

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»

На правах рукописи

Шачнев Александр Сергеевич

Разработка алгоритма ведения пациентов с дисгидротической экземой

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Жукова Ольга Валентиновна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Современные аспекты эпидемиологии и классификации дисгидротической экземы.....	15
1.2. Актуальные представления о патогенезе, факторах риска дебюта и хронического течения дисгидротической экземы.....	19
1.3. Современные подходы к диагностике и терапии дисгидротической экземы	29
1.4. Влияние дисгидротической экземы на качество жизни	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
2.1. Дизайн исследования	43
2.2. Этапы и методы исследования	45
2.3. Клинические методы обследования	47
2.4. Методы лабораторных исследований.....	50
2.4.1. Общеклинические лабораторные исследования	50
2.4.2. Бактериологическое исследование	51
2.4.3. Исследования статуса иммунной реактивности.....	52
2.5. Методы лечения.....	52
2.6. Методология разработки алгоритма ведения пациентов	53
2.7. Методы статистической обработки данных	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1. Эпидемиологическая характеристика пациентов в группе наблюдения	56
3.2. Клинико-anamнестические особенности и факторы риска	59

3.3. Особенности клинического течения дисгидротической экземы	67
3.4. Клинические особенности дисгидротической экземы, осложненной вторичной инфекцией	71
3.5. Результаты исследования влияния дисгидротической экземы на качество жизни	73
3.6. Результаты лабораторных исследований пациентов с дисгидротической экземой	79
3.6.1. Результаты общеклинических методов обследования	79
3.6.2. Обоснование оценки тяжести течения кожного процесса у пациентов с дисгидротической экземой	81
3.6.3. Результаты бактериологического исследования	87
3.7. Анализ ответа на терапию в группах пациентов с дисгидротической экземой ...	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Дисгидротическая экзема (ДЭ) или острая рецидивирующая везикулярная экзема кистей и стоп – разновидность экземы, характеризующаяся появлением на коже латеральной поверхности пальцев кистей и (или) стоп, коже ладоней и (или) подошв плотных микровезикул или буллезных элементов, эритемы, точечных эрозий, серозных корочек и эксфолиаций, склонная к длительному и рецидивирующему течению, развитию осложнений, резистентности к проводимой терапии и негативному влиянию на качество жизни [35, 80, 86, 102, 153].

Данные о распространенности дисгидротической экземы в структуре экзематозных поражений кистей и стоп варьируют от 6% до 53,1% [2, 47, 48, 50, 61, 73, 81, 95, 108, 109, 144]. Согласно мнению Яковлева А.Б., Кругловой Л.С. (2018) и Leung A.K. (2014) ДЭ является серьезной медико-социальной проблемой, так как заболевание регистрируется преимущественно у лиц молодого и трудоспособного возраста [29, 100].

Ограниченное число научных зарубежных и отечественных исследований, ориентированных на направленное изучение клинико-лабораторных особенностей ДЭ, в настоящее время не позволяют систематизировать разнородные данные [14, 26, 32, 73, 94, 125]. Особенности локализации ДЭ на коже кистей [73, 94, 125] создали сложность для клинической и дифференциальной диагностики с другими клиническими формами экземы, особенно с атопической и контактным дерматитом [47, 48, 158]. Отечественные исследования по изучению концентраций IgE в различных возрастных группах у пациентов с ДЭ до сих пор отсутствовали.

Зарубежные исследования, посвященные оценке качества жизни больных ДЭ, проводились в группах с небольшим числом участников [120] или авторы рассматривали влияние на качество жизни экземы, не фокусируя внимание на конкретные морфологические подтипы заболевания [82, 108, 145]. В отечественной

научной литературе исследований, посвященных оценке качества жизни пациентов с ДЭ, до сих пор не проводилось.

Существенное влияние на развитие заболевания оказывают инфекционные осложнения, связанные с присоединением вторичной бактериальной инфекции [26, 40, 100]. В последние годы возрастает интерес к роли микробной контаминации в патогенезе воспалительных заболеваний кожи. В европейских исследованиях была отмечена ключевая роль *Staphylococcus aureus*, который диагностировался у более чем 50% пациентов с хронической экземой кистей, и его колонизация была тесно связана с тяжестью течения заболевания [52, 136]. Воздействие микробных суперантигенов приводит к гиперактивации и пролиферации Т-лимфоцитов, что существенно влияет на тяжесть кожного процесса, способствуя развитию рефрактерных к терапии форм заболевания [136, 137]. Целенаправленные исследования, посвященные детальному изучению микробного пейзажа при ДЭ, отсутствуют.

В настоящее время ведущая роль в этиопатогенезе принадлежит комплексному характеру воздействия на экзематозный процесс приобретенных иммунологических расстройств. Большое значение в регуляции иммунных реакций и миграции в патологический очаг иммунокомпетентных клеток отводится хемокинам, участвующим на поздних стадиях воспалительного процесса как составляющие звенья аллергического и иммунного воспаления [30, 71]. Имеются единичные исследования, посвященные оценке Eotaxin/CCL11, где повышенный уровень экспрессии хемокина наблюдался в очагах пораженной кожи пациентов с атопическим дерматитом [37]. Предполагается, что хемокины могут служить индикаторами воспалительного процесса при хронических кожных заболеваниях [37]. Следовательно, изучение Eotaxin/CCL11 и его роли в патогенетических механизмах ДЭ представляется сегодня актуальным.

Таким образом, широкое распространение, хроническое рецидивирующее течение, поражение эстетически значимых зон, неуклонный рост заболеваемости, увеличение доли тяжелых и устойчивых к традиционной терапии форм ДЭ, нарушающих социальную и общественную адаптацию больных подчеркивает

актуальность изучаемой проблемы [3, 16]. Современная медицинская наука располагает множеством терапевтических возможностей, ориентированных, в том числе, на таргетное управление экзематозным процессом [67, 80], однако, отсутствие стандартизированных диагностических и терапевтических алгоритмов нередко приводит к затяжному течению болезни и развитию осложнений [15, 29, 49]. Следовательно, разработка научно обоснованного алгоритма ведения пациентов с ДЭ на основании комплексной оценки клинико-эпидемиологических, микробиологических и иммунологических данных с целью совершенствования дерматологической помощи и стандартизации подходов к лечению ДЭ является особенно актуальной.

Степень разработанности темы исследования

Клинические проявления ДЭ и их связь с анамнестическими данными на протяжении длительного времени являются предметом обсуждения в научной литературе. Исследованиями Scalone L. et al. (2015), Agner T. et al. (2017), Barthel C. et al. (2022), Gladys T.E. et al. (2022) показано, что развитие заболевания может быть обусловлено сочетанием различных экзогенных и эндогенных факторов.

Изучение аспектов клинической картины ДЭ в работах Schnopp C. et al. (2002), Jain V.K. et al. (2004), Guillet M.H. et al. (2007), Kajal S. et al. (2017), Agner T. et al. (2017) продемонстрировало отсутствие единого мнения у специалистов относительно частоты встречаемости ДЭ различной локализации и степени тяжести, однако сведения и данные о комплексном анализе клинико-анамнестических особенностей скудны и не систематизированы, что затрудняет своевременную диагностику и выбор дальнейшей тактики лечения.

В работах Kouris A. et al. (2015), Park J.B. et al. (2016), Maden S. et al. (2021) было изучено влияние экземы на качество жизни больных, однако только единственное исследование Politiek K. et al. (2020) было посвящено оценке качества жизни при ДЭ.

Известно, что состояние микробиома кожи играет важную роль в патогенезе спонгиозных дерматозов. Исследования Gong J.Q. et al. (2006), Mernelius S. et al. (2016), Wang X. et al. (2017), Nørreslet L.B. et al. (2022), посвященные изучению роли нарушения микробиоценоза в патогенезе воспалительных заболеваний кожи показали влияние *S. aureus* на течение патологического процесса. У пациентов с ДЭ ввиду непрерывно рецидивирующего характера течения, смены острой и подострой фаз воспалительного процесса, особенностей морфологического подтипа заболевания (dyshidrotic pattern), зуда и экссудации, наблюдаются изменения состава микрофлоры, включая рост условно-патогенных микроорганизмов. Однако в литературе отсутствуют данные о специфическом составе микрофлоры в очагах ДЭ.

Иммунологические нарушения занимают ключевую роль в патогенезе экземы, включая ДЭ. У пациентов с экземой наблюдаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, изменение уровня провоспалительных цитокинов и дисбаланс в работе Т-клеточного звена. Нарастающая популярность генно-инженерных биологических препаратов диктует необходимость оценки иммунологических нарушений пациентов с хроническими заболеваниями кожи, в том числе, проводятся клинические испытания новых препаратов для лечения рефрактерной экземы. Изучение роли хемокинов нашло отражение в работе Owczarec W. et al. (2010), где был показан высокий уровень экспрессии Eotaxin/CCL11 в очагах атопической экземы. Роль Eotaxin/CCL11 в патогенезе атопической экземы подтвердило диссертационное исследование Кибалиной И.В. (2022). Тем не менее, в литературе отсутствуют отечественные данные о значении и роли хемокинов у пациентов с ДЭ.

Таким образом, детальный анализ данных отечественной и мировой литературы демонстрирует недостаточную степень разработанности ряда вопросов, касающихся клинико-anamnestических особенностей ДЭ, частоты встречаемости, разновидности и роли микроорганизмов, а также иммунологических нарушений, их связи с тяжестью, особенностями течения

патологического процесса и роли в формировании рефрактерных к терапии форм ДЭ, что определяет целесообразность и актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать алгоритм ведения взрослых пациентов с ДЭ на основании клинико-anamnestических особенностей заболевания и результатов клинико-лабораторного обследования и лечения.

Задачи исследования

1. Изучить анамнестические данные, клинические проявления заболевания и провести оценку взаимосвязи с показателями качества жизни пациентов с ДЭ.

2. Оценить риск инфицирования и изучить видовой состав микроорганизмов в очагах ДЭ.

3. Провести анализ уровней хемокина Eotaxin/CCL11 и общего IgE у пациентов с различной тяжестью течения ДЭ.

4. На основании комплексного анализа клинико-anamnestических особенностей заболевания, результатов клинико-лабораторного обследования и лечения разработать алгоритм ведения пациентов с ДЭ.

Научная новизна

Расширены и углублены данные о предикторах дебюта и рецидива ДЭ.

Получены данные об особенностях микробиологического профиля в очагах ДЭ в зависимости от их локализации, а также от пола пациентов. Установлена и научно обоснована частота встречаемости ДЭ, осложненной вторичной бактериальной инфекцией, дана характеристика видовой состава микрофлоры в очагах ДЭ.

Расширены данные о патогенезе ДЭ, предложено выделение клинико-иммунологических вариантов, связанных с уровнем хемокина Eotaxin/CCL11 и повышенным уровнем общего IgE.

В результате исследования впервые была выполнена комплексная оценка клинического течения и критериев тяжести у взрослых с ДЭ. Установлено наличие положительной связи между индексами площади поражения и степени тяжести ДЭ (DASI) и дерматологическим индексом качества жизни (DLQI). Продемонстрировано, что у 68,2% пациентов с ДЭ преобладало легкое течение со значениями DASI $8,6 \pm 3,1$ баллов и у 31,0% – средней степени тяжести: значения DASI $20,6 \pm 4,5$ баллов. В процессе исследования выявлено снижение качества жизни у 97,7% респондентов, в том числе впервые в исследуемой когорте изучено качество жизни с учетом пола больных ДЭ.

Обоснована тактика ведения пациентов в зависимости от клинического течения ДЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования состоит в систематизации современных клинико-anamnestических особенностей течения ДЭ у взрослых пациентов, а также выявлении факторов риска, ассоциированных с манифестацией или обострением заболевания.

Анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с различной степенью тяжести ДЭ позволил разработать оптимальную тактику диагностики и персонализированного ведения пациентов.

Выявление ассоциации тяжелого течения ДЭ с Eotaxin/CCL11 и высоким уровнем общего IgE позволило определить данных пациентов как группу с необходимостью дополнительного контроля состояния кожного процесса, что определяет этапность ведения пациентов: от этапа классической противовоспалительной терапии к этапу подбора терапии резистентных форм ДЭ. Научно обоснованы определение уровня общего IgE и междисциплинарный

подход при ДЭ: повышенные значения общего IgE выявлены у 15,6% пациентов с ДЭ легкой степени тяжести и у 31,7% со средней и тяжелой степенями тяжести без атопического анамнеза.

Научно обоснована практическая необходимость проведения микробиологического обследования пациентов с ДЭ любой локализации.

Разработан и внедрен для использования в практическом здравоохранении алгоритм выбора персонифицированного ведения больных ДЭ.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное клиническое исследование. Для достижения поставленной цели проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных научных исследований, посвященных вопросам этиологии, патогенеза, клинической картине ДЭ, методам диагностики, в том числе современным неинвазивным методикам. Протокол обследования включал сбор жалоб и анамнестических данных, осмотр кожных покровов, оценку клинических индексов тяжести заболевания и качества жизни (DLQI, DASI), взятие биологического материала для исследования аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры, для лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий иммуноглобулин E (IgE), Eotaxin/CCL11). Обработка полученных результатов исследования осуществлялась с применением методов стандартного статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинико-анамнестическими факторами, определяющими развитие рецидивирующего течения ДЭ, выступают: воздействие механических и раздражающих факторов, сопутствующая соматическая патология, наличие вредных привычек и связь с сезонностью. Особенности клинического течения ДЭ включают преобладание кожного экссудативного процесса легкой и средней

степени тяжести, зуда как непостоянного симптома ДЭ, особенности локализации процесса в области кистей и стоп, что находит отражение в показателях индекса качества жизни у пациентов ДЭ.

2. ДЭ, осложненная вторичным инфицированием, выявлена у 24,2% больных. Регистрация ДЭ, осложненной вторичной инфекцией ДЭ у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин. Подострое течение ДЭ достоверно чаще связано с повышенной колонизацией патогенными бактериями ($\chi^2=4,612$, $p=0,029$), чем при остром течении, что определяет тактику проводимой наружной терапии комбинированными тГКС. Маркерами тяжести ДЭ следует считать уровень хемокина Eotaxin/CCL11 58,93 пг/мл и выше и превышение референсных значений общего IgE в сыворотке крови пациентов.

