистентной к нистатину и флуконазолу *C.albicans* (17). При микробной экземе выявлялись нарушения кожной реактивности в виде нарастания частоты и размеров реакций гиперчувствительности немедленного типа и снижение частоты и средних размеров реакций гиперчувствительности замедленного типа к *S. aureus*, *St. 3-hemolyticus*, *C. Albicans* (38, 66, 86). Наиболее наглядно увеличение частоты положительных кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа на аллергены *S. Aureus* прослеживалось у больных с микробной экземой и ксерозом кожи (138). У больных экземой кистей выявлялись также патологические нарушения основных физиологических показателей кожного барьера (гидратации рогового слоя эпидермиса и трансэпидермальной потери воды) непосредственно в зоне пораженной кожи,

а у больных экземой кистей с признаками атопии - как в очагах поражения, так и в видимо здоровой коже (122).

Согласно современным представлениям Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLRs), выполняющие проведение внутриклеточного активационного сигнала (118) относят к семейству pattern-recognition receptor – PAMP. В свою очередь биологическая роль PAMP заключается в том, что они отвечают за расшифровку специфически повторяющихся консервативных молекулярных частей патогенных структур (136). Доказано, что взаимодействуя с PAMP, TLR способны активировать систему врожденного иммунитета и в значительной степени определять развитие адаптивного иммунитета (55, 95). В многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов показано, что при проникновении в организм самых различных патогенов (грибов, бактерий, простейших, вирусов) TLR участвуют в развитии физиологически оправданных воспалительных реакций, активируя системы врожденного иммунитета. TLR способны вызывать активацию фактора NF- κ B, который контролирует выработку интерлейкинов провоспалительной направленности (TNF, IL-1, IL-4, IL-6) и хемокинов (MCP-1, MCP-3, GM-CSF), необходимых для физиологического иммунного ответа при воздействии различных патогенов, среди которых значительный удельный вес приходится на инфекционные агенты. TLR опосредуют транскрипционную и посттрансляционную регуляцию таких антимикробных веществ, как дефензины, фосфолипаза A2 и лизоцим. TLR контролируют активность нейтрофилов, регулируя выброс перекисных радикалов и оксида азота и таким образом усиливают поглощение микроорганизмов фагоцитами. Известно, что TLR, которые располагаются на мембране эндотелиальных клеток, способствуют проникновению лейкоцитов в зоны воспаления, вызывая повышение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов - E-селектина и ICAM-1. TLR способны контролировать активацию, дифференциацию В-лимфоцитов. Причем усиление функциональной активности В-лимфоцитов сопровождается повышением

синтеза иммуноглобулинов, выброса кальция, и эндоцитоза. TLR активно участвуют в поддержании врожденного иммунитета кишечника, что связано с экспрессией TLRs эпителиальными клетками его слизистой. Стимуляция TLR приводит к усилению синтеза интерферонов как стромальными, так и гемопоэтическими клетками, что имеет большое значение при защите от ряда болезней вирусного и бактериального генеза. Вместе с тем, TLR, активируя ряд молекул (каспазу, протеинкиназу) и выработку IFN- β , могут стимулировать развитие апоптоза, который препятствует повреждению клеток патогенными микробами. В настоящее время показано, что TLR имеют большое значение в регуляции приобретенного иммунного ответа. Так, TLR-зависимая активация антигенпредставляющих дендритных клеток и клеток Лангерганса является ключевым событием в нескольких ключевых механизмах развития адаптивного иммунитета: активации зрелых Т-лимфоцитов; процессинге и презентации антигенов микробного происхождения; росте содержания костимуляторных молекул (CD80, CD86), отвечающих за созревание наивных CD4 $^{+}$; подавлении чрезмерной активности регуляторных Т-клеток посредством продукции IL-6. Выявлена определенная связь целого ряда заболеваний с полиморфизмом генов TLR (65, 165, 173). Полиморфизм TLR2 Arg753Gln (rs5743708) прослеживается при стафилококковом сепсисе и переднем увеите (145). Полиморфизм TLR2 Arg753Gln выявляется также при повышенной восприимчивости к микоплазменным и стафилококковым инвазиям, обуславливает повышенный риск развитию сепсиса, вызываемого грамположительными бактериями (165), а также рецидивирующих инфекций респираторного тракта у детей [184]. Нарушения в системе Toll - подобных рецепторов выявлены при многих дерматозах (37, 57, 99, 105, 160). Рядом авторов (162, 191) у больных акне выявлены кератиноциты с повышенной экспрессией TLR4, которую вызывают липополисахариды клеточной стенки *P. acnes* (160). Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, TLR2, TLR3 и TLR9 активно участвуют в иммунных реакциях, развивающихся в

эпидермисе при проникновении в него герпесвируса и вируса ветряной оспы (104). Растворимые иммунные комплексы, содержащие ДНК, находящиеся в крови больных простым пузырьковым лишаем, усиливают активность TLR9, что вызывает рост выработки IFN- α клетками Лангерганса и дендритными клетками. В экспериментальных исследованиях (140, 170, 186) выявлено, что TLR2 и TLR9 способны идентифицировать ДНК и гликопротеины различных герпесвирусов, включая ВПГ (вирус простого герпеса), вирус ветряной оспы и индуцировать синтез различных провоспалительных цитокинов. При наличии полиморфизма гена TLR2, у пациентов с генитальной формой герпесвирусной инфекции патологический процесс протекал более тяжело и более длительно, чаще прослеживались рецидивы заболевания по сравнению с неотягощенными больными (137). У больных псориазом была выявлена взаимосвязь между ростом уровня фактора роста кератиноцитов и экспрессии TLR5 и TLR9 на клеточных оболочках, а также усилением TLR-зависимой выработки IL-8, обладающего провоспалительным действием (175). Мнение о том, что активация TLRs играет заметную роль в обострении псориатического процесса (150) подтвердилось исследованиями, в которых после нанесения агониста TLR7- имиквимода на поверхность кожных покровов возникало резкое обострение псориатического процесса. Среди многочисленного семейства молекул, обозначаемых как TLR (Таблица 1), наиболее значимыми являются TLR-2 и TLR-4. TLR-2 рецепторы способны распознавать пептидогликаны со встроенными липопротеинами и липотейхоевой кислотой грамположительных бактерий, микобактерий, дрожжей (202), а также дектин-1 и липопротеиды микоплазм. По современным представлениям TLR-4 – рецептор в основном распознающий липополисахариды (ЛПС). Содержится на клеточной оболочке макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов. Доказано, что TLR-4 взаимодействуя с ЛПС, а также многими субстанциями немикробного происхождения, индуцируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов.

В настоящее время под термином аффинность — понимают степень специфического сродства активного центра к антигенной детерминанте. Доказано, что после первого контакта с антигеном аффинность антител довольно низкая, однако в процессе наступившей стимуляции В-клеток, аффинность антител во временном интервале от 2 недель до трех месяцев значительно возрастает.

Таблица 1

Разновидности Toll -подобных рецепторов и их лигандов у человека

TLR	Лиганд
TLR-1	триацетилированные липопептиды, модулин (бактерии) Pam3Cys-Ser-(Lys)4 (синтетический липопротеин)
TLR-2	липопротеин, пептидогликан, липопептиды, атипичные липополисахариды, липотейхоевая кислота, липоарабиноманнан (бактерии), зимозан (грибы), гликолипиды (простейшие), белковая оболочка вирусов
TLR-3	двухцепочечная РНК (вирусы), синтетическая двухцепочечная РНК
TLR-4	липополисахариды, липотейхоевая кислота (бактерии) глюкуроноксиломаннан (грибы), гликоинозитолфосфолипиды (простейшие), белковая оболочка вирусов, F-протеин (вирусы), белки теплового шока 60 и 70, гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин (хозяин)
TLR-5	флагеллин (бактерии)
TLR-6	диацетилированные липопептиды, модулин, растворимый туберкулезный фактор (бактерии)
TLR-7	одноцепочечная РНК (вирусы), одноцепочечная РНК (хозяин) локсорибин (аналог гуанозина)
TLR-8	одноцепочечная РНК (вирус), одноцепочечная РНК (хозяин)
TLR-9	неметилированная ДНК (бактерии, простейшие, вирусы), гемозоин (простейшие), комплекс хроматина и иммуноглобулина G (хозяин)

Этот процесс определяют как «созревание» (от maturation — созревание) антител. Высокоаффинные антитела циркулируют в организме длительное время. Вследствие такого процесса при повторном попадании антигена (нередко инфекционного характера) быстро развивается адекватный вторичный иммунный ответ. Таким образом, по уровню аффинности антител к бактериальным антигенам можно дать анализ состояния неспецифической

резистентности макроорганизма, позволяющей предотвратить развитие и последующее течение заболеваний инфекционной природы (159, 181, 200). Для анализа состояние противоинфекционного гуморального иммунитета чаще всего используют показатели свидетельствующие об уровне антител к компоненту клеточной стенки бактерий -глюкозаминилмурамилдипептиду (ГМДП), который является частью пептидогликана и, таким образом, общей антигенной детерминантой (ОАД) всех бактерий. Анти-ОАД антитела играют значительную роль в развитии врожденного антибактериального иммунитета, который характеризуется возможностью активировать комплемент и осуществлять опсонизацию микробов (52, 87). Проведенные исследования показали, что при ряде дерматозов наблюдаются существенные нарушения аффинности антител. Так, при исследовании процессов естественной резистентности (112) у больных тяжелыми разновидностями атопического дерматита выявлены разнонаправленные нарушения аффинности сывороточных антител. Наблюдалось уменьшение уровня аффинности анти-ОАД-антител при нормоэргической разновидности АД на фоне активизации данных процессов у пациентов с гиперэргическим течением заболевания. У больных с хроническим рецидивирующим фурункулезом положительный клинический эффект иммуномодулирующей терапии галавитом был обусловлен статистически достоверным ростом изначально низкого уровня аффинности анти-ОАД-антител (134). Аналогичные данные получены при изучении иммунного статуса у больных различными разновидностями стафило и стрептодермий (50, 51). Так, низкая относительная аффинность анти-ОАД-антител была выявлена у 36% больных с тяжело протекающими формами пиодермии. Выявлено также, что в высоко реагирующих сыворотках в большинстве случаев находились низко аффинные анти-ОАД-антитела, что свидетельствовало о нарушении процесса становления аффинности.

Таким образом, нуммулярная экзема – это распространенный дерматоз мультифакториального генеза с признаками истинного и ложного

полиморфизма, характеризующийся хронически рецидивирующим течением. Учитывая большое значение в развитии нуммулярной экземы нарушений в системах врожденного и приобретенного иммунитета, дальнейшее изучение механизмов гуморальной регуляции иммунного ответа и неспецифической резистентности представляется весьма перспективным.

1.3. Современные схемы лечения нуммулярной экземы

В настоящее время больным экземой назначается комплексное патогенетическое лечение, целью которого является купирование манифестных клинических проявлений заболевания и максимальное продление состояния клинической ремиссии (1, 5, 188, 197, 201). Согласно клиническим рекомендациям, принятым в РФ лечение экземы складывается из нескольких направлений.

1. Мероприятия немедикаментозного характера. К ним относится охранительный режим, исключающий стрессовые воздействия, раздражающие внешние факторы, аллергены. Предусматривается ограничение водных процедур, создание нормальных условий для труда и отдыха, правильный уход за кожей.

2. Назначение гипоаллергенной диеты, исключающей из рациона многочисленные пищевые продукты, газированные напитки, кофе, красное вино.

3. Медикаментозное лечение включает с целью купирования зуда применение антигистаминных препаратов 1 поколения с переходом на использование в дальнейшем средств 2 и третьего поколения (122). Для оказания седативного эффекта используют препараты брома, валерианы, пустырника, транквилизаторы и нейролептики (14, 68). Однако, наибольшим клиническим эффектом обладают трициклические антидепрессанты с антигистаминной активностью – доксепин. При нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта целесообразно применение ферментативных препаратов. В случаях микробной экземы с нарушением трофики тканей (30) в комплекс лечебных мероприятий включают ангиопротекторы (трентал,

пармидин, ксантинола никотинат и др.). При выраженных воспалительных явлениях возможно системное применение глюкокортикоидов: бетаметазон 1 мл в/м, не более двух раз, преднизолон – с 15-20 мг/сутки с дальнейшим снижением суточной дозы при достижении хорошего клинического эффекта до полной отмены (48). Однако, при назначении кортикостероидной терапии следует учитывать, что при превышении оптимального уровня гормонов может происходить разрушение Т-хелперов и Т-супрессоров, нарушение фагоцитарных функций, приводящих к возникновению иммунодефицитного состояния (147, 149). При наличии резко выраженных экссудативных явлений назначается 10% раствор глюконата кальция в/м ежедневно в течение 10 суток. При различных разновидностях экземы, сопровождающихся явлениями выраженной вторичной пиодермии, включая микробную экзему, постулируются назначение антибиотиков (чаще цефалоспоринового ряда; в зависимости от вида антибактериального препарата в сроки от 5 до 10 суток с предварительным посевом флоры и определением чувствительности). В ряде случаев, целесообразно проведение энтеросорбции (15). Используемые при экземе средства наружной терапии оказывают противозудное, противовоспалительное, дезинфицирующее, кератолитическое и кератопластическое действие (5, 151, 196). При различных разновидностях экземы основными средствами для наружного лечения экземы являются топические глюкокортикоидные препараты (12, 38, 42, 75, 81, 82). Согласно Европейской классификации топические стероиды делятся на несколько классов: слабые (класс 1), средние (класс 2), сильные (класс 3) и очень сильные (класс 4). Считается целесообразным при островоспалительных явлениях использовать средние, сильные и очень сильные ТС, а по мере стихания воспалительного процесса назначать менее активные ТС. При микробной экземе наружная терапия осуществляется в основном комбинированными средствами, содержащими наряду с ТС антибиотики: гентамицин, окситетрациклин, фузидовую кислоту и другие (84, 132, 133, 135). Широкое применение комплексных эмолянтов,

содержащих компоненты натурального увлажняющего фактора, у больных экземой способствует полному восстановлению кожного барьера, нормализации уровня гидратации рогового слоя эпидермиса и препятствует трансэпидермальной потере влаги (78, 102).

4. Санаторно-курортное лечение, которое способствует продлению ремиссии заболевания (98). 5. Из физиотерапевтических видов лечения нередко применяют УФБ – облучение всего кожного покрова (УФБ 380-300 нм, SUP 305-325 НМ, узкий диапазон УФБ 311 нм) 3-5 раз в неделю до 20 сеансов. Причем начальная доза составляет 80% от средней эритематозной дозы и затем постепенно повышается до эритематозной дозы. Нередко в комплексе лечебных мероприятий либо в виде монотерапии при лечении экземы применяется другие виды физиотерапевтического воздействия, в том числе внутрисосудистое воздействие лазерного излучения, низкоинтенсивное лазерное излучение красного спектра с длиной волны 0,632 мкм и инфракрасного с длиной волны 0,8-1,2 мкм (26, 28, 76, 40).

Разработка различных методов иммуноактивной терапии экземы способных повысить эффективность стандартного лечения активно происходит на протяжении довольно длительного времени (59, 89, 103,121). К настоящему времени разработаны основные положения, согласно которым при иммунозависимых заболеваниях назначают иммунокорректоры (18, 60, 64).

К таковым относятся:

- Применение иммуноактивной терапии в комплексе со стандартными методами лечения;
- Предварительная оценка степени и характера нарушений иммунного гомеостаза;
- Продолжительность нормализации исходных нарушений иммунитета не менее 1 месяца;
- Учет побочных действий иммуноактивной терапии

. Иммунокорректирующее действие реализуется препаратом в оптимальной дозе.

Согласно ряду исследований (44, 53), хороший клинический эффект у больных микробной экземой был получен при совместном применении стафилококкового антифагина и анатоксина, который стимулируют антимикробный иммунитет. Последующие исследования показали, что положительное влияние на течение патологического процесса стафилококкового анатоксина у больных микробной экземой объяснялось его способностью нейтрализовать альфа-токсин, в значительной степени определяющий патогенность стафилококка. Вместе с тем, было доказано, что длительное применение альфа-токсина и анатоксина в небольших дозах стимулировало клеточное звено иммунитета (53), что по своей сути тождественно действию неспецифического митогена – конкавалина. В литературе описываются случаи успешного применения у больных микробной экземой гаммаглобулина и гипериммунных сывороток (193). В настоящее время при лечении экземы находят применение многочисленные препараты, обладающие неспецифическим иммуностимулирующим действием. В частности, в целом ряде случаев (123, 125, 131) определялись положительные результаты применения бактериальных липосахаридов и лизатов (пирогенал, зимозан, продигиозан). В литературе встречаются многочисленные работы, в которых дается положительная оценка применения у больных экземой тактивина - полипептида, выделенного из тимуса телят. Показано, что степень терапевтического эффекта тактивина коррелирует с его влиянием на активность Т-киллеров, продукцию лимфокинов, интерферонов, хелперную активность Т-лимфоцитов (53, 114). Результаты проведенных исследований показали, что тимодепрессин оказывает патогенетическое влияние на основные показатели иммунитета и оказывает выраженное положительное действие на течение патологического процесса у больных экземой, вызывая клиническое выздоровление и значительное улучшение у большинства пациентов (9, 91). Результаты

проведенных исследований (35) показали, что циклоферон является высокоэффективным средством лечения больных микробной экземой: препарат позволяет купировать нарушения клеточного, гуморального иммунитета, устранять дисбаланс в системе цитокинов. Показано, что комплексный метод лечения больных микробной экземой с применением помимо антигистаминных препаратов циклоферона оказался значительно эффективнее стандартных методик лечения, а также терапии тимогеном: клиническое выздоровление и значительное улучшение достигнуто у 92% больных. Причем отдаленные благоприятные клинические результаты (отсутствие или значительное сокращение количества рецидивов в год) при 3-летнем сроке наблюдения определялись у 77,3% больных (71, 73). Назначение аффинолейкина при микробной экземе, как и атопическом дерматите (66), обеспечивало высокий клинический эффект (в 87,7% случаев) по сравнению с традиционными методами (37,5% случаев). В процессе терапии данным препаратом наблюдалось увеличение частоты положительных кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа на аллергены *S. aureus*, *St. -hemolyticus* и *C. Albicans*. Однако, при подкожном введении аффинолейкина в 7,1% случаев возникали общие реакции в виде субфебрильной температуры, недомогания, головной боли; в 9,2% - местные реакции, в виде болезненности и гиперемии в месте введения. Широкое применение левамизола у больных микробной экземой основано на положительном его влиянии на гормональную регуляцию иммунного ответа, способности стабилизировать количественные и качественные характеристики основных Т-клеточных субпопуляций. В качестве иммуностимулирующего средства данный препарат с хорошим клиническим эффектом также назначался больным хронической экземой, сопровождающейся явлениями вторичного иммунодефицита по Т-клеточной системе. Адекватной схемой его использования считается двух дневное назначение по 150 мг с пятидневными перерывами на протяжении 2-х месяцев (1). В ряде случаев с целью нормализации нарушений

периферического кровообращения, микроциркуляции и транскапиллярного обмена в базисной терапии больных хронической экземой используют ксантинол никотинат. Сообщается (164) о применении метотрексата в дозе 5 или 10 мг в неделю 25 пациентам с торпидным течением нуммулярной экземы. Лечение проводилось на протяжении 10-11 месяцев. В результате проводимой терапии у 16 (64%) пациентов удалось добиться полного регресса клинических проявлений дерматоза. В процессе проводимой терапии, каких либо серьезных побочных действий не наблюдалось. По мнению исследователей метотрексат может рассматриваться как препарат выбора в случаях микробной экземы резистентной к рутинным методам лечения. 15 пациентам с хронической экземой рук, торпидным к лечению топическими кортикостероидами было проведено лечение Alitretinoin, который применялся по 30 мг/сут в течение 3 месяцев и в 47% случаев позволил достигнуть состояния стойкой клинической ремиссии (139). Побочные эффекты, наблюдаемые в 50% случаев, были слабовыраженными (головная боль, незначительное повышение в крови уровня липидов и трансаминаз). У одного пациента в процессе лечения возникли явления гипотиреоза. На основании результатов проведенных исследований авторы считают целесообразным применения Алитретиноина у больных экземой в случаях низкой эффективности топических стероидов. Положительные результаты (в 56% случаев достигнута клиническая ремиссия) получены также при применении у больных нуммулярной экземой изотретиноина (143).

Обнадеживающие результаты получены при применении узкополосной средневолновой и широкополосной длинноволновой фототерапии у больных экземой (3). Под ее влиянием происходило достоверное снижение индексов дерматологического статуса более чем на 86%, снижение уровня серотонина и гистамина до нормальных значений, нормализация уровня субпопуляций Т-лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. Применение фотофореза с кремом, содержащим 1 мг мометазона фураат и

лазеротерапии, способствовало возникновению длительной ремиссии (от 1 года и более) у 60% больных и более лёгкому течению рецидивов хронической экземы (41).

В литературе встречаются сообщения о положительном опыте применения у больных экземой препарата с иммуносупрессивным действием - цефалоспорина А; однако считается, что его применение при микробной разновидности экземы не целесообразно (183).

В случаях наличия у больных микробной экземой, ассоциативных взаимосвязей с дрожжами *Candida spp.* (17) целесообразно использование топических антимикотиков (натамицина, бетадина, сертаконазола) с целью санации слизистой зева, носа и кишечника. Включение эмоксипина в комплекс лечебных мероприятий у больных экземой основывается на его способности усиливать эффекты симпатического отдела вегетативной нервной системы, улучшать психовегетативную оценку больных со снижением порога личностной тревожности, что подтверждается бинарным коэффициентом корреляции (46).

Таким образом, проведенный анализ данных отечественной и зарубежной литературы, показал острую необходимость разработки новых более эффективных и безопасных методов лечения нуммулярной экземы.

В этом плане наше внимание привлекла L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль, которая была синтезирована в центре Пептос ЗАО. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль оказывает нормализующее влияние на процессы неспецифической резистентности, усиливая спонтанную хемилюминесценцию и уровень аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте бактерий, увеличивая количество HLA-DR⁺ лимфоцитов, поглотительную функцию моноцитов к *St. Aureus*, стабилизируя устойчивость макроорганизма по отношению к локальным и генерализованным инфекциям. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль обладает иммунокорректирующим действием, оказывая нормализующее воздействие на относительное и

абсолютное содержание в крови CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺ лимфоцитов. Механизм действия L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли заключается в воздействии на пролиферативные и дифференцировочные процессы в ранних клетках, являющихся предшественниками гемопоэза, регуляторном влиянии на состояние врожденного и адаптивного иммунитета. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль стабилизирует дифференцировку различных разновидностей лимфоцитов, вызывая увеличение количества дифференцировочных антигенов на поверхности лейкоцитах. После иммуносупрессивной терапии цитостатиками, воздействия рентгеновским облучением, применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли позволяет восстановить пул коммитивированных и полипотентных клеток, являющихся одними из предшественников гемопоэза. Наряду с иммуномодулирующим влиянием, L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль оказывает выраженный детоксикационный эффект, который определяется структурой и молекулярной природой препарата. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевая соль не является митогенным и поликлональным активатором, не обладает свойствами антигена, способного вызвать алергизацию, не вызывает мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного эффектов. Проведенные исследования (10, 50) показали, что применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой соли способствовало разрешению патологического процесса при пиодермиях и красном плоском лишае. Так, терапия больных красным плоским лишаем L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофана натриевой солью позволяла полностью купировать клиническую симптоматику в 71,9% случаев и характеризовалась высоким уровнем безопасности.

ГЛАВА 2. ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Методы исследования больных нуммулярной экземой

Больным нуммулярной экземой проводились стандартные общелабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, а также иммунологическое обследование

Иммуноферментный анализ.

При обследовании включенных в исследование больных нуммулярной экземой с помощью иммуноферментного анализа определяли уровень IL-10, IL-12 и IL-17 в сыворотке крови. Исследования проводили с помощью иммуноферментного комплекса, состоящего из вошера «Проплан» (Picon, Россия), шейкера «SkyLine» (ELMI, Латвия) и спектрофотометра «Униплан» (Picon, Россия). В качестве диагностических тест-систем использовали коммерческие наборы реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). На первом этапе лунки планшета дважды обрабатывались буферным раствором. Затем в лунки вводили по 10 мкл буфера В, причем концентрация цитокинов варьировала от 20 пкг до 0,3 МЕ/мл. Вносили по 100 мкл исследуемой сыворотки. Инкубировали 60 минут при температуре +25°C в условиях непрерывного встряхивания. Удаляли жидкость и трижды промывали буферным раствором. После аспирации пипеткой вносили в каждую лунку по 200 мкл раствора вторых антител и инкубировали в течение 60 минут при температуре равной +37°C. Повторно промывали и удаляли жидкость из лунок, промывали дистиллированной водой и просушивали лунки, а затем вводили по 200 мкл субстрата с красителем. Стрипы инкубировали при температуре равной +22°C в течении 5-15 минут, останавливали реакцию внося 50 мкл раствора серной кислоты. Учет и анализ результатов проводили, используя спектрофотометр с длиной волны 450 нм, при нулевом поглощении по лунке со стандартом. Иммунофенотипирование мононуклеарных клеток периферической крови проводили с помощью непрямой иммунофлюоресценции используя моноклональные антитела

серии ИКО. Определение относительной аффинности (ОА) антител проводилось с помощью различных молярных концентраций тиоционата натрия, разрушающего связи комплекса антиген-антитело в твердофазном иммуноферментном анализе. Содержание растворимых антигенов CD50 и CD54 (соответственно sCD50 и sCD54) проводилось иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Результаты проводимых исследований выражались в условных единицах (U/мл).

Определение МИФ. Содержание МИФ в сыворотке крови измеряли методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA). У пациентов брали венозную кровь в количестве 2-3 мл. Кровь вносилась в пробирку с гепарином (5-10 Ед/мл), перемешивалась и отстаивалась 20-40 минут при +37 С. Затем отбирались 0,5-1,0 мл плазмы с лейкоцитами и центрифугировались при 1000 об/мин.

Определение экспрессии TLR2 и TLR4

Для определения экспрессии TLR2 и TLR4 на клетках периферической крови, выделенные на градиенте фиколл-урографина мононуклеарные клетки, инкубировали с FITC-мечеными антителами к CD14⁺, PE-мечеными антителами к TLR2 и TLR4 с контролем в течение 30 мин при температуре 4⁰С. Анализ экспрессии CD 14⁺, TLR2 и TLR4 проводили на проточном цитофлуориметре. Оценивали процент моноцитов (CD 14⁺ - клеток), несущих на своей поверхности TLR2 и TLR4, и среднюю интенсивность флуоресценции (СИФ), величину которой выражали в условных единицах (усл. ед.) флуоресценции.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере при использовании программ Microsoft Word и Microsoft Excel (Windows). Вычислялись средние арифметические значения (M), ошибки средних величин (m). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% (p<0,05).

Оценка BRS. Изучение выраженности зуда и его воздействие на повседневную жизнь при применении различных терапевтических методик проводилась с помощью международного индекса Behavioral rating scores (BRS) в форме опросника, данные в который вносили пациенты.

Опросник BRS включал всего 2 вопроса, что делало его простым и удобным при применении.

1. Ваша оценка зуда за последние сутки в дневное время?

0 – зуд отсутствует;

1 – возникает зуд, но он не вызывает беспокойство;

2 – возникает умеренный зуд, который раздражает и вызывает беспокойство, что негативно воздействует на повседневную деятельность;

3 – присутствует выраженный зуд, который очень раздражает и сильно воздействует на повседневную деятельность;

4 – возникает нестерпимый зуд, который нарушает повседневную деятельность.

2. Ваша оценка зуда за последние сутки в ночное время?

0 – зуда отсутствует;

1 – возникает легкий зуд, не влияющий на сон;

2 – возникает умеренный зуд, который раздражает и причиняет беспокойство, влияет на сон;

3 – отмечается выраженный зуд, который очень раздражает и сильно влияет на сон;

4 – отмечается очень сильный зуд, вызывающий бессонницу.

После заполнения каждой анкеты, полученные баллы складывались. 8 баллов – отражали максимальное значение индекса BRS, минимальное – 0 баллов.

Субъективная оценка качества жизни пациентов

Изучение качества жизни (КЖ) – недавно разработанная методика, с помощью которой дается оценка субъективным переживаниям больных с различными дерматозами. В связи с этим целесообразность динамического изучения показателей отражающих качество жизни в ходе проведения клинических исследований не вызывает сомнений так как позволяет оценить эффективность применяемых методов терапии.

Кроме того, суммарная информация, вытекающая из результатов изменений индивидуальных показателей КЖ, в ряде случаев, позволяет вносить изменения в проводимое лечение.

В нашей работе мы использовали международный дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) и индекс САН, отражающий самочувствие, активность, настроение.

Анкетирование каждого из взятых в исследование пациентов проводилось до, в процессе терапии и после окончания лечения. Заполнялся вопросник больным в отдельном помещении, медицинский персонал при этом отсутствовал. Затем проводили статистическую обработку полученных данных.

Дерматологический индекс качества жизни

Дерматологический индекс качества жизни - ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index, Finlay, 1994) представлял собой стандартизованную форму самооценки больным своей жизнедеятельности с учетом социальных, бытовых и межличностных аспектов. Анкета состояла из 10 вопросов (Таблица 2). Каждый вопрос анализировался по трех балльной системе в зависимости от степени выраженности: очень сильно (очень часто) - три балла, сильно (часто) - два балла, несильно - один балл, нет или затрудняюсь ответить – ноль баллов. Если при анкетировании без ответа оставалось более 2 вопросов, ее результаты не рассматривались. Подсчет значения индекса проводился простым суммированием значений всех параметров. Минимальное значение ДИКЖ - 0 баллов, максимальное значение ДИКЖ -

30 баллов. Чем больше значение, тем больше отрицательное влияние нуммулярной экземы на качество жизни.

Таблица 2

Вопросы, характеризующие индекс КЖ (ответ подразумевает выраженность отдельного симптома за последнюю неделю)

1.	Беспокоили ли Вас зуд, боль, жжение, болезненность кожи?
2.	Присутствовало ли чувство неуверенности из-за состояния кожи?
3.	Испытывали ли Вы затруднения при совершении покупок, работе по хозяйству?
4.	Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор носимой Вами одежды за последнюю неделю?
5.	Испытывали ли Вы затруднения при контакте с окружающими, или активном отдыхе?
6.	Испытывали ли Вы затруднения при занятиях спортом?
7.	Испытывали ли Вы затруднения в работе или учебе?
8.	Испытывали ли Вы затруднения в отношениях с друзьями, близкими, родственниками, партнерами?
9.	Испытывали ли Вы затруднения в интимных отношениях?
10.	Изменился ли порядок Вашей жизни из за болезни (например, потеряли много времени, денег, уделяли меньше внимания работе, семье)?

Индекс «САН» - Самочувствие. Активность. Настроение.

Изучение психоэмоциональной компоненты повседневной жизни больных проводили с помощью индекса САН – «Самочувствие. Активность. Настроение». Каждый параметр оценивался пациентами с помощью визуальной аналоговой шкалы по 5 - бальной системе:

- 1 балл – очень плохо,
- 2 балла – плохо,
- 3 балла – удовлетворительно,
- 4 балла – хорошо,
- 5 баллов – отлично.

Интерпретация данных проводилась как для отдельно взятых показателей, так и для средних значений.

2.2.Методики лечения больных нуммулярной экземой.

Для лечения больных нуммулярной экземой использовали L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль (количество активного вещества приведено в пересчете на сухое вещество - 0,25 г. Вспомогательные вещества: натрия хлорид — 9 г; натрия гидроксида раствор 1М - до рН 6,0-7,5; бензалкония хлорид - 0,1 г; вода для инъекций - до 1 л). L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль вводилась внутримышечно ежедневно по 2,0 (на курс - 10 инъекций). Одновременно применялись антигистаминные препараты (лоратадин, акривастин, цитеризин).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ

Нами наблюдалось 56 больных (27 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 19 до 65 лет с нуммулярной экземой. Больные наблюдались и получали лечение на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в дневном стационаре филиала «Черемушкинский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии. Данное исследование было одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова (протокол 164 от 17.04.2017). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При сборе анамнеза выявлялись триггерные факторы, способствующие возникновению нуммулярной экземы, длительность заболевания, частоту, тяжесть и длительность рецидивов, перенесённые и сопутствующие заболевания, особенности полового развития, наследственность, аллергоанамнез, непереносимость медикаментозных препаратов, условия труда и быта.

В историях болезни и амбулаторных картах находили отражение данные о состоянии здоровья больного за весь период лечения и наблюдения, результаты общеклинических и иммунологических исследований, а также инструментальных методов обследования.

Распределение больных с нуммулярной экземой учитывающее их пол и возраст представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы, среди наблюдавшихся пациентов преобладали женщины -29 человек (51,8%), количество мужчины – составляло 27 человек (48,2%). Возраст больных колебался от 18 до 65 лет. Причем наибольший удельный вес приходился на пациентов в возрасте 21 года до 25 лет – 17 (30,3%) больных, а наиболее многочисленную группу составили больные наиболее трудоспособного возраста, входившие в возрастную группу от 21 года до 30 лет - 32 (57,2%) человека.

Таблица 3

Распределение больных нуммулярной экземой, учитывающее пол и возраст

Возраст (лет)	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 20	2	3,6	2	3,6	4	7,1
21-25	8	14,3	9	16,1	17	30,3
26-30	7	12,5	8	14,3	15	26,9
31-35	3	5,3	3	5,3	6	10,7
36-40	3	5,3	3	5,3	6	10,7
41-50	2	3,6	2	3,6	4	7,1
51-60	1	1,8	1	1,8	2	3,6
61 и старше	1	1,8	1	1,8	2	3,6
Итого:	27	48,2	29	51,8	56	100

Данные о распределении больных, в зависимости от возраста, в котором диагностирована нуммулярная экзема, представлены в таблице 4.

Из данных, представленных в таблице, следует, что первая манифестация нуммулярной экземы наиболее часто отмечалась в возрасте от 20 до 29 лет – 33 пациентов (62,6%). Причем наиболее часто дебют дерматоза приходился на возраст от 25 до 29 лет у 20 больных (35,8%).

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от возраста, в котором диагностирована нуммулярная экзема

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 19	2	3,6	2	3,6	4	7,2
20-24	8	14,3	7	12,5	15	26,8
25-29	10	17,9	10	17,9	20	35,8
30-34	2	3,6	3	5,3	5	8,9
35-39	2	3,6	2	3,6	4	7,2
40-44	1	1,8	2	3,6	3	5,4
45-49	1	1,8	2	3,6	3	5,4
50-54	1	1,8	1	1,8	2	3,6
55 и старше	-	-	-	-	-	-
Итого:	27	48,2	29	51,8	56	100

Частое появление нуммулярной экземы у лиц данной возрастной группы, по-видимому, обусловлено изменениями гормонального статуса и различными психоэмоциональными факторами. Определенное значение играли также такие факторы, как начало трудовой деятельности и освоение специальности, воздействие вредных производственных факторов, военная служба. В более

старших возрастных группах просматривалась четкая тенденция к снижению числа лиц, впервые заболевших нуммулярной экземой. Не отмечено случаев дебюта заболевания у пациентов в возрасте старше 55 лет.

Распределение больных нуммулярной экземой в зависимости от продолжительности заболевания показано в таблице 5. При изучении представленных данных можно сделать вывод о том, что наиболее многочисленную группу составили 27 (48,1%) пациентов с давностью заболевания нуммулярной экземой свыше 2-х лет. Довольно часто (у 17 больных) длительность заболевания варьировала от года до 2-х лет. Лишь у 4 пациентов (7,2%) длительность заболевания не превышала 6 месяцев.

Таблица 5

Распределение больных нуммулярной экземой в зависимости от продолжительности заболевания

Длительность Заболевания (месяц, год)	мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не более 6 месяцев	2	3,6	2	3,6	4	7,2
от 6 месяцев до года	3	5,3	5	8,9	8	14,2
От года до 2 лет	8	14,3	9	16,1	17	30,4
Свыше 2-х лет	14	25	13	23,1	27	48,1
Итого:	27	48,2	29	51,8	56	100

Клиническая картина нуммулярной экземы у наблюдавшихся нами больных носила яркий манифестный характер. На ранних этапах развития нуммулярной экземы высыпания в основном появлялись на дистальных отделах конечностей, в частности на тыльной стороне кистей, стоп,

предплечий и голеней. В дальнейшем эффоресценции возникали и на других участках кожного покрова. При тяжелом течении нуммулярной экземы патологический процесс носил более обширный характер, захватывая кожу плеч и верхней части спины.

Кожно-воспалительный процесс характеризовался многочисленными высыпаниями (Таблица 6) с поражением значительных зон кожного покрова у 37 (66,1%) больных, локальные высыпания с вовлечением небольших по площади участков кожи туловища, верхних и нижних конечностей наблюдались у 19 пациентов (34%).

Таблица 6

Распределение пациентов с нуммулярной экземой, учитывающее распространенность процесса

Количество больных	Распространенность патологического процесса	
	Распространенный	локальный
мужчины	18 (32,2%)	9 (16,2%)
женщины	19 (33,9%)	10 (17,8%)
всего	37 (66,1%)	19 (34%)

Заболевание во многих случаях начиналось с небольших монетовидных четко ограниченных эритематозных слегка приподнятых над поверхностью кожи очагов поражения, на фоне которых возникали миллиарные папулы и микровезикулы (Таблица 7). При острой экссудативной фазе везикулы вскрываясь, образовывали эрозии. В результате наблюдалось мокнутие, образование корок и шелушение. Отдельные экзематозные очаги достигали 1-5 см в диаметре, а в целом ряде случаев сливались в более обширные высыпания.

Таблица 7

Характеристика эффоресценций и их локализация у больных нуммулярной экземой

Признаки	Нуммулярная экзема	
	абс.	%
Зуд	56	100
Локализация очагов поражения		
Нижние конечности:	46	82,1
Стопы	10	17,8
Голени	22	39,3
Бедра	14	25
Верхние конечности:	50	89,3
Кисти	24	42,9
Предплечья	18	32,1
Плечи	8	14,3
Туловище	24	42,8
Передняя поверхность	7	12,5
Боковые поверхности	10	17,8
Спина	7	12,5
Голова	8	14,3
Лицо	5	8,9
Морфологические элементы		
Эритема	56	100
Папулы	24	42,8
Везикулы	15	26,8
Пустулы	18	32,1
Микроэрозии	35	62,5

Таким образом, основываясь на данных таблицы 7, можно отнести к характерным клиническим признакам нуммулярной экземы часто встречающийся полиморфизм сыпи и считать своеобразием клинического течения заболевания на современном этапе отсутствие мест излюбленной локализации патологического процесса. В отличие от истинной экземы при данной разновидности заболевания не часто выявляются пустулезные элементы, везикуляция, микроэрозии и мокнутие.

В качестве иллюстрации приводим следующий пример: *Больной К., 34 года. Обратился на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с жалобами на сильный зуд в области очагов поражения. Считает себя больным в течение 5 лет, когда впервые отметил появление высыпаний. На протяжении этого времени заболевание носило прогрессирующий характер. В течение 6 месяцев эфлоресценции носили единичный характер, локализуясь в основном на коже тыльной поверхности кистей. Однако в дальнейшем, несмотря на проводимую терапию, патологический процесс захватывал кожу туловища и нижних конечностей. Больной с временным эффектом (ремиссии заболевания носили кратковременный характер) неоднократно получал различные антигистаминные препараты, десенсибилизирующую терапию, наружное лечение топическими стероидами. Из перенесенных заболеваний отмечен хронический тонзиллит, гипоцидный гастрит. Аллергических реакций на медикаментозные средства ранее не отмечались. Status localis: патологический процесс носил распространенный подостро воспалительный характер (Рисунок 1), локализуясь*



Рисунок 1. Больной К. Диагноз: нуммулярная экзема

в области боковых поверхностях туловища, спины, живота, разгибательной поверхности верхних и нижних конечностей. Был представлен резко очерченными слегка инфильтрированными эритематозными очагами поражения в области которых нередко выявлялись папулезные и более редко пустулезные элементы, везикулы, гнойные корки-чешуйками.

Диагноз: нуммулярная экзема.

Больной был обследован и получил комплексное лечение с хорошим клиническим эффектом.

Больная А, 26 лет. Обратилась в поликлиническое отделение филиала «Черемушкинский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с жалобами на периодический, особенно в ночное время, зуд в области очагов поражения. Считает себя больной в течение 2 лет, когда впервые отметила появление высыпаний. Обратилась в коммерческий медицинский центр, где был поставлен диагноз нуммулярной экземы. Получала разнообразное лечение, включавшее различные антигистаминные препараты, внутривенные инъекции 10% раствора глюконата кальция, наружное лечение топическими стероидами. В результате проведенного лечения наступила длительная ремиссия. Лишь иногда возникали небольшие эритематозные пятна, быстро исчезающие при использовании ТС. Обострение заболевания отмечает в течение 2-х месяцев. Status localis: патологический процесс носил распространенный подостро воспалительный характер (Рисунок 2). Высыпания располагаются симметрично в области боковых поверхностях туловища, спины, живота, разгибательной поверхности верхних конечностей, подостровоспалительного характера, резко очерченные пятна с явлениями везикуляции, наличием пустулезных элементов, гнойных корочек.

Диагноз: нуммулярная экзема.

Больная обследована и со значительным клиническим эффектом получила комплексное лечение.



Рисунок 2. Больная А. Диагноз: нуммулярная экзема

У всех пациентов зуд той или иной степени интенсивности являлся одним из наиболее значимых симптомов в клинической картине заболевания. Интенсивность зуда оценивалась с помощью международного индекса Behavioral rating scores (BRS). Проведенные исследования (Рисунок 3) позволили выявить у больных нуммулярной экземой среднее значение индекса BRS равное $6,3 \pm 0,5$ баллов. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) составил $17,4 \pm 1,1$ баллов, а индекс «САН» - $3,2 \pm 0,12$ баллов. Таким образом, у наблюдавшихся нами больных нуммулярной экземой отмечалось значительное снижение качества жизни, обусловленное негативным влиянием заболевания.

Известно, что возникновение нуммулярной экземы и ее рецидивов нередко происходит на фоне воздействия различных неблагоприятных внешних воздействий (попадание на кожу различных раздражающих веществ, травмы, нарушающие целостность кожных покровов, нерациональная наружная терапия). Наличие хронических заболеваний внутренних органов, включая очаги хронической инфекции, недостаточность иммунной системы также могут способствовать появлению клинических симптомов нуммулярной экземы. Наши исследования подтвердили значение

неблагоприятных факторов внешней среды и нарушения внутреннего гомеостаза в развитии нуммулярной экземы (Таблица 8).

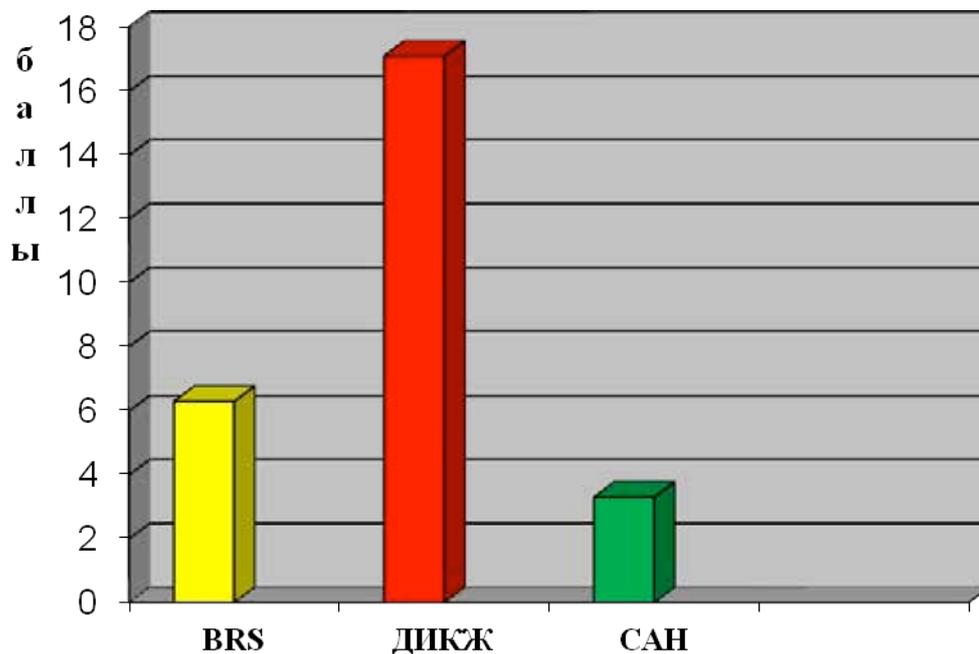


Рисунок 3. Индексы BRS, ДИКЖ и САН у больных нуммулярной экземой

Показано, что наиболее частым триггером, провоцировавшим возникновение нуммулярной экземы, являлся психо-эмоциональный стресс, который отмечали 7 (12,5%) пациентов. Нередко появлению нуммулярной экземы и ее рецидивов способствовали нарушения диеты - в 6 (10,7%) случаях и частое воздействие на кожу синтетических моющих средств - в 6 (10,7%) случаях. К триггерам можно также отнести применение нерациональной наружной терапии (у 5 (8,9%) больных), употребление алкоголя (у 4-х (7,2%) больных). Злоупотребление алкоголем, особенно низкосортными его сортами негативно действует на течение ферментативных процессов, и значительно угнетают неспецифическую резистентность, являясь, таким образом, фоном для возникновения нуммулярной экземы. Обострения хронических заболеваний (бронхиты, гастриты, холециститы и др.) выявлены у 3-х (5,3%) пациентов, а активация фокальной инфекции (тонзиллиты, бронхиты) – у 2-х (3,6%) больных.

Таблица 8

Факторы, провоцирующие возникновение нуммулярной экземы и ее рецидивов

№	Провоцирующий фактор	абс.	%
1.	Психо-эмоциональный стресс	7	12,5
2.	Нарушения диеты	6	10,7
3.	Частое воздействие на кожу синтетически моющих средств	6	10,7
4.	Применение нерациональной наружной терапии	5	8,9
5.	Употребление алкоголя	4	7,2
6.	Физическая травма	4	7,2
7.	Обострение хронического заболевания	3	5,3
8.	Очаги хронических гнойных инфекций	2	3,6
9.	Провоцирующий фактор не выявлен	19	33,9

Таким образом, в 66,1% случаев у больных определялись факторы провоцировавшие развитие нуммулярной экземы. У 19 (33,9%) больных экзогенных и эндогенных воздействий способствующих возникновению нуммулярной экземы не выявлено. Данные о структуре сопутствующих заболеваний у больных нуммулярной экземой представлены на рисунке 4. Анализ представленных данных позволил прийти к заключению, что наиболее часто среди сопутствующих заболеваний встречались болезни органов пищеварения – 7 (12,5%) больных и болезни органов дыхания - 7 (12,5%) больных. Второе по частоте место было у 6 (10,7%) больных с сопутствующим варикозным расширением вен нижних конечностей. Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ, расстройства питания

диагностированы у 5 больных (8,9% случаев), микозы с поражением гладкой кожи и онихомикозы - у 4-х (7,2%) больных, заболевания мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, урогенитальная инфекция) - у 3 (5,3%) пациентов и заболевания сердечно-сосудистой системы – у 2-х (3,6%) больных. Вместе с тем следует отметить, что 22 (39,3%) больных нуммулярной экземой не имели соматической патологии.

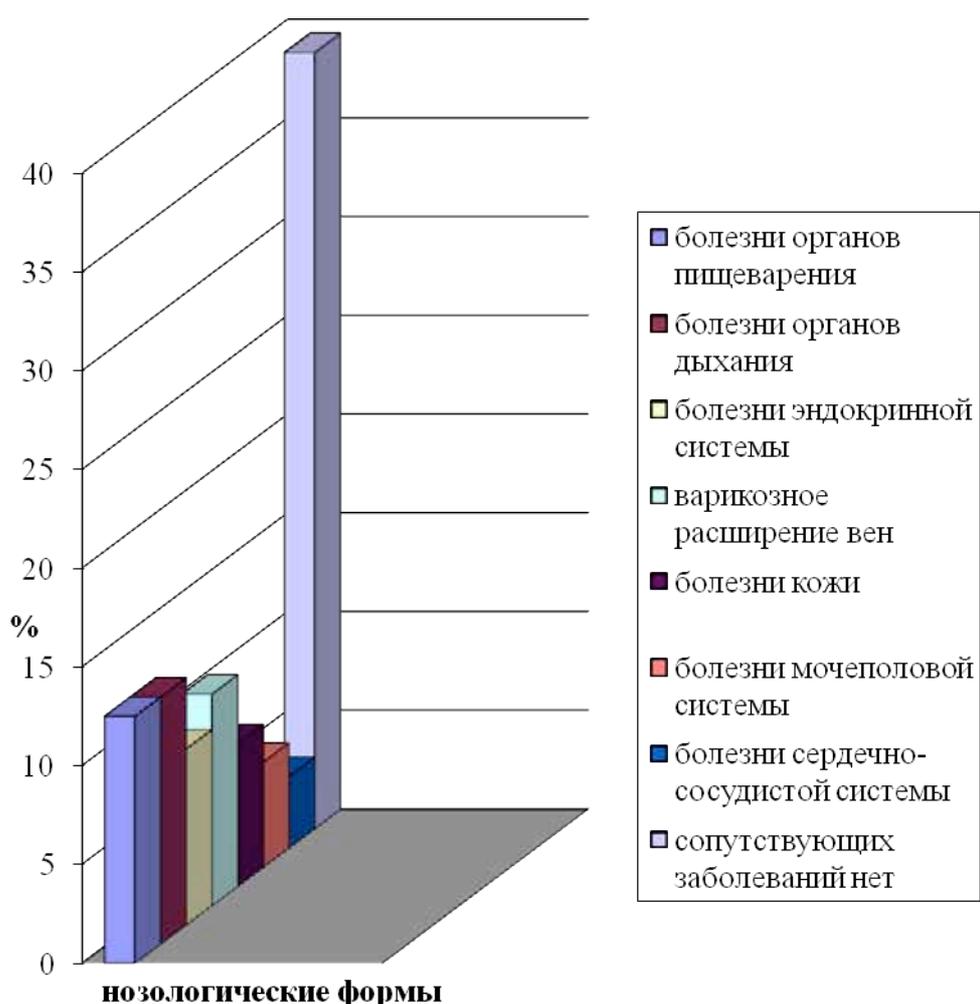


Рисунок 4. Данные о структуре сопутствующих заболеваний у больных нуммулярной экземой

Одним критериев, позволяющих оценить тяжесть течения нуммулярной экземы и прогнозировать дальнейший ход заболевания, являлась частота рецидивов данного дерматоза (Таблица 9).

Количество рецидивов у больных нуммулярной экземой

Нуммулярная экзема	Число больных		1 рецидив в год		2-3 рецидива в год		более 3 рецидивов в год	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Итого:	56	100	8	14,3	32	57,1	16	28,6

Анализ полученных результатов позволял сделать заключение о том, что в большинстве случаев течение экземы носило хронический характер, сопровождаясь частыми рецидивами и довольно короткими по времени ремиссиями. Так, наиболее часто (32 больных) рецидивы экземы отмечались 2-3 раза в год, довольно многочисленную группу (16 человек) составили пациенты, у которых рецидивы заболевания возникали более 3 раз в год. Лишь у 8 больных экзема носила более благоприятный характер, сопровождаясь длительным безрецидивным течением и одним обострением заболевания в год, которое, как правило, возникало под воздействием каких – либо провоцирующих факторов.

Данные анамнеза свидетельствовали о том, что большинство больных ранее неоднократно получали терапию, включавшую антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства (глюконат кальция, тиосульфат натрия) дезинтоксикационные мероприятия (в/в введение реамбирин, гемодеза), физиотерапевтические процедуры и наружное лечение. Результаты изучения анамнеза представлены в таблице 10. Анализ анамнестических данных показал, что лишь 12 (21,4%) больных случаев в результате проведенного лечения была достигнута клиническая ремиссия заболевания, улучшение различной степени выраженности получено у 31 (55,4%) пациента и у 13 (23,2%) больных не удалось добиться положительного терапевтического

результата. Причем наиболее благоприятный клинический эффект был достигнут при комплексных методиках лечения.

Таблица 10

Эффективность ранее проводимых (по данным анамнеза) терапевтических мероприятий у больных нуммулярной экземой

Эффективность лечения	АП, реамбирин, Гемодез, Физиотерапия, КС		ТС и КС		глюконат кальция, АП, наружное лечение (ТС и КС)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
клиническая ремиссия	5	8,9	2	3,6	5	8,9	12	21,4
значительное улучшение	7	12,5	2	3,6	7	12,5	16	28,6
улучшение	7	12,5	5	8,9	3	5,3	15	26,8
без эффекта	4	7,2	6	10,7	3	5,5	13	23,2
всего:	23	41,1	15	26,8	18	32,2	56	100

Примечание: АП – антигистаминные препараты, ТС - топические стероиды, КС - комбинированных средства для наружной терапии, содержащие глюкокортикостероидные препараты+ антибиотики.

Таким образом, тщательный анализ клинического материала показал, что в большей части случаев кожно-воспалительный процесс у наблюдавшихся пациентов протекал на протяжении длительного времени, отличаясь хроническим течением торпидным к рутинным методам лечения, и сопровождался частыми рецидивами.

До начала лечения и после его окончания больным проводились общелабораторные исследования: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи (Таблица 11), иммунологические исследования крови, по показаниям – УЗИ органов брюшной полости.

Таблица 11

Лабораторная характеристика больных нуммулярной экземой и здоровых доноров

лабораторные показатели	Больные нуммулярной экземой (n=56)	Контрольная группа (n=)
Гемоглобин г/л	129,0±5,3	131,0±5,9
Лейкоциты абс.х10 ⁹ /л	6,0±0,3	5,9±0,3
Нейтрофилы %	49,6±2,4	51,6±2,5
Моноциты %	4,7±0,2	4,9±0,2
Лимфоциты %	35,3±2,0	37,2±2,0
Билирубин мкмоль/л	13,1±2,0	13,8±2,0
Холестерин ммоль/л	4,6±0,02	4,1±0,2
Общий белок г/л	63,7±2,9	68,6±3,0
АЛТ ед/л	30,8±2,0	25,9±2,0
АСТ ед/л	33,6±2,0	32,8±2,0

Как видно из представленных в таблице данных, течение нуммулярной экземы не сопровождалось патологическими сдвигами со стороны общелабораторных анализов. В ряде случаев выявлялись анемия, лейкоцитоз, повышение уровня холестерина, ускоренное СОЭ. Однако взаимосвязь

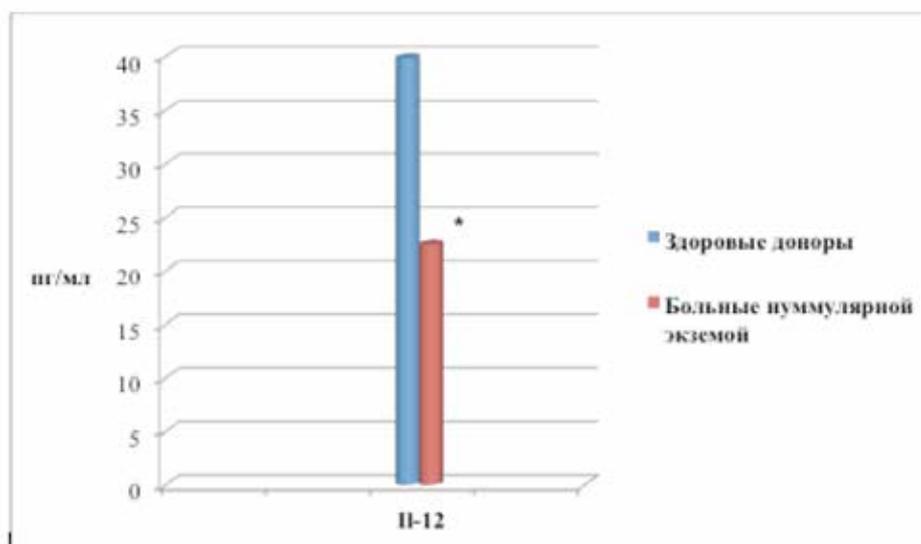
между нарушением лабораторных показателей и распространенностью и остротой течения патологического процесса не определялась.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ L-ИЗОЛЕЙЦИЛ-L-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАН НАТРИЕВОЙ СОЛИ НА ДИНАМИКУ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ

4.1. Состояние адаптивного и врожденного иммунитета у больных нуммулярной экземой.