3. Применение разработанного алгоритма с учетом оценки локализации процесса, роли инфекционного фактора и определения клинико-иммунологических вариантов заболевания позволяет выделить этапность проводимых терапевтических мероприятий у пациентов с ДЭ различной степени тяжести течения кожного процесса и оптимизировать ведение пациентов.

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) по программам специалитета, ординатуры, аспирантуры и дополнительного профессионального образования по специальности «Дерматовенерология», а также практическую работу отделения дерматовенерологии филиала федеральной сети многопрофильных клиник «Клиника Фомина на Ленинском проспекте» (ООО «Центр Потока МСК-Ленинский»).

Личный вклад автора

Автором подготовлен анализ и обзор литературы по теме исследования, разработаны протокол исследования и первичная документация. Осуществлен отбор пациентов, разработан план обследования. Автором лично проведен сбор жалоб и анамнеза, полный осмотр кожных покровов, фотодокументирование очагов поражения, также оценивание клинических индексов тяжести заболеваний (DASI, DLQI), взятие биоматериала для клинических анализов, бактериологического исследования аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры. Проведены статистическая обработка данных и анализ полученных результатов. Сформулированы выводы, научная и практическая значимость проведенного исследования. Подготовлены публикации по теме исследования, оформлен текст диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и научные положения диссертации соответствуют пунктам 1-4, 6, 8 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений ($n=132$), современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: VII Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии – XXVI Кашкинские чтения (г. Санкт-Петербург, 2023), 13 Всероссийском Форуме Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (г. Москва, 2023), V Международной научно-практической конференции РУДН «Современные тенденции исследований в области пластической хирургии и эстетической медицины» (г. Москва, 2024), конкурсе молодых ученых 14 Всероссийского Форума Национального альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (г. Москва, 2024), Международной научной конференции «Science4Health» (г. Москва, 2025).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН 10 декабря 2025 года, протокол № 6.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 3 – в журналах, индексируемых международной реферативной базой данных и систем цитирования Scopus, 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 – в сборниках тезисов конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

сокращений и условных обозначений, списка литературы, и приложения. Указатель литературы включает 164 источника, из которых 30 в российских и 134 в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 34 таблиц и 29 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные аспекты эпидемиологии и классификации дисгидротической экземы

Согласно современным представлениям ДЭ относится к распространенному клиническому подтипу экземы полиэтиологической природы, характеризующемуся экссудативным воспалением (морфотип с *dyshidrotic pattern*) [127] в эпидермисе ладоней или подошв без вовлечения в патологический процесс выводных протоков эккринных потовых желез [85, 153, 163].

Сведения о распространенности ДЭ в популяции немногочисленны и неоднородны. Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют различные данные. Так Meding В. и Swanbeck G. (1989) сообщили о диагностированной везикулярной экземе среди 6% пациентов, проживавших в промышленных городах и обратившихся с жалобами на высыпания на коже кистей [109]. Agner T. et al. (2017) в исследовании факторов, ассоциированных с сочетанной экземой кистей и стоп ДЭ сообщили о 6,2% случаев диагностированной ДЭ [73]. По результатам европейского проспективного многоцентрового исследования, проведенного с целью оценки действующей классификации, было установлено, что доля везикулярной экземы в структуре экзематозных поражений у взрослых составила 6,9%. При этом поражение кожи стоп отмечалось только у 50% наблюдаемых пациентов [47]. В индийском кросс-секционном исследовании (2020) рецидивирующая везикулярная экзема отмечалась у 9% больных среди всех диагностированных морфологических подтипов экземы [95]. Ретроспективное мультицентровое исследование с включением 24 медицинских центров Южной Кореи (2016), проведенное с целью оценки распространенности дерматологических заболеваний кистей в амбулаторной практике показал, что ДЭ встречалась у 9,6% пациентов и входила в пять наиболее распространенных заболеваний кожи кистей наряду с простым контактным дерматитом, ладонно-подошвенным псориазом, атопическим и аллергическим контактным дерматитом

[50]. По данным Адаскевича В.П. ДЭ составляет 20–25% всех случаев экземы кистей [2]. Lehucher-Michel M.P. et al. (2000) представили результаты одноцентрового описательного исследования и сообщили о диагностированной ДЭ у 27% пациентов [61]. The Danish Contact Dermatitis Group сообщали о 31,8% случаях рецидивирующей везикулярной экземы [48]. По результатам швейцарского перекрестного исследования (2016) ДЭ наблюдалась у 39,7% пациентов [108]. В исследовании, проведенном в Южной Корее (2012) с целью изучения связи между качеством жизни, депрессией и тяжестью экземой кистей сообщали о регистрации 38% случаев ДЭ. Yu M. et al. (2012) отмечали, что ДЭ была преобладающим клиническим подтипом экземы у обоих полов [144]. В исследовании 2023 г., проведенном французским обществом дерматовенерологии (The French Society of Dermatology) сообщали о диагностированной ДЭ у 53,1% из 279 пациентов, использующих защитные перчатки [81]. В целом, в структуре экзематозных поражений кожи кистей и стоп в различных климатических зонах доля ДЭ варьирует от 6% до 53,1% [2, 25, 47, 48, 50, 73, 81, 95, 96, 108, 109, 144]. Эпидемиологическими исследованиями продемонстрирована преимущественная регистрация случаев ДЭ в молодом возрасте, что подчеркивает актуальность изучения причин высокой заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста [25].

Результаты ретроспективного анализа, проведенного Gladys T.E. et al. (2022) с целью изучения характеристики демографических показателей и особенностей фармакоэкономики дерматоза показали, что среди 34 932 больных ДЭ 61% составляли женщины и 39% мужчины, где наименьшая распространенность ДЭ отмечалась у детей, в возрасте от 0 до 17 лет (14,8%) и наибольшая среди лиц молодого и трудоспособного возраста в диапазоне от 18 до 34 лет (28,1%). В то же время авторы выявили тенденцию снижения частоты регистрации новых случаев заболевания с увеличением возраста пациентов [76].

Согласно обобщенным данным исследований, средний возраст пациентов с ДЭ составлял 34,9 лет, при этом соотношение мужчин и женщин приближалось к значению 1:1 без существенных различий по половому и возрастному

признакам [32, 61, 76, 94]. В то же время эпидемиологическими исследованиями продемонстрировано преобладание числа случаев ДЭ у женского пола [32, 61, 76, 94]. Установлено, что сочетанное поражение кистей и стоп при экземе не имеет возрастных или половых различий, однако у мужчин одновременное поражение кожи ладоней и подошв наблюдается чаще [73].

Kajal S. et al. (2017) наблюдали зависимость течения заболевания от сезонности у 50% пациентов с ДЭ [94]. Как показывает анализ различных источников, дебют заболевания и (или) обострение кожного процесса, как правило, отмечаются в теплое время года и в жаркую погоду [23, 42, 94, 100, 163]. По данным отечественного исследования (2025) на отсутствие связи обострений ДЭ и времени года указали 32,6% пациентов, связь обострения со временем года – 67,4% больных, отмечая рецидивы преимущественно в холодное время года и летом [23].

В последние годы в научных кругах продолжается дискуссия о необходимости единых подходов к терминологии ДЭ. Большинство авторов и в разделе МКБ XI предлагается использовать термин «рецидивирующий везикулярный ладонно-подошвенный дерматит (RVPD)», более точно отражающий клинические особенности дерматоза [76, 138].

Общепризнанной классификации, касающейся только ДЭ до настоящего времени не разработано. Большинство европейских классификаций предлагают рассматривать острую рецидивирующую везикулярную экзему как самостоятельное заболевание [47, 48, 79]. В руководстве German Dermatological Society (2023) также обозначен обособленный статус ДЭ как самостоятельной нозологической единицы, представляющей определенные сложности в классификации, так как термин отражает морфологическую характеристику (dyshidrotic pattern), но не отражает этиологическую принадлежность дерматоза [127]. Клиническая значимость морфологической классификации экземы ограничена поскольку клиническая картина ДЭ может меняться с течением времени с преобладанием в очагах клинического полиморфизма [158]. Среди этиологических подтипов экземы выделяют: раздражительный контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, белковый контактный и

атопический дерматит [47, 77]. European Society of Contact Dermatitis (ESCD) в руководстве по диагностике, профилактике и лечению экземы относит острую рецидивирующую везикулярную экзему к подгруппе клинических подтипов экземы наряду с гиперкератотической, нуммулярной экземой и экземой кончиков пальцев [77]. В Федеральных клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2024) ДЭ рассматривается как вариант истинной экземы [27]. Отдельным клиническим подтипом ДЭ является сухой пластинчатый дисгидроз или эксфолиативный кератоз, для клинической картины которого характерно появление на коже ладоней и подошв кольцевидной эритемы с образованием в центре заполненной воздухом везикулы и последующей десквамацией в виде воротничка, а затем – распространенным пластинчатым шелушением. В случае тяжелого течения эксфолиативного кератоза развивается выраженное шелушение всей ладонно-подошвенной поверхности. Субъективные ощущения при эксфолиативном кератозе, как правило, минимальны или отсутствуют [96].

Под острым течением экземы подразумевают длительность процесса менее 3 месяцев и обострение не чаще 1 раза в год; для хронического – длительность процесса более 3 месяцев и рецидивы 2 и более раз в год [77].

По степени тяжести ДЭ подразделяется на легкую, среднюю и тяжелую. Для легкой или среднетяжелой ДЭ характерно частичное поражение ладоней и (или) подошв, единичные рассеянные везикулы или несколько скоплений везикул с отсутствующей или незначительно выраженной эритемой и шелушением, отсутствующим или слабым зудом. При тяжелой ДЭ в процесс полностью вовлекается ладонная и (или) подошвенная поверхность, что клинически проявляется множественными везикулами или буллами, выраженной эритемой, шелушением, выраженным зудом и значительным нарушением качества жизни [40, 102].

1.2. Актуальные представления о патогенезе, факторах риска дебюта и хронического течения дисгидротической экземы

К настоящему времени имеется ограниченное понимание этиопатогенеза ДЭ. Несмотря на то, что в большинстве случаев идентифицировать конкретный причинный фактор не представляется возможным, результатами многочисленных исследований были определены провоцирующие или предполагаемые факторы, ассоциированные с манифестацией и последующими рецидивами дерматоза на коже ладоней и (или) подошв.

Сообщалось о роли генетической предрасположенности в исследовании, проведенном Chen J.J. et al. (2006). В результате геномного анализа материала, полученного у членов большой китайской семьи с аутосомно-доминантным типом ДЭ, был обнаружен первый локус гена на хромосоме 18q22.1–18q22.3 между маркерами D18S465 и D18S1362. Авторы исследования резюмировали, что семейные случаи являются скорее спорадическими, чем закономерными [142]. В 2021 г. был проведен первый транскриптомный анализ пациентов с ДЭ, который показал большое совпадение с транскриптомом пациентов с атопическим дерматитом, авторы отмечали, что при обоих заболеваниях наблюдалось усиление регуляции генов, участвующих в защите кератиноцитов-хозяев, воспалении и передаче иммунных сигналов, в то время как гены, участвующие в барьерной функции кожи, одновременно снижались [155]. При дальнейшем изучении отличительных особенностей транскриптома кожи пациентов с ДЭ (2024), несмотря на обнаруженную общность в патофизиологических механизмах с атопическим дерматитом, при ДЭ были выявлены существенные различия. Так, только в коже пациентов с ДЭ было обнаружено снижение активности генов *DNASE1L2*, *KRT2*, *KRT9* и *KRT25*, свидетельствующих о нарушении эпидермальной дифференцировки кератиноцитов, выявлена передача сигналов IFN- γ последующей активацией Th1-ответа и последующим некроптозом. Авторы отмечали, что нарушения иммунного ответа могут быть основной

причиной ДЭ, однако, при длительном хроническом течении заболевания у больных формируется дисфункция эпидермального барьера кожи [148].

Роль личного и семейного atopического анамнеза как фактора, ассоциированного с манифестацией ДЭ, неоднократно обсуждалась специалистами. Ранее исследование Lodi A. et al. (1992) показало, что атопия является предрасполагающим фактором ДЭ, а повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови отмечался у 37,5% и был ассоциирован с развитием ДЭ, однако наличие личного и семейного atopического анамнеза отмечали 50% респондентов по сравнению с 11,5% контрольной группы [72]. Позже несколько исследований также подтвердили связь с атопией [61, 115]. Известно, что atopический дерматит является одним из основных эндогенных факторов, ассоциированных с манифестацией ДЭ [61, 133, 158]. Метаанализ Ruff S.M.D. et al. (2018), проведенный с целью оценки связи atopического дерматита и экземы кистей, показал, что atopический дерматит в 3–4 раза увеличивает риск возникновения экземы в течение года и на протяжении всей жизни [126]. Исследование atopического статуса отечественными клиницистами показывает превышение уровня общего IgE среди 27,2% пациентов с ДЭ, против 72,8% больных без лабораторных признаков атопии. При этом наиболее значимая сенсibilизация отмечалась к клещам домашней пыли [7]. Schuttelaar M. et al. (2013) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сообщили о значительном усилении симптомов везикулярной экземы после ингаляционной пробы с аллергенами клещей домашней пыли. Увеличению количества везикул предшествовали поздние астматические реакции, у пациентов с обострением ДЭ отмечался более высокий уровень общего IgE [90]. При изучении пищевой аллергии и сенсibilизации у больных ДЭ Бизунова М. А. и соавт. (2017) сообщили об отягощенном аллергологическом анамнезе у 37,8% пациентов, из которых в 18,9% случаев была обнаружена пищевая аллергия. Наиболее значимыми пищевыми аллергенами являлись цитрусовые фрукты и шоколад [14].