Нами проведены комплексные клинико-иммунологические исследования, включающие изучение основных параметров врожденного и адаптивного иммунитета у 30 больных с нуммулярной экземой. Большое внимание было уделено исследованию системы цитокинов, ответственной за гуморальную регуляцию иммунного ответа и состояние клеточно-опосредованных реакций у больных нуммулярной экземой. Исследование содержания различных интерлейкинов проведено в сыворотке крови 30 больных нуммулярной экземой и 40 здоровых доноров.

Проведенные исследования показали (Рисунок 5), что у больных нуммулярной экземой в периферической крови достоверно снижена концентрация ИЛ-12 (до $22,4 \pm 2,6$ пг/мл) по сравнению с референсными значениями ($39,8 \pm 3,1$ пг/мл), что имеет определенное значение в развитии данного дерматоза.



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

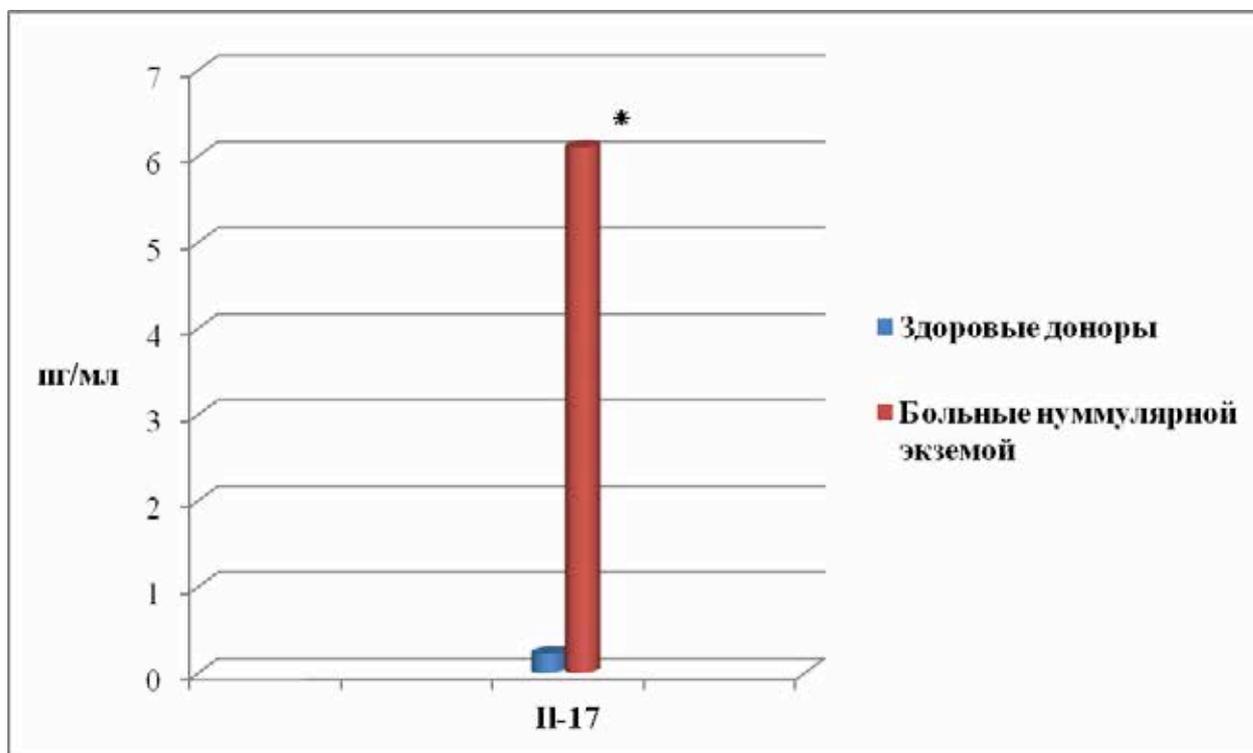
Рисунок 5 Содержание IL-12 в сыворотке крови больных нуммулярной экземой и здоровых доноров

В настоящее время известно, что IL-12 принимает активное участие в активации клеточно-опосредованного иммунного ответа развивающегося вследствие наличия в организме антигенов микробного и вирусного происхождения. Кроме того, IL-12 осуществляет взаимосвязь между процессами врожденного и адаптивного иммунитета. Таким образом, уменьшение продукции IL-12, даже при усиленном синтезе других провоспалительных интерлейкинов, приводит к снижению эффективности неспецифической защитной реакции у больных нуммулярной экземой и дает возможность бактериям и вирусам длительно персистировать в макроорганизме.

Исследование состояния системы цитокинов позволило выявить у больных нуммулярной экземы значительное повышение количественного содержания в периферической крови IL-17 по сравнению с референсными значениями ($p < 0,05$, сравнение с референсными значениями). Так, концентрация IL-17 в сыворотке крови у пациентов с нуммулярной экземой равнялась $6,1 \pm 1,0$ пг/мл, а у здоровых доноров - $0,22 \pm 0,1$ пг/мл (Рисунок 6). IL-17 является провоспалительным цитокином и синтезируется в основном Th17-клетками, которые образуются вследствие дифференцировки наивных CD4⁺ -Т –лимфоцитов. Известно, что IL-17 принимает активное участие в регуляции иммунного ответа. IL-17 способен усиливать индукцию и экспрессию таких воспалительных медиаторов как колониестимулирующие факторы, антимикробные пептиды, хемокины и, как следствие, стимулировать миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Таким образом, повышение концентрации уровня IL-17 в сосудистом русле усиливало воспалительную реакцию у больных нуммулярной экземой.

Известно, что IL-10, продуцируемый в основном моноцитами, а также Th-1 и Th-2, макрофагами обладает широким спектром действия сочетая противовоспалительную активность с выраженным иммуносупрессорным

эффектом. Противовоспалительное действие ИЛ-10 заключается в способности снижать продукцию провоспалительных цитокинов Th-1, усиливать выработку антагониста рецептора ИЛ-1 и снижать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, активированным ИЛ-1.



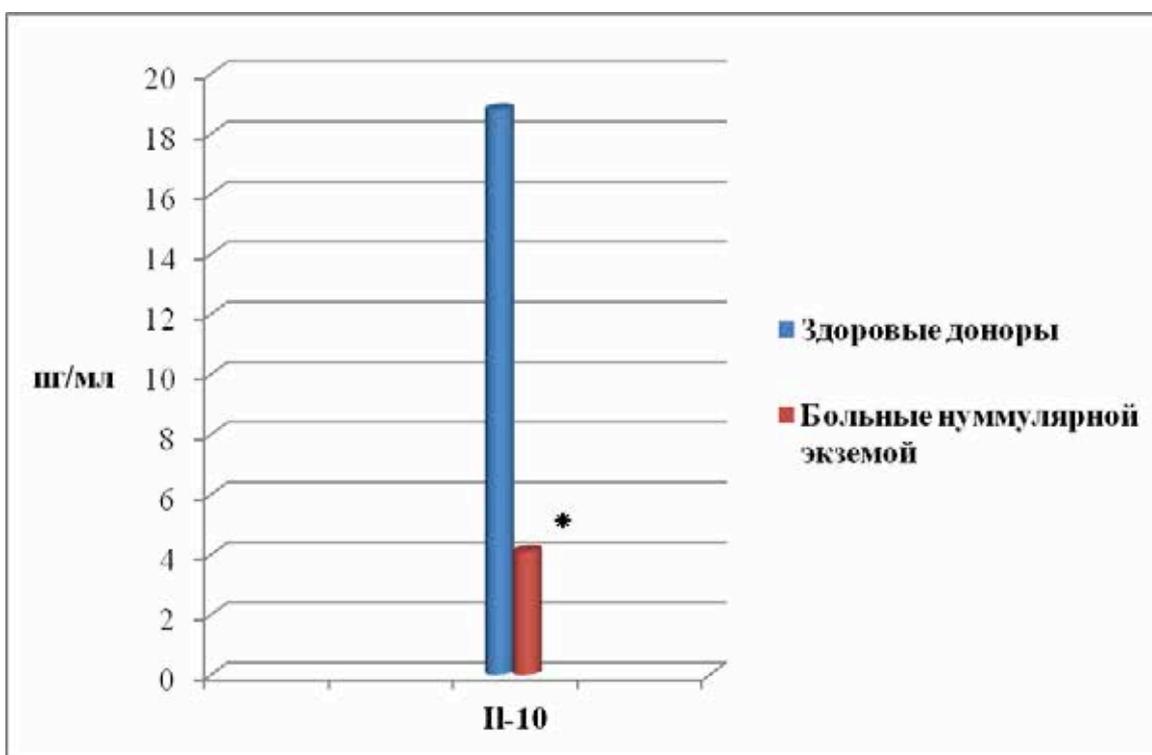
* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 6. Содержание ИЛ-17 в сыворотке крови больных нуммулярной экземой

Таким образом, ИЛ-10 является одним из ключевых регуляторов иммунного ответа, угнетающих активность макрофагов и Th1-клеток и способствующих реализации биологических эффектов Th2. Проведенные исследования (Рисунок 7) позволили выявить у больных нуммулярной экземой выраженное уменьшение уровня ИЛ-10 в периферической крови (до $4,1 \pm 0,2$ пг/мл при референсных значениях $18,8 \pm 0,5$ пг/мл), ($p < 0,05$, сравнение с референсными значениями). Снижение уровня ИЛ-10 в периферической крови способствовало активации Th1-клеток, выработки провоспалительных цитокинов и возникновению патоморфологических изменений в дермально –

эпидермальном пространстве определяющих характерную клиническую картину нуммулярной экземы.

Одним из наиболее значимых интерлейкинов выполняющих помимо провоспалительных многочисленных функций является фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF). Установлено, что MIF активно участвует в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, в том числе некоторых дерматозов. Одним из важнейших свойств MIF является его способность значительно замедлять либо блокировать процессы миграции фагоцитов из очагов воспалительной реакции.



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 7. Содержание IL-10 в сыворотке крови больных нуммулярной экземой

Наличие многогранных биологических эффектов MIF побудило нас изучить его альтерацию у больных нуммулярной экземой.

Методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) содержание MIF в периферической крови было изучено у 30 больных нуммулярной экземой и 40 здоровых доноров. Результаты проведенных лабораторных

исследований представлены на таблице 12. Как видно из представленных данных количественное содержание MIF статистически достоверно ($p < 0,05$) превышало референсные значения ($39,9 \pm 3,3$ нг/мл – у больных нуммулярной экземой и $5,4 \pm 0,8$ нг/мл – у здоровых доноров). Наиболее высокий уровень MIF в сыворотке крови определялся у больных с распространенным длительно протекавшим патологическим процессом.

Таблица 12

Содержание MIF в периферической крови больных нуммулярной экземой и здоровых доноров

	Количество больных и доноров	МИФ (нг/мл)
Здоровые доноры	40	$5,4 \pm 0,8$
Больные нуммулярной экземой	30	$39,9 \pm 3,3^*$

*Различия достоверны по сравнению с референсными значениями ($p < 0,05$)

Таким образом, в работе показано, что излишняя продукция MIF приводит к усилению явлений воспаления в зоне очагов поражения и затяжному течению патологического процесса у больных нуммулярной экземой.

Известно, что развитие воспалительного процесса протекает с неизменным участием антигенов адгезии (ICAM-1, VCAM-1, ICAM-3, LFA1), которые посредством межклеточных взаимодействий, обеспечивают процесс попадания фагоцитов в очаги поражения. Антигены адгезии могут связываться специальными рецепторами на поверхности клеточных мембран фагоцитов, так и находиться в сыворотке крови в растворимом состоянии, опосредуя возникновение воспаления. Учитывая вышеизложенные факты, мы предприняли изучение системы молекул адгезии у 30 больных нуммулярной экземой и 40 здоровых доноров. Результаты проведенных исследований показаны в таблице 13. Как видно из представленных данных, относительное содержание мононуклеарных клеток $CD50^+$ ($32,5 \pm 3,3\%$) и $CD54^+$ ($30,6 \pm 3,2\%$) в периферической крови больных нуммулярной экземой

статистически достоверно ($p < 0,05$) снижено по сравнению с референсными значениями (соответственно $58,9 \pm 4,9\%$ и $57,3 \pm 4,8\%$). Вместе с тем отмечен резкий рост уровня в сыворотки крови растворимых антигенов sCD50 и sCD54 до $310,1 \pm 20,2$ Ме/мл и $249,3 \pm 20,0$ Ме/мл соответственно при $52,9 \pm 4,1$ Ме/мл и $38,2 \pm 3,2$ Ме/мл – у здоровых доноров ($p < 0,05$, сравнение с референсными значениями). Причем наиболее значительная концентрация растворимых антигенов адгезии отмечалась у больных с выраженным вовлечением кожных покровов в воспалительный процесс. Рассматривая причины, приведшие к повышению уровня в сыворотке крови sCD50 и sCD54, можно предположить, что одной из них являлся процесс частичной потери антигенов клеточными оболочками CD50⁺ и CD54⁺. Таким образом, установлено, что выявленные нарушения в системе антигенов адгезии у больных нуммулярной экземой способствовали усиленной миграции фагоцитов в кожу и возникновению воспаления.

Таблица 13

Содержание антигенов адгезии в крови больных нуммулярной экземой

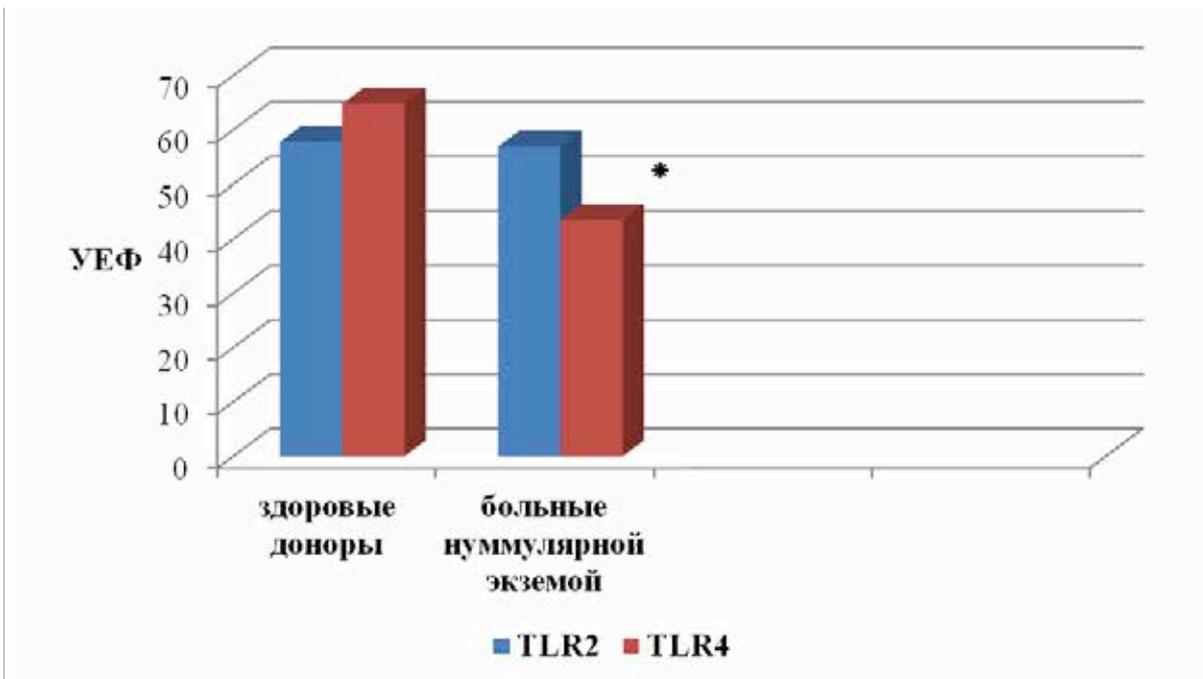
Кол-во обследованных лиц		Антигены адгезии			
		sCD50 Ме/мл	sCD54 Ме/мл	CD50 ⁺ %	CD54 ⁺ %
Больные нуммулярной экземой	30	$310,1 \pm 20,2$ *	$249,3 \pm 20,0$ *	$32,5 \pm 3,3$ *	$30,6 \pm 3,2$ *
Здоровые доноры	40	$52,9 \pm 4,1$	$38,2 \pm 3,2$	$58,9 \pm 4,9$	$57,3 \pm 4,8$

* Примечание - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

В настоящее время известно, что паттернраспознающие рецепторы (ПРР) принимают активное участие в защите макроорганизма от микробной и вирусной инвазии. Наиболее изученными среди них являются Толл-подобные рецепторы (TLR) и NOD-рецепторы, которые осуществляют защитные функции от бактериальных, микотических и вирусных инфекциях. Существование этих рецепторов на мембране иммунокомпетентных клетках

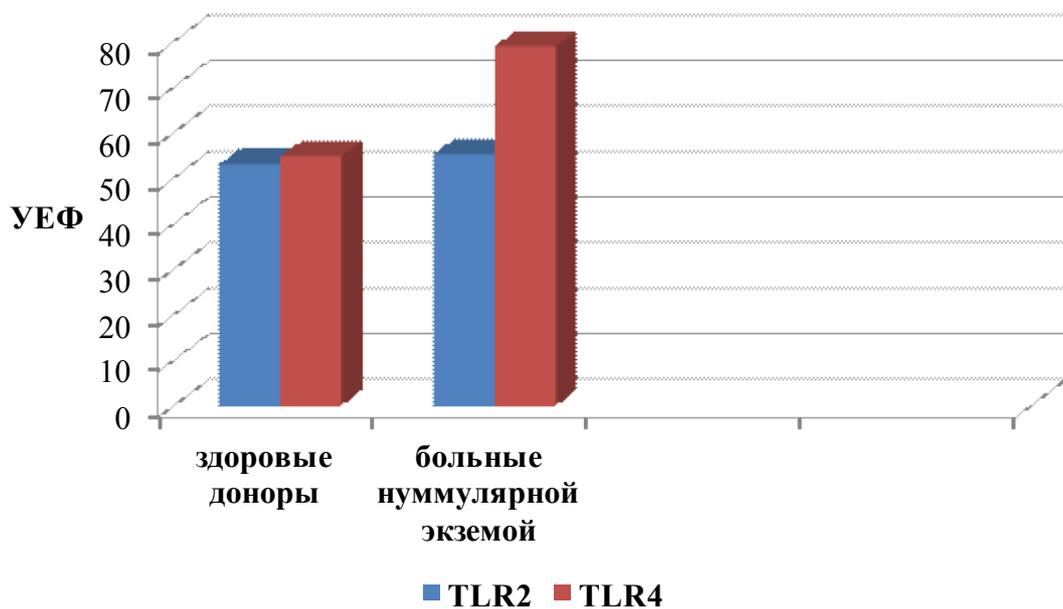
создает благоприятные условия для активного участия TLR в патологических реакциях при многих заболеваниях. Учитывая, что кожа является зоной контакта первого эшелона иммунной системы с различными бактериями, вирусами и грибами, изучение уровня экспрессии Toll-подобных рецепторов на иммунокомпетентных клетках у больных нуммулярной экземой позволяло дать более объективную оценку роли нарушений врожденного иммунитета в развитии нуммулярной экземы.

При регистрации TLR2 (Рисунок 8) у 30 больных нуммулярной экземой не выявлено значительных изменений интенсивности флюоресценции нейтрофилов по сравнению с референсными значениями ($56,9 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой и $57,8 \pm 2,9$ УЕФ - у здоровых доноров). Однако различия в уровне экспрессии TLR4 нейтрофильных лейкоцитов у 30 больных нуммулярной экземой по сравнению с референсными значениями были значительными. Так, снижение интенсивности флюоресценции нейтрофилов при регистрации TLR4 у больных нуммулярной экземой носило статистически значимый характер ($43,5 \pm 2,2$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой и $64,8 \pm 3,1$ УЕФ - у здоровых доноров, ($P < 0,05$). При изучении экспрессия TLR2 и TLR4 на моноцитах периферической крови у 20 больных с нуммулярной экземой выявлены иные закономерности. Так, результаты проведенных исследований (Рисунок 9) позволили выявить значительное повышение интенсивности флюоресценции моноцитов у больных нуммулярной экземой для рецепторов TLR4 по сравнению с референсными значениями ($79,1 \pm 3,9$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой и $54,9 \pm 2,8$ УЕФ - у здоровых доноров), ($P < 0,05$). В то время как уровень экспрессия рецептора TLR2 практически не отличался от аналогичного у здоровых доноров ($53,2 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой при референсных значениях равных $55,4 \pm 2,9$ УЕФ).



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 8. Уровень экспрессии нейтрофильными лейкоцитами TLR2 и TLR4



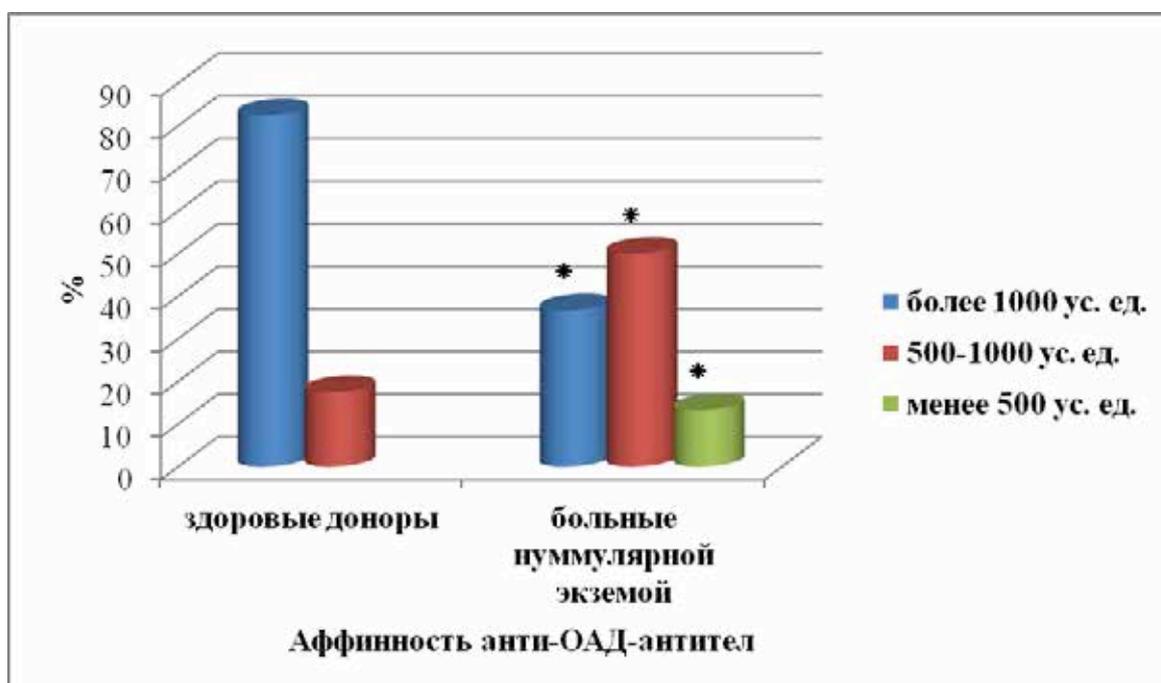
у больных нуммулярной экземой и у здоровых доноров

* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 9. Уровень экспрессии мононуклеарными фагоцитами TLR2 и TLR4 у больных нуммулярной экземой и у здоровых доноров

Таким образом, установлено, что функциональная недостаточность нейтрофильных лейкоцитов в определенной степени компенсируется повышением фагоцитирующих свойств моноцитов.

Известно, что в кровяном русле человека циркулирует антитела к огромному количеству антигенов микробного происхождения, в том числе и к компоненту клеточной стенки бактерий - глюкозаминилмурамилдипептиду (ГМДП), который является частью пептидогликана и, таким образом, общей антигенной детерминантой (ОАД) всех бактерий. Анти-ОАД антитела играют значительную роль в системе естественного антибактериального иммунитета, обладая способностью активировать комплемент и осуществлять опсонизацию микроорганизмов. Анализ показателей аффинности сывороточных анти-ОАД-антител, проведенный у 30 больных нуммулярной экземой и 40 здоровых доноров (Рисунок 10) позволил выявить нормальные их значения у 11 (36,7%) пациентов, снижение в пределах 500—1000 ус. ед. - у 15 (50%), менее 500 ус. ед. - у 4 (13,3%) больных.



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 10. Значение аффинности сывороточных анти-ОАД-антител у больных нуммулярной экземой

В то время как у здоровых доноров нормальные значения аффинности сывороточных анти-ОАД-антител прослеживались у 33 (82,5%) человек, снижение в пределах 500—1000 ус. ед. - у 7 (17,5%). У всех пациентов до лечения определялся нормальный уровень сывороточных иммуноглобулинов.

Таким образом, выявленные низкие значения аффинности сывороточных анти-ОАД-антител свидетельствуют о недостаточной способности антител оказывать адекватное бактерицидное действие. Вместе с тем полученные данные дали серьезные основания считать, что антитела с низкой аффинностью, связываясь с соответствующими рецепторами на мембранах клеток, вызывают сенсibilизацию к микробным антигенам.

4.2. Влияние L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли на состояние адаптивного и врожденного иммунитета у больных нуммулярной экземой.

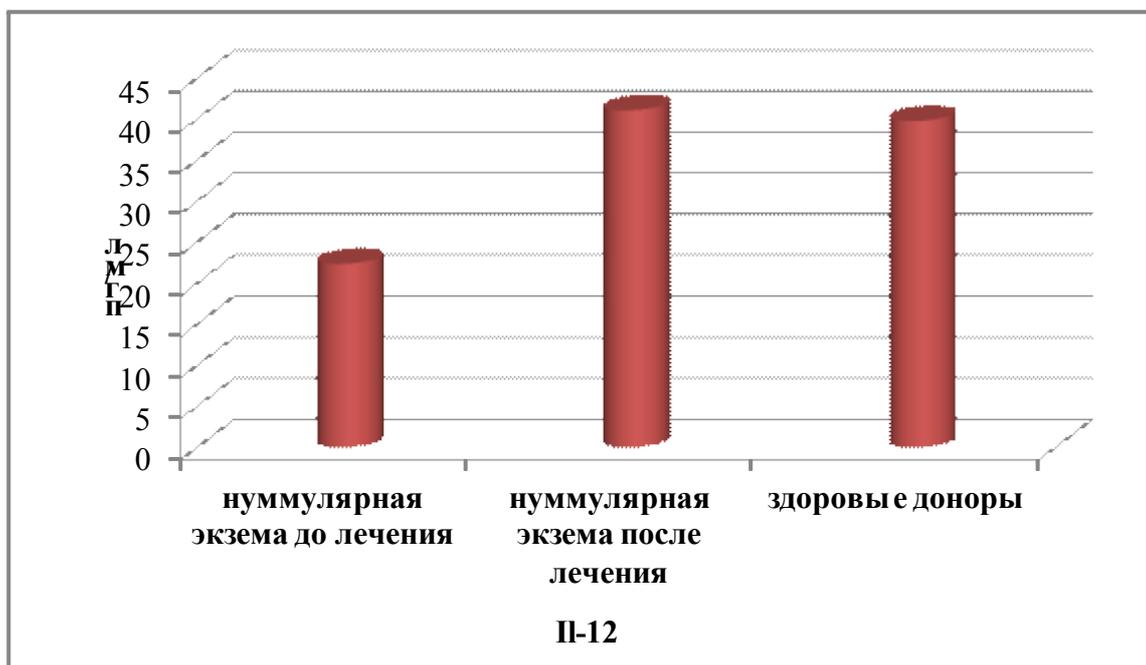
Одной из основных целей данной работы явилось изучение механизмов воздействия L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли, опосредующей положительный клинический эффект данного препарата у больных нуммулярной экземой. В связи с этим у 30 больных нуммулярной экземой было проведено исследование альтерации основных показателей адаптивного и врожденного иммунитета в процессе применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли.

Результаты проведенных исследований показали, что L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль оказывала положительное влияние на состояние цитокиновой системы у больных нуммулярной экземой.

Так, выявлено (Рисунок 11), что в процессе применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли сниженная в исходном фоне концентрация IL-12 показатель резко повышалась до $41,1 \pm 3,2$ пг/мл, практически не отличаясь от референсных значений ($39,8 \pm 3,1$ пг/мл).

Таким образом, повышение концентрации в крови IL-12 оказывало положительное влияние на состояние врожденного и клеточно-

опосредованного иммунитета, усиливая противовирусную и противомикробную защиту.

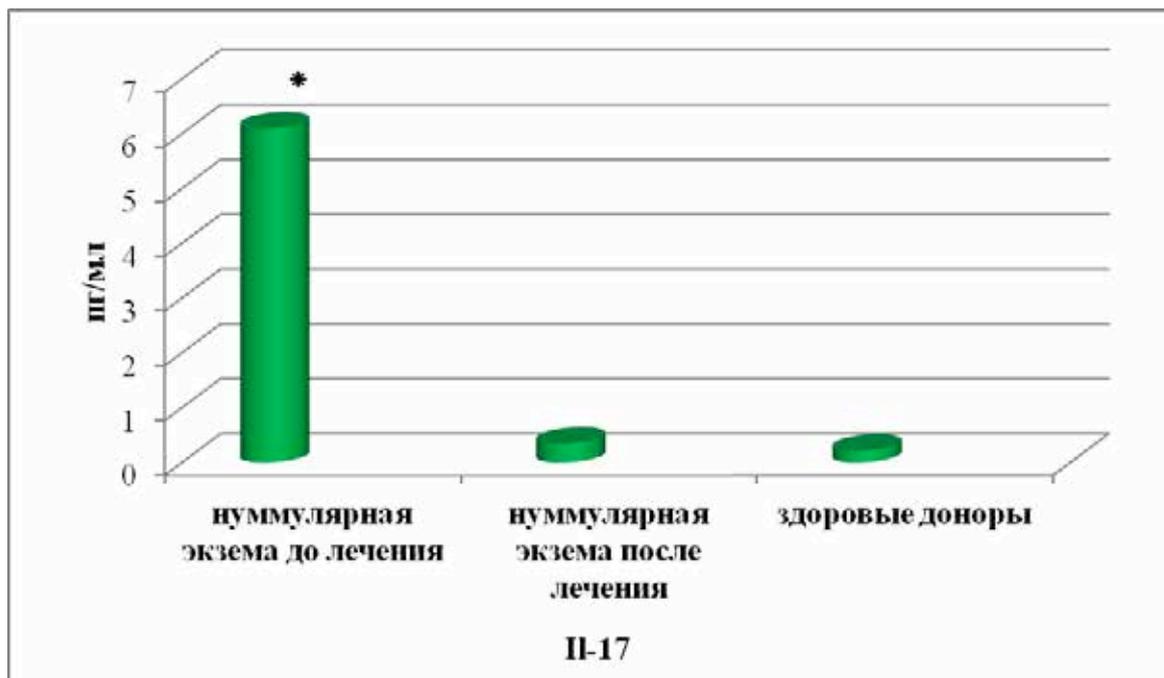


* - $p < 0,05$ - уровень достоверности различий показателя до и после лечения.

Рисунок 11. Динамика уровня ИЛ-12 в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

Установлено, что у 30 больных нуммулярной экземой в результате применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли на фоне повышение концентрации в крови ИЛ-12 определялось значительное снижение ($p < 0,05$, сравнение с референсными значениями) количественного содержания ИЛ-12 в сосудистом русле с $6,1 \pm 1,0$ пг/мл до $0,35 \pm 0,1$ пг/мл при

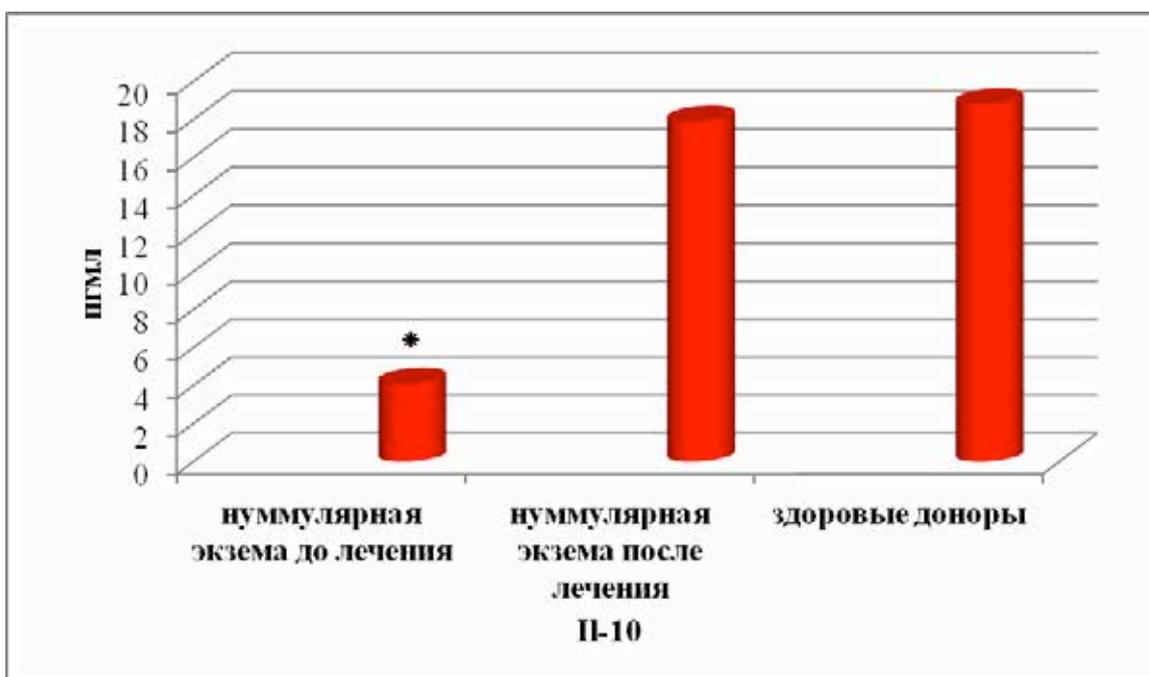
референсных значениях равных $0,22 \pm 0,1$ пг/мл (Рисунок 12).



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 12. Динамика уровня IL-12 в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли. Учитывая тот фактор, что IL-12 является одним из основных провоспалительных интерлейкинов, снижение его выработки способствовало значительному уменьшению интенсивности воспалительной реакции в зоне очагов поражения.

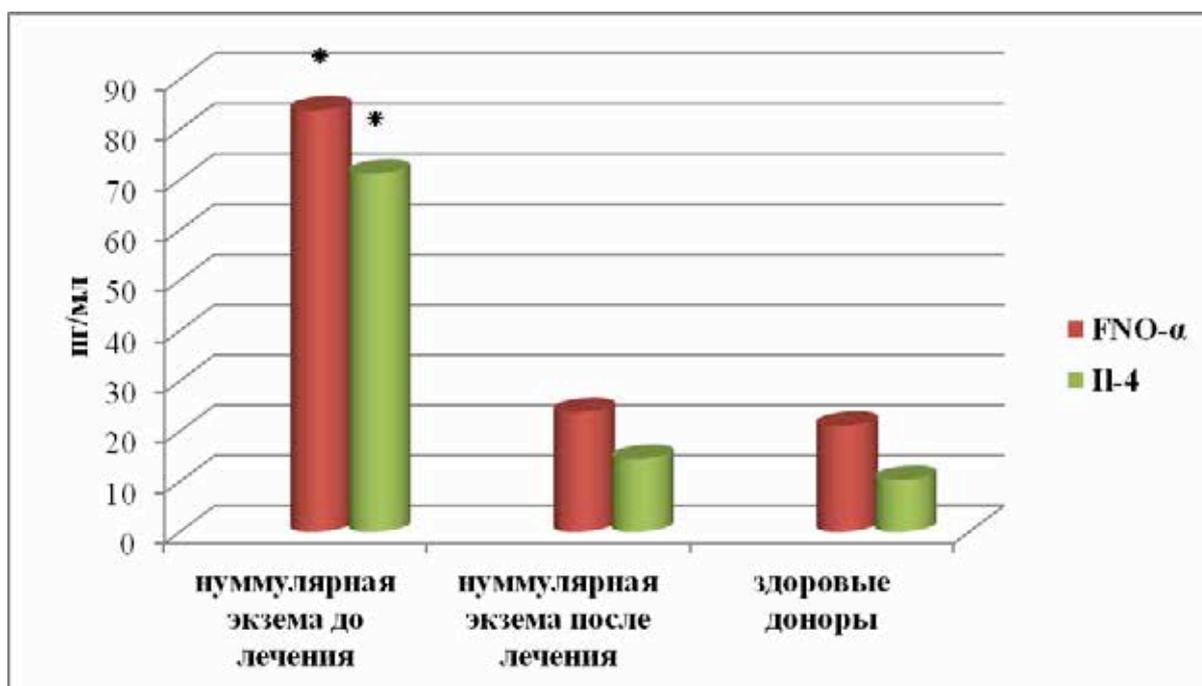
В результате проведенных иммунологических исследований установлено нормализующее влияние L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли на содержание IL-10 в периферической крови больных нуммулярной экземой (рисунок 13). После проведенного лечения количественное содержание IL-10 в сосудистом русле значительно увеличилось с $4,1 \pm 0,2$ пг/мл до $17,9 \pm 0,5$ пг/мл, достигнув референсных значений равных $18,8 \pm 0,5$ пг/мл. Такая динамика альтерации IL-10 способствовала снижению выработки других провоспалительных интерлейкинов (Рисунок 14).



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 13. Динамика уровня IL-10 в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

В частности, вследствие применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли у больных нуммулярной экземой наблюдалось статистически достоверное падение концентрации в периферической крови FNO- α с $83,8 \pm 2,7$ пг/мл до $23,8 \pm 0,7$ пг/мл при $21,1 \pm 0,6$ пг/мл – у здоровых доноров, ($p < 0,05$, сравнение с референсными значениями). Уменьшалось также и концентрация IL-4 с $71,2 \pm 2,4$ пг/мл до $14,5 \pm 0,5$ пг/мл при референсных значениях равных $10,3 \pm 0,4$ пг/мл, ($p < 0,05$, сравнение с референсными значениями).



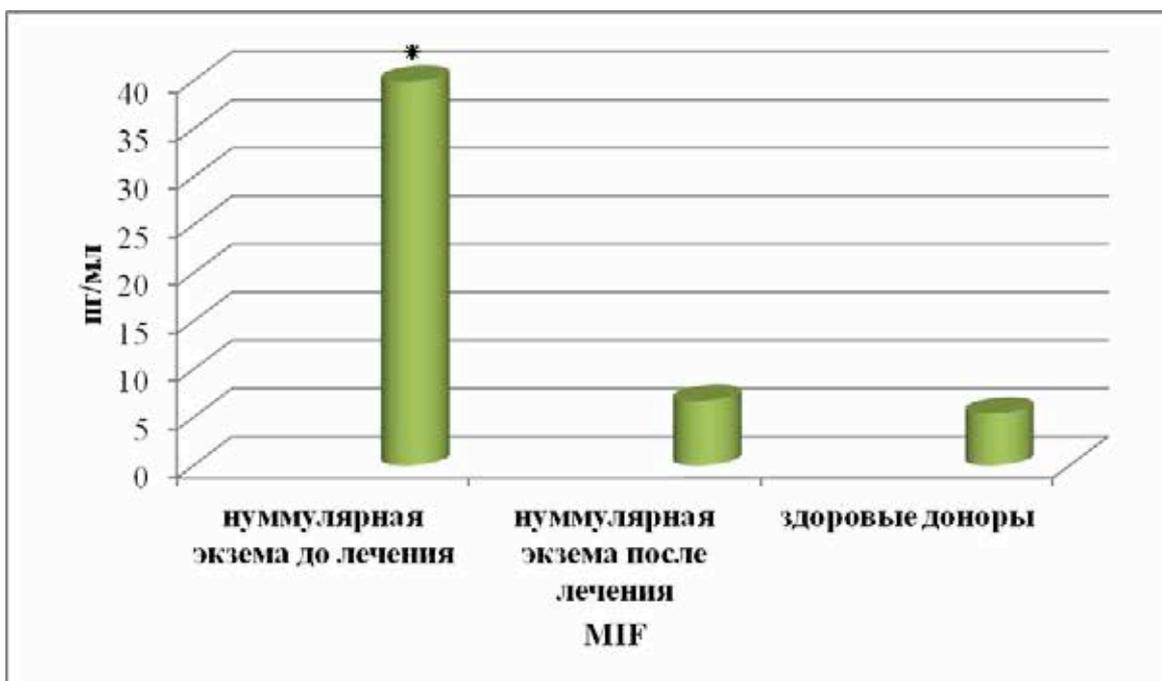
* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 14. Динамика уровня FNO- α и IL-4 в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

Таким образом, нормализация количественного содержания FNO- α и IL-4 приводила к значительному уменьшению воспалительного потенциала заболевания вследствие снижения активационного потенциала T и В-лимфоцитов, макрофагов и возможностей активированных мононуклеаров проникать в очаги воспаления, тем самым способствуя регрессу клинических проявлений нуммулярной экземы.

Еще одним из факторов подтверждающих нормализующее действие L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли на соотношение провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов являлся характер изменений концентрации MIF под действием данного медикаментозного средства (Рисунок 15). Проведенные исследования показали, что после окончания терапии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью количественное содержание MIF в периферической крови больных нуммулярной экземой уменьшалось с

39,9±3,3 нг/мл до 6,7±0,9 нг/мл при 5,4±0,8 нг/мл – у здоровых доноров, (p<0,05, сравнение с референсными значениями).

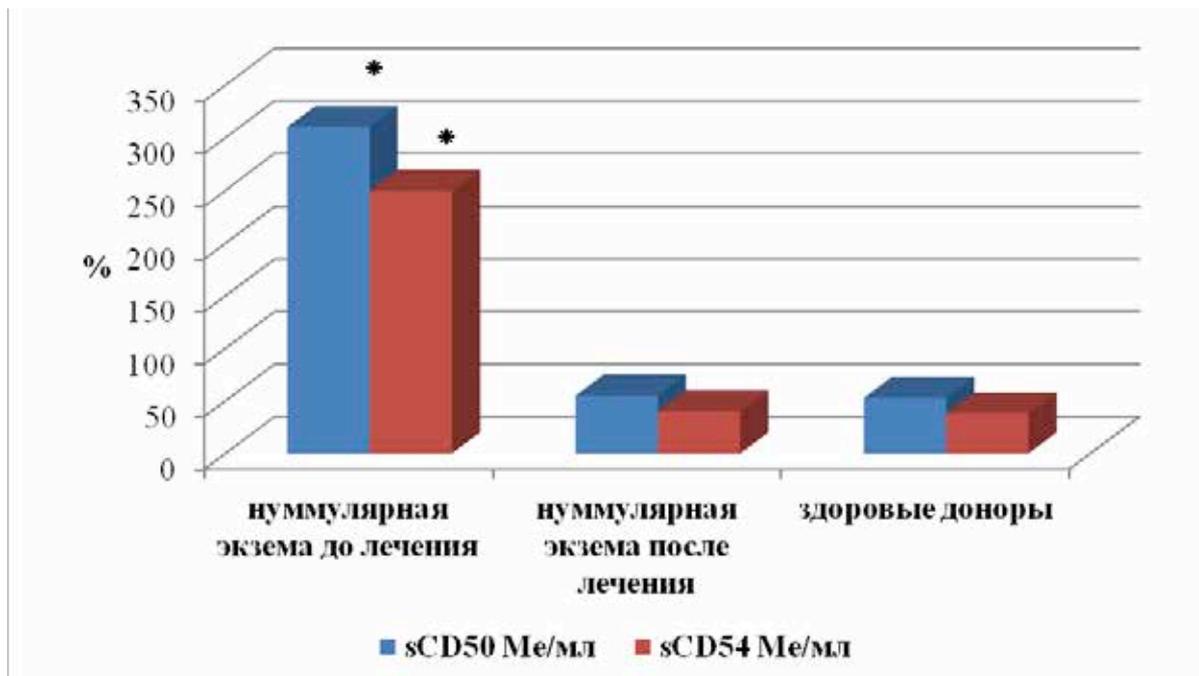


* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров (p<0,05).

Рисунок 15. Динамика уровня MIF в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли. Снижение уровня MIF в сосудистом русле оказало положительное действие на течение патологического процесса у больных нуммулярной экземой, так как MIF является провоспалительным интерлейкином и в тоже время вследствие уменьшения его концентрации усиливалась миграция фагоцитов из пораженной кожи и купировались воспалительные явления.

Проведенные иммунологические исследования показали, что лечение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью привело к положительным сдвигам в системе молекул адгезии больных нуммулярной экземой. Так, под воздействием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли (Рисунок 16) происходило статистически достоверное падение (p<0,05) концентрации в сыворотке крови sCD50 с 310,1± 20,2 Ме/мл до 55,1±4,2 Ме/мл при 52,9±4,2 Ме/мл – у здоровых доноров. Снижалось также количественное содержание sCD54 с 249,3± 20,0 Ме/мл до 40,1±3,9

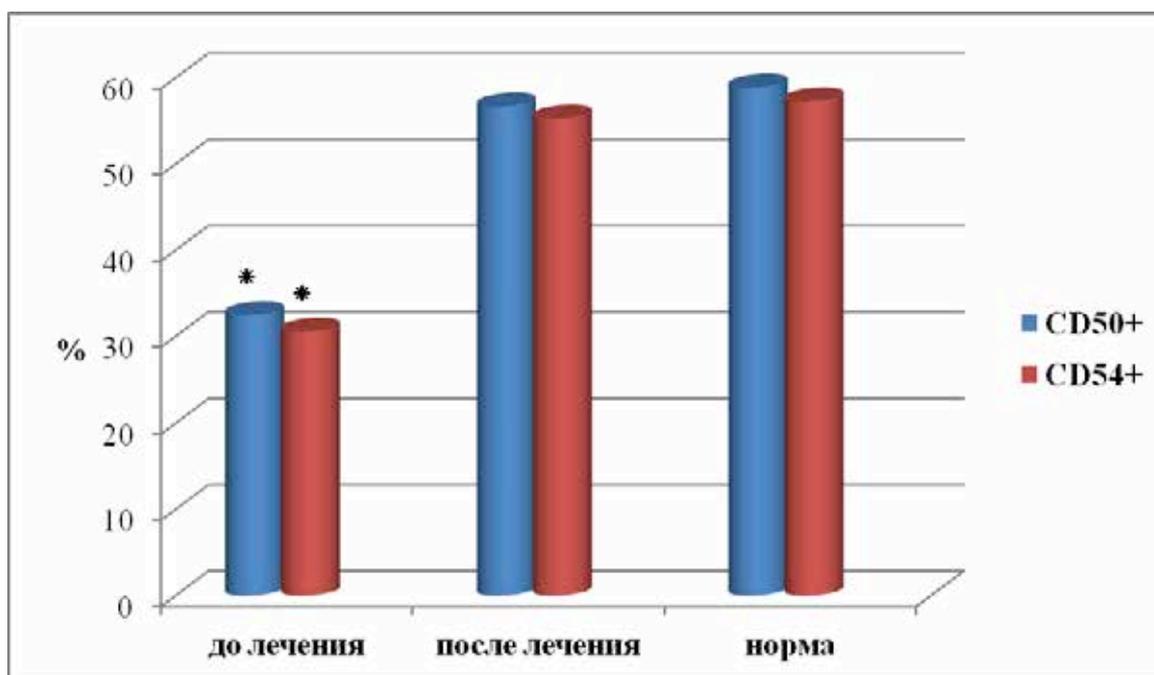
Me/мл при $38,2 \pm 3,1$ Me/мл – у здоровых доноров.



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 16. Динамика уровня сывороточных антигенов sCD50 и sCD54 у больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

На фоне снижения уровня растворимых антигенов адгезии отмечался значительный рост относительного содержания в крови больных нуммулярной экземой (Рисунок 17) мононуклеарных клеток $CD50^+$ и $CD54^+$.



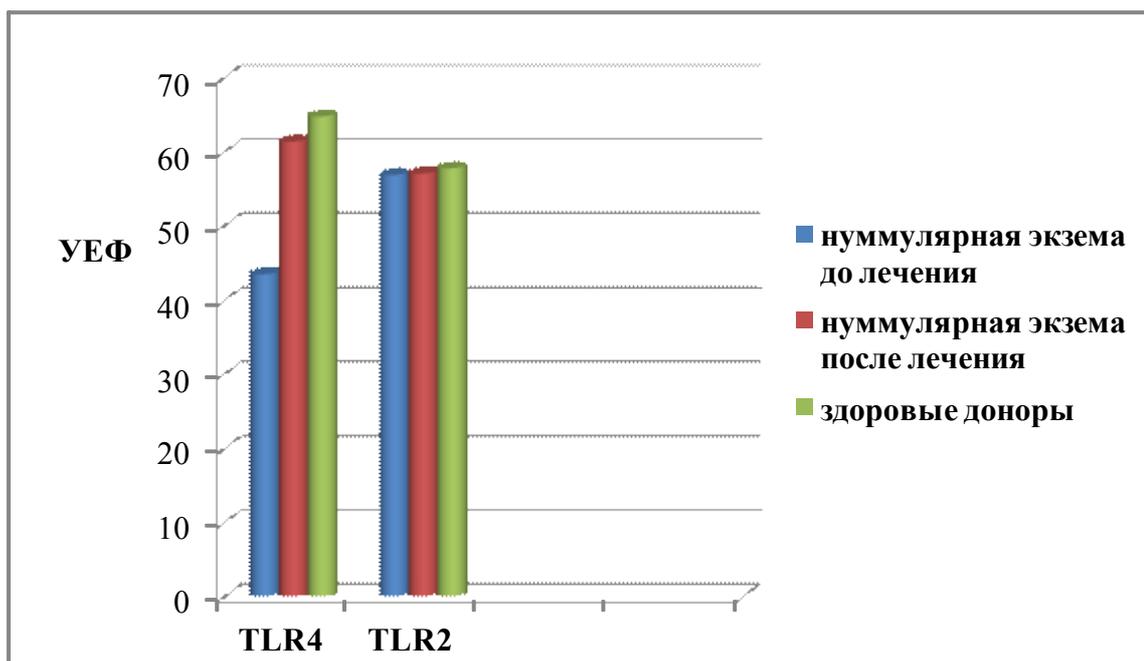
* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 17. Динамика уровня содержания CD50⁺ и CD54⁺ в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

Так, относительное количество CD50⁺ увеличилось с 32,5±3,3% до 56,7±4,5% при референсных значениях – 58,9±4,9% и CD54⁺ с 30,6±3,2% до 55,3±4,6% при референсных значениях – 57,3±4,8%.

Таким образом, изменения в системе молекул адгезии под воздействием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли, которые вызвали снижение стимулирующего действия растворимых антигенов CD50 и CD54 на клеточную миграцию привели в конечном итоге к снижению интенсивности воспалительной реакции у больных нуммулярной экземой.

Проведенные после окончания лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью у больных нуммулярной экземой иммунологические исследования позволили установить значительное повышение интенсивности флуоресценции нейтрофилов при регистрации TLR4 (Рисунок 18).



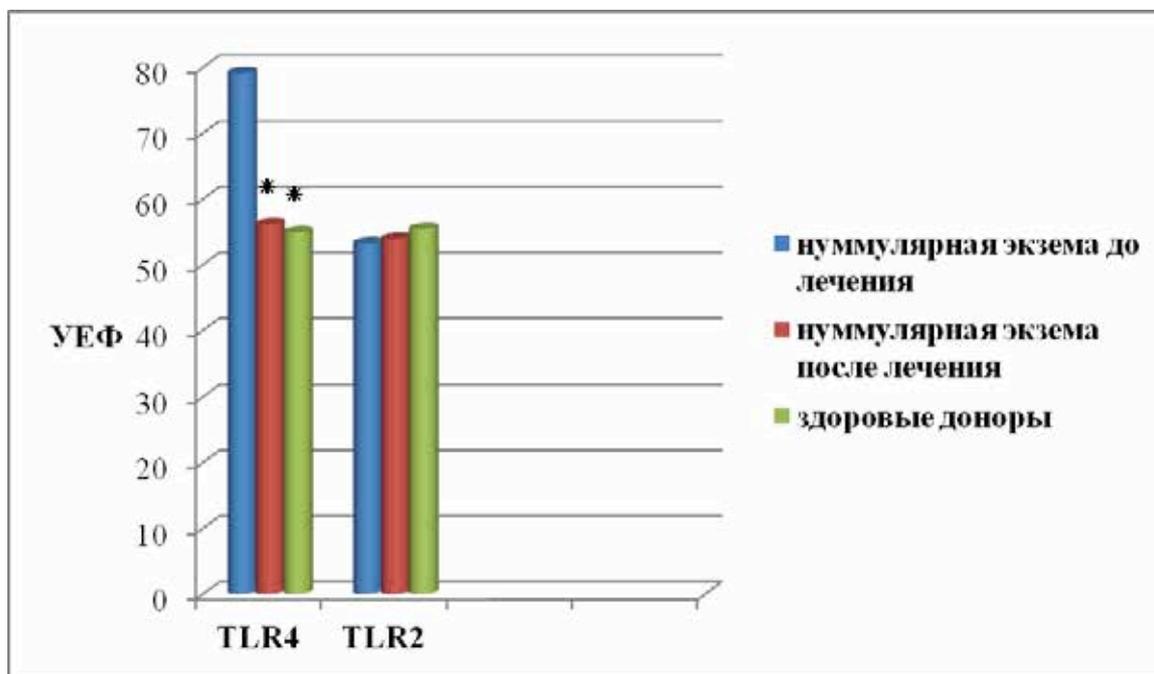
* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 18. Динамика уровня экспрессии нейтрофильными лейкоцитами TLR2 и TLR4 у больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

Так, экспрессии TLR4 на нейтрофильных лейкоцитах у обследованных больных выросла с $43,5 \pm 2,2$ УЕФ до $61,4 \pm 3,1$ УЕФ при референсных значениях равных $64,8 \pm 3,1$ УЕФ. Вместе с тем уровень экспрессии TLR2 на нейтрофильных лейкоцитах после окончания лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью существенно не изменился ($56,9 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой до лечения, $57,1 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой до лечения и $57,8 \pm 2,9$ УЕФ - у здоровых доноров).