Был проведен ряд исследований о роли контактной аллергии в этиопатогенезе ДЭ. Guillet M. et al. (2017) в трехлетнем исследовании результатами

положительных эпикутанных тестов, показали контактную аллергию на никель, хром, кобальт, гель для душа, шампунь, отдушки, перуанский бальзам, ланолин, тиурам, лаурилсульфат, р-фенилендиамин, табак, формальдегид, парабены и октилгаллат [32]. В другом исследовании Kajal S. et al. (2017) продемонстрировали положительные результаты патч-тестов у 52% пациентов с ДЭ. Наиболее распространенными аллергенами были парафенилендиамин (20%) и сульфат никеля (10%), за которыми следовали партениум (8%), смесь ароматизаторов (8%) и дихромат калия (8%) [94]. Систематический обзор и метаанализ Alinaghi F. et al. (2023) показал сенсibilизацию 8,1% больных к кобальту, 8,5% к хрому и 13,5% к никелю среди работников металлургической промышленности с экземой кистей [53]. По данным французского многоцентрового исследования 86,6% людей используют защитные перчатки на работе и 59% при выполнении работы по дому. У 32,6% больных экземой кистей были получены положительные патч-тесты на перчатки или на аллергены перчаток, среди которых преобладали натуральный каучук (58,3%), нитрил (47,8%) и поливинилхлорид (47,8%) [81].

Pitché P. et al. (2006) показали существование связи между ДЭ ладоней и (или) подошв и наличием микоза стоп. Авторы отмечают, что патогенный грибок, выделенный большинством авторов, был *Trichophyton rubrum*, а точная патофизиологическая связь между возникновением ДЭ и дерматофитами неизвестна. Влажная среда, как вторичная проблема при ДЭ и как следствие экссудации везикул также может способствовать развитию микотического поражения [115]. Патогенные грибы или какой-либо другой антиген формируют id-реакцию в ответ на интенсивный воспалительный процесс, проявляющийся везикулами на отдаленном участке кожного покрова [6]. Роль бактериальной сенсibilизации среди пациентов, страдающих везикулярными высыпаниями, была показана в ранних исследованиях Kaaman T. и Torssander J. (1983), где была показана высокую частоту патогенных бактерий: обильный рост *Staphylococcus aureus* и (или) *Streptococcus pyogenes* [93].

Роль лекарственных препаратов в патогенезе везикулярной экземы неоднократно отмечалась в многочисленных исследованиях. Внутривенные

инъекции иммуноглобулина способны вызывать эпизоды острой ДЭ ладоней и (или) подошв [32]. Обзор данных литературы выявил многочисленные публикации клинических случаев и отчетов о связи ДЭ и внутривенных инъекций иммуноглобулина, опубликованных с 1999 по 2022 гг. Большинство пациентов находились на стационарном лечении по поводу неврологических и гематологических заболеваний, где получали внутривенные инъекции 5% человеческого иммуноглобулина (IVIg) в дозировке 0,4-1 г/кг в сутки в течение 5 дней подряд. Среди всех опубликованных кейсов наиболее часто сообщалось о развитии острой ДЭ кистей, стоп, а также комбинированного поражения ладоней или подошв. Симптомы заболевания проходили при сопутствующей наружной терапии, но рецидивы наблюдались при последующем введении препарата. Возникновение везикулярных высыпаний ладоней и подошв отмечали во время проведения курса инъекций IVIg, а также через 5-10 дней после внутривенного введения препарата. Большинство пациентов были взрослыми, однако иммуноглобулин-индуцированная ДЭ также в редких случаях регистрировалась у детей [59, 62, 63, 66, 116, 132, 152]. Gerstenblith M.R. et al. (2012) сообщили о возникновении острой ДЭ в 62,5% случаев, при этом у 75% пациентов ДЭ возникала после первого введения иммуноглобулина [117]. По данным французского ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного на основе данных регионального центра фармаконадзора о побочных эффектах со стороны кожных покровов при внутривенном введении Ig, показало возникновение экзематозных реакций у 69% пациентов, среди которых ДЭ являлась наиболее распространенным нежелательным эффектом, наблюдавшимся у 63% пациентов [56]. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (салицилатов) повышает риск развития ДЭ [125].

В литературе имеются сообщения о роли ингибитора IL-17, применяемого для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, в возникновении ДЭ. В 2020 г. был опубликован отчет о случае возникновения острой ДЭ кистей у пациента после трехмесячного курса лечения секукинумабом, последующее применение наружной терапии привело к регрессу кожного процесса [68]. Кроме

того, были опубликованы два клинических отчета о четырех случаях возникновения острой ДЭ кистей и стоп у пациентов с бляшечным псориазом, получающих терапию секукинумабом. Возникновение ДЭ отмечалось в интервале 7-й недели и через 8 месяцев после инициации лечения. В обоих отчетах стандартная терапия не давала положительных результатов, в связи с чем лечение секукинумабом было прекращено, регресс высыпаний на коже кистей и стоп отмечался у всех пациентов через 4 недели после отмены секукинумаба [39, 113].

MacConnachie A. и Smith C. (2007) наблюдали возникновение ДЭ у ВИЧ-инфицированного пациента, не отвечающей на стандартное лечение, но разрешившейся через 6 недель после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Авторы отмечали, что наличие у пациента иммунокомпрометирующего заболевания и регресс клинических проявлений после восстановления нормального уровня CD4-клеток и основных показателей иммунитета, по-видимому, отражает сложность механизмов патогенеза ДЭ и влияние ослабленной иммунной системы при ВИЧ-инфекции или прямое влияние вируса иммунодефицита человека на развитие ДЭ [104].

Отдельное внимание в этиопатогенезе ДЭ отводится общим и неспецифическим факторам, таким как эмоциональное перенапряжение, стресс, курение, холодный и сухой воздух, низкая влажность в помещении и гипергидроз [72, 77, 163]. Сообщалось о случаях ДЭ, индуцированной ультрафиолетовым излучением, однако прямой связи воздействия УФ-излучения обнаружено не было [105]. Нарушение целостности эпидермального барьера также занимает немаловажное место в этиопатогенезе ДЭ [10, 18]. Влажная работа ассоциирована с риском возникновения экземы [41, 89, 124]. Экзематозный процесс распространен среди профессий, связанных с работой во влажных условиях, длительными и частыми контактами с водой, моющими и дезинфицирующими средствами, среди которых наибольшее распространение отмечается среди медицинских работников, парикмахеров, уборщиков и др. По мнению авторов, провоцирующими факторами является контакт с водой более 2 часов в день, мытье рук или использование кожных антисептиков свыше 20 раз в сутки [77, 112, 141]. Систематический обзор-

метаанализ, обобщивший исследования по проблеме гигиены и ухода за кожей рук и оценки риска развития экземы кистей, показал, что мытье рук свыше 8-10 раз в сутки значительно повышает риск развития экземы кистей. Авторы отмечали, что использование спиртосодержащих антисептиков наносит меньший вред защитному барьеру, чем использование мыла [103]. Работа во влажных условиях, длительный контакт с водой, а также продолжительное использование воздухонепроницаемых защитных перчаток также были определены как значимые факторы развития экзематозного процесса [110, 160]. Длительная окклюзия кожи приводит к гипергидратации эпидермиса, вызывая мацерацию и усиливая проникновение моющих и дезинфицирующих средств [92]. Риск экземы увеличивает как частая смена перчаток свыше 20 раз в сутки, так и длительное ношение, более 2 часов в день [112].

Loman L. et al. (2022) в систематическом обзоре и метаанализе показали, что курение связано с повышенной распространенностью экземы кистей, однако для других факторов образа жизни: стресса, ожирения, физической активности, особенностей питания и сна не было получено убедительных доказательств, что указывает на вероятную второстепенную роль и необходимость дальнейших исследований аспектов влияния различных факторов образа жизни в этиопатогенезе экземы [101]. Примечательно, что факторы риска экземы удается идентифицировать лишь в 27,8% случаев, в то время для 72,2% больных провоцирующие факторы остаются неизвестными [76].

Патогенетические механизмы везикулярной экземы изучены до настоящего времени изучены недостаточно. Согласно гипотезе, выдвинутой Soler D. et al. (2015) повышенная экспрессия двух белков водно-глицериновых каналов аквапорина-3 и аквапорина-10 в верхней и средней трети эпидермиса, включая роговой слой, у пациентов с ДЭ изменяют функцию эпидермального барьера. Авторы отмечали, что избыточная экспрессия аквапоринов является ключевым фактором, приводящими к развитию клинических проявлений у пациентов с ДЭ [143]. Немногочисленные молекулярные исследования патогенеза хронической экземы указывают, что основными механизмами являются нарушение барьерной

функции рогового слоя и последующее воспаление, вызванное неспецифическими или специфическими иммунными реакциями на раздражители и антигены [146, 148].

Существующие механизмы патогенеза экземы предполагают развитие воспаления по пути простого раздражительного или аллергического контактного дерматита, а также атопического дерматита, однако индивидуальные факторы риска и особенности образа жизни способны модифицировать патогенетические механизмы. В процессе развития воспалительного процесса помимо ведущих механизмов могут возникать дополнительные, такие как реакции гиперчувствительности IV типа к контактными аллергенам, усиливающие имеющиеся изначальные и приводя к формированию новых смешанных форм экземы [77, 127]. Формирование простого раздражительного контактного дерматита происходит в результате частых и длительных контактов кожи с антигенами и раздражителями, приводящими к повреждению кератиноцитов и дальнейшему высвобождению противовоспалительных сигнальных молекул, антимикробных пептидов, IL-1 и хемокинов с последующей активацией антигенпрезентирующих клеток и формированием иммунного ответа через инфламмосомный и NFκB-сигнальные пути, усиливая пролиферацию кератиноцитов, эпидермальную гиперплазию и последующую активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и нейтрофилов [84, 151]. Формирование экзематозного ответа по пути аллергического контактного дерматита происходит в результате воздействия низкомолекулярных веществ и ионов металлов при контактах их с кожей или опосредованно перорально или ингаляционно с последующим формированием специфической сенсибилизации путем активации Т-клеток [54]. При повторной сенсибилизации происходит активация клеток врожденного иммунитета, привлечению к месту воздействия эффекторных и памяти CD4⁺-Т-клеток, а также CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, стимулирующих высвобождения цитокинов IFN-γ, TNF-α, IL-17 и IL-22 [151]. При атопическом механизме экземы в коже отмечается первичное или вторичное нарушение кожного барьера в связи с мутациями гена филаггрина, повышенная проницаемость и чувствительность

эпидермиса к раздражителям, а также смещение иммунного ответа в сторону Th2 [36, 126, 149].

Клинически ДЭ характеризуется высыпаниями в виде глубоко расположенных одиночных и сгруппированных микровезикул, иногда сливающихся между собой, и в редких случаях, образующих крупные буллы. Экссудативные элементы локализуются на коже, преимущественно, латеральной поверхности пальцев кистей и (или) стоп, а также тыльной поверхности в области околоногтевых валиков, коже ладонной поверхности кистей и (или) подошвенной поверхности стоп [24, 100]. Везикулы имеют диаметр от 1 до 2 мм и внешне напоминают «пуддинг из тапиоки» или представлены глубоко расположенными плотными пузырьками, которые просвечивают сквозь эпидермис, напоминая «зерна саго» [5, 40]. Везикулы могут локализоваться на фоне неизменной кожи или сопровождаться незначительной эритемой. Эволюция элементов приводит к формированию микроэрозий с отслаивающимися по периферии обрывками эпидермиса, и через 2–3 недели процесс разрешается интенсивной десквамацией. Повторные обострения процесса могут наблюдаться с различной периодичностью. В хронической стадии формируется застойная эритема, шелушение и трещины [24, 34, 102]. Острая и хроническая стадии ДЭ могут наблюдаться одновременно [100]. Поражение кожи при ДЭ, как правило, носит симметричный характер [31, 100]. В тяжелых случаях ДЭ может поражать всю ладонную или подошвенную поверхность кистей или стоп [40, 64]. В 80% случаев ДЭ отмечается поражение кожи ладонной поверхности и (или) латеральных поверхностей пальцев кистей [100]. Schnorr C. et al. сообщили о поражении кожи ладоней у 75% пациентов ДЭ и кожи подошвенной поверхности стоп в 25% случаев [147]. В индийском когортном исследовании поражение кожи кистей наблюдали у 60%, кожи стоп у 4% и сочетанное поражение у 36% больных ДЭ [125]. Авторы проспективного французского исследования 120 пациентов с ДЭ сообщали о поражении кожи ладоней у 70%, подошв у 10% и сочетанного ладонно-подошвенного поражения у 20% [32]. В другом индийском исследовании сообщалось о поражении ДЭ кожи кистей у 46%, стоп у 22% и поражение кистей и стоп у 32% пациентов [94].

Сочетанное поражение ДЭ кистей и стоп, как правило, связано с более тяжелым течением и длительной историей заболевания [130]. По данным европейского многоцентрового исследования, проведенного Agner T. et al. (2017) сочетанное поражение кистей и стоп наблюдалось у 10,3% больных ДЭ, где отмечалась корреляция с более тяжелым течением экземы, а также длительностью болезни [73]. Таким образом, результатами международных исследований показана значительная гетерогенность данных относительно локализации очагов ДЭ. Такая вариабельность, вероятно, обусловлена региональными, популяционными и методологическими особенностями, а также малым размером выборки отдельных работ.