Значительное влияние L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль оказала и на интенсивность экспрессии TLR4 на моноцитах периферической крови больных нуммулярной экземой (Рисунок 19). Так, под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли произошло статистически достоверное снижение интенсивности флюоресценции

моноцитов для рецепторов TLR4 с $79,1 \pm 3,9$ УЕФ – в исходном фоне до $56,1 \pm 2,9$ УЕФ – после лечения при референсных значениях - $54,9 \pm 2,8$ УЕФ. В то время как уровень экспрессия рецептора TLR2 после окончания лечения практически не изменился ($54,9 \pm 2,9$ УЕФ).

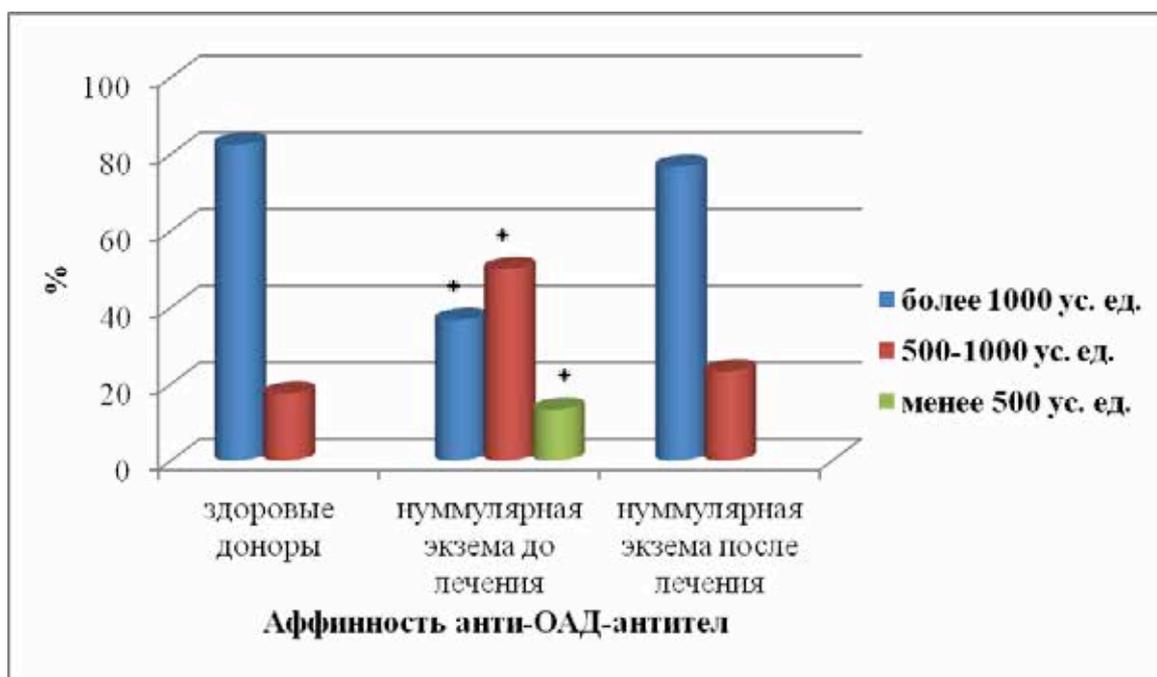


* - различия статистически достоверны относительно показателей больных до лечения ($p < 0,05$).

Рисунок 19. Динамика уровня экспрессии моноцитами TLR2 и TLR4 у больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

Таким образом, было установлено, что применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли оказывало нормализующее действие на систему Toll-подобных рецепторов.

После окончания курса терапии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью у больных нуммулярной экземой отмечалась выраженная тенденция к нормализации аффинности иммуноглобулинов.



* - различия статистически достоверны относительно показателей у здоровых доноров ($p < 0,05$).

Рисунок 20. Динамика значений аффинности анти-ОАД-антител в крови больных нуммулярной экземой под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли

Так, значительно выросло до 23 (76,7%) количество пациентов с нормальными значениями аффинности сывороточных анти-ОАД-антител (Рисунок 20), уменьшилось количество больных до 7 (23,3%) с аффинностью антител в пределах 500—1000 ус. ед. У больных нуммулярной экземой, получивших курс лечения не выявлялась аффинность сывороточных анти-ОАД-антител менее 500 ус. ед.

Таким образом, повышение аффинности сывороточных анти-ОАД-антител у больных нуммулярной экземой под влиянием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли привело к нормализации гуморального антибактериального иммунитета и снижению сенсibilизации.

ГЛАВА 5. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ L-ИЗОЛЕЙЦИЛ-L-ГЛУТАМИЛ-L-ТРИПТОФАН НАТРИЕВОЙ СОЛИ У БОЛЬНЫХ НУММУЛЯРНОЙ ЭКЗЕМОЙ

В настоящее время при лечении больных нуммулярной экземой согласно Московским стандартам оказания медицинской помощи используется широкий перечень медикаментозных средств (антигистаминные средства, препараты кальция, тиосульфат натрия, сернокислая магнезия, гемодез, реамбирин, антибиотики, метаболическая терапия, глюкокортикоиды) и различных физиотерапевтических методов, а также местная терапия. Учитывая недостаточную эффективность стандартных методов лечения, в последние десятилетия стали применяться различные иммуноактивные средства (тимические полипептиды, бактериальные липосахариды, тимодепрессин, аффинолейкин и др.).

Положительный опыт их применения, а также выявленные серьезные нарушения в состоянии иммунного гомеостаза у больных нуммулярной экземой, свидетельствовали о перспективности дальнейших исследований в этом направлении.

В связи с этим, при лечении больных нуммулярной экземой была использована L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль, обладающая иммуностимулирующим действием.

Всего под нашим наблюдением находилось 56 пациентов.

Критериями включения являлись:

1. Наличие выраженной клинической симптоматики нуммулярной экземы на момент первичного осмотра.
2. Возраст больных в диапазоне от 18 до 65 лет.
3. Отсутствие иммуносупрессивной терапии в течение последних шести месяцев.

Критериями исключения были:

1. Возраст больных менее 18 лет.
2. Беременные и кормящие женщины.

3. Больные с сахарным диабетом либо с нарушенной толерантностью к глюкозе.

4. Больные с тяжелыми соматическими заболеваниями, в том числе нарушениями функции печени (повышение уровня АлАТ и АсАТ более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы) и поражениями почек, сопровождающиеся повышением уровня креатинина более 1,5 мг/мл.

В зависимости от назначаемого лечения были сформированы 2 равнозначные по полу, возрасту и особенностям клинического течения заболевания группы больных (Таблица 14). Основную группу составили 36 больных, которым назначалась комплексная терапия, включавшая L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль. В группу сравнения вошли 20 пациентов, которым назначалось стандартное лечение.

Таблица 14

Распределение больных, получавших различные виды лечения

Группы больных	Метод лечения	Количество больных
Основная группа	Комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль	36 (64,3%)
Группа сравнения	Стандартная терапия	20 (35,7%)

Из представленных в таблице данных следует, что в основной группе и группе сравнения соотношение количества мужчин и женщин было сопоставимо, с небольшим преобладанием женщин среди больных, получавших комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль. Причем преобладали среди больных в обеих группах (Таблица 15) лица наиболее трудоспособного возраста (от 21 года до 30 лет). В то время как единичное количество больных составляли лица старших возрастных групп (свыше 50 лет). Длительность заболевания в исследуемых группах была примерно одинаковой и составляла у больных, получавших комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-

триптофан натриевую соль – $3,7 \pm 0,15$ лет и $3,3 \pm 0,12$ лет – у пациентов которым назначалась стандартная терапия.

Таблица 15

Распределение больных, получавших комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль и стандартную терапию по возрасту и полу

Возраст (лет)	Основная группа		Группа сравнения		Всего:	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
До 20	1(1,8%)	1(1,8%)	1(1,8%)	1(1,8%)	2 (3,6%)	2(3,6%)
21-25	4(7,1%)	5 (8,9%)	4(7,1%)	4 (7,1%)	8(14,3%)	9(16,1%)
26-30	5 (8,9%)	6 (10,7%)	2(3,6%)	2(3,6%)	7(12,5%)	8(14,3%)
31-35	2 (3,6%)	2(3,6%)	1(1,8%)	1 (1,8%)	3 (5,3%)	3 (5,3%)
36-40	2(3,6%)	2(3,6%)	1(1,8%)	1 (1,8%)	3 (5,3%)	3 (5,3%)
41-50	1(1,8%)	1(1,8%)	1(1,8%)	1(1,8%)	2(3,6%)	2(3,6%)
51-60	1(1,8%)	1(1,8%)	-	-	1(1,8%)	1(1,8%)
61 и старше	1(1,8%)	1(1,8%)	-	-	1(1,8%)	1(1,8%)
Итого:	17 (30,3%)	19 (33,9%)	10 (17,9%)	10 (17,9%)	27 (48,2%)	29 (51,8%)

Из данных, представленных в таблице 16, следовало, что в обеих исследуемых группах количество пациентов с распространенным патологическим процессом в 2 раза превышало число больных с локальными высыпаниями.

В основной группе пациенты получали L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль (10 ежедневных в/м инъекций) и антигистаминные препараты.

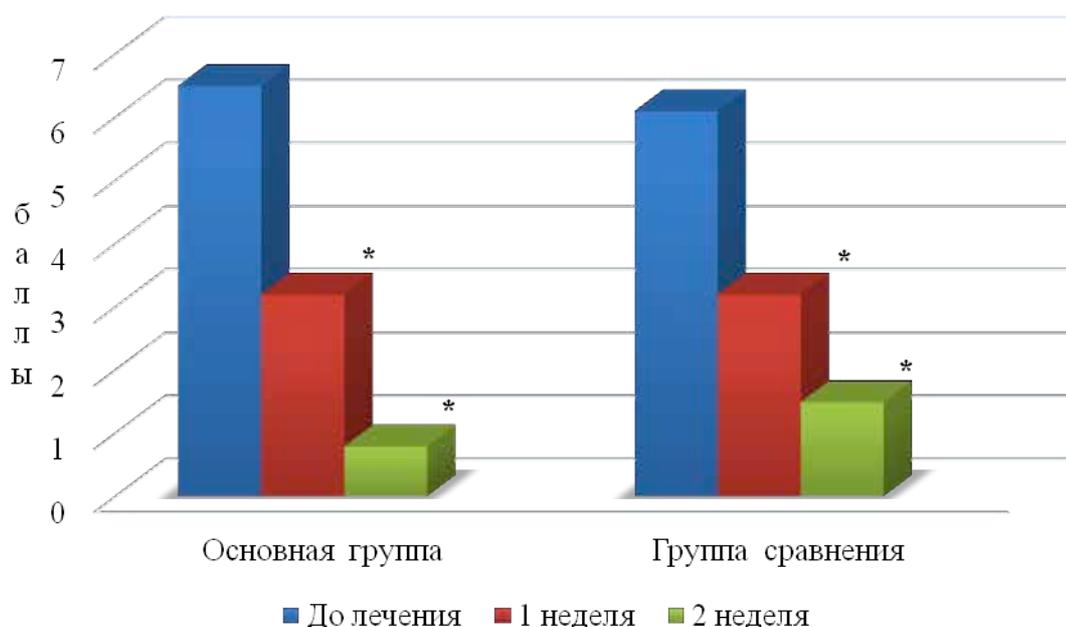
В группе сравнения больным назначались антигистаминные препараты (лоратадин, акривастин, цитеризин и др.), десенсибилизирующую терапию (глюконат кальция 10% в/в №10, тиосульфат натрия 30% по 10 мл в/в №10), препараты, улучшающие микроциркуляцию (0,9% гемодез, 1,5% реамберин) и различные средства наружной терапии.

Распределение пациентов с нуммулярной экземой, учитывающее распространенность процесса

Количество больных	Распространенность патологического процесса	
	Распространенный	локальный
Основная группа (36 больных)	24 (42,9%)	12 (21,4%)
Группа сравнения (20 больных)	13 (23,2%)	7 (12,5%)
всего	37 (66,1%)	19 (33,9%)

Проведенные исследования показали, что одним из ведущих симптомов в клинике нуммулярной экземы являлся зуд. Зуд различной интенсивности наблюдался у всех обследованных больных и возникал в любое время суток. Интенсивность зуда, исследованная до начала лечения с помощью международного индекса Behavioral rating scores (BRS), составила в среднем $6,5 \pm 0,5$ баллов у пациентов основной группы и $6,1 \pm 0,5$ баллов – по группе сравнения. Уже с первых дней лечения все больные отмечали в обеих группах снижение интенсивности зуда, которое в определенной степени коррелировало с объективной симптоматикой заболевания. У пациентов с нуммулярной экземой, вошедших в основную группу, спустя 2 недели после начала лечения индекс BRS равный в исходном фоне $6,5 \pm 0,5$ баллов снизился до $0,8 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,05$, сравнение с показателем до лечения), что составило 87,7%. (Рисунок 21). У больных нуммулярной экземой получавших стандартное лечение, снижение интенсивности зуда не носило столь выраженный характер. Так, спустя 2 недели после начала лечения индекс BRS снизился с $6,1 \pm 0,5$ баллов до $1,2 \pm 0,5$ баллов, ($p < 0,05$, сравнение с показателем до лечения), то есть на 80,3%.

Таким образом, противозудный эффект комплексной терапии, включавшей применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли был выше, чем у стандартных методов лечения нуммулярной экземы.



* - $p < 0,05$ - уровень достоверности различий до и после лечения.

Рисунок 21. Динамики индекса BRS (в баллах) у больных нуммулярной экземой получавших различные виды лечения

В процессе проводимой терапии больным нуммулярной экземой проводилась оценка качества жизни с использованием индексов ДИКЖ и САН, что являлось одним из критериев объективной оценки эффективности проводимой терапии.

Проведенное анкетирование показало, что у большинства пациентов, наблюдалось снижение трудоспособности, быстрая утомляемость, повышенная раздражительность и резкие колебания настроения на протяжении дня (Рисунок 22). К основным факторам, приводящим к существенному снижению качества жизни, относились выявленные у больных нарушения в коммуникативной сфере и в межличностных отношениях.

Комплексная терапия 36 больных нуммулярной экземой, включавшая L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль позволила повысить трудоспособность, в значительной степени купировать общую слабость, повышенную раздражительность, улучшить жизненный тонус (Рисунок 23).

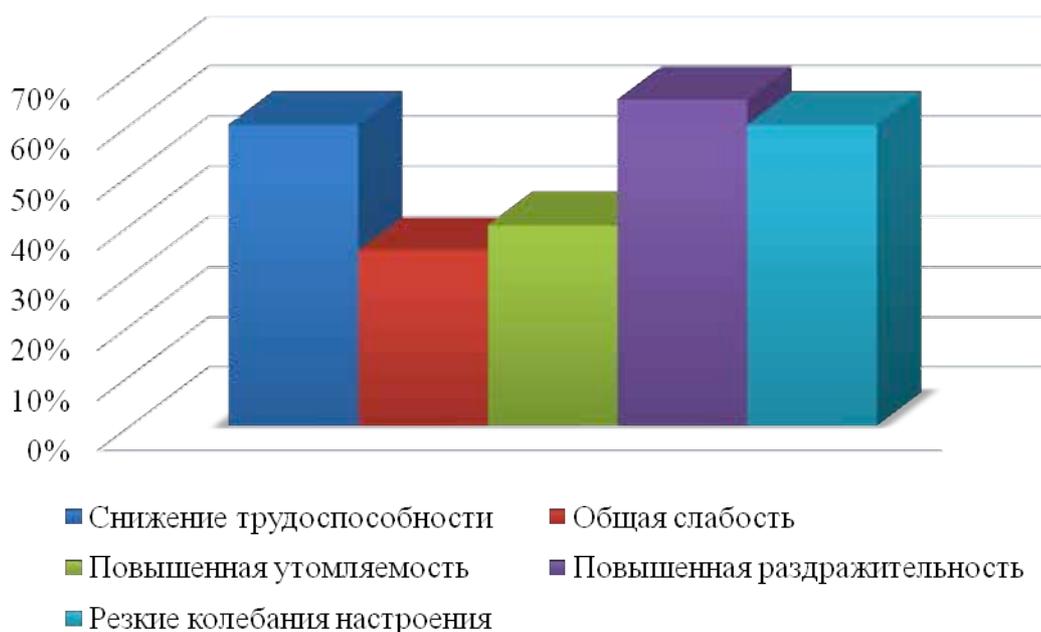
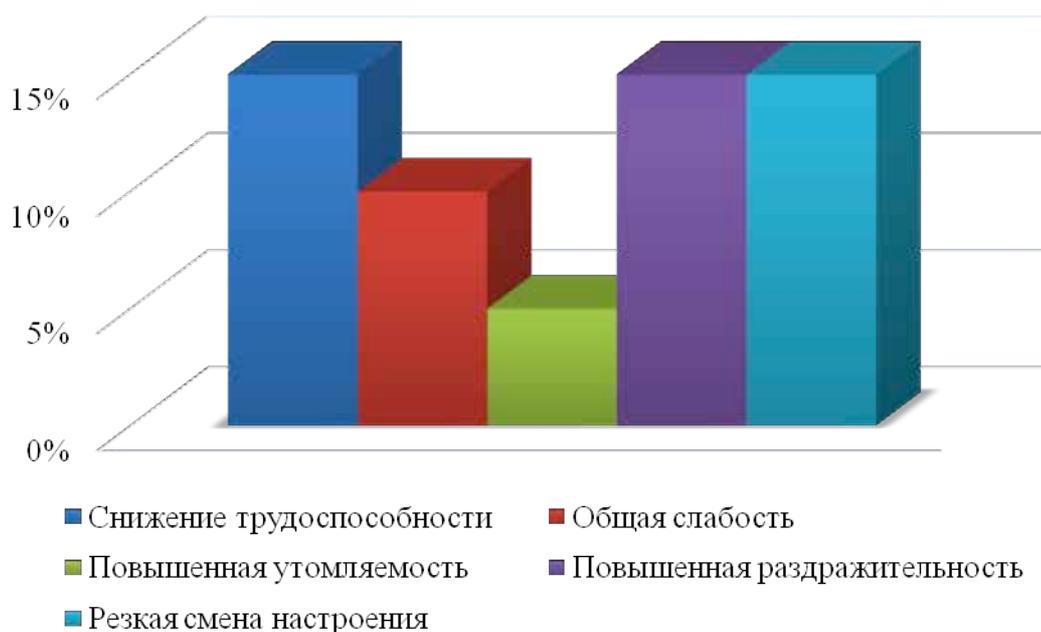


Рисунок 22. Субъективные симптомы нуммулярной экземы



По оси ординат - частота встречаемости симптомов, выраженная в процентах.

Рисунок 23. Влияние комплексного лечения на субъективные симптомы нуммулярной экземы

После проведения стандартной терапии у больных группы сравнения также отмечалось улучшения качества жизни, хотя и не такое значительное как у пациентов основной группы (Рисунок 24).

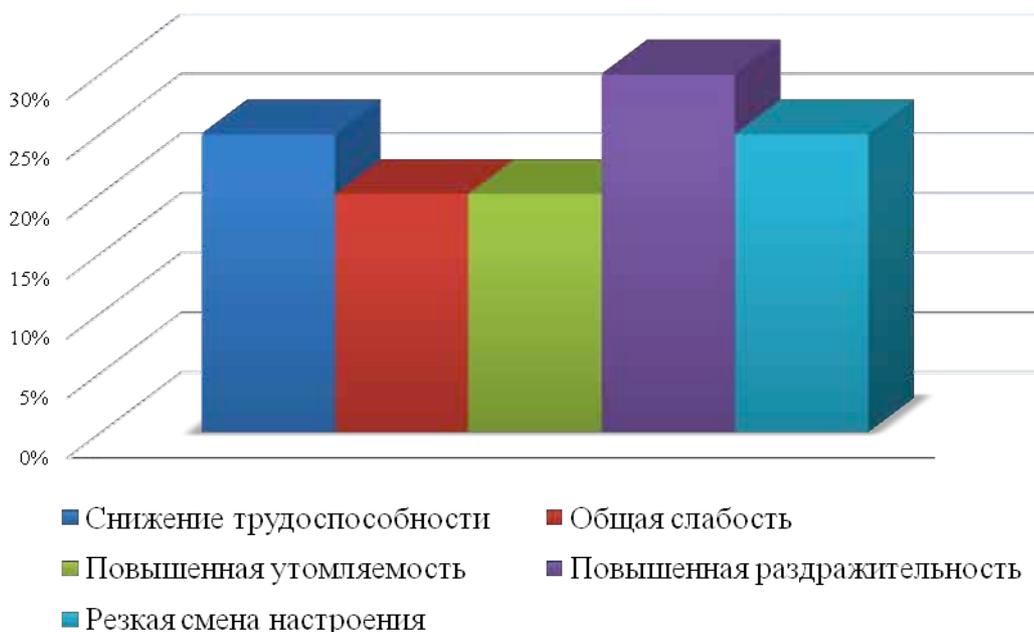
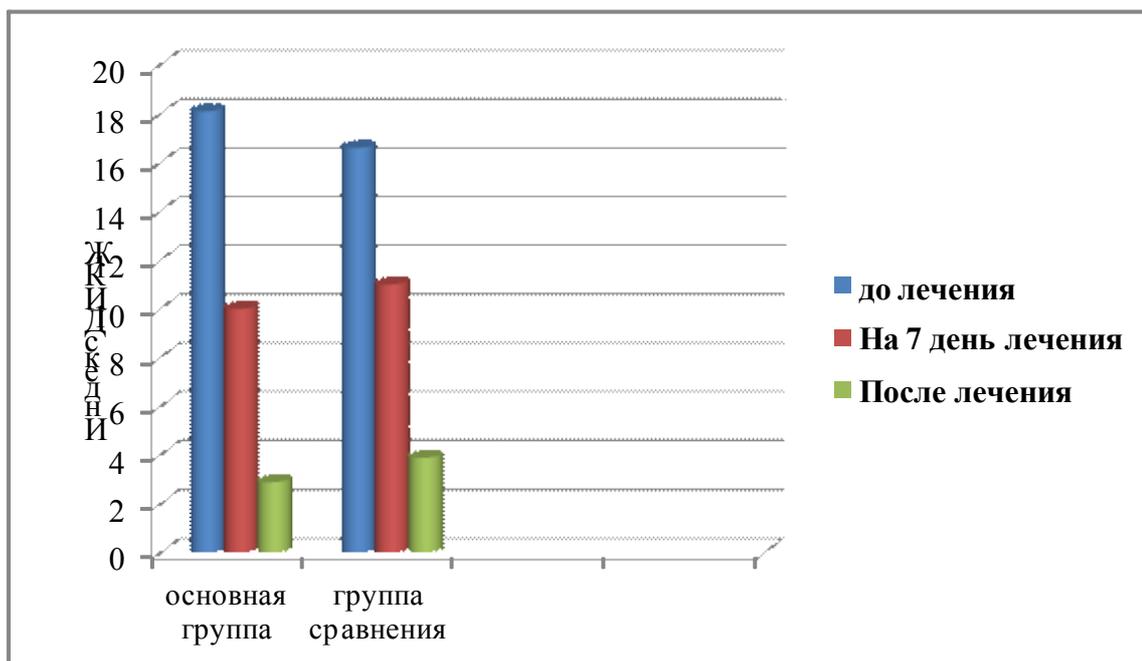


Рисунок 24. Влияние стандартной терапии на субъективные симптомы нуммулярной экземы

До начала лечения интегральный показатель ДИКЖ был высоким и свидетельствовал о значительном негативном воздействии нуммулярной экземы на повседневную жизнь больного. В основной группе (рисунок 25) индекс ДИКЖ составлял 18,1 (Q1=17,8; Q3=19,4) балла. Под влиянием комплексной терапии, включавшей применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли индекс ДИКЖ уменьшился на 84% и составил – 2,9 [Q1=2,6; Q3=3,2] балла ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном). В группе сравнения индекс ДИКЖ снизился с 16,6 [Q1=15,2; Q3=17,8] балла до 3,9 [Q1=2,8; Q3=4,6] балла ($p < 0,05$, сравнение с исходом) баллов, то есть на 76,5%.

Изучение качества жизни с помощью индекса САН в процессе лечения больных нуммулярной экземой также давала возможность для объективной оценки эффективности проводимых терапевтических мероприятий. Анализ полученных результатов показал, что применение комплексного лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, так и стандартной терапии оказали благоприятное воздействие, как на отдельные

параметры индекса САН, так и на среднее значение данного индекса (табл.17).



* - $p < 0,05$ - уровень достоверности различий до и после лечения.

Рисунок 25. Динамика индекса ДИКЖ в процессе проводимой терапии у больных основной группы и группы сравнения

Установлено, что после проведенного комплексного лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль (Таблица 17), значение «самочувствие» выросло на 17,5% ($p < 0,05$, сравнение с исходным показателем), «активность» - на 24,4% ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), «настроение» - на 20,5% ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), а усредненное значение индекса САН улучшилось на 22,3% ($p < 0,05$, сравнение с аналогичным показателем до начала лечения).

Худшие результаты получены у больных нуммулярной экземой в группе сравнения. После лечения параметр «самочувствие» повысился на 8,6% ($p < 0,05$, сравнение с исходным показателем), значение «активность» выросло на 11,8% ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), показатель «настроение» - на 14,7% ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), а усредненное значение

индекса САН улучшилось на 11,7% ($p < 0,05$, сравнение с аналогичным показателем до начала лечения).

Таблица 17

Динамика индекса САН у больных нуммулярной экземой в процессе применения различных терапевтических методик

Показатели	Основная группа (n=36)		Группа сравнения (n=20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Самочувствие	3,3±0,13	4,0±0,15*	3,2±0,1	3,5±0,14*
Активность	3,1±0,1	4,1±0,15*	3,0±0,1	3,4±0,14*
Настроение	3,1±0,1	3,9±0,14*	2,9±0,09	3,4±0,14*
Значение САН	9,4±0,3	12,1±0,4*	9,1±0,1	10,3±0,4*

Примечание: * - $p < 0,05$ - уровень достоверности различий до и после лечения.

Таким образом, сравнительный анализ динамики показателей индексов ДИКЖ и САН в процессе применения различных терапевтических методик свидетельствовал о более значительных возможностях комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, оказывать нормализующее воздействие на психоэмоциональный статус больных, их повседневную жизнедеятельность, коммуникативную сферу в сравнении со стандартными методами лечения.

Проведенные клинические исследования показали, что у большинства пациентов основной группы уже на начальных этапах комплексной терапии четко прослеживалась положительная динамика в течение данного дерматоза. Так, на протяжении первых 2-3 дней лечения на фоне значительного уменьшения интенсивности зуда прекращалось появление свежих участков эритемы, папулезных элементов, пустул и везикул, а также периферический рост воспалительного характера очагов поражения. На дальнейших этапах комплексной терапии (4-7 день) островоспалительные

явления в виде яркой эритемы были купированы, пустулы и везикулы вскрывались, прекращалось мокнутие, серозный и серозно-гнойный экссудат ссыхался, образуя сухие светло-желтые корочки; исчезал периферический воспалительный венчик, папулезные элементы уплощались (при пальпации выявлялся лишь легкий инфильтрат), приобретая синюшный оттенок. В эти же сроки происходила эпителизация микроэрозий и более обширных эрозивных дефектов. На 10-14 день лечения наблюдалось полное или значительное разрешение высыпаний с образованием в ряде случаев пигментированных пятен, которые вскоре бесследно исчезали.

Таким образом, у больных основной группы с нуммулярной экземой обратная эволюция патологического процесса занимала в среднем 12-15 дней.

Причем наиболее быстрая редукция эффоресценций наблюдалась при локализации их на коже головы, верхних конечностей, передней и боковой поверхности туловища, спины. Более медленный регресс высыпаний наблюдался при локализации их на коже нижних конечностей.

В процессе стандартной терапии у пациентов группы сравнения также отмечалась положительная динамика воспалительного процесса. На 2-3 день проведения терапевтических мероприятий у большей части больных в значительной степени был купирован зуд, не отмечалось появление новых патологических элементов. Однако регресс островоспалительных явлений (эритемы, пустул, везикул) происходил более медленно, чем у больных основной группы (на 2-4 дня). Таким образом, полностью или частично купировать клинические проявления нуммулярной экземы у больных группы удавалось 14-18 день лечения.

Результаты проведенной комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, показали, что клиническое выздоровление (Таблица 18), выражавшееся полным разрешением патологического процесса, снижением индексов BRS и ДИКЖ более 90% и улучшением индекса САН более 25%, достигнуто у 26 пациентов (72,2%).

Значительное улучшение, характеризовавшееся регрессом большей части высыпаний, снижением индексов BRS и ДИКЖ от 90% до 60% и улучшением индекса САН не менее 15% констатировано у 6 больных (16,7%). Улучшение, при котором наблюдался частичный регресс высыпаний и редукцией индексов BRS и ДИКЖ в интервале от 40 до 60% выявлено у 4 пациентов (11,1%). Отсутствие эффекта от проведенного лечения не наблюдалось.

Таблица 18

Результаты комплексного лечения больных основной группы

Эффективность проведенного лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью	Количество пациентов	
	Абс.	%
Клиническое выздоровление	26	72,2
Значительное улучшение	6	16,7
Улучшение	4	11,1
Без эффекта	-	-
Всего	36	100

Каких-либо нежелательных эффектов и осложнений в процессе комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, у больных нуммулярной экземой не выявлено.

Сравнительное изучение эффективности примененных у больных нуммулярной экземой терапевтических методик, показало, что в группе сравнения клиническое выздоровление (Таблица 19) с разрешением воспалительного процесса, снижением индексов BRS и ДИКЖ более 90% и улучшением индекса САН более 25%, достигнуто у 11 пациентов (55%). Значительное улучшение с регрессом большей части высыпаний, снижением индексов BRS и ДИКЖ от 90% до 60% и улучшением индекса САН не менее 15% констатировано у 3-х больных (15%). Улучшение, при котором наблюдался частичный регресс высыпаний и редукцией индексов BRS и ДИКЖ в интервале от 40 до 60% выявлено у 4-х пациентов (20%). В 2-х случаях (10%) рутинная терапия не оказала положительного эффекта на течение нуммулярной экземы. Каких либо осложнений в процессе

проведения стандартной терапии у больных нуммулярной экземой не выявлено.

Таблица 19

Результаты стандартного лечения больных нуммулярной экземой

Клиническая эффективность стандартной терапии	Количество пациентов	
	абс.	%
Клиническое выздоровление	11	55
Значительное улучшение	3	15
Улучшение	4	20
Без эффекта	2	10
Всего	20	100

Результаты ближайших и отдаленных сроков наблюдения показали (Таблица 20), что у 30 из 36 больных (83,3%) получивших комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, состояние клинической ремиссии сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (более 1 года). У 3-х больных (8,3%) нуммулярная экзема рецидивировала спустя 3 месяца и у 3-х (8,3%) пациентов - спустя 6 месяцев после окончания лечения. Рецидивы протекали с возникновением единичных небольших по площади очагов поражения и быстро были купированы в процессе применения топических стероидов.

В процессе динамического наблюдения за пациентами группы сравнения, установлено, что состояние стойкого клинического излечения сохранялось у 8 пациентов (57,1%) на протяжении года. У 1 больного (7,2%) патологический процесс повторно возник через 2 месяца после окончания лечения, у 5 больных (35,7%) – спустя 5 месяцев после проведенной стандартной терапии.

Таким образом, сравнительный анализ результатов проведенного исследования показал более высокую терапевтическую активность комплексного метода лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль по сравнению со стандартными методами

терапии, что является основанием для включения данной методики в стандарт терапевтических мероприятий у больных нуммулярной экземой.

Таблица 20

Ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов основной группы и группы сравнения

Группы	Длительность ремиссии у пациентов нуммулярной экземой						Кол-во пациентов	
	До 3 –х месяцев		4-6 мес.		> 1 года		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Основная группа	3	8,3	3	8,3	30	83,3	36	100
Группа сравнения	1	7,2	5	35,7	8	57,1	14	100

Для иллюстрации приводим клинические наблюдения.

Больной А., 46 лет обратился на кафедру дерматовенерологии педиатрического факультета с жалобами на появление высыпаний на коже сопровождавшихся сильным зудом. Болен в течение 2-х лет, когда впервые возникли на коже предплечий зудящие высыпания. Обратился к дерматологу в филиал «Черемушкинский» московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, где на протяжении 12 месяцев с диагнозом микробная экзема получал разнообразное лечение, включавшее антигистаминные препараты, внутривенные инъекции 10% глюконата кальция, антибиотики широкого профиля, различные наружные средства. Однако, ремиссии заболевания носили кратковременный характер, сменяясь длительно протекающими рецидивами с поражением более обширных участков кожного покрова. При осмотре: кожный процесс носил симметричный островоспалительный характер, располагаясь в основном на коже сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей, боковых поверхностей туловища, спины. Патологический процесс характеризовался зудящей полиморфной сыпью, состоящей из эритематозных резко

очерченных очагов поражения на фоне которых выявлялись мелкопапулезные, пустулезные элементы и корко-чешуйки(Рисунки 26, 27).

Поставлен диагноз: нуммулярная экзема.



Рисунок 26. Больной А. До лечения

При лабораторном обследовании: гемоглобин - 119 г/л, эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $9,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные- 7%, сегментоядерные- 72%, лимфоциты- 17%, моноциты-8%, СОЭ- 11 мм/ч. Общий билирубин- 5,6 мкмоль/л, холестерин- 3,4 ммоль/л, глюкоза- 5,1 ммоль/л, АЛТ- 24,5 ЕД/л, АСТ- 25,8 ЕД/л, общий белок- 63,8 г/л.

Иммунологическое обследование крови: ИЛ-17- 5,3 пг/мл, ИЛ-12 - 27,4 пг/мл, ИЛ-10 - 4,8 пг/мл, sCD50 - 320 Ме/мл, sCD54 - 240,0 Ме/мл, CD50+ - 34%, CD54+ - 31,8%, МИФ -39,3 нг/мл, TLR4 на нейтрофильных лейкоцитов - $61,4 \pm 3,1$ УЕФ. TLR4 на нейтрофильных лейкоцитов - 42 УЕФ.



Рисунок 27. Больной А. До лечения

В стационаре получал: комплексную терапию, включавшую мононатриевую соль изолейцил-глутамил-триптофана по 2,0 внутримышечно ежедневно (на курс – 10 инъекций) и лоратадин по 10 мг один раз в день -14 дней. В результате проведенной терапии: клинические проявления нуммулярной экземы разрешились (Рис. 31, 32).



Рисунок 28. Больной А. На 5 день лечения



Рисунок 29. Больной А. На 10 день лечения

После лечения - ИЛ-17- 0,32 пг/мл, ИЛ-12 - 40,9 пг/мл, ИЛ-10 - 18,0 пг/мл, sCD50 – 55,2 Ме/мл, sCD54 - 40,2 Ме/мл, CD50+ - 57%, CD54+ - 55,5%, МИФ -6,8 нг/мл, TLR4 на нейтрофильных лейкоцитов - 63 УЕФ.

В течение года рецидивов заболевания не отмечено.

Больная У., 39 лет поступила в дневной стационар филиала «Черемушкинский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с диагнозом: нуммулярная экзема.

При поступлении: жалобы на зуд и жжение в области пораженной кожи. Болеет в течение 4 лет. Заболевание носит хронический, перманентный характер; несмотря на проводимую терапию (антигистаминные средства, препараты кальция, наружное лечение) не удавалось полностью купировать патологический процесс. В связи с очередным обострением (усиление зуда, появление свежих высыпаний) была госпитализирована.

При поступлении *status localis*: кожный процесс носил подостровоспалительный характер, локализовался на верхних и нижних конечностях. Был представлен многочисленными эритематозными очагами поражения диаметром до 5 мм, папулезными элементами, корко-чешуйками (Рисунок 30). Прослеживалась тенденция к появлению свежих элементов.

Диагноз: нуммулярная экзема.



Рисунок 30. Больная У. До лечения

При лабораторном обследовании: гемоглобин - 121 г/л, эритроциты - $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты - $9,1 \times 10^9$ /л, палочкоядерные - 7%, сегментоядерные - 77%, лимфоциты - 15%, моноциты - 6%, СОЭ - 17 мм/ч. Общий билирубин - 5,3 мкмоль/л, холестерин - 3,9 ммоль/л, глюкоза - 5,1 ммоль/л, АЛТ - 26,1 ЕД/л, АСТ - 25,4 ЕД/л, общий белок - 62,4 г/л.

Иммунологическое обследование крови: ИЛ-17 - 6,2 пг/мл, ИЛ-12 - 20,5 пг/мл, ИЛ-10 - 4,3 пг/мл, sCD50 - 322 Ме/мл, sCD54 - 249,0 Ме/мл, CD50+ - 33%, CD54+ - 31,0%, МИФ - 39,1 нг/мл, TLR4 на нейтрофильных лейкоцитов - 4,4 УЕФ.

В стационаре получала: комплексную терапию, включавшую мононатриевую соль изолейцил-глутамил-триптофана по 2,0 внутримышечно ежедневно (на курс – 10 инъекций). В результате проведенной терапии: клинические проявления нуммулярной экземы разрешились (Рисунок 31).

После лечения - ИЛ-17- 0,35 пг/мл, ИЛ-12 - 41,1 пг/мл, ИЛ-10 - 17,9 пг/мл, sCD50 - 56 Ме/мл, sCD54 - 40,0 Ме/мл, CD50+ - 57%, CD54+ - 55,5%, МИФ - 6,8 пг/мл, TLR4 на нейтрофильных лейкоцитах - 61,4± 3,1 УЕФ.



Рисунок 31. Больная У. После лечения

В течение года рецидивов заболевания не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нуммулярная экзема является одним из наиболее распространенных аллергодерматозов, отличающихся широкой вариабельность клинической симптоматики, длительным хроническим течением нередко торпидным к стандартным методам терапии. Между тем, выявленные у больных нуммулярной экземой нарушения в системах врожденного и адаптивного иммунитета, положительное влияние на течение экзематозного процесса различных иммуноактивных средств подчеркивают актуальность разработки и применения у больных нуммулярной экземой новых иммуотропных медикаментозных средств.

Все вышеизложенное, включая анализ отечественной и зарубежной литературы, собственный клинический опыт, определило цель и задачи нашего исследования.

В исследовании участвовало 56 больных нуммулярной экземой (27 мужчины и 29 женщин) в возрасте от 19 до 65 лет. Больные наблюдались и получали лечение на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в дневном стационаре филиала «Черемушкинский» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии. Данное исследование было одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова (протокол № 164 от 17.04.2017). От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от назначаемого лечения были сформированы 2 равнозначные по полу, возрасту и особенностям клинического течения заболевания группы больных. Основную группу составили 36 больных, которым назначалась комплексная терапия, включавшая L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль (10 ежедневных в/м инъекций) и антигистаминные препараты. В группу сравнения вошли 20 пациентов, которым назначалось стандартное лечение, включавшее антигистаминные препараты (лоратадин, акривастин, цитеризин и др.), десенсибилизирующую

терапию (глюконат кальция 10% в/в №10, тиосульфат натрия 30% по 10 мл в/в №10), препараты, улучшающие микроциркуляцию (0,9% гемодез, 1,5% реамберин) и различные средства наружной терапии. В основной группе и группе сравнения соотношении количество мужчин и женщин было сопоставимо. Длительность заболевания в исследуемых группах была примерно одинаковой и составляла у больных основной группы– $3,7 \pm 0,15$ лет и $3,3 \pm 0,12$ лет – у пациентов, которым назначалась стандартная терапия.

Критериями включения больных в исследование по изучению эффективности и безопасности применения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли являлись:

1. Наличие выраженной клинической симптоматики нуммулярной экземы на момент первичного осмотра.
2. Возраст больных в диапазоне от 18 до 65 лет.
3. Отсутствие иммуносупрессивной терапии в течение последних шести месяцев.

Критериями исключения были:

1. Возраст больных менее 18 лет.
2. Беременные и кормящие женщины.
3. Больные с сахарным диабетом либо с нарушенной толерантностью к глюкозе.
4. Больные с тяжелыми соматическими заболеваниями, в том числе нарушениями функции печени и поражениями почек.

Среди наблюдавшихся пациентов преобладали женщины - 29 человек (51,8%), количество мужчины – составляло 27 человек (48,2%). Возраст больных колебался от 18 до 65 лет. Первая манифестация нуммулярной экземы наиболее часто отмечалась в возрасте от 20 до 29 лет – 33 пациентов (62,6%). Наиболее многочисленную группу составили 27 (48,1%) пациентов с давностью заболевания нуммулярной экземой свыше 2-х лет. Лишь у 4 пациентов (7,2%) длительность заболевания не превышала 6 месяцев. В большинстве случаев течение экземы носило хронический характер,

сопровождаясь частыми рецидивами и довольно короткими по времени ремиссиями. Наиболее часто (57,1% случаев) рецидивы экземы отмечались 2-3 раза в год.

Наиболее частым триггером, провоцировавшим возникновение нуммулярной экземы, являлся психо-эмоциональный стресс который отмечали 7 (12,5%) пациентов. Нередко появлению нуммулярной экземы и ее рецидивов способствовали нарушения диеты - в 6 (10,7%) случаях и частое воздействие на кожу синтетических моющих средств - в 6 (10,7%) случаях. Таким образом, в 66,1% случаев у больных определялись факторы провоцировавшие развитие нуммулярной экземы. У 19 (33,9%) больных экзогенных и эндогенных воздействий способствующих возникновению нуммулярной экземы не выявлено.

Клиническая картина нуммулярной экземы у наблюдавшихся нами больных носила яркий манифестный характер. При первой манифестации заболевания высыпания в основном появлялись на дистальных отделах конечностей: на тыльной стороне кистей, стоп, предплечий и голеней. В дальнейшем эффоресценции возникали и на других участках кожного покрова. При тяжелом течении нуммулярной экземы патологический процесс носил более обширный характер, захватывая кожу плеч и верхней части спины. Кожно-воспалительный процесс характеризовался многочисленными высыпаниями с поражением значительных зон кожного покрова у 37 (66,1%) больных, локальные высыпания с вовлечением небольших по площади участков кожи туловища, верхних и нижних конечностей наблюдались у 19 пациентов (34%). Заболевание, как правило, начиналось с небольших монетовидных четко ограниченных эритематозных очагов поражения, слегка приподнятых над поверхностью кожи, на фоне которых возникали миллиарные папулы и довольно редко - микровезикулы. При острой экссудативной фазе везикулы вскрываясь, образовывали эрозии, наблюдалось мокнутие, образование корок и шелушение. В ряде случаев

экзематозные очаги достигали 1-5 см в диаметре, и нередко сливались в более обширные высыпания.

У обследованных больных нуммулярной экземой среднее значение индекса BRS равнялось $6,3 \pm 0,5$ баллов. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) составил $17,4 \pm 1,1$ баллов, а индекс «САН» - $3,2 \pm 0,12$ баллов. Таким образом, у наблюдавшихся нами больных нуммулярной экземой отмечалась значительное снижение качества жизни, обусловленное негативным влиянием заболевания.

Проведенные исследования показали, что наибольший удельный вес в структуре сопутствующих заболеваний приходился на болезни органов пищеварения – 7 (12,5%) больных и болезни органов дыхания - 7 (12,5%) больных. Вместе с тем следует отметить, что 22 (39,3%) больных нуммулярной экземой не имели соматической патологии.

Данные анамнеза свидетельствовали о том, большинство больных ранее с временным эффектом неоднократно получали терапию, включавшую антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства (глюконат кальция, тиосульфат натрия), дезинтоксикационные мероприятия (в/в введение реамбирина, гемодеза), физиотерапевтические процедуры и наружное лечение.

Обсуждение полученных данных дало основания полагать, что к особенностям клинической симптоматики нуммулярной экземы на современном этапе можно отнести длительное хроническое течение, сопровождающееся интенсивным зудом, значительным повышением ДИКЖ, на фоне сниженного усредненного значения индекса САН. Патологический процесс у больных нуммулярной экземой часто был резистентен к стандартным методам терапии; отсутствовала излюбленная локализации высыпаний и часто наблюдался выраженный полиморфизм сыпи. Патологический процесс в основном носил инфильтративный характер. В отличие от истинной экземы при данной разновидности экземы довольно

редко выявлялись везикуло-пустулезные элементы, микроэрозии, везикуляция и мокнутие.

Течение нуммулярной экземы не сопровождалось серьезными патологическими сдвигами со стороны общелабораторных анализов. В ряде случаев выявлялись анемия, лейкоцитоз, повышение уровня холестерина, ускоренное СОЭ. Однако, взаимосвязь между нарушением лабораторных показателей, распространенностью и остротой течения патологического процесса не определялась.

При лабораторном обследовании больных нуммулярной экземой большое внимание было уделено исследованию системы цитокинов, ответственной за гуморальную регуляцию иммунного ответа и состояние клеточно-опосредованных реакций. Исследование содержания различных интерлейкинов проведено в сыворотке крови 30 больных нуммулярной экземой и 40 здоровых доноров. Проведенные исследования показали, что у больных нуммулярной экземой в периферической крови достоверно снижена ($p < 0,05$) концентрация IL-12 (до $22,4 \pm 2,6$ пг/мл) по сравнению с референсными значениями ($39,8 \pm 3,1$ пг/мл).

У обследованных больных определялось значительное повышение количественного содержания в периферической крови IL-17 ($p < 0,05$, сравнение с референсными значениями). Так, концентрация IL-17 в сыворотке крови у пациентов с нуммулярной экземой равнялась $6,1 \pm 1,0$ пг/мл, а у здоровых доноров - $0,22 \pm 0,1$ пг/мл. Проведенные исследования позволили выявить у больных нуммулярной экземой выраженное снижение ($p < 0,05$) уровня IL-10 в периферической крови (до $4,1 \pm 0,2$ пг/мл при референсных значениях $18,8 \pm 0,5$ пг/мл). Снижение уровня IL-10 в периферической крови способствовало активации Th1-клеток, выработки провоспалительных цитокинов и возникновению патоморфологических изменений в дермально – эпидермальном пространстве определяющих характерную клиническую картину нуммулярной экземы.

Одним из наиболее значимых интерлейкинов, выполняющих помимо

провоспалительных и другие не менее важные функции, является фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF). Результаты проведенных лабораторных исследований показали, что количественное содержание MIF значительно превышало ($p < 0,05$) референсные значения ($39,9 \pm 3,3$ нг/мл – у больных нуммулярной экземой и $5,4 \pm 0,8$ нг/мл – у здоровых доноров). Наиболее высокий уровень MIF в сыворотке крови определялся у больных с распространенным длительно протекавшим патологическим процессом.

В результате проведенных исследований было установлено, что относительное содержание мононуклеарных клеток $CD50^+$ ($32,5 \pm 3,3\%$) и $CD54^+$ ($30,6 \pm 3,2\%$) в периферической крови больных нуммулярной экземой значительно снижено ($p < 0,05$) по сравнению с референсными значениями (соответственно $58,9 \pm 4,9\%$ и $57,3 \pm 4,8\%$). Вместе с тем отмечен резкий рост уровня в сыворотке крови растворимых антигенов sCD50 и sCD54 до $310,1 \pm 20,2$ Ме/мл и $249,3 \pm 20,0$ Ме/мл соответственно при $52,9 \pm 4,1$ Ме/мл и $38,2 \pm 3,2$ Ме/мл – у здоровых доноров. Рассматривая причины, приведшие к повышению уровня в сыворотке крови sCD50 и sCD54, можно предположить, что одной из них являлся процесс частичной потери антигенов клеточными оболочками $CD50^+$ и $CD54^+$.

В настоящее время известно, что Толл-подобные рецепторы (TLR) и NOD-рецепторы осуществляют защитные функции от бактериальных, микотических и вирусных инфекциях. При регистрации TLR2 у больных нуммулярной экземой не выявлено значительных изменений интенсивности флюоресценции нейтрофилов по сравнению с референсными значениями ($56,9 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой и $57,8 \pm 2,9$ УЕФ - у здоровых доноров). Однако, различия в уровне экспрессии TLR4 нейтрофильных лейкоцитов у больных нуммулярной экземой по сравнению с референсными значениями были значительными. Так, снижение интенсивности флюоресценции нейтрофилов при регистрации TLR4 у больных нуммулярной экземой носило статистически значимый характер ($43,5 \pm 2,2$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой и $64,8 \pm 3,1$ УЕФ - у здоровых

доноров, [$P < 0,05$]). Результаты проведенных исследований позволили выявить значительное повышение интенсивности флюоресценции моноцитов у больных нуммулярной экземой для рецепторов TLR4 по сравнению с референсными значениями ($79,1 \pm 3,9$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой и $54,9 \pm 2,8$ УЕФ - у здоровых доноров [$P < 0,05$]). В то время как уровень экспрессия рецептора TLR2 практически не отличался от аналогичного у здоровых доноров ($53,2 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой при референсных значениях равных $55,4 \pm 2,9$ УЕФ).

Таким образом, установлено, что функциональная недостаточность нейтрофильных лейкоцитов в определенной степени компенсировалась повышением фагоцитирующих свойств моноцитов.

Анализ показателей аффинности сывороточных анти-ОАД-антител, проведенный у 30 больных нуммулярной экземой и 40 здоровых доноров позволил выявить нормальные их значения у 11 (36,7%) пациентов, снижение в пределах 500—1000 ус. ед. - у 15 (50%), менее 500 ус. ед. - у 4 (13,3%) больных. В то время как у здоровых доноров нормальные значения аффинности сывороточных анти-ОАД-антител прослеживались у 33 (82,5%) человек, снижение в пределах 500—1000 ус. ед. - у 7 (17,5%). У всех пациентов до лечения определялся нормальный уровень сывороточных иммуноглобулинов.

Обсуждение проведенных иммунологических исследований дало основание рассматривать выявленные нарушения врожденного и адаптивного иммунитета как патогенетически значимыми явлениями в развитии нуммулярной экземы. В работе показано, что течение патологического процесса при нуммулярной экземе сопровождалось характерными для островоспалительных реакций иммунологическими нарушениями. Однако, в отличие от данных литературы, касающихся нарушений продукции только ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6, проведенные нами комплексные исследования позволили создать более объективное представление о характере и направленности изменений в цитокиновой

системе больных нуммулярной экземой. В частности, нами впервые установлено значительное повышение содержания IL-17, приводящее к усилению индукцию и экспрессии воспалительных медиаторов, смещению дифференцировки лимфоцитов Th0 в сторону Th1, что, привело к усиленной продукции других провоспалительных интерлейкинов и развитию интенсивной воспалительной реакции в дермо-эпидермальном пространстве. Излишняя продукция MIF также приводила к усилению явлений воспаления в зоне очагов поражения и затяжному течению патологического процесса у больных нуммулярной экземой. Выявленные нарушения в системе антигенов адгезии, характеризовавшийся падением в сосудистом русле растворимых молекул адгезии при одновременном значительном увеличении содержания мембранных форм данных антигенов, способствовали повышенной миграции клеток в очаг воспаления и хронизации воспалительного процесса. В свою очередь, недостаток выработки IL-10 привел к функциональному нарушению регуляторного звена иммунной системы и развитию патоморфологических изменений, в определенной степени определяющих клиническую симптоматику данного заболевания. В ходе проведенных комплексных исследований выявлены также нарушения в системе врожденного иммунитета. Так, выявленное уменьшение продукции IL-12 несмотря усиленную продукцию других интерлейкинов с провоспалительным действием привело к снижению эффективности неспецифической защитной реакции у больных нуммулярной экземой и давало возможность бактериям и вирусам длительно персистировать в макроорганизме. О снижении явлений неспецифической толерантности и защитных функций кожи к бактериальным инфекциям свидетельствовало выявленное нами дисфункциональное состояние системы Толл-подобных рецепторов (TLR), характеризовавшееся снижением интенсивности флюоресценции нейтрофилов и компенсаторным повышением интенсивности флюоресценции моноцитов у больных нуммулярной экземой для рецепторов TLR4. В тоже время, выявленные низкие значения аффинности

сывороточных анти-ОАД-антител определяли недостаточную способность антител оказывать адекватное бактерицидное действие. Вместе с тем, полученные данные давали серьезные основания считать, что антитела с низкой аффинностью, связываясь с соответствующими рецепторами на мембранах клеток, вызывали сенсibilизацию к микробным антигенам.

Результаты проведенных исследований показали, что L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль оказывала положительное влияние на состояние цитокиновой системы у больных нуммулярной экземой. Так, сниженная в исходном фоне концентрация ИЛ-12 резко повышалась до $41,1 \pm 3,2$ пг/мл, практически достигая референсных значений ($39,8 \pm 3,1$ пг/мл). Повышение концентрации в крови ИЛ-12 оказывало нормализующее влияние на состояние врожденного и клеточно-опосредованного иммунитета, усиливая противовирусную и противомикробную защиту. В процессе комплексного лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль у больных нуммулярной экземой на фоне повышения концентрации в крови ИЛ-12 определялось значительное снижение количественного содержания ИЛ-17 в сосудистом русле с $6,1 \pm 1,0$ пг/мл до $0,35 \pm 0,1$ пг/мл при референсных значениях равных $0,22 \pm 0,1$ пг/мл. Учитывая тот фактор, что ИЛ-17 является одним из основных провоспалительных интерлейкинов, снижение его выработки способствовало значительному уменьшению интенсивности воспалительной реакции в зоне очагов поражения. После проведенного лечения количественное содержание ИЛ-10 в сосудистом русле значительно увеличилось с $4,1 \pm 0,2$ пг/мл до $17,9 \pm 0,5$ пг/мл, достигнув референсных значений равных $18,8 \pm 0,5$ пг/мл. Такая динамика альтерации ИЛ-10 способствовала снижению выработки других провоспалительных интерлейкинов. В частности, у больных нуммулярной экземой наблюдалось статистически достоверное падение концентрации в периферической крови FNO- α с $83,8 \pm 2,7$ пг/мл до $23,8 \pm 0,7$ пг/мл при $21,1 \pm 0,6$ пг/мл – у здоровых доноров. Уменьшалась также концентрация ИЛ-4 - с $71,2 \pm 2,4$ пг/мл до $14,5 \pm 0,5$ пг/мл при референсных значениях равных $10,3 \pm 0,4$

пг/мл. Нормализация количественного содержания FNO- α и IL-4 значительно уменьшала воспалительный потенциал у больных нуммулярной экземой, вследствие снижения активации макрофагов и адгезии активированных мононуклеарных клеток в очаги воспаления.

После окончания терапии L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью количественное содержание MIF в периферической крови больных нуммулярной экземой уменьшалось с $39,9 \pm 3,3$ нг/мл до $6,7 \pm 0,9$ нг/мл при $5,4 \pm 0,8$ нг/мл – у здоровых доноров. Снижение уровня MIF в сосудистом русле оказало положительное действие на течение патологического процесса у больных нуммулярной экземой, так как уменьшение его концентрации усиливало миграцию фагоцитов из пораженной кожи и тем самым способствовало регрессу воспалительных явлений.

В результате проведенного комплексного лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, наблюдалось статистически достоверное уменьшение концентрации в сыворотке крови антигенов sCD50 с $310,1 \pm 20,2$ Ме/мл до $55,1 \pm 4,2$ Ме/мл при $52,9 \pm 4,2$ Ме/мл – у здоровых доноров. Снижалось также количественное содержание sCD54 с $249,3 \pm 20,0$ Ме/мл до $40,1 \pm 3,9$ Ме/мл при $38,2 \pm 3,1$ Ме/мл – у здоровых доноров. Вместе с тем отмечался значительный рост относительного содержания в крови больных нуммулярной экземой мононуклеарных клеток CD50⁺ и CD54⁺. Так, относительное количество CD50⁺ увеличилось с $32,5 \pm 3,3\%$ до $56,7 \pm 4,5\%$ при референсных значениях – $58,9 \pm 4,9\%$ и CD54⁺ с $30,6 \pm 3,2\%$ до $55,3 \pm 4,6\%$ при референсных значениях – $57,3 \pm 4,8\%$. Изменения в системе молекул адгезии вызвали снижение стимулирующего действия растворимых антигенов CD50 и CD54 на клеточную миграцию и привели в конечном итоге к снижению интенсивности воспалительной реакции у больных нуммулярной экземой.