Период обострения сопровождается появлением новых везикул и зудом различной интенсивности, от умеренного до сильного. Пациентов может беспокоить продромальный зуд, который нередко предшествует везикуляции [31, 58, 102, 138]. Интервалы между обострениями могут составлять недели или месяцы. Рецидивы могут возникать настолько часто, что ДЭ перерастает в изнурительное расстройство [80]. При расчесывании очагов и повреждении покрышки везикул отмечается возникновение феномена «серозных колодцев», в результате которого возможно развитие вторичного инфицирования очагов ДЭ с присоединением бактериальной или микотической инфекции [15, 29, 40]. Воспалительный экссудат, зуд и расчесы ведут к изменению рН эпидермиса и создают благоприятные условия для последующей колонизации патогенными микроорганизмами, приводя к дисбалансу микрофлоры, который проявляется снижением разнообразия микроорганизмов [12, 38]. Колонизация кожи патогенными микроорганизмами сопровождается выработкой экзогенных протеаз, усиливающих пролиферацию эпидермальных кератиноцитов с последующим нарушением барьерных свойств кожи и дегидратацией эпидермиса [4]. Установлено, что мощные и сверхмощные топические глюкокортикостероидные средства (тГКС), используемые в терапии везикулярной экземы, обладают кумулятивным и депонирующим эффектом, при котором препарат способен сохраняться в эпидермисе в течение четырех дней даже после однократной

аппликации [77, 102, 139]. Несмотря на доказанную эффективность и высокую скорость наступления положительного эффекта, тГКС способны нарушать синтез липидов рогового слоя, препятствуя восстановлению эпидермального барьера, их длительное применение может быть связано с повышенным риском инфекционных осложнений, где после двухнедельного применения области нанесения препарата колонизируются *Staphylococcus aureus* [88]. Культура *S. aureus* была получена у более чем половины пациентов с хронической экземой кистей, а его колонизация тесно связана с тяжестью заболевания. К сожалению, причинно-следственная связь этого явления не была установлена [52, 136]. В исследовании Mernelius S. et al. колонизация золотистым стафилококком кожи в очагах у пациентов с экземой кистей была выше, чем на непораженной коже у здоровых добровольцев. Авторы отмечали, что в 60-85% наблюдалось одновременное присутствие различных штаммов *S. aureus*, плотность колоний прямо коррелировала с увеличением тяжести течения экзематозного процесса [137]. Доказано, что суперантигены *S. aureus* способны усиливать пролиферативную активность Т-лимфоцитов, что приводит к усугублению течения экзематозного процесса в коже и формированию резистентных к терапии форм экземы [20]. Золотистый стафилококк является одним из основных факторов риска, играющего значимую роль в развитии воспалительного процесса в коже и, как следствие, приводящего к усугублению течения экземы [52]. Nørreslet L.B. et al. (2022) в исследовании микробиома пациентов с экземой кистей выявили преобладание в экзематозных очагах колоний *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.* и *Micrococcus spp.* [135]. По данным другого исследования в бактериологических посевах с пораженной экземой кожи у 80,0% пациентов обнаруживался золотистый стафилококк, у 14% – гемолитический стрептококк и у 40,7% – дрожжеподобные грибы рода *Candida spp.* [12]. Китайское многоцентровое рандомизированное исследование результатами бактериологического посева продемонстрировало рост условно-патогенной флоры у 70,2% пациентов с экземой, где был получен рост: *S. aureus* у 47,3%, *S. epidermidis* – 38,4%, *S. pyogenes* – 4,1%, *S. lugdunensis* – 1,4%, *S. capitis* – 0,7%, *M. tetragenus* – 1,4%, *E. coli* – 3,4% и пять штаммов других

бактерий в 3,4% случаев. Авторы отмечали, что плотность колонизации золотистым стафилококком была заметно выше на пораженной экземой коже по сравнению с непораженной кожей контрольной группы [134]. По результатам китайского перекрестного многоцентрового исследования, проведенного Wang X. et al. (2017) клиническая картина ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, наблюдалась у 18,2% пациентов, лабораторно подтвержденная бактериальная инфекция в очагах ДЭ обнаружена у 36,4% пациентов. Авторы отмечали, что частота вторичной бактериальной инфекции у мужчин значительно выше, чем у женщин [46]. По данным отечественного исследования положительные результаты бактериологического исследования получали из очагов ДЭ кистей в 2,9 раза чаще, чем из очагов на коже стоп. Авторы отмечают, что 58,6% случаев отмечалась колонизация *S. aureus* [8]. В целом, микробная сенсibilизация пациентов с экземой может рассматриваться как пусковой и поддерживающий фактор тяжести и длительности течения заболевания [21, 31].

1.3. Современные подходы к диагностике и терапии дисгидротической экземы

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов, постановка диагноза ДЭ осуществляется на основании комплексной оценки жалоб пациента, анамнестических данных и объективной клинической симптоматики [27]. Большинство европейских гайдлайнов по лечению экземы при подозрении на наличие дерматофитной инфекции рекомендуют проведение микроскопического исследования чешуек кожи на патогенные грибы [77, 127]. При этом обнаружение спор грибов при микроскопии не является подтверждением микотического поражения и расценивается как контаминация биологического материала [24]. Thyssen J.P. et al. рекомендуют при клинических признаках ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, проводить микробиологическое (культуральное) исследование на чувствительность к антибактериальным препаратам, однако,

авторы отмечают, что именно наличие клинических признаков вторичной инфекции является основным фактором, определяющим необходимость применения антибиотикотерапии [77].

Корейский консенсус по диагностике и лечению экземы рекомендует выполнение патч-тестов при ассоциации ДЭ с контактной аллергией [31]. В Западной Европе патч-тестирование является золотым стандартом диагностики при подозрении на сенсibilизацию к контактными аллергенам, эксперты рекомендуют проводить исследование всем пациентам с продолжительностью обострения экземы более 3 месяцев и отсутствием ответа на адекватное лечение. В руководствах отмечают, что отрицательный результат не является абсолютным исключением контактной сенсibilизации, поскольку могут возникать ложноотрицательные результаты [58, 77]. Согласно руководствам, применяемым в странах Европы и Азии, исследование уровня общего IgE сыворотки крови применяется с целью исследования профиля индивидуальной сенсibilизации и гиперчувствительности немедленного типа у пациентов с ДЭ [31, 77].

Патоморфологическое исследование биоптатов кожи при ДЭ применяется в редких случаях и показано только при необходимости проведения дифференциальной диагностики [24, 40, 77]. Schwanitz H.J. отмечал, что биопсия ладоней или подошв приводит к негативным последствиям, таким как болезненность, медленное заживление и длительная иммобилизация конечности, сопряженная с высоким риском вторичной инфекции и рубцеванием, в связи с чем патоморфологическое исследование биоптата кожи ладоней или подошв рекомендуется выполнять только в случае крайней необходимости [129]. Yoon S.Y. et al. описали патоморфологические характеристики ДЭ, включающие спонгиоз, внутриэпидермальные везикулы и поверхностный периваскулярный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов, в острой фазе ДЭ, при хроническом течении характерен многоочаговый паракератоз, акантоз, складчатость и анастомозы сетчатых гребней, минимальный или отсутствующий спонгиоз. В 42,9% случаев наблюдалось отсутствие зернистого слоя [85].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2024), другие общие и неспецифические лабораторные исследования, включающие общий клинический крови, биохимический анализ крови и клинический анализ мочи также могут применяться при тяжелом течении ДЭ с целью исключения наличия противопоказаний к проведению системной терапии [27].

Для объективизации оценки клинической картины Vocks E. et al. (1999) предложили использовать индекс площади поражения и степени тяжести ДЭ (DASI) для оценки степени тяжести, основанный на четырех основных параметрах: везикул, эритемы, шелушения и зуда. Максимальная сумма баллов DASI равна 60, где 0-15 баллов – слабая, 16-30 – умеренная и 31-60 – тяжелая степень. Однако, оценка индекса DASI не нашла широкого применения в клинической практике и в настоящее время используется в научных целях [1, 102, 156].

Согласно данным литературы, дифференциальный диагноз ДЭ проводят с дерматомикозами кистей и стоп, пустулезным псориазом ладоней и подошв, вторичным сифилисом, чесоткой, пустулезным бактериоидом Эндрюса, атопическим дерматитом, мелкоточечным кератолизом, простым герпесом, хроническим акродерматитом Аллопо, энтеропатическим акродерматитом и в редких случаях, с буллезным пемфигоидом [29, 77, 100, 102].

Терапия ДЭ представляет определенную сложность, связанную с анатомическими особенностями кожи, плотностью рогового слоя эпидермиса области ладоней и подошв, склонностью к развитию вторичной инфекции. Непрерывно рецидивирующий характер позволяет заподозрить рефрактерную ДЭ в случае отсутствия ответа на проводимое лечение в течение 2-4 недель. Успешная терапия ДЭ требует комплексного подхода, предотвращения воздействия провоцирующих факторов, использования методов адьювантной терапии и соблюдения пациентом принципов рационального ухода за кожей, своевременное лечение обострений и осложнений дерматоза [24, 40]

Адьювантные методы терапии ДЭ включают в себя применение на постоянной основе увлажняющих и протективных средств (эмоленгов) и соблюдение общих принципов и правил ухода за кожей с экземой. Пациентам

рекомендуется использовать для мытья рук теплую воду, для очищения кожи – синтетические детергенты для предотвращения чрезмерного повреждения защитного барьера кожи, тщательно вытирать руки после мытья, ограничивать длительные и частые контакты с водой, снимать кольца и украшения перед выполнением влажных работ, использовать защитные перчатки и избегать воздействия на кожу неспецифических раздражителей (агрессивных моющих, косметических средств, растворителей, средств бытовой химии, сока цитрусовых фруктов и пр.), а также регулярно и часто применять увлажняющие средства, в том числе непосредственно после контакта с водой [24, 77, 157].

Согласно рекомендациям ESCD, эмоленты – обязательная составляющая комплексной наружной терапии, рекомендованная для всех пациентов с экземой с целью поддержания и восстановления барьерной функции кожи, подбирается в соответствии с индивидуальными особенностями, органолептическими предпочтениями и наличием контактной аллергии. Увлажняющие средства могут использоваться как совместно с лекарственными препаратами, так и самостоятельно в профилактических целях [77]. При активном использовании эмоленты позволяют уменьшить субъективные ощущения, способствуют повышению активности проводимого лечения и сокращению продолжительности основного курса терапии [70].

Лечение ДЭ должно строго соответствовать фазе воспалительного процесса, что необходимо учитывать при выборе формы лекарственного препарата [11, 17]. При остром воспалении используются примочки с раствором танина, 8% раствором ацетата алюминия, отваром дубовой коры [22, 29, 102]. При наличии пузырей, содержимое может быть удалено при помощи стерильного шприца [22]. Для профилактики вторичного инфицирования и наличия вторичной инфекции в очагах ДЭ возможно использование растворов анилиновых красителей [27].

Топические глюкокортикостероиды – первая линия терапии ДЭ [44, 77, 106]. Препаратами выбора являются сверхмощные или мощные топические стероиды с аппликацией дважды в сутки и продолжительностью не более 2-х недель. Нанесение под окклюзионную повязку может повышать эффективность терапии и

уменьшать количество используемого препарата [102]. Применение чаще двух раз в день не рекомендовано, так как данная схема ни только не повышает эффективность, но и увеличивает риск возникновения побочных эффектов [100]. При вторичном инфицировании в очагах ДЭ показано применение комбинированных тГКС с антибактериальными и противогрибковыми компонентами [24, 26].

Через 2 недели применения сверхмощных топических стероидов переходят на препарат меньшей степени активности или на топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). В фазе хронического воспаления рекомендуется отказаться от применения топических стероидов [29, 102]. ТИК используются в качестве поддерживающей терапии, а также в хронической стадии ДЭ [100]. В рандомизированном слепом исследовании с участием наблюдателей сравнили лечение 16 пациентов с ДЭ 0,1% такролимусом с терапией 0,1% мометазона фууроатом, обнаружив, что такролимус также эффективен, как и мометазона фууроат при лечении хронической ДЭ ладоней. После двухнедельного курса лечения индекс DASI снижался более чем на 50% в обоих случаях [147]. При этом использование такролимуса при локализации процесса на коже подошвенной поверхности стоп Lofgren S.M. и Warshaw E.M. не был получен выраженный терапевтический эффект, что, по-видимому, связано с плотностью рогового слоя области подошв, поэтому топический такролимус может использоваться под окклюзионную повязку [102]. Крем, содержащий 1% пимекролимус, также может применяться в различных схемах наружной терапии ДЭ. Schurmeyer-Horst F. et al. отмечали выраженный терапевтический эффект в течение 6 недель применения 1% пимекролимуса по схеме два раза в сутки, с аппликацией утром и применением препарата под окклюзионную повязку на ночь с последующим переходом на двукратное применения без окклюзии в течение еще 4 недель [128]. В другом многоцентровом рандомизированном исследовании сообщили, что крем 1% пимекролимуса, применяемый дважды в сутки с окклюзией на ночь, может быть полезен для лечения хронической ДЭ. При применении данной схемы выраженное улучшение наблюдалась на 22 день терапии [114]. Для наружной

терапии ДЭ у детей широко применяются и показывают безопасность как тГКС, так и ТИК [100].

Антигистаминные препараты применяются для уменьшения зуда у пациентов с ДЭ. Предпочтительны блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов II поколения, такие как цетиризин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин и левоцетиризин, хотя отсутствуют доказательства их эффективности при ДЭ [29, 162, 163].

При тяжелом течении и внезапных вспышках ДЭ с образованием пузырей используются системные ГКС, однако длительное и многократное применение данной группы препаратов ограничено потенциальными побочными эффектами [31, 77, 102, 162]. Эксперты ESCD в руководстве по диагностике, профилактике и лечению экземы отмечали, что курс применения пероральных ГКС должен быть коротким и не превышать 3 недель. Авторы рекомендуют начинать лечение с дозировки преднизолона 0,5 мг/кг в сутки [77]. Wollina U. сообщил, что начальные дозы преднизолона могут составлять от 40 до 100 мг в день в зависимости от степени тяжести и размеров пораженной области с последующим постепенным снижением дозировки вплоть до полной отмены препарата при условии прекращения образования везикул или булл [162]. Storrs F.J. отмечала, что преднизолон в дозировке 60 мг в сутки в течение 3-4 дней оптимален при острых вспышках везикулярной экземы [138]. Опыт Leung A.K. et al. показал, что другие иммуносупрессивные препараты также могут быть полезны при тяжелом течении ДЭ, а также при отсутствии эффекта от проводимой терапии топическими препаратами и системными ГКС, однако их применение ограничено потенциальными побочными эффектами и необходимостью постоянного лабораторного мониторинга [100]. Существует ограниченный опыт применения метотрексата при ДЭ. При упорном течении заболевания авторами рекомендовано применение метотрексата в дозировке 10-15 мг по схеме 1 раз в неделю в течение одного или двух месяцев [29, 69, 102]. Азатиоприн также может применяться в дозировке 100-150 мг в сутки до достижения клинического эффекта с

последующим снижением до поддерживающей дозы – 50 мг в сутки в течение 3-5 месяцев [29, 69, 77, 163].