После окончания лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью у больных нуммулярной экземой установлено значительное

повышение интенсивности флюоресценции нейтрофилов при регистрации TLR4 (с $43,5 \pm 2,2$ УЕФ до $61,4 \pm 3,1$ УЕФ при референсных значениях равных $64,8 \pm 3,1$ УЕФ). Вместе с тем, интенсивность экспрессии TLR2 на нейтрофильных лейкоцитах существенно не изменилась ($56,9 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой до лечения, $57,1 \pm 2,8$ УЕФ – у больных нуммулярной экземой до лечения и $57,8 \pm 2,9$ УЕФ - у здоровых доноров). Под действием L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли произошло статистически достоверное снижение интенсивности флюоресценции моноцитов для рецепторов TLR4 с $79,1 \pm 3,9$ УЕФ – в исходном фоне до $56,1 \pm 2,9$ УЕФ – после лечения, при референсных значениях - $54,9 \pm 2,8$ УЕФ. В то время как уровень экспрессия рецептора TLR2 после окончания лечения практически не изменился ($54,9 \pm 2,9$ УЕФ). Таким образом, было установлено, что применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли оказывало нормализующее действие на систему Toll-подобных рецепторов.

После окончания лечения в основной группе значительно выросло до 23 (76,7%) количество пациентов с нормальными значениями аффинности сывороточных анти-ОАД-антител, уменьшилось количество больных до 7 (23,3%) с аффинностью антител в пределах 500—1000 ус. ед. У больных нуммулярной экземой, получивших курс лечения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой солью не выявлялась аффинность сывороточных анти-ОАД-антител менее 500 ус. ед.

Таким образом, повышение аффинности сывороточных анти-ОАД-антител у больных нуммулярной экземой под влияние моонатриевой соли изолейцил-глутамил-триптофана привело к нормализации гуморального антибактериального иммунитета и снижению явлений сенсibilизации.

Уже с первых дней лечения больные отмечали снижение интенсивности зуда, которое в определенной степени коррелировало с объективной симптоматикой заболевания. У пациентов с нуммулярной экземой, вошедших в основную группу, спустя 2 недели после начала

лечения индекс BRS равный в исходном фоне $6, \pm 0,5$ баллов снизился до $0,8 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,05$, сравнение с показателем до лечения), что составило 87,7%. У больных нуммулярной экземой получавших стандартное лечение снижение интенсивности зуда носило менее выраженный характер. (BRS снизился с $6,1 \pm 0,5$ баллов до $1,2 \pm 0,5$ баллов, ($p < 0,05$, сравнение с показателем до лечения), то есть на 80,3%.

Анализ результатов клинических исследований показал, что комплексная терапия, включавшая L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль позволила повысить трудоспособность больных нуммулярной экземой, в значительной степени купировать у них общую слабость, повышенную раздражительность, улучшить жизненный тонус. После проведения стандартной терапии у больных группы сравнения также отмечалось улучшение в психо-эмоциональной сфере, работоспособности, хотя и не такое значительное как у пациентов основной группы.

До начала лечения интегральный показатель ДИКЖ был высоким и свидетельствовал о значительном негативном воздействии нуммулярной экземы на повседневную жизнь больного. В основной группе индекс ДИКЖ составлял 18,1 балла. Под влиянием комплексной терапии, включавшей применение L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли индекс ДИКЖ уменьшился на 84% и составил – 2,9 балла ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном). В группе сравнения индекс ДИКЖ снизился с 16,6 балла до 3,9 балла ($p < 0,05$, сравнение с исходом) баллов, то есть на 76,5%.

Анализ полученных результатов показал, что применение комплексного лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, так и стандартной терапии оказали благоприятное воздействие, как на отдельные параметры индекса САН, так и на среднее значение данного индекса. Установлено, что после проведенного лечения больных основной группы, значение «самочувствие» выросло на 17,5% ($p < 0,05$, сравнение с исходным показателем), «активность» - на 24,4% ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), «настроение» - на 20,5% ($p < 0,05$,

сравнение с исходным фоном), а усредненное значение индекса САН улучшилось на 22,3% ($p < 0,05$, сравнение с аналогичным показателем до начала лечения).

Худшие результаты получены у больных нуммулярной экземой в группе сравнения. После лечения параметр «самочувствие» повысился на 8,6% ($p < 0,05$, сравнение с исходным показателем), значение «активность» вырос на 11,8% ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), показатель «настроение» - на 14,7% ($p < 0,05$, сравнение с исходным фоном), а усредненное значение индекса САН улучшилось на 11,7% ($p < 0,05$, сравнение с аналогичным показателем до начала лечения)

Таким образом, сравнительный анализ динамики показателей индексов ДИКЖ и САН в процессе применения различных терапевтических методик свидетельствовал о более значительных возможностях комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, оказывать нормализующее воздействие на психоэмоциональный статус больных, их повседневную жизнедеятельность, коммуникативную сферу в сравнении со стандартными методами лечения.

Проведенные клинические исследования показали, что у большинства пациентов основной группы на протяжении первых 2-3 дней лечения на фоне значительного уменьшения интенсивности зуда прекращалось появление свежих участков эритемы, папулезных элементов, пустул и везикул, а также периферический рост очагов поражения. На дальнейших этапах комплексной терапии (4-7 день) островоспалительные явления в виде яркой эритемы были купированы; пустулы и везикулы вскрывались, прекратилось мокнутие, серозный и серозно-гнойный экссудат сохся, образовав сухие светло-желтые корочки; исчез периферический воспалительный венчик, папулезные элементы уплостились (при пальпации выявлялся лишь легкий инфильтрат), приобретая синюшный оттенок. В эти же сроки происходила эпителизация микроэрозий и более обширных эрозивных дефектов. На 10-14 день лечения наблюдалось полное или значительное разрешение высыпаний с

образованием в ряде случаев пигментированных пятен, которые вскоре бесследно исчезали.

Таким образом, у больных основной группы обратная эволюция патологического процесса занимала в среднем 12-15 дней.

Под влиянием стандартной терапии у больных группы сравнения также наблюдались положительные сдвиги в течении воспалительного процесса. На 2-3 день проведения терапевтических мероприятий у большей части больных в значительной степени был купирован зуд, не отмечалось появление новых патологических элементов. Однако, регресс островоспалительных явлений (эритемы, пустул, везикул) происходил более медленно, чем у больных основной группы (в среднем на 2-4 дня). Таким образом, полностью или частично купировать клинические проявления нуммулярной экземы у больных группы сравнения удавалось на 14-18 день лечения.

Результаты проведенной комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, показали, что клиническое выздоровление, выражавшееся полным разрешением патологического процесса, снижением индексов BRS и ДИКЖ более 90% и улучшением индекса САН более 25%, достигнуто у 26 пациентов (72,2%). Значительное улучшение, характеризовавшееся регрессом большей части высыпаний, снижением индексов BRS и ДИКЖ от 90% до 60% и улучшением индекса САН не менее 15% констатировано у 6 больных (16,7%). Улучшение, при котором наблюдался частичный регресс высыпаний и редукцией индексов BRS и ДИКЖ в интервале от 40 до 60% выявлено у 4 пациентов (11,1%). Отсутствие эффекта от проведенного лечения не наблюдалось. Каких-либо нежелательных эффектов и осложнений в процессе комплексной терапии, включавшей L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, у больных нуммулярной экземой не выявлено. Сравнительное изучение эффективности примененных у больных нуммулярной экземой терапевтических методик, показало, что в группе

сравнения клиническое выздоровление с разрешением воспалительного процесса, снижением индексов BRS и ДИКЖ более 90% и улучшением индекса САН более 25%, достигнуто у 11 пациентов (55%). Значительное улучшение с регрессом большей части высыпаний, снижением индексов BRS и ДИКЖ от 90% до 60% и улучшением индекса САН не менее 15% констатировано у 3-х больных (15%). Улучшение, при котором наблюдался частичный регресс высыпаний и редукцией индексов BRS и ДИКЖ в интервале от 40 до 60% выявлено у 4-х пациентов (20%). В 2-х случаях (10%) рутинная терапия не оказала положительного эффекта на течение нуммулярной экземы. Каких либо осложнений в процессе проведения стандартной терапии у больных нуммулярной экземой не выявлено.

Результаты ближайших и отдаленных сроков наблюдения показали, что у 30 из 36 больных (83,3%) получивших комплексное лечение, включавшее L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, состояние клинической ремиссии сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (более 1 года). У 3-х больных (8,3%) нуммулярная экзема рецидивировала спустя 3 месяца и у 3-х (8,3%) пациентов - спустя 6 месяцев после окончания лечения. Рецидивы протекали с возникновением единичных небольших по площади очагов поражения и быстро были купированы в процессе применения топических стероидов.

В процессе динамического наблюдения за пациентами группы сравнения, установлено, что состояние стойкого клинического излечения сохранялось у 8 пациентов (57,1%) на протяжении года. У 1 больного (7,2%) патологический процесс повторно возник через 2 месяца после окончания лечения, у 5 больных (35,7%) – спустя 5 месяцев.

Таким образом, сравнительный анализ результатов проведенного исследования показал более высокую терапевтическую активность комплексного метода лечения, включавшего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль по сравнению со стандартными методами

терапии, что является основанием для включения данной методики в стандарт терапевтических мероприятий у больных нуммулярной экземой.

Выводы.

1. Нуммулярная экзема с одинаковой частотой наблюдается у лиц мужского и женского пола, возникает в молодом возрасте, отмечается перманентное течение заболевания с сильным зудом, что существенно снижает качество жизни пациентов. На современном этапе особенностями клинического течения нуммулярной экземы являются полиморфизм сыпи с преобладанием инфильтративных явлений, отсутствие излюбленной локализации патологического процесса, и торпидность дерматоза к стандартным методам терапии.

2. Терапевтический эффект L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли обеспечивается модуляцией процессов кооперации иммунокомпетентных клеток вследствие нормализации соотношения про-, противовоспалительных (TNF- α , IL-17, MIF, IL-4) и регуляторных (MIF, IL-10) интерлейкинов и устранения диспропорций в системе молекул клеточной адгезии ICAM-1 и ICAM-3.

3. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевая соль оказывает нормализующее влияние на экспрессию рецепторов TLR4 на нейтрофильных лейкоцитах и моноцитах, концентрацию IL-17 и аффинность сывороточных анти-ОАД-антител крови, стабилизируя состояние гуморального антибактериального иммунитета и снижая сенсibilизацию у больных нуммулярной экземой.

4. Комплексная терапия больных нуммулярной экземой, включающая L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, характеризуется высокой клинической эффективностью и значительным уровнем безопасности, позволяя полностью купировать патологический процесс в 72,2% случаев.

Практические рекомендации.

1. Учитывая высокую клиническую эффективность и простоту применения, рекомендуется включить L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль в схемы лечения больных нуммулярной экземы особенно с торпидным к стандартным методам лечения течением.

2. Противопоказаниями для назначения L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевой соли являются индивидуальная непереносимость препарата и тяжелая патология печени и почек.

3. В процессе комплексного лечения, включающего L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натриевую соль, рекомендуется мониторинг состояния основных показателей врожденного и адаптивного иммунитета.

Список литературы:

1. Абдрахимова, Н.А. Эффективность традиционной терапии при микробной экземе / Н.А. Абдрахимова, Р.М. Надырченко, Г.Р. Мустафина, З.Р. Хисматуллина, В.Д. Захарченко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. - Т. 8 - № 4. - С. 27-30.
2. Абдрахимова, Н.А. Иммунологическая концепция развития микробной экземы / Н.А. Абдрахимова, Г.Р. Мустафина, З.Р. Хисматуллина, В.Д. Захарченко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – №.1. - С.109-118
3. Анофриева, Н. В. Применение сочетанной ультрафиолетовой фототерапии у больных экземой: дис.... канд. мед. наук: 14.03.11/ Анофриева Наталия Васильевна. – М., 2010. – 96с.
4. Атопический дерматит и экзематозные расстройства. / Под ред.: Дональд Рудикофф. М., – ГЭОТАР - Медиа, 2017. - 380 с.
5. Бакулев, А. Л. Микробная экзема: современные возможности топической терапии с использованием сульфатаиозола серебра / А. Л. Бакулев, С. С. Кравчяня, А. Н. Платонова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2015. - № 1. -С. 111-121.
6. Базаев, В.Т. Особенности терапии микробной экземы, ассоциируемой с трофическими язвами венозной этиологии / В.Т. Базаев, М.С., Царуева, М.Б. Цебоева, А.А. Фидаров // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. - № 2. - С. 68-71.
7. Барабанов, А.Л. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при экземе / А.Л. Барабанов // Медицинский журнал. – 2005. - № 3 (13). - С. 33-35.
8. Бизунова, М. А. Пищевая аллергия и сенсibilизация у больных дисгидротической экземой / М. А. Бизунова, Н. Г., Ильина, Д. В. Дёмина, Ю. М. Криницына, И. Г. Сергеева // Клиническая дерматология и венерология. – 2017 – т.16 - №5 – с. 31-35

- 9.Бутов, Ю.С. Клинико-иммунологические параметры у больных идиопатической экземой и их коррекция с использованием тимодепрессина / Ю.С. Бутов, Ю.А. Родина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. - № 3. - С. 33-37.
10. Васильева, Е.С. Обоснование клинической эффективности моносодиевой соли изолейцил-глутамил-триптофана у больных красным плоским лишаем: дис.... канд. мед. наук: 14.01.10 / Васильева Екатерина Васильевна. - М., 2015. - 151 с.
- 11.Вандышева, М.А. Исследование цитокинов крови больных экземой при лечении метотрексатом / М.А. Вандышева, Б.Г. Яровинский // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. - № 4 (37). - С. 27-29.
12. Гладько, В.В. Новые возможности выбора поддерживающей наружной терапии при аллергодерматозах и сухой чувствительной коже / В.В. Гладько, С.А. Масюкова, Д.А. Гайворонский, Э.Г. Санакоева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. - № 5. - С. 30-35.
13. Головинов, А.И. Клинико-социальная характеристика больных микробной экземой / А.И. Головинов, Е.Л. Чалая, Е.В. Сорокина // Медицинский вестник МВД. – 2017. - Т. LXXXVI. - № 1 (86). - С. 50-55.
- 14.Горячкина, М.В. Новые возможности комплексной терапии аллергодерматозов / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Эффективная фармакотерапия. – 2010. - № 9. - С. 16-21.
- 15.Горячкина, М.В. Роль энтеросорбентов в комбинированной терапии аллергодерматозов / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. - № 30. - С. 6-13.
16. Гребенюк, В.Н. Микробная экзема у детей: клинико-морфологические особенности / В.Н. Гребенюк, Т.Н. Гришко, Ф.Б. Бассе, Н.В. Баконина, Е.Ю. Труфанова, О.Р. Катунина // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. - № 4. - С. 13-17.

17. Григорьян, С. А. Особенности течения и лечения микробной экземы, ассоциированной с кандидозом кожи и слизистых оболочек: дис.... канд. мед. наук: 14.00.11 / Григорьян Сальва Арменовна/ - М., 2007. - 134 с.
18. Дащук, А.М. Оптимизация лечения больных экземой стимуляторами интерферона / А.М. Дащук, Л.И. Черникова, В.А. Чипиженко, Н.А. Пустовая, И.Н. Караченцева // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. - Т. 11. - № 1. - С. 35а.
19. Дворянкова, Е.В. Экзема кистей. Факторы риска и терапевтическая стратегия /Е.В. Дворянкова // Эффективная фармакотерапия. – 2012. - № 11. - С. 36-39.
20. Дедкова, А.В. Изучение особенностей течения инфекционного дерматита с учетом микробиоценоза кожи / А.В. Дедкова, Л.А. Юсупова // Вестник военно-медицинской академии. – 2009/ - №2/ – С. 35-36.
21. Дедкова, А.В. Клиническое значение функционального состояния моноцитов больных экземой и его коррекция : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.10 / Дедкова Анастасия Владимировна. – М., 2012. - 28 с.
22. Денисова, Я. Е. Клинико-генетическое исследование хронической истинной экземы: дис.... канд. мед. наук: 14.00.11 / Денисова Яна Евгеньевна. — Белгород., 2014. – 158с.
23. Денисова, Я.Е. Изучение роли генетических факторов в возникновении хронической истинной экземы / Я.Е. Денисова, М.В. Масная, М.И. Чурносков, Е.Н. Крикун // В сборнике: Фундаментальные и прикладные исследования в педиатрии и детской хирургии. Внутренние болезни: традиции и инновации в диагностике, лечении и реабилитации сборник научных трудов Всероссийских научно-практических конференций с международным участием. – 2017. – С. 53-55.
24. Дикова, О.В. Клинико-иммунологическая характеристика эффективности стандартной терапии при экземе и псориазе / О.В. Дикова, М.В. Тимошкина,

- Д.И. Ласеев, Т.А. Косолапова //В сборнике материалов XVI Российского национального конгресса -М., – 2009. - С. 87.
25. Диковицкая, И. Г. Оптимизация топической терапии микробной экземы / И. Г. Диковицкая, Л. Р. Сакания, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. –Т.10 - №6. – С. 42-45
26. Добдина, А. Ю. Использование физических факторов в терапии больных микробной экземой /А. Ю. Добдина // Саратовский научно-медицинский журнал. Саратовский государственный медицинский университет. — 2015. — Т. 11 - № 3. – С.24-28.
27. Довжанский, С.И. Микробные суперагенты в патогенезе иммунозависимых дерматозов / С.И. Довжанский // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. - № 4. – С. 22-24.
28. Дорджиева, О. В. Гемолазеротерапия в комплексном лечении хронической экземы: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.10. / Дорджиева Ольга Васильевна. – М., 2015. —22с.
29. Жданова, А.И. Этиологическая структура микробных экзем / А.И. Жданова // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. - № 7. - С. 27-28.
30. Заборова, В.А. Ангиопротекторы и сосудистые препараты в дерматологии / В.А. Заборова, Е.Г. Андреева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. - № 6. - С. 65-67.
31. Зацерклянный, А.М. Микроциркуляторные изменения при экземе / А.М. Зацерклянный, А.И. Гоженко, В.А. Цепколенко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. - № 4 (10). – С. 080-084.
32. Землякова, С.С. Аллергический контактный дерматит и ассоциированные аллергодерматозы: современные представления об этиологии, патогенезе и диагностике / С.С. Землякова, О.Л. Иванов, А.Н. Львов, Е.С. Феденко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. - №4. - С.47-51
33. Зинатулина, Г. М. Особенности иммунного статуса у больных микробной экземой и розеями: метод терапевтической коррекции / Г. М. Зинатулина //

Вестник дерматологии и венерологии. — 2016. — № 2. — С. 87-95.

34. Иванов, Е.В. Варикозная экзема: возможности консервативного лечения / Е.В. Иванов // Флебология. – 2017. - Т. 11. - № 3. – С. 176-180

35. Игониная, И. А. Микробная экзема, ассоциированная с эндогенной интоксикацией: оптимизация клинико-лабораторной диагностики и терапии: автореф. дис....канд. мед. наук: 14.03.10, 14.01.10 / Игониная Ирина Алексеевна. - Саратов, 2011. - 24 с.

36. Игнатъев, С.Б. Клинико-иммунологические проявления у лиц с радиационно-обусловленной дисфункцией иммунной системы: дис.... канд. мед. наук: 14.00.05, 03.00.01 / Игнатъев Сергей Борисович. - Санкт-Петербург, 2009. –119с.

37. Иллек, Я.Ю. Изучение роли Толл-рецепторов при атопическом дерматите у детей / Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, Е.А. Федяева, Т.Н. Рыбакова, Е.В. Сулова, В.В. Кузнецова // В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – 2015. - С. 48-52.

38. Каданер, Е.И. Некоторые особенности клиники и течения микробной экземы ассоциированной с малассезиозом и папилломавирусной инфекцией кожи / Е.И. Каданер, В.В. Горбунцов, А.А. Мамон // Успехи медицинской микологии. – 2016. - Т. XV - С. 110-113.

39. Каракаева, А.В. Роль нарушений эпидермального барьера в патогенезе экземы / А.В. Каракаева, С.Р. Утц // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. –Т. 1 – №10 - Issue 3 - С. 525-530

40. Каракаева, А. В. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение дециметрового диапазона в лечении экземы / А.В. Каракаева, С.Р. Утц // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2014. — Т. 10 - № 3- С. 546-551.

41. Катушенок, Е. В. Комплексное лечение больных хронической истинной экземой с использованием фотофореза и лазеротерапии: автореф. дис....канд. мед. наук: 14.01.10 / Катушенок Елена Владимировна. - М., 2010. – 24с.

42. Клеменова, И.А. Микробная экзема: использование комбинированных топических препаратов / И.А. Клеменова, Н.В. Шебашова, Л.Н. Лисина // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2011. - № 3 - С. 11-12.
43. Клиническая иммунология и аллергология: монография / Л.А. Горячкина, К.П. Кашкина. - М., 2009. - 430с.
44. Кобелева, М. Состояние неспецифической резистентности у больных микробной экземой / М. Кобелева, Л. Сагидолдина, Г. Сартаева // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. - № 4-6 (24). - С. 104-108.
45. Колчанова, Н.Э. Оценка стоматологического статуса и наличия очагов одонтогенной инфекции у пациентов с дерматологической патологией (псориаз, экзема, склеродермия) / Н.Э. Колчанова, Н.А. Сахарук, И.В. Тихоновская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. - Т. 11 - № 3 - С. 100-104.
46. Кончугова, Т.В. Коррекция нейровегетативных нарушений при распространенной экземе / Т.В. Кончугова, Л.С. Круглова, Н.В. Анофриева // Физиотерапевт. – 2010. - № 1 –С . 20-21
47. Кохан, М.М. Эффективность инновационной лекарственной формы спрея для наружного применения бетаметазона дипропионата в терапии больных стероидчувствительными дерматозами / М.М. Кохан // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2015. — № 2. —С. 15-22.
48. Кочергин, Н.Г. К стероидной терапии тяжелых дерматозов / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова, Н.П. Теплюк // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. - № 5. - С. 93-97.
49. Кубанова, А.А. Значение нарушений иммунологической реактивности, соотношения уровня циклических нуклеотидов и простагландинов в патогенезе и клинике истинной экземы и их терапевтическая коррекция: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.11. / Кубанова Анна Алексеевна - М., 1986. – 221с.

50. Кукало, С.В. Новые подходы к лечению пиодермии / С.В. Кукало, А.В. Блахнина, В.Ю. Уджуху // Вестник последипломного медицинского образования. – 2009 - №2 - С. 11-13.
51. Кукало, С.В. Клинико-иммунологическая характеристика пиодермий в условиях иммуномодулирующей терапии: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.10 / Кукало Светлана Васильевна – М., 2010. - 27с.
52. Кулаков, А.В. Прогнозирование гнойных осложнений в хирургии с помощью определения аффинности антител / А.В. Кулаков, М.И. Карсонова, Б.В. Пинегин // Хирургия. – 2001. - №11. - С. 55-58.
53. Куташов, В.А. Экзема: Книга: Кожные болезни. Диагностика. Лечение / В.А. Куташов, А.А. Демешко. – Воронеж, 2015. - 139-154с.
54. Ласеев, Д. И. Оценка эффективности препарата метаболического действия в комплексной терапии экземы / Д. И. Ласеев, О. В. Дикова, М. Г. Ласеева, А. Л. Коваленко // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т.14 - №2. – С. 48-55
55. Лебедев К.А. Иммунология образ распознающих рецепторов (интегральная иммунология) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», - 2009. – 256с.
56. Лебедев, К.А. Новая иммунология - иммунология образраспознающих рецепторов / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2006. - № 5. -С. 517-529.
57. Лебедева, О.П. Роль толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, П.А. Карпов, М.И. Чурносков, П.В. Калущкий, В.Н. Попов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. - № 1. - С. 19-26.
58. Лесницкий, А.И. Стафилококковые заболевания кожи (состояние различных звеньев иммунитета и комплексная дифференцированная терапия: автореф. дис. д-ра мед. наук: 140011/ Лесницкий Александр Иванович - М., 1986. – 32с.
59. Лукьянчикова, Л. В. Оптимизация лечения и диагностики микробной

экземы на основании клинико-иммунологической характеристики больных: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.10 / Лукьянчикова Людмила Владимировна – Новосибирск., 2016. — 22с.

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

61.Лысенко, О. В. Иммунологические критерии в диагностике инфекционной экземы / О. В. Лысенко, О. Р. Зиганшин, Л. В. Лукьянчикова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. –Т.14. - №6. – С. 50-55

62.Лысенко, О.В. Особенности микробиоценоза на пораженном и отдаленном участках кожи больных микробной экземой / О. В. Лысенко, О. Р. Зиганшин, Л. В. Лукьянчикова // Успехи медицинской микологии. – 2016. - Т. XV - С. 273-277.

63. Лысенко, О. В. Особенности клиники и инструментальной диагностики инфекционной экземы / О. В. Лысенко, О. Р. Зиганшин, Л. В. Лукьянчикова // Вестник дерматол. и венерол. — 2016. — № 2. — С. 59-64.

64.Лысенко, О.В. Применение тилорана при лечении микробной экземы на фоне трофических язв / О. В. Лысенко, Л. В. Лукьянчикова, Т.В. Подшивалова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. - № 2. - С. 85-89.

65. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В., Ковальчук, Л.В. Ганковская. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 196с.

66. Маркова, О. Н. Оптимизация патогенетической терапии микробной экземы: дис.... канд. мед. наук: 14.00.01 / Маркова Ольга Николаевна. - М., 2006 - 121с.

67. Масюкова, С.А. Диагностическая значимость некоторых показателей врожденного иммунитета у больных аллергодерматозами / С.А. Масюкова,

- Е.В. Сорокина, Н.К. Ахматова, А.И. Головинов, Е.Л. Чалая // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. - № 4. - С. 56-57.
68. Матушевская, Е. В. Антигистаминные препараты в дерматологии / Е. В. Матушевская, Е. В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т.17 - №1. – С. 14-21
69. Махнева, Н.В. Клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы кожи / Н.В. Махнева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 20016. - Т.19 - №1. - С. 12-17
70. Меджитов, Р. Врожденный иммунитет / Р. Меджитов, Ч. Джаневей // Казанский медицинский журнал – 2004. - Т. 85 - № 3. – С.161—167.
71. Михайлова, Е.В. Об эффективности циклоферона при микробной экземе, ассоциированной с эндогенной интоксикацией /Е.В. Михайлова, А.Л. Бакулев, И.А. Иголина // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. - № 3. - С. 80-83.
72. Мокроносова, М.А. Аффинолейкин в терапии атопического дерматита / М.А. Мокроносова, Ю.И. Кочетова, Т.Л. Ляпорова, А.Н. Мац // Медицинская иммунология. - Санкт-Петербург. -2006. – Т.4. - №4. – С.5 -9.
73. Муниева, С. Х. Распространенность, этиология, некоторые стороны патогенеза и совершенствование терапии микробной экземы в условиях жаркого климата: дис.... канд. мед. наук: 14.00.11 / Муниева Саида Хамрокуловна. – СПб., -2006 – 128с.
74. Нагоев, Б.С. Особенности перекисного окисления липидов у больных экземой /Б.С. Нагоев, М.Т. Нальчикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - № 4. - С. 74-77.
75. Надырченко, Р.М. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к терапии нуммулярной формы экземы / Р.М. Надырченко, Н.А. Абдрахимова, Э.А. Имельбаева, З.Р. Хисматуллина, Е.М. Гареев // Российский иммунологический журнал. – 2016. - Т. 10. - № 3 (19). - С. 320-321.