Reitamo S. и Granlund H. (1994) продемонстрировали опыт успешной терапии циклоспорином А у четырех пациентов с везикулярной экземой, который назначался в начальной дозе 2,5 мг/кг в сутки. Авторы отмечали, что рецидивы заболевания, как правило, развивались у пациентов после отмены препарата [122]. Согласно опыту Яковлева А. Б. и Кругловой Л. С., при отсутствии или недостаточной эффективности терапии циклоспорином А в течение 8 недель препарат необходимо отменить [29].

В мировой практике имеется положительный опыт применения системных ретиноидов для лечения рефрактерной ДЭ [77, 163]. Синтетический ретиноид алитретиноин (не зарегистрирован в РФ) в немецком наблюдательном исследовании Diergen T.L. et al. (2012) продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Схема применения включала пероральный прием 30 мг алитретиноина в сутки. Авторы отмечали, что клиническое улучшение отмечали 49% больных, в связи с чем досрочно прекратили прием препарата, в 45% случаев причиной прекращения было полное очищение кожи [57]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности алитретиноина также было показано, что ретиноид может являться препаратом выбора для терапии ДЭ, устойчивой к действию мощных и сверхмощных тГКС. Улучшение отмечалось у 40% пациентов по сравнению с 15% из группы плацебо [74]. Клинические отчеты продемонстрировали эффективность и безопасность ингибиторов JAK-киназ для лечения рефрактерной экземы ладоней и подошв, не отвечающей на терапию низкими дозами циклоспоринона. Барицитиниб в дозировке 4 мг в сутки продемонстрировал улучшение у всех пациентов в течение 2-8 недель [98]. Пероральный прием упадацитиниба в дозировке 15 мг 1 раз в сутки привел к регрессу зуда и высыпаний рефрактерной везикулярной экземы кистей и стоп у 56-летней женщины спустя 2 недели после начала терапии и полному регрессу патологического процесса на коже в течение одного месяца [154]. В другом

клиническом отчете сообщили об эффективности упадацитиниба при ДЭ кистей и стоп у пациента с сопутствующим ревматоидным артритом и болезнью Крона. Сочетанная терапия мазью с 0,05% бетаметазона дипропионата и 15 мг упадацитиниба *per os* привели к значительному регрессу симптомов ДЭ в течение 3 месяцев и полному клиническому улучшению через полгода комбинированной терапии [97].

Генно-инженерная биологическая терапия является потенциально новым и наиболее перспективным методом лечения рефрактерной ДЭ, не отвечающей на другие системные агенты. Дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса IgG4, ингибитор интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13), новый биологический препарат, изначально применяемый для лечения среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита и узловатого пруриго, показал эффективность при лечении тяжелой ДЭ. Опубликованные в мировой литературе исследования демонстрируют быстрый положительный эффект и хорошую переносимость дупилумаба. Во всех сообщениях отмечалось, что до начала проведения биологической терапии были исчерпаны почти все методы лечения, включающие как топическую, так и системную терапию. Описанные схемы лечения включали стандартные терапевтические протоколы в начальной дозировке 600 мг подкожно с последующим переходом на 300 мг каждые две недели. Положительный эффект наступал через 1 неделю, большинство пациентов достигали полной клинической ремиссии через 16 недель. Однако, ни в одном отчете не акцентировалось внимание на продолжительности и эффективности длительной терапии дупилумабом [33, 60, 75, 78, 121, 140, 159, 164]. В 2023 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IIb фазы лечения дупилумабом пациентов с тяжелой ДЭ. К 16-й неделе доля пациентов, достигших НЕСИ 75%, была выше в группе дупилумаба, чем в группе плацебо. Дупилумаб показал высокую эффективность и хорошую переносимость. Зуд в области глаз был единственным побочным эффектом и отмечался у 15% пациентов [67].

Внутридермальные инъекции нейротропина (ботулинического токсина типа А) показали эффективность при ДЭ с сопутствующим гипергидрозом. Kontochritopoulos G. et. al. (2007) сообщили об успешном лечении двух пациентов с рефрактерной ДЭ и гипергидрозом внутрикожными инъекциями 100 ЕД БТА, не отвечающих на стандартную терапию тГКС. Полный регресс эритемы, везикул, зуда и гипергидроза отмечался через 8 недель после однократной процедуры [99]. Другое проспективное исследование также показало эффективность инъекций БТА у 70% пациентов с ДЭ через 5-6 недель [150]. Комбинация тГКС и внутрикожных инъекций ботулотоксина также показала высокую эффективность [161]. Недостатком лечения ботулиническим токсином является боль при введении препарата и необходимость повторных инъекций каждые 6 месяцев [100].

Есть единичные сообщения о результативности применения физиотерапевтических методик в комплексном лечении рефрактерной ДЭ. Так, был получен положительный эффект от применения локальной узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм при ДЭ курсом от 25 до 30 сеансов с интервалом 3 раза в неделю [131]. При упорном течении ДЭ результат демонстрировало применение системной фотохимиотерапии (ПУВА-терапии) с пероральными приемом псоралена в дозировке 0,6 мг/кг внутрь за 2 ч до облучения УФ-А, курсом от 20 до 30 сеансов фотохимиотерапии. Процедуры фототерапии проводились 2-3 раза в неделю [29, 111, 131].

Разрешение патологического процесса на фоне успешной терапии происходит в течение 1-3 недель, после чего возможен рецидив и повторное появление высыпаний. При повторной ДЭ количество высыпаний может быть больше, чем при первичном эпизоде, однако в ходе успешной терапии количество их постепенно уменьшается с каждым рецидивом [29]. Клиническое улучшение на фоне лечения наступает в среднем через 6 месяцев у 60,4% пациентов с ДЭ против 36,1% пациентов со среднетяжелой и тяжелой экземой, нуждающихся в длительном последующем наблюдении [51].

Таким образом, как видно из данного обзора, проблема подбора терапии ДЭ остается открытой для дискуссии во всем мире. Следовательно, проведение

клинико-лабораторного анализа в рамках данного исследования позволит оптимизировать топическую и системную терапию ДЭ у взрослых пациентов.

1.4. Влияние дисгидротической экземы на качество жизни

В данном разделе обобщены сведения, посвященные влиянию экземы на качество жизни. Известно, что пациенты, страдающие хроническими кожными болезнями, испытывают долгосрочное негативное влияние заболеваний на качество жизни. Хроническое и рецидивирующее течение ДЭ не представляет угрозы для жизни, но способно вызывать серьезные ограничения в повседневной жизнедеятельности человека и влиять на показатели соматического и психического здоровья [35, 45]. Более 80% пациентов, страдающих экземой, испытывают влияние заболевания на качество жизни [95].

Анализ мировой литературы показал немногочисленные исследования, посвященные оценке качества жизни пациентов с экземой в целом, однако имеются единичные сообщения, посвященные оценке качества жизни больных с ДЭ. В доступной нам литературе выявлено единственное исследование, оценивающее качество жизни пациентов с везикулярной экземой. Так Politiek K. et al. (2020) провели анкетирование 168 пациентов с везикулярной экземой при помощи нового валидированного опросника качества жизни (QOLNEQ), сообщили, что пациенты испытывали умеренное ухудшение качества жизни. Тяжелое течение ДЭ было ассоциировано с большим негативным воздействием на качество жизни. Авторами продемонстрировано, что тяжесть ДЭ влияет как на качество жизни, так и на удовлетворенность проводимым лечением. Пациенты, использующие только топическую терапию, менее удовлетворены результатами лечения, и комплаенс таких пациентов ниже, чем у пациентов, получающих системные препараты. Системная терапия тяжелой ДЭ может положительно влиять на тяжесть течения заболевания и, как следствие, улучшать качество жизни, удовлетворенность лечением и приверженность к терапии [120].

По данным ряда исследований, женский пол чаще ассоциировался с большим негативным влиянием экземы на качество жизни. Для женщин была характерна большая степень нарушения качества жизни по сравнению с мужчинами. Кроме того, женщинам свойственно отмечать аналогичное негативное влияние при менее выраженной клинической картине экземы [25, 82, 108, 145]. Женщины испытывают значительный дискомфорт, связанный с ограничениями на работе, досуге или при выполнении домашних рутинных манипуляций. Politiek K. et al. отмечали высокую частоту нарушений ментального здоровья у женского пола [120].

Повторяющиеся эпизоды заболевания не только ограничивают выполнение привычных действий, но и вызывают стигматизацию и социальное дистанцирование, обусловленные расположением кожных высыпаний на открытых участках тела. Это часто приводит к изменению повседневной активности, отказу от хобби, нарушениям сна и повышает риск развития тревожных и депрессивных расстройств [76, 102, 107]. Исследование Kouris A. et al. (2015) выявило высокую распространенность тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств среди пациентов с рецидивирующей экземой кистей. Изменения кожных покровов зачастую оказываются самоиндуцированными, отражая дерматологические проявления компульсивных черт характера. Действие повторяющегося привычного раздражения (расчесывание, ковыряние или растирание) кожи усугубляет клиническую картину, что приводит к усилению тревоги и депрессии у больных, снижению приверженности терапии или ее преждевременному прекращению, продлевая течение заболевания и поддерживая «порочный круг» болезни [118].

Формирование хронического экзематозного процесса и его утяжеление отрицательно сказывается на работоспособности, эффективности труда и перспективах карьерного роста. В ряде случаев пациенты вынуждены вводить ограничения в профессиональной деятельности, а при тяжелом течении заболевания появляется необходимость полностью менять профессию [86, 119]. Экзема входит в число наиболее распространенных причин предоставления больничного отпуска [65]. По данным датского когортного исследования о

необходимости отпуска по болезни сообщили 57% респондентов, страдающих хронической экземой кистей, у 19,9% продолжительность больничного листа составляла более 5 недель [123]. По данным Cazzaniga S. et al. (2016), в Швейцарии 14,8% больных экземой были вынуждены временно ограничить работу или сменили ее в течение года [108]. В корейском онлайн-опросе населения более половины опрошенных не знали о том, что экзема влияет на их психологическое состояние, однако в анкете для больных экземой кистей многие пациенты отвечали, что экзема мешает профессиональной деятельности и личным отношениям. Кроме того, опрошенные указывали, что экзема негативно влияет на повседневную деятельность, такую как работа по дому и занятия спортом, приводит к депрессивным эпизодам. По результатам опросов, психологическое воздействие экземы на население в целом считается минимальным, но многие из опрошенных на самом деле страдают от негативного влияния этого заболевания на ментальное здоровье. Локализация патологического процесса на видимых участках тела – одна из причин социального дистанцирования. При этом руки являются важными органами, играющими роль в коммуникации, обеспечении жизнедеятельности и самовыражения, следовательно, любые нарушения функциональности и изменения внешнего вида могут привести к психосоциальным проблемам, таким как тревога, низкая самооценка и социофобия. Кроме того, была выявлена положительная зависимость между показателями дерматологического индекса качества жизни (DLQI) и индекса тяжести экземы кистей (HECSI). Показатели шкалы депрессии Бека (BDI-II) также имели положительную корреляцию с показателями HECSI. Отмечалось, что показатели DLQI и BDI-II увеличивались при тяжелом течении заболевания. Эти данные показали, что эмоциональная поддержка может быть полезна при лечении пациентов с экземой кистей. Авторы отмечали, что при формировании стратегии лечения пациентов с экземой следует рассмотреть необходимость консультации врача-психиатра [50]. Кроме того, длительное и рецидивирующее течение ДЭ связано с материальными затратами, в виду которого пациенты несут значительное бремя расходов, связанное как с прямыми затратами на наружные и системные препараты, в особенности, у больных тяжелыми

формами ДЭ и неконтролируемым течением заболевания, так и с косвенными затратами, связанными с ограничениями труда или полной потерей рабочего времени [55, 65, 76].

Таким образом, вопросу оценки качества жизни пациентов, страдающих ДЭ, следует уделять больше внимания, поскольку данная нозология подвергалась изучению частично, а результаты исследований были обобщены относительно локализации в области кистей рук или других клинических типов экземы.

1.5. Роль хемокинов в патогенезе экземы

Многочисленные проведенные исследования свидетельствуют о комплексном характере нарушений у пациентов с экземой, однако ведущая роль придается генетически детерминированным или приобретенным иммунологическим расстройствам. Большое значение в регуляции иммунных реакций и миграции в патологический очаг иммунокомпетентных клеток отводится хемокинам, которые обуславливают симптоматику кожного патологического процесса и выраженность симптомов заболевания [71]. Хемокины активно участвуют в поздних стадиях воспалительного процесса как компоненты аллергического и (или) иммунного воспаления [30]. Основные функции специфических хемокинов заключаются в привлечении эозинофилов, тучных клеток и базофилов в тканевый очаг воспаления и их последующую активацию. Под воздействием хемокинов происходит адгезия клеток к сосудистому эндотелию с последующей миграцией через сосудистую стенку в ткани, где в результате дегрануляции происходит высвобождение медиаторов воспаления [19]. Эотаксины ответственны за увеличение количества и активацию эозинофилов при различных заболеваниях. Наибольшее селективное хемоаттрактивное действие оказывают эотаксин-1, эотаксин-2, эотаксин-3 (CCL11, CCL24, CCL26), уровень которых коррелирует с тяжестью заболевания [13, 37]. Eotaxin/CCL11 (СС хемокин лиганд 11, CCL11) это хемокин класса СС, являющийся хемоаттрактантом эозинофилов, базофилов и Th2-лимфоцитов, синтезируемый эндотелиоцитами, В-лимфоцитами,

фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками и эозинофилами при активации IL-1 β , IL-4, IL-13, IL-10 и TNF α [28, 42]. Eotaxin/CCL11 имеет сродство к рецептору CCR3, который экспрессируется Th2-лимфоцитами, базофилами, тучными клетками и эозинофилами для привлечения в очаг поражения тучных клеток и эозинофилов при аллергоассоциированных заболеваниях кожи [87]. Уровень синтеза эотаксина может коррелировать с количеством эозинофилов в коже при аллергических заболеваниях [30]. В исследовании Owczarec W. et al. (2010) продемонстрировали более высокий уровень экспрессии Eotaxin/CCL11 в очагах пациентов с атопическим дерматитом по сравнению с неизменной кожей и здоровыми контрольными образцами [37].

В настоящее время разрабатываются лекарственные препараты для таргетной терапии, направленной на блокирование рецепторов CCR3 и патогенетического влияния Eotaxin/CCL11, однако в патогенезе экземы роль данного хемокина не выявлена. Понимание цитокинового профиля экземы и роли эотаксина (CCL11) имеет важное значение. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования для определения точных механизмов действия этого хемокина в патогенезе экземы и разработки новых терапевтических стратегий, направленных на его модуляцию.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационное исследование выполнялось на клинической базе кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии медицинского института РУДН в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2022 по 2024 год.

План проведения клинического исследования утвержден Этическим комитетом РУДН (протокол № 213 от 11.02.2025).

2.1. Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование. Схема исследования представлена на Рисунке 1.

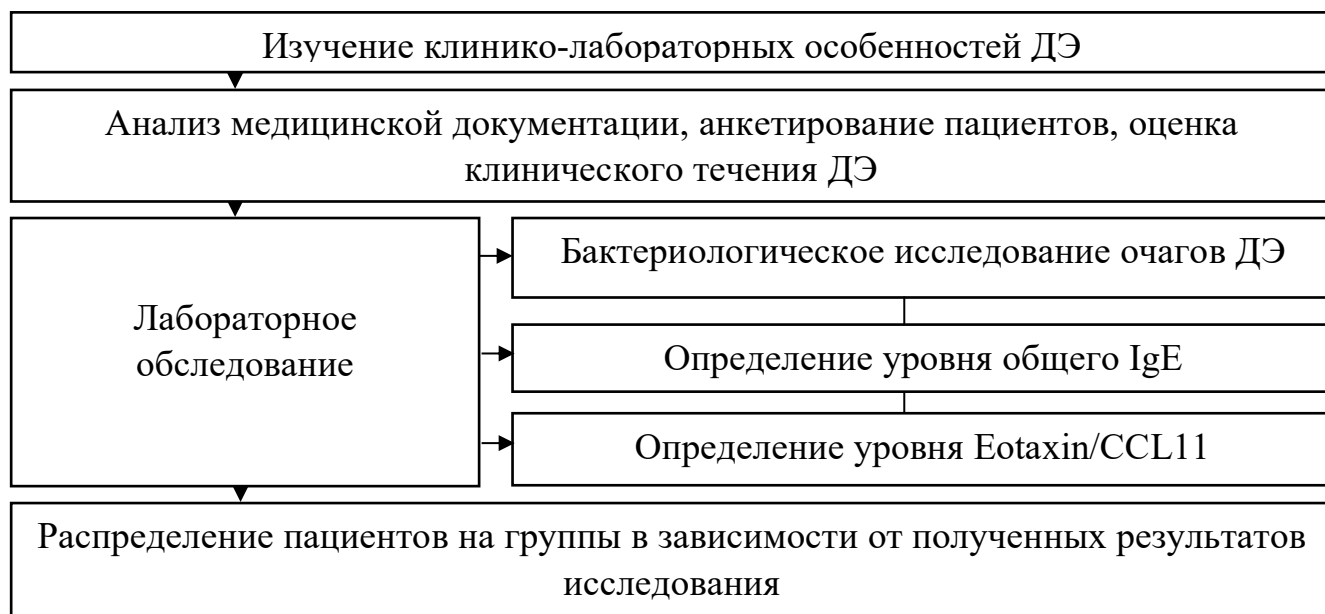


Рисунок 1 – Схема-алгоритм исследования

В исследование были включены 132 пациента с ДЭ в возрасте старше 18 лет. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании и дали согласие на обработку персональных данных.

При соответствии критериям включения и отсутствии у них критериев невключения пациенты на добровольных началах включались в настоящее исследование.

Диагноз «Дисгидротическая экзема», код L30.1 Дисгидроз (помфоликс) был выставлен в соответствии с Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), а также на основании морфологического описания, представленного в утвержденных Федеральных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению пациентов с экземой (2024), на основании следующих критериев [24]:

1. Жалоб пациента на высыпания на коже кистей и (или) стоп, зуд различной интенсивности в области высыпаний;

2. Данных анамнеза, включающих анамнестические сведения о сроках появления первых клинических признаков ДЭ и характера их последующего течения, частоте обострений, связи с сезонностью, наличием аллергии, личного и семейного анамнеза атопических заболеваний, индивидуальных провоцирующих факторах образа жизни и их связи с рецидивами ДЭ, проводилось анкетирование пациентов.

3. Наличие на коже латеральной поверхности пальцев, коже ладонной поверхности кистей и (или) подошвенной поверхности стоп микровезикул с плотной покрывкой, величиной с булавочную головку, напоминающих зерна саго, эритематозно-сквамозных очагов, микроэрозий с отслаивающимся по периферии эпидермисом, мелкопластинчатыми чешуйками, серозными и серозно-гнойными корочками, а также большое значение придавалось субъективной оценке пациентом симптомов ДЭ, наличием в очагах зуда и его интенсивности.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты, достигшие возраста 18 лет и старше;
2. Пациенты с установленным диагнозом ДЭ кистей и (или) стоп с острым и подострым течением процесса.

Критерии невключения в исследование:

1. Пациенты с наличием сопутствующего атопического дерматита;
2. Пациенты с положительным результатом микроскопического исследования на элементы патогенных грибов, лабораторно подтвержденной дерматофитной инфекцией;
3. Пациенты с психическими заболеваниями;
4. Беременность и период грудного вскармливания;
5. Несоблюдение пациентом рекомендаций;
6. Отказ пациента в продолжении лечения на любом этапе клинического исследования.

2.2. Этапы и методы исследования

Исследование проводилось в 5 этапов. Этапы исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Программа, этапы, методы, объекты и объем наблюдений исследования

Название этапа	Объект и методы исследования	Объем исследования
1 этап – Аналитический		
Анализ российских и зарубежных научных публикаций и источников, патентной информации	Объект исследования: источники литературы и патентной информации. Метод исследования: аналитический, метод монографического описания.	164 источника
2 этап – Клинико-anamnestический		
Анализ анамнестических данных и клинического течения ДЭ	Объект исследования: пациенты, медицинская документация. Методы исследования: метод текущего наблюдения, кабинетного исследования, выкопировки данных из амбулаторных карт (форма №025у-04). Статистические методы: метод определения объема выборки, описательная статистика.	Проспективное наблюдение 132 амбулаторных пациентов

Продолжение Таблицы 1

Определение индекса DASI, шкалы VAS	Объект исследования: пациенты, медицинская документация. Методы: проспективного наблюдения, клинико-аналитический.	132 амбулаторных пациентов
Определение дерматологического индекса качества жизни (DLQI)	Объект исследования: пациенты. Метод исследования: проспективного наблюдения, анкетирование, клинико-аналитический.	132 амбулаторных пациентов
3 этап – Лабораторный		
Бактериологическое исследование материала из очагов ДЭ	Объект исследования: пациенты, материал с очагов поражения ДЭ. Метод исследования: лабораторный, бактериологическое исследование.	132 амбулаторных пациентов
Определение уровня общего IgE	Объект исследования: сыворотка крови пациентов. Метод исследования: иммуноферментный анализ.	132 амбулаторных пациентов
Определение уровня Eotaxin/CCL11	Объект исследования: сыворотка крови пациентов. Метод исследования: лабораторный, проточная цитофлуориметрия.	132 амбулаторных пациентов
Определение лабораторных показателей, клинический анализ крови	Объект исследования: сыворотка крови пациентов. Метод исследования: лабораторный.	132 амбулаторных пациентов
4 этап – Клинико-аналитический		
Оценка эффективности проводимой терапии	Объект исследования: пациенты, медицинская документация. Методы исследования: аналитический метод, распределение на группы в зависимости от оценки ответа на проводимую терапию.	132 амбулаторных пациентов
Анализ факторов риска	Объект исследования: пациенты. Предмет исследования: результаты анализа клинико-anamnestических и лабораторных данных.	132 амбулаторных пациентов
5 этап – Статистический анализ, выводы и практические рекомендации		
Научное обоснование разработки алгоритма ведения взрослых пациентов с ДЭ	Объекты исследования: пациенты с ДЭ; результаты, полученные в процессе исследования. Метод исследования: аналитический. Методы статистики: параметрические и непараметрические методы оценки достоверности результатов исследования, построение ROC- кривых, методы измерения связи между явлениями.	132 амбулаторных пациентов

2.3. Клинические методы обследования

Объективное клиническое обследование включало физикальный осмотр кожных покровов области ладоней и подошв, осмотр очагов ДЭ на предмет наличия первичных и вторичных элементов кожной сыпи, оценку распространенности процесса на коже, количества везикул и наличия признаков вторичного инфицирования.

В зависимости от интенсивности объективных клинических симптомов ДЭ различали:

– острую стадию, которая характеризовалась микровезикулами с плотной покрышкой, величиной с булавочную головку, напоминающими зерна саго, локализующихся в местах типичной локализации на фоне неизменной кожи или с незначительной эритемой;

– подострую стадию, характеризующуюся сочетанием как первичных, так и вторичных элементов кожной сыпи с присутствием в очагах эритематозно-сквамозных очагов, микроэрозий с отслаивающимся по периферии эпидермисом, мелкопластинчатых чешуек, серозных и серозно-гнойных корочек, наряду с существующими или появляющимися микровезикулами.

Для объективизации особенностей клинического течения применялся Индекс площади поражения и степени тяжести ДЭ (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index, DASI), основанный на балльной оценке четырех основных параметров: везикул, эритемы, шелушения, зуда и площади поражения кожи анатомической зоны (Таблица 2, 3).

$$\text{DASI} = (P_V + P_E + P_S + P_I) \times P_A, \text{ где}$$

P – количество баллов

V – количество везикул на 1 см²

E – степень выраженности эритемы

S – степень выраженности шелушения

I – степень выраженности зуда

A – площадь поражения кожи

Таблица 2 – Показатели индекса DASI

Везикулы (V)	Эритема (E)	Шелушение (S)	Зуд (I)	P (баллы)
0	отсутствует	отсутствует	0	0
0-2	слабая	слабое	1-3	1
2-8	умеренная	умеренное	4-7	2
>8	сильная	сильное	8-10	3

Таблица 3 – Балльная оценка площади поражения индекса DASI

Площадь поражения (A), % ладони / подошвы	0	1-20%	21-40%	41-60%	61-80%	81-100%
P (баллы)	0	1	2	3	4	5

Для оценки степени выраженности зуда при определении индекса DASI применялась зуда визуально-аналоговая шкала, ВАШ (Visual Analogue Scale, VAS). Интенсивность зуда оценивалась самим пациентом на момент опроса. (Рисунок 2).

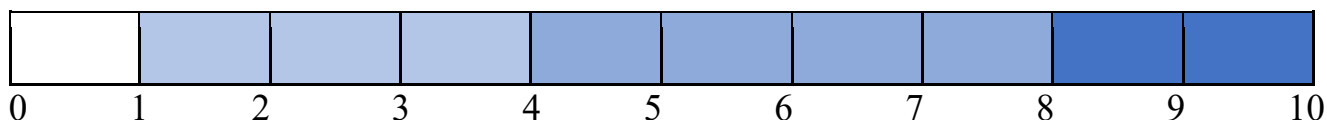


Рисунок 2 – Визуально-аналоговая шкала оценки зуда

Интерпретация результатов шкалы ВАШ оценивалась согласно отметке пациента на визуальной шкале, где

1-3 – легкий зуд;

4-7 – умеренный;

8-10 – сильный.

При суммировании баллов индекса DASI были определены следующие степени тяжести ДЭ:

легкая степень тяжести – 0-15 баллов;

средняя степень тяжести – 16-30 баллов;

тяжелая степень тяжести – 31-60 баллов.

Подтверждение факта имеющихся нарушений социальной и психологической адаптации больных ДЭ проводилось с помощью Дерматологического индекса качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI). DLQI представляет собой валидированный опросник, использующийся для оценки качества жизни у пациентов с дерматологическими заболеваниями старше 16 лет и состоящий из 10 вопросов.

Анализ оценки качества жизни проводится по шести основным разделам опросника: «симптомы и эмоции» (вопросы 1, 2), «повседневная деятельность» (вопросы 3, 4), «отдых/досуг» (вопросы 5, 6), «работа и учеба» (вопрос 7), «межличностные отношения» (вопросы 8, 9) и «лечение» (вопрос 10). Вопросы анкеты оценивают влияние заболевания кожи на качество жизни за последнюю неделю. Бланк анкеты пациента для определения индекса DLQI представлен в Приложении А.

Критерии предложенных ответов: не беспокоит, нет ответа, вопрос пропущен (0 баллов), незначительно (1 балл), сильно (2 балла) и очень сильно, и положительный ответ в первой части 7 вопроса (3 балла). Подсчет баллов производится простым суммированием баллов, начисленных за каждый ответ. При оценке результатов диапазон варьирует от 0 до 30 баллов. Чем больше сумма баллов, тем более отрицательное влияние на качество жизни оказывает изучаемое заболевание (Таблица 4).

Таблица 4 – Интерпретация результатов индекса DLQI

Сумма баллов	Оценка результата
0–1	не оказывает влияния на качество жизни
2–5	незначительное влияние заболевания на качество жизни
6–10	умеренное влияние заболевания на качество жизни
11–20	сильное влияние заболевания на качество жизни
21–30	очень сильное влияние заболевания на качество жизни

2.4. Методы лабораторных исследований

2.4.1. Общеклинические лабораторные исследования

При обследовании пациентов с ДЭ применялся комплекс общеклинических лабораторных исследований.

Взятие крови для исследования осуществлялось из локтевой вены в одноразовые пробирки для взятия крови Vacutainer с цитратом натрия утром натощак как у пациентов, так и у здоровых добровольцев. Центрифугирование проводилось при 3000 об/мин в течение 15 минут, полученную плазму хранили при -70°C до исследования.