76. Немчанинова, О.Б. Клиническая эффективность применения интерференционных токов в комплексном лечении онихопатий при псориазе и экземе / О.Б. Немчанинова, С.Г. Лыкова, О.Н. Позднякова, Т.Б. Решетникова, Е.Н. Махновец, Е.П. Симонова, А.В. Спицына // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т.93 - № 3. - С. 42-45.
77. Никонова, И.В. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе / И.В. Никонова, Е.В. Орлов, П.Е. Коннов // Практическая медицина. – 2011. – Т.49 - № 2. - С. 80-83.
78. Никонова, И.В. Совершенствование комплексной терапии микробной экземы: дис..... канд. мед. наук: 14.01.10 / Никонова Ирина Владимировна. – М., 2013. - 126 с.
79. Новоселецкая, А.И. Характеристика серотонинергической системы у больных экземой /А.И. Новоселецкая // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. - № 3. - С. 10-14.
80. Новоселецкая, А.И. Оценка показателей качества жизни как критерий эффективности лечения больных экземой /А.И. Новоселецкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. - № 2. (30). - С. 165-167.
81. Олисова, О.Ю. Тактика ведения пациентов со стероидчувствительными дерматозами / О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Е.К. Мураховская, Г.М. Кескин, А.О. Олисов, М.И. Давидович, Л.Г. Гаранян, В.А. Шурубей // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. - №6. - С.15-19
82. Олисова, О.Ю. Наружное лечение дисгидротической экземы /О.Ю. Олисова // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. - № 6. - С. 93-95.
83. Овсянников, Д.Ю. Дифференциальная диагностика инфекционных экзантем у детей / Д.Ю. Овсянников // Детские инфекции. – 2015. - Т.14. - № 1. - С. 49-54.

84. Охлопков, В.А. Оценка клинической эффективности топической комбинированной терапии больных экземой, осложненной бактериальной инфекцией / В.А. Охлопков, Е.Ю. Зубарева, Ю.А. Новиков, М.С. Сукач, Т.В., Репина, И.Ю. Лекавичус, Н.В. Гранкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. - № 3. - С. 121-127.
85. Павлова, О.В. Экзема. Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение : учебное пособие / О. В. Павлова. – М., 2010. – 35с.
86. Парахонский, А.П. Иммунный ответ при экземе с повышенной чувствительностью к стафилококкам / А.П. Парахонский, С.С. Цыганок // Современные наукоемкие технологии. – 2004. - № 3. - С. 102-103.
87. Пинегин, Б.В., Кулаков А.В., Макаров Е.А. Определение естественных антител к N-ацетилглюкозаминил-M-ацетилмурамил дипептиду в сыворотке крови здоровых людей / Б.В. Пинегин, А.В. Кулаков, Е.А. Макаров // Иммунология. – 1995 - №1. - С.42-45.
88. Потекаев, Н.Н. Экзема: аспекты истории и современные представления / Н.Н. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – №4. – С. 102-107.
89. Прошутинская, Д. В. Нуммулярная экзема у детей и взрослых: клиническая картина и дифференцированный подход к терапии / Д. В. Прошутинская, П. А. Скрипкина // Вестник дерматол. и венерол. — 2015. — № 6. — С. 85-88.
90. Прохоров, Д.В. Микробная экзема у лиц пожилого возраста / Д.В. Прохоров, М.В. Нгема, В.Н. Смолиенко, О.И. Жумыкина, М.Б. Испирьян // В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии Материалы VII межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Северо-Кавказского федерального округа, I межрегиональной научно-практической гериатрической конференции врачей первичного звена здравоохранения Республики Крым – 2016. - С. 208-212.

91. Родина, Ю. А. Влияние комплексной терапии с применением Тимодепрессина на клинические и иммунологические показатели больных идеопатической экземой: дис.... канд. мед. наук: 14.00.11 / Родина Юлия Алексеевна. - М., 2006. - 111 с.
92. Роживанова, Т. А. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом / Т. А. Роживанова, И. В. Полеско, М. Ю. Щербакова // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т.14. - №2. – С. 11-16
93. Русак, Ю.Э. Случай развития экземы на фоне мелкоточечного кератолиза / Ю.Э. Русак, Е.Л. Савенко, Е.Н. Ефанова, Н.А. Шкарупа // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007/ - № 3/ - С. 61-62.
94. Свирщевская, Е. В. Роль инфекции в патогенезе аллергодерматозов / Е. В., Свирщевская, Е. В. Матушевская, Д. Б. Чудаков, Ю. И. Матушевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т.14. - №2. – С. 4-10
95. Симбирцев, А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А.С. Симбирцев // Иммунология/ – 2005/ - № 6/ – С. 368—77.
96. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление - 2004. - Т.3. - №2. - С. 16-23
97. Скрипкин, Ю.К. Иммунология в дерматологии / Ю.К. Скрипкин, Г.Я. Шарапова, А.В. Резайкина // Вестн. дерматол. и венерол. – 1993. - № 4. - С. 4-13.
98. Смолиенко, В.Н. Эффективность использования бальнеотерапии при лечении больных венозными трофическими язвами при варикозной экземе / В.Н. Смолиенко, М.В. Нгема, М.Ю. Кузнецова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. - Т. 22. - № 3. - С. 77-78.
99. Снарская, Е.С. Роль толл-подобных рецепторов, активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов / Е.С. Снарская //

Российский журнал кожных и венерических болезней. – 20012. - №2. - С.47-50

100. Снарская, Е.С. Перспективы коррекции эндотоксими и метаболического синдрома при распространенных аллергодерматозах / Е.С. Снарская, Н.С. Арсентьев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. - Т.19. - № 4. - С. 210-216.

101. Соколова, Т.В. Особенности течения и диагностики микробной экземы / Т.В. Соколова, С.А. Григорян, М.А. Мокроносова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. - № 1. - С. 13-20.

102 Соколова, Т. В. Стратегия выбора наружной терапии при микробной экземе / Т. В. Соколова, А. П. Малярчук, Л. А. Сафонова // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. - Т.16 - №3 - с.46-63

103. Соколовский, Е.В. Современные подходы к лечению экземы кистей / Е.В. Соколовский, К.Н. Монахов Н.А. Холодилова Д.К. Домбровская // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. - № 6. - С. 40-43.

104. Сорокина, Е.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова // Клиническая дерматология и венерология. – М. – 2011. - №5. - С.-13-16

105. Сорокина, Е.В. Толл-подобные рецепторы и первичное распознавание патогенна при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии / Е.В. Сорокина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – М. -2012.- № 2. - С. 6-15.

106. Стадникова, А. С. Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экзема Капоши) / А. С. Стадникова, О. Б. Тамразова, Т. А. Чеботарева // Детские инфекции. — 2016. — Т 15. - № 3. — С. 42-45.

107. Сухарев, А.В. Особенности патогенеза, клинической картины и лечения экземы / А.В. Сухарев, Р.Н. Назаров, А.В. Патрушев // Пластическая хирургия и косметология. – 2011. - № 1. - С. 97-105.

108. Сушириба, Ю.И. Некоторые аспекты патогенеза и соотношения системы ПОЛ – АОС при микробной экземе / Ю.И. Сушириба // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2008. - № 1 (28). - С. 037-040.
109. Тамразова, О. Б. Экзематозные поражения кистей рук / О. Б. Тамразова, М. В.Новосельцев // Вестник дерматол. и венерол. — 2016. — № 1. — С. 85-92.
110. Терентьев, С.Ю. Психологические особенности больных экземой и псориазом / С.Ю. Терентьев, Н.П. Ермошина, Н.П. Яковлева // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2009. - № 3. - С. 93-98.
111. Тимофеева, А.Н. Изменение содержания цитокинов в крови больных хронической экземой после комплексной терапии с применением афобазола / А.Н. Тимофеева, И.И. Бобынцев, Л.В. Силина // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2012. - № 4. - С. 80-83.
112. Тихомиров, А.А. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей.: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.01.10 /Тихомиров Александр Александрович. - М., 2014. - 48 с.
113. Толстопятова, М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. – 2009. - Т. 87. - № 1. – С. 115—120.
114. Угай, В.Г. Новые подходы к иммуномодулирующей терапии больных нуммулярной экземой / В.Г/ Угай, В.Ю. Уджуху, Н.Н. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. - № 4. - С. 42-45.
115. Уджуху, В.Ю. Оптимизация терапевтических мероприятий у больных нуммулярной экземой / В.Ю. Уджуху, Н.Г. Короткий, Е.В. Давтян, А.А. Кубылинский // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2017/ – Т. 20. - №6. - С. 364-367

116. Фалова, О.Е. // Особенности ценотипа кишечника при псориазе и экземе. Успехи современного естествознания / О.Е. Фалова, Н.С. Глебова, Н.И. Потатуркина-Нестерова, А.С. Нестеров – 2005. - № 10. - С. 82-83
117. Файзуллина, Е.В. Микробная экзема / Е.В. Файзуллина, В.Х. Фазылов, Г.М. Зинатулина // Казанский медицинский журнал– 2009. - Т.90. -№3. - С. 454-457
118. Хаитов, Р.М. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете / Р.М. Хаитов, М.В. Пащенко, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2009. - № 1. – С. 66—76.
119. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. /Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г.Сидорович. - М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 210с.
120. Хайдаралиева, Ш.З. Микозы стоп у больных с экземой / Ш.З. Хайдаралиева, О.И. Касымов // Проблемы медицинской микологии. – 2008. - т.10 - № 2 - С. 89.
121. Хайдаралиева, Ш.З. Эффективность комплексной терапии больных экземой с использованием иммуномодулятора «ИМУНОФАНА» / Ш.З. Хайдаралиева, О.И. Касымов // Здравоохранение Таджикистана. – 2009. - № 1. - С. 54-57.
122. Хисматуллина, З. Р. Оптимизация лечения больных с распространенными формами экземы / З. Р. Хисматуллина // "Русский врач". — 2015. — № 4. - апрель — С. 27-29.
123. Чалая, Е. Л. Эффективность комбинированной терапии микробной экземы с применением бактериального лизата / Е. Л. Чалая, Н. К. Ахматова, Е. В. Сорокина, С. А. Сходова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2016. - №1. - С.17-23.
124. Чалая, Е.Л. Диагностическое значение нарушений в системе врожденного иммунитета при микробной экземе / Е. Л. Чалая, Е. В. Сорокина, Н. К. Ахматова, С.А. Масюкова, Г.А. Флакс, Н.Н. Кахишвили //

Российский журнал кожных и венерических болезней. – 20016. - Т.19. - №2. - С. 122-123

125. Чалая Е. Л. Патогенетическое обоснование применения бактериальных лизатов в комбинированной терапии микробной экземы / Е. Л. Чалая, Н. К. Ахматова, Е. В. С.А. Масюкова, Г.А. Флакс, Н.Н. Кахишвили Сорокина, С. А. Сходова // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т.15. - №3. – С. 32-37

126. Хамаганова, И.В. Патогенные грибы при истинной экземе / И.В. Хамаганова, М.В. Новосельцев // Успехи медицинской микологии. – 2017. - Тт. 17. - № 17. -С. 52-53.

127. Холден, К. Экзема и контактный дерматит: Карманный справочник : перевод с английского / К. Холден, Л. Остлер. _М., 2011. – 59с.

128. Холодилова, Н. А. Состояние вегетативной нервной системы и показателей кожного барьера у больных экземой кистей : автореф. дис.. .. канд. мед. наук : 14.01.10 / Холодилова Наталья Александровна. - Санкт-Петербург, 2011. - 18 с.

129. Холодилова, Н. А. Цитокины при аутоиммунных и аллергических заболеваниях / Н. А. Холодилова // Цитокины и воспаление. – 2015. - Т.1 - № 2 - С. 92-105.

130. Чернышов, П.В. Посттравматическая микробная экзема у больного с антифосфолипидным синдромом / П.В. Чернышов, В.М. Кисилевский // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. - № 4 (39). - С. 39-41.

131. Чуракаев, М.В. Влияние аргинина в комплексной терапии экземы на клинико-иммунологические показатели больных / М.В. Чуракаев, М.К. Балабекова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 2. - С. 94-97.

132. Шibaева, Е.В. Наружная терапия инфицированных дерматозов: адекватный подход к выбору препарата / Е.В. Шibaева, Е.И. Пышкина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №8. – С. 10-14.
133. Шиманская, И.Г. Наружная терапия атопического дерматита и экземы / И.Г. Шиманская, А.А. Хартоник, Л.В. Климова, С.М. Тарасевич // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2016. - № 1 (47). - С. 21-24.
134. Щербакова, О.А. Комплексная терапия больных хроническим рецидивирующим фурункулезом с нарушением аффинности иммуноглобулинов: дис.... канд. мед. наук: 14.01.10 / Щербакова Ольга Альбертовна. М., 2005. –112 с.
135. Юнусова, Е.И. Дифференцированный подход к выбору наружной терапии / Е.И. Юнусова // Лечащий врач. – 2013. - № 5. - С. 46.
136. Akira, S. Myeloid differentiation factor 88-dependent and independent pathways in toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Hoshino // J. Infect. Dis. – 2003. - V. 187–P. 356–363.
137. Angelova-Fischer, I. Significance of interleukin-16, macrophage-derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis--from laboratory parameters to clinical scores / I. Angelova-Fischer, U.C Hipler, A Bauer, J.W. Fluhr, N. Tsankov, T.W Fischer, P. Elsner // J. Dermatol.- 2006. -V. 154 –N. 6 - P. 112-117.
138. Aoyama, H. Nummular eczema: An addition of senile xerosis and unique cutaneous reactivities to environmental aeroallergens / H. Aoyama, M. Tanaka, M. Hara, N. Tabata, H. Tagami // Dermatology. – 1999. –V.199. – N.135. –P. 9.
139. Aguayo-Leiva, I.R. Response to Treatment With Oral Alitretinoin in Patients With Chronic Hand Eczema That Is Refractory to Treatment With Potent Topical Corticosteroids: Experience in 15 Patients / I.R. Aguayo-Leiva, S. Urrutia, P. Jайн - Olasolo // Actas Dermosifiliogr. – 2011. - Feb 25. – (Epub ahead of print).
140. Aravalli, R.N., Hu S., Rowen T.N., Palmquist J.M. Cuttingedge: TLR2-mediated proinflammatory cytokine and chemokine production by microglial cells

- in response to herpes simplex virus / R.N. Aravalli, S. Hu, T.N. Rowen, J.M. Palmquist // *J. Immunol.* – 2005.- V.175. – N.7. -P.4189-4193.
141. Baker, H. Diseases of the skin. Management of eczema / H. Baker // *Br. Med. J.* – 1973. –V.5891. -N.4. – P. 544-545.
142. Benth J. Physiologische Microflora und Immunsystem: line enge Assoziation / J. Benth, L.Tunggal // *Zentschriftl fux Hautthrauh heiten.* – 1992. – V.4. – P.300 - 308.
143. Bettoli, V. Nummular eczema during isotretinoin treatment / V. Bettoli, A. Tosti, C. Varotti // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987. – V.16 – N.3. – P.617.
144. Bochud, P.Y. Polymorphisms in TLR2 are associated with increased viral shedding and lesional rate in patients with genital herpes simplex virus Type 2 infection / P.Y. Bochud, A.S. Magaret, D.M. Koelle, A. Aderem // *J. Infect. Dis.* - 2007. – V.196. – N.4. – P.505 - 509.
145. Chen, Y.C. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms, pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts / Y.C. Chen, C.C. Hsiao, C.J. Chen // *BMC Med. Genet.* - 2010. – N. 11. - P. 17.
146. Cork, M. Interleukin-1. In: Luger T., Shwarz T. (Eds) / M. Cork, G. Duff // *Epidermal growth factor and cytokines.* - New York - Marcel Dekker. – 1993. - P.19-48.
147. Das, A Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach / A. Das, S. Panda // *Indian J. Dermatol.* – 2017. –V.62. – N.3. – Pp.237-250.
148. Debet, S.R. Enhanced production of biologically active interleukin-1 β by psoriatic epidermal cells ex vivo / S.R. Debet, J. Hegmans // *Eur. Jmmunol.* – 2000. – V.25. – N.6. - P.1624 - 1630.
149. Drake, L.A. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group / L.A. Drake, L.E. Millikan // *Arch. Dermatol.* – 1995. – V.131. – N.12. – P.1403 - 1408.

150. Fitzgerald, K.A. The role of the interleukin-1. Toll-like receptor superfamily in inflammation and host defence / K.A. Fitzgerald, L.A. O'Neill // *Microbes Infect.* – 2000. – V.2. – N. 8. – P. 933—943.
151. Fölster-Holst, R. Basis for the treatment of eczematous diseases in otorhinolaryngology / R. Fölster-Holst, A. Sperl, T. Albrecht, L. Klimek // - 2017. –V.1. 10. doi: 10.1007/s00106-017-0383 - 3.
152. Goh, C.L. An epidemiological comparison between hand eczema and non-hand eczema / C.L. Goh // *Br. J. Dermatol.* – 1988. – V.118. – N.6. –P. 797-801.
153. Gliński W. Allergic contact dermatitis. // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2003 –v. 14 – n.84) - p.605-8.
154. Gober, M.D. Allergic contact dermatitis / M.D Gober, A.A. Gaspari // *Curr. Dir. Autoimmun.* – 2008. – V.10. - P. 1-26.
155. Grosshans, E. The allergic skin / E. Grosshans // *Rev-Prat.* – 1996. - V. 46. - N.8. - P. 968-973.
156. Haina, D. Physikalische und biologische Grundlagen der Laseranwendung inder Dermatologie / D. Haina, M. Landthaler // *Hautarzt.* – 1981. – V.32. –N.8. - P. 397-401.
157. Halberg, M. Nummular eczema / M. Halberg // *J. Emerg. Med.* – 2012. – V.43. – N.5. – P. 327- 328.
158. Iliev, D. Diagnosis of eczema. Can you recognize what your patient's symptom? / D. Iliev, R. Niedner // *MMW Fortschr. Med.* – 2001. – V.143. –N.24. – P. 30 - 33.
159. Janeway, Ch. A. / Ch. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik // *J. Immunobiology.* Garland Publishing Inc.- 2001. - 5th ed. - P. 732 .
160. Jugeau, S. Induction of toll-like receptorsby *Propionibacterium acnes* / S. Jugeau, I. Tenaud, A.C. Knol // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – V. 153. – N. 6 – P. 1105—1113.
161. Johansson, S.G. "A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force" / S.G. Johansson, J.O. Hourihane, J. Bousquet // *Allergy.* – 2001. - V.56. - N.9. - P. 813–824.

162. Jumie, J. Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin / J. Jumie, L. Bernard // *Cell. Mo. L. Life. Sci.* – 2011. – V.68. – N.13. – P. 2189–2199.
163. Karvonen, J. Nummular eczema / J. Karvonen // *Duodecim.* – 2001. - V.117 - N.11- P.1140-1146.
164. Roberts, H. Methotrexate is a safe and effective treatment for paediatric discoid (nummular) eczema: a case series of 25 children / H. Roberts, D. Orchard // *Australas J. Dermatol.* – 2010. – V.51. – N.2. – P. 128- 130.
165. Krediet, T.G. Tolllike receptors 2 polymorphism is associated with preterm birth / T.G. Krediet, S.P. Wiertsema, M.J. Vossers // *Pediatr.* - 2007. – N. 62. - P. 474 - 476.
166. Krupa Shankar, D.S. Relevance of patch testing in patients with nummular dermatitis / D.S. Krupa Shankar, S. Shrestha // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2005. – V. 71. – N.6. –P. 406 - 408.
167. Lai, Y. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases /Y. Lai, R.L. Gallo // *Infect. Disord. Drug. Targets.* – 2008. –V. 8. – N. 3 – P.144 - 155.
168. Lazzarini, R. Contact dermatitis of the feet: a study of 53 cases / R. Lazzarini, I. Duarte, C. Marzagão // *Dermatitis.* – 2004. – V.15. –N.3. – P.125-130.
169. Liu, P.T. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function / P.T. Liu, S.R. Krutzik., J. Kim, R.L. Modlin // *J. Immunol.* – 2005. –V. 174. – N.5. – P. 2467 - 2470.
170. Lund, J.M. Cutting edge: Plasmacytoiddendritic cells provide innate immune protection agaistmucosal viral infection in situ / J.M. Lund, M.M. Linehan, I N. ijima, A. Iwasaki // *J Immunol.* – 2006. – V. 177. – N. 11. – P. 7510 - 7514.
171. Marsh, D.C. Genetics of human immune response to allergens / D.C. Marsh, S. H. Hsu // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1980. – V. 65. – P. 322-32.33
172. Martínez – Blanco, J. Nummular dermatitis: report of two cases in children /J. Martínez – Blanco, V. García-González, J. González-García, C. Suárez - Castañón // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2016. – V.114. – N.4. – P.241 - 244.

173. Medzhitov, R. Innate immunity / R. Medzhitov, C. Janeway // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 343. – P. 338-344.
174. Miller, E. T - cell regulation of immune responsiveness / E. Miller // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1975. – V.249. – P.9-26.
175. Miller, L.S. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes / L.S. Miller, O.E. Sorensen, P.T. Liu, H.R. Jalian // *J. Immunol.* – 2005. – V.174 - N. 10 – P. 6137—6143.
176. Miller, L.S. Toll-like receptors in skin / L.S. Miller // *Adv. Dermatol.* – 2008. – V.24 – P. 71—87.
177. Moore, M.M. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection / M.M. Moore, D.J. Elpern, D.J. Carter // *Arch. Dermatol.* – 2004. – V.140. – N.2. – P. 215-217.
178. Naumann, A. Comprehensive analysis of the COL29A1 gene does not support a role in eczema / A. Naumann, C. Sunderhäll, R. Fülster-Holst, H. Baurecht, V. Harde, K. Müller-Wehling, E. Rodriguez, A. Ruether, A. Franke, S. Wagenpfeil, N. Novak, M. Mempel, B.N. Kalali, M. Allgaeuer, J. Koch, M. Gerhard, E. Melán, C. Wahlgren, I. Kull, C. Stahl, G. Pershagen, R. Lauener R, J. Riedler, G. Doekes, A. Scheynius, T. Illig, E. von Mutius, S. Schreiber, J. Kere, M. Kabesch, S. A. Weidinger // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. –V.24. – P. 139 - 144
179. Niedner, R. Diagnosis of eczema. Can you recognize what your patient's symptom? / R. Niedner, D. Iliev // *Fortschr. Med.* – 2001. – V.14 - N.24. –P. 30-33.
180. Okenfels, N.M. Ethanol enhances the IFN- γ , TGF- alpha and IL-6 secretion in psoriatic co-cultures / N.M. Okenfels, C. Keim-Maas, R. Funk // *Br. J. Dermatol.* - 1996. - V.135. – N.5 - P. 746-751.
181. Peterson, R.K. The key role of peptidoglycan in the opsonisation of *Staphylococcus aureus* / R.K. Peterson, B.J. Wilkinson, G. Kim, D.Schmeling // *J. Clin. Invest.* – 1978. - V. 61. - P. 597-609.

182. Rietschel, R.L. Nonatopic eczemas /R.L. Rietschel // J. Am. Acad. Dermatol. – 1988. – V.18. – N.3. – P. 569 - 573.
183. Robert, J. Eczema and hyper IgE. Effect of cephalosporins /J. Robert // Allerg. Immunol. – 1988. – V.20. – N.3. – P. 87-90.
184. Ryu, Y.J. Toll-like receptor 2 polymorphisms and nontuberculous mycobacterial lung diseases / Y.J. Ryu, E.J. Kim, W.J Koh // Clin. Vaccine Immunol. - 2006. – N. 13. - P. 818-8191.
185. Saint-Mezard, P. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD /P. Saint-Mezard, M. Krasteva, C. Chavagnac, S. Bosset, H. Akiba, J. Kehren, J. Kanitakis, D. Kaiserlian, J.F. Nicolas // J. Invest. Dermatol. – 2003. – V.120. – N.4. – P.641-647.
186. Sato, A. Dual recognition of herpes simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells / A. Sato, M.M. Linehan, A. Iwasaki // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – V.103. – N. 46 0. - P.17343—17348.
187. Satoh, T. Chronic nodular prurigo associated with nummular eczema: possible involvement of odontogenic infection / T. Satoh, K. Takayama, Y. Sawada, H. Yokozeki, K. Nishioka // Acta Derm. Venereol. – 2003. – V.83. – N.5. – P. 376 – 377.
188. Schena, D. Sensitizing potential of triclosan and triclosan-based skin care products in patients with chronic eczema /D. Schena, A. Papagrigroraki, G. Girolomoni // Dermatol. Ther. – 2008. – V.21 Suppl 2. – P.35-38.
189. Schnyder, B. Mechanisms of drug-induced allergy /B. Schnyder, W.J. Pichler // Mayo Clin. Proc. – 2009. – V.84. – N.3. – P.268 - 272
190. Simpson, C.R. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data / C.R. Simpson, W.J. Anderson, M.W. Taylor, L. Watson, G.J. Prescott, D.J. Godden, R.N. Barker // Clin. Exp. Allergy – 2002. – V.32. –N.1. – P. 37 - 42.
191. Simpson, C.R. "Trends in the epidemiology and prescribing of medication for

- eczema in England" / C.R. Simpson, J. Newton, J. Hippisley - Cox, A. Sheikh // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2009. – V.102. – N.3. – P. 108–117
192. Solomon, L.M. Eczema / L.M. Solomon // Dermatology. – 1984. – P. 361 - 366.
193. Spirig, W. Current eczema therapy /W. Spirig, P. Elsner // Schweiz Rundsch Med Prax. – 1994. – V.7. – N.83. – P. 718 - 721.
194. Sticherling, M. Psoriasis capitis and seborrheic eczema of scalp diseases /M. Sticherling // Hautarzt. – 2017. – V.68. – N.6 - P.457-465.
195. Strauss, T. Endogenous eczema criteria for classification / T. Strauss // Z. Hautkr. – 1987. – V.62. – N.6. – P. 427-29.
196. Tanaka, T. Dental infection associated with nummular eczema as an overlooked focal infection /T. Tanaka, T. Satoh, H. Yokozeki // J. Dermatol. – 2009. – V.36. – N.8. – P. 462 - 465.
197. Thomas, K. Multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children: the Softened Water Eczema Trial (SWET) /K. Thomas, K. Koller, T. Dean, C. O'Leary, T. Sach, A. Frost., J. Pallett, A. Crook, S. Meredith, A. Nunn, N. Burrows, I. Pollock, R. Graham-Brown, E. O'Toole, D. Potter, A. Williams // Health Technol. Assess. -2011. – V.15. – N..8 – P.1-156.
198. Tenaud, I. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesion / L. Tenaud, A. Khammari, B. Dreno // Exp. Dermatol. – 2007. – V.16. – N. 6 – p. 500 - 506.
199. Van Zuuren, E.J. Emollients and moisturisers for eczema / E.J. Van Zuuren, Z. Fedorowicz, R. Christensen,A. Lavrijsen, B.W.M. Arents // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017. - b 6; 2: CD012119.
200. Verbrugh, H.A. Antibodies to cell wall peptidoglycan of staphylococcus aureus in patients with serious staphylococcus infection / H.A. Verbrugh, R. Peters, M. Rozenberg-Arska , P.K. Peterson, J. Verhoef // J. Inf. Dis. – 1981 - V.144. – N.1. - P. 1- 9.

201. Williams, H.C. Preventing eczema flares with topical corticosteroids or tacrolimus: which is best? / H.C. Williams // *British Journal of Dermatology*. – 2011. - V. 164. – N. 12 - P. 231–261
202. Zhang, D. A Toll-like receptor that prevent infection by uropathogenic bacteria / D. Zhang, G. Zhang, M.S. Hayden // *Science*. - 2004. – V. 303(5663) – P. 1522–1526.