Общий клинический анализ крови, включающий определение гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-1000i (Sysmex Corporation, Япония) с помощью флуоресцентной проточной цитометрии. Исследуемые параметры представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Нормы показателей общего клинического анализа крови

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	
		Мужчины	Женщины
Гемоглобин (HGB)	г/л	131-175	117-155
Гематокрит (HCT)	%	39.0-50.0	35.0-45.0
Эритроциты (RBC)	$10^{12}/\text{л}$	4.20-5.60	3.80-5.10
Тромбоциты (PLT)	$10^9/\text{л}$	150-400	150-400
Лейкоциты (WBC)	$10^9/\text{л}$	4.50-11.00	4.50-11.00
Нейтрофилы (NEU)	$10^9/\text{л}$	1.78-5.38	1.56-6.13
Лимфоциты (LYM)	$10^9/\text{л}$	1.32-3.57	1.18-3.74
Моноциты (MONO)	$10^9/\text{л}$	0.30-1.00	0.40-1.10
Эозинофилы (EOS)	$10^9/\text{л}$	0.04-0.40	0.04-0.40
Базофилы (BAS)	$10^9/\text{л}$	0.01-0.08	0.01-0.08
СОЭ	мм/час	0-15	0-20

2.4.2. Бактериологическое исследование

У больных с ДЭ после проведения физикального осмотра и установления диагноза исследовался материал с очагов поражения ДЭ. Взятие биоматериала из очагов ДЭ осуществлялось сухим стерильным вискозным тупфером «Transwab» (Medical Wire, England). Посев биоматериала осуществлялся на твердых питательных средах: шоколадном агаре (BD, США), кровяном агаре (BD, США), МакКонки агаре (BD, США), хромогенном агаре (Uriselect, Bio-Rad, Франция), маннит-солевом агаре (BD, США), агаре Сабуро с хлорамфениколом (BioMerieux, Франция). Посев проводился методом «тампон-петля»: в чашках Петри тампоном наносились параллельно друг другу «дорожки», а затем с помощью петли перпендикулярно им «штрихи». После этого чашки Петри инкубировали в течение 5 суток при температуре 35°C. В случаях посева биоматериала на шоколадный и кровяной агар инкубация чашек Петри проводилась при температуре 35°C в атмосфере 5–10% CO₂. Чистую культуру получали с помощью метода рассева по Гольду. Количественная оценка полученных результатов осуществлялась согласно критериям активности роста на плотной питательной среде. Степень микробной обсемененности выражали в колониеобразующих единицах (КОЕ)/миллилитр (мл). (Таблица 6).

Таблица 6 – Интерпретация результатов бактериологического исследования

Показатель	Количество колоний	КОЕ/мл
Скудный рост	0-10	<10 ³
Умеренный рост	10-100	10 ³ -10 ⁴
Обильный рост	>100	>10 ⁵

Видовая идентификация бактерий осуществлялась с помощью масс-спектрометрии на анализаторе «Vitek MS» (BioMerieux, Франция).

2.4.3. Исследования статуса иммунной реактивности

Определение содержания общего IgE в сыворотке больных ДЭ осуществлялось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Siemens Immulite 2000 XPr (США) с помощью наборов реагентов Total IgE (Siemens). Нормальный уровень IgE сыворотки крови взрослого составляет 0-100 МЕ/мл.

Мультиплексное исследование хемокина Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови проводили методом проточной цитофлуориметрии применяли панель ProcartaPlex Hu Cytokine/Chemokine Panel 1A 34plex в соответствии с протоколом производителя. Референсные значения нормы хемокина Eotaxin/CCL11 в настоящее время не стандартизированы. Известно, что превышение значений Eotaxin/CCL11 может указывать на аллергические заболевания и эозинофильные воспалительные процессы. Уровень хемокина определяется в пг/мл (пикограмм на миллилитр) [28].

2.5. Методы лечения

В зависимости от клинической картины и полученных результатов лабораторных исследований пациенты были распределены на 4 подгруппы. Все подгруппы получали лечение в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению экземы (2024).

В I подгруппе был 81 пациент с неосложненным течением ДЭ без сопутствующих клинико-лабораторных изменений. Эти пациенты получали наружно терапию с применением только мази с содержанием 0,05% клобетазола пропионата.

В подгруппе II были 22 пациента с клинической картиной ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, которые получали наружную терапию только тГКС в форме мази с содержанием фиксированной комбинации 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола.

В III подгруппе были 19 пациентов с повышенным уровнем общего IgE, из которых 6 пациентов с клинической картиной ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, которые получали терапию, состоящую из наружного применения мази с содержанием 0,05% клобетазола пропионата, пациенты с признаками вторичной инфекции – мази с фиксированной комбинацией 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола, в качестве системного препарата – системный антигистаминный препарат 2-го поколения – цетиризин в дозировке 10 мг в сутки.

В IV подгруппе были 10 пациентов с повышенным уровнем общего IgE и повышенным уровнем хемокина Eotaxin/CCL11, из них 4 пациента с клинической картиной ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, которые получали терапию, состоящую из наружного применения мази с содержанием 0,05% клобетазола пропионата, пациенты с признаками вторичной инфекции – мази с фиксированной комбинацией, содержащей 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола. В качестве системного лечения – цетиризин в дозировке 10 мг в сутки. Контроль терапии проводился на 7-й и 14-й дни терапии.

2.6. Методология разработки алгоритма ведения пациентов

Разработка алгоритма ведения пациентов осуществлялась с использованием метода ранних подходов к формированию клинических алгоритмов принятия врачебных решений и принципов доказательной медицины. За основу алгоритма был взят клинический подход, этапы которого включали анализ анамнестических данных, оценку клинического течения и особенностей локализации очагов ДЭ, определение степени тяжести кожного процесса, результаты клинико-лабораторного обследования пациентов. Учитывались необходимость проведения дополнительных методов обследования для уточнения диагноза и исключения заболеваний со сходной клинической картиной.

На первом этапе была определена цель алгоритма и сформированы ключевые клинические задачи, решаемые на каждом этапе ведения пациента с ДЭ.

На втором этапе проведен анализ научной литературы и действующих российских и зарубежных рекомендаций профессиональных сообществ, посвященных диагностике и лечению экземы [27, 77, 127]. Отбор источников осуществлялся с приоритетом данных высокого уровня доказательности.

Формирование алгоритма основывалось на статистически обоснованном анализе полученных результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с обоснованием терапевтического блока с учетом принципов ступенчатой терапии. В зависимости от клинической ситуации определялись основные направления ведения пациентов, включающие варианты топической и системной терапии, немедикаментозные вмешательства и консультации смежных специалистов.

Для схематического построения основных положений алгоритма использовались блок-схемы программы Word из пакета Microsoft Office 365.

2.7. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных был проведен посредством статистических функций программы Excel из пакета Microsoft Office 365. Для расчетов и построения графиков использовалась программа StatTech версии 4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Описательная статистика представлялась в виде анализа структуры выборки по отдельным критериям (в % от общего количества), анализа средних значений полученных результатов \pm стандартного отклонения (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Пирсона (χ^2), при значениях минимального ожидаемого явления менее 10 с помощью точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при

сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличных от нормального). Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Эпидемиологическая характеристика пациентов в группе наблюдения

В проспективном исследовании приняли участие 132 пациентов с ДЭ. Из них мужчин было 55 (41,7%), женщин – 77 (58,3%). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4. Распределение пациентов по полу представлено в Таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов с дисгидротической экземой по полу

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	женщины	77	58,3	49,4–66,8
	мужчины	55	41,7	33,2–50,6
Всего		132	100,0	

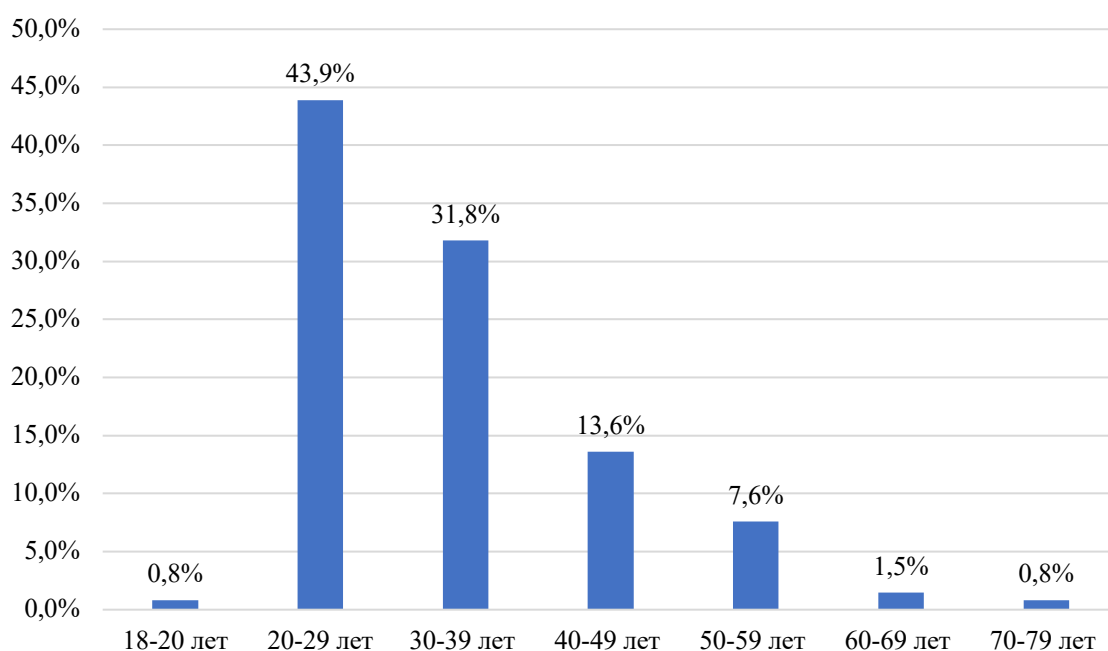


Рисунок 3 – Распределение пациентов с дисгидротической экземой по возрастным группам (%)

Медиана возраста больных составила 31,0 [27,00; 39,00]. Минимальный возраст составил 19 лет, максимальный – 78 лет. Средний возраст пациентов с ДЭ составил $33,7 \pm 10,3$ лет.

Из Рисунка 3 следует, что ДЭ встречалась у 58 (43,9%) пациентов в возрастной группе от 20-29 лет, что свидетельствует о преобладании заболевания у лиц молодого возраста. Вторую по частоте регистрации ДЭ составила возрастная группа 30-39 лет – 42 пациента (31,8%). И далее по убыванию: 18 пациентов (13,6%) в возрасте 40-49 лет, 10 (7,6%) в возрасте 50-59 лет и 2 (1,5%) в возрастной группе 60-69 лет. Таким образом, прослеживается тенденция к уменьшению числа впервые установленных случаев ДЭ в каждом последующем десятилетии жизни. Группы пациентов в возрасте 18-20 и 70-79 лет были самыми малочисленными и составили 0,8% в общей возрастной структуре ДЭ соответственно.

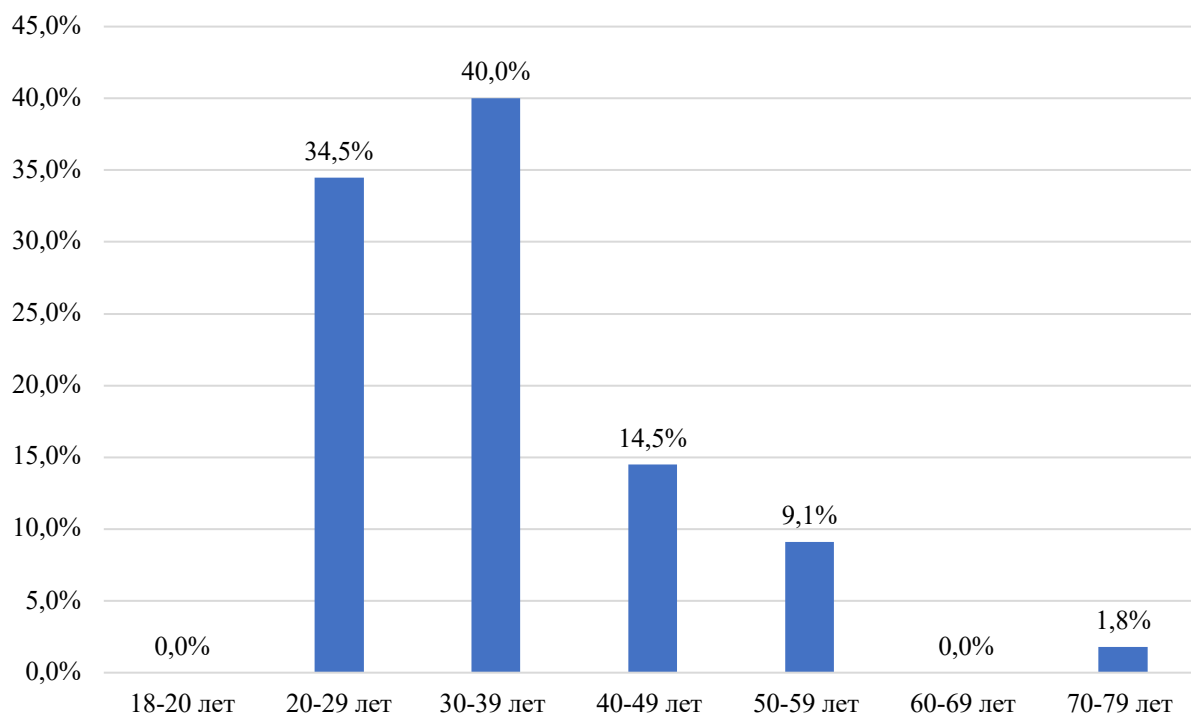


Рисунок 4 – Распределение мужчин с дисгидротической экземой по возрастным группам (%)

Медиана возраста мужчин составила 32,0 [28,0; 39,5]. Средний возраст мужчин-участников исследования составил $35,1 \pm 10,9$ лет. В структуре ДЭ преобладали мужчины в возрасте 30-39 лет – 22 (40,0%) и в возрастной группе 20-29 лет – 19 пациентов (34,5%). Меньше у 8 человек (14,5%) в возрастной группе 40-49 лет и 5 (9,1%) в возрасте 50-59 лет. В данном исследовании не было мужчин с ДЭ в возрастной группе 18-20 лет и 60-69 лет (Рисунок 4).

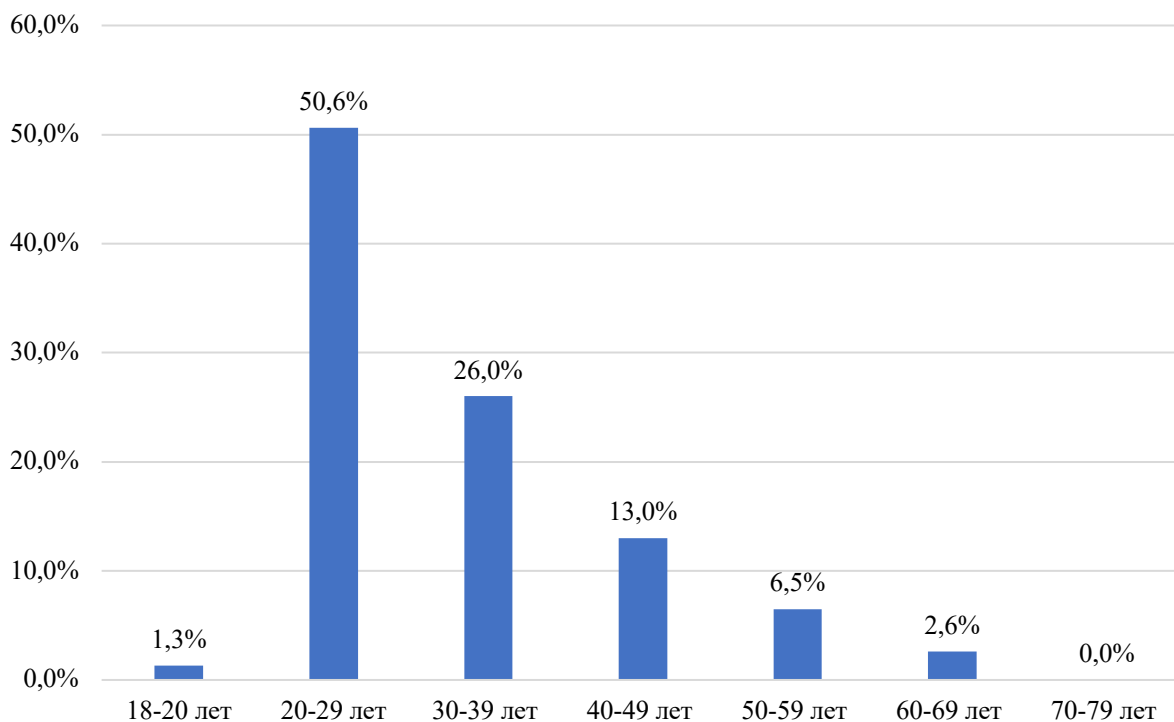


Рисунок 5 – Распределение женщин с дисгидротической экземой по возрастным группам (%)

Медиана возраста женщин составила 29,0 [27,0; 37,0]. Средний возраст женщин в группе наблюдения составил $32,8 \pm 9,9$ лет. Подавляющее большинство 39 (50,6%) женщин с ДЭ наблюдалось в возрастном интервале 20-29 лет с последующим снижением заболеваемости каждые 10 лет, реже ДЭ отмечалась в возрастной группе 30-39 лет и каждые десятилетиекратно уменьшалась. В проведенном исследовании была 1 женщина (1,3%) в возрасте 18-20 лет, составив самую малочисленную группу. В исследовании не было женщин с ДЭ в возрасте старше 70 лет (Рисунок 5).

При анализе сведений о длительности заболевания ДЭ у пациентов был получен значительный разброс данных. Медиана составила 1,0 [0,06–7,0] лет. Минимальная продолжительность заболевания составляла – 1 неделю, максимальная – 33 года. Средняя арифметическая составила $3,7 \pm 5,3$ года. Сводные данные о длительности течения ДЭ представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Длительность заболевания дисгидротической экземой в изучаемой когорте (абсолютные значения, %)

Давность заболевания (лет)	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Итого (n=132)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 1 года	24	18,2	36	27,3	60	45,5
1-2 года	10	7,6	12	9,0	22	16,7
3-5 лет	8	6,1	5	3,8	13	9,8
6-10 лет	13	9,8	19	14,4	32	24,2
Более 10 лет	0	0	5	3,8	5	3,8

Согласно данным Таблицы 8, у женщин стаж болезни был дольше, чем мужчин: $4,1 \pm 6,0$ лет и $3,1 \pm 3,9$ лет соответственно. Однако, статистически значимые различия не были установлены ($p=0,664$). Корреляционный анализ взаимосвязи длительности течения ДЭ и возраста также не продемонстрировал наличия связи ($p=0,888$) между изучаемыми признаками.

Таким образом, установлено, что к предикторам, влияющим на дебют ДЭ, относятся:

- возраст (20-29 лет) – ОШ=5,49, 95% ДИ: 4,6–13,8, $p=0,013$;
- женский пол – ОШ=3,61, 95% ДИ: 2,9–10,3, $p=0,045$.

3.2. Клинико-anamнестические особенности и факторы риска

Анализ анамнестических данных пациентов в изучаемой когорте показал, что у 67 (50,8%) пациентов имелись сопутствующие заболевания ($p=0,037$). Хронические заболевания не были выявлены у 65 (49,2%) пациентов с ДЭ, среди которых мужчин было 22 (32,8%), женщин – 45 (67,2%).

Таблица 9 – Структура сопутствующей патологии у пациентов с ДЭ по группам (абсолютные значения, %)

Группа заболеваний	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Итого (n=132)		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Болезни крови и кроветворных органов	0	0,0	5	6,4	5	3,8	0,075
Болезни эндокринной системы	1	1,8	5	6,4	6	4,5	0,400
Психические расстройства и расстройства поведения	0	0,0	2	2,6	2	1,5	0,510
Болезни нервной системы	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Болезни глаза и его придаточного аппарата	1	1,8	2	2,6	3	2,3	1,000
Болезни уха, горла и носа	6	10,9	9	11,7	15	11,4	1,000
Болезни сердечно-сосудистой системы	5	9,1	1	1,3	6	4,5	0,082
Болезни органов дыхания	0	0,0	3	3,9	3	2,3	0,265
Болезни органов пищеварения	7	12,7	9	11,6	16	12,1	1,000
Болезни кожи	9	16,4	19	24,7	28	21,2	0,249
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Болезни мочеполовой системы	0	0,0	6	7,8	6	4,5	0,041

Как следует из Таблицы 9, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями пациентов с ДЭ являлись заболевания кожи (21,2%), болезни органов пищеварения (12,1%) и ЛОР-болезни (11,4%), менее часто наблюдались заболевания сердечно-сосудистой, мочеполовой и эндокринной систем (4,5%), болезни крови (3,8%), болезни глаз (2,3%), психические расстройства (1,5%), а также заболевания нервной системы и опорно-двигательного аппарата (0,8%).

У мужчин наиболее часто выявлялись заболевания кожи (16,4%), болезни желудочно-кишечного тракта (12,7%), ЛОР-патология (10,9%), а также заболевания сердечно-сосудистой системы (9,1%), менее часто встречалась патология эндокринной системы и заболевания глаз (1,8%), в анамнезе у мужчин не было болезней системы крови, органов дыхания, опорно-двигательного аппарата и психических расстройств.

Женщины в анамнезе указывали на сопутствующие заболевания кожи (24,7%), ЛОР-болезни (11,7%), заболевания органов пищеварительной системы (11,6%), болезни мочеполовой системы (7,8%), болезни крови и эндокринной системы (6,4%), органов дыхания (3,9%), психические расстройства (2,6%), а также сердечно-сосудистой и нервной системы, опорно-двигательного аппарата (1,3%).

При этом детальный анализ анамнестических данных пациентов с ДЭ в анализируемой когорте в целом (n=132) показал наличие более одного хронического заболевания, помимо ДЭ, у каждого пятого (17,4%) пациента, среди которых 26,1% мужчин и 73,9% женщин ($p=0,107$).

Таблица 10 – Распределение сопутствующих заболеваний у пациентов с ДЭ по полу (абсолютные значения, %)

Заболевание	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Все (n=132)		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Железодефицитная анемия	0	0,0	5	6,4	5	3,8	0,075
Хронический фарингит	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Хронический тонзиллит	3	5,4	4	5,2	7	5,3	1,000
Хронический синусит	2	3,6	2	2,6	4	3,0	1,000
Аллергический ринит	0	0,0	4	5,2	4	3,0	0,140
Хронический гастрит	3	5,4	6	7,8	9	6,8	0,734
Язвенная болезнь ДПК	2	3,6	0	0,0	2	1,5	0,172
Хронический панкреатит	1	1,8	1	1,3	2	1,5	1,000
Хронический холецистит	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000

Продолжение Таблицы 10

Синдром раздраженного кишечника	1	1,8	0	0,0	1	0,8	0,417
Неспецифический язвенный колит	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Болезнь Крона	1	1,8	0	0,0	1	0,8	0,417
Синдром Жильбера	1	1,8	0	0,0	1	0,8	0,417
Хронический бронхит	0	0,0	3	3,9	3	2,3	0,265
Артериальная гипертония	5	9,1	0	0,0	5	3,8	0,011
Пролапс митрального клапана	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1	1,8	2	2,6	3	2,3	1,000
Аутоиммунный тиреоидит	0	0,0	3	3,9	3	2,3	0,265
Гипотиреоз	1	1,8	1	1,3	2	1,5	1,000
Гипертиреоз	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Мигрень	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Миопия	0	0,0	2	2,6	2	1,5	0,510
Атрофия зрительного нерва	1	1,8	0	0,0	1	0,8	0,417
Фиброаденома молочных желез	0	0,0	2	2,6	2	1,5	0,510
Цервицит	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Миома матки	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Цистит	0	0,0	2	2,6	2	1,5	0,510
Акне	2	3,6	2	2,6	4	3,0	1,000
Контактный дерматит	4	7,3	12	15,6	16	12,1	0,183
Псориаз	0	0,0	2	2,6	2	1,5	0,510
Себорейный дерматит	3	5,4	5	6,4	8	6,0	1,000
Крапивница	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Ревматоидный артрит	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Депрессивное расстройство	0	0,0	2	2,6	2	1,5	0,510
Тревожное расстройство	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000

В структуре сопутствующей патологии каждый восьмой пациент с ДЭ указал на наличие диагноза контактного дерматита в анамнезе (в 12,1% случаев в целом по выборке). Следовательно, с одной стороны, детальный анализ причин контактной аллергии в перспективе может влиять на качество проводимой дифференциальной диагностики, что нашло отражение в разрабатываемом алгоритме ведения пациентов с ДЭ. С другой стороны – рассматриваться как управляемый фактор риска при разработке тактики ведения пациентов: профилактики как дебюта, так и обострений заболевания, особенно у женщин.

В выборке мужчин с ДЭ среди сопутствующей соматической патологии наиболее часто диагностировались артериальная гипертония (9,1%), хронический тонзиллит, гастрит и себорейный дерматит (5,4% соответственно). В подгруппе женщин сопутствующая патология распределилась по частоте следующим образом: хронический гастрит (7,8%), ЛОР-патология (11,7%), железодефицитная анемия и себорейный дерматит (6,4%).

На сопутствующие хронические кожные болезни указали 28 (21,2%) пациентов с ДЭ, среди которых 9 (32,1%) мужчин и 19 (67,9%) женщин. Систематизированные данные представлены в Таблице 10 и Рисунке 6.

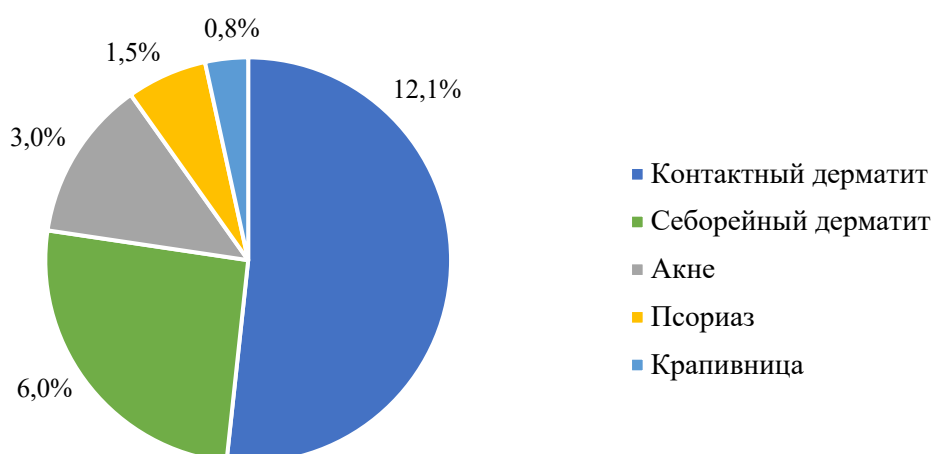


Рисунок 6 – Структура заболеваний кожи у пациентов с ДЭ (%)

Как видно из Рисунка 6, среди заболеваний кожи пациенты указали на себорейный дерматит – у 8 (6,0%), вульгарные акне – у 4 (3,0%), псориаз – у 2 (1,5%) и хроническую спонтанную крапивницу – 1 (0,8%). Сопутствующий гипергидроз кистей и стоп отмечали 5 (3,8%) пациентов: 2 (3,6%) мужчин и 3 (3,9%) женщин ($p=1,000$). На наличие ранее предположительного диагноза контактного дерматита указали 16 (12,1%) пациентов, однако результатов обследований подтверждающих действие конкретных контактных аллергенов предоставлено не было. В связи с данным обстоятельством был проведен детальный анализ анамнестических данных, который позволил систематизировать и установить предикторы, достоверно влияющие на обострение кожного процесса у пациентов с ДЭ независимо от пола:

- **механические факторы** (использование жестких мочалок, перчаток, пилингов, скрабов, трение) – ОШ=14,33, 95% ДИ: 12,4–66,8, $p=0,01$;

- **раздражающие факторы:**

- частое мытье рук, длительные и частые контакты с водой – ОШ=10,14, 95% ДИ: 9,1–41,00, $p=0,008$;

- использование моющих и очищающих средств (гелевые моющие средства, использование средств для ухода за кожей из масс-маркета (не лечебной косметики), средства для мытья посуды и поверхностей) – ОШ=15,91, 95% ДИ: 7,25–32,00, $p=0,05$;

- самостоятельное использование антисептиков с лечебной и гигиенической целями – ОШ=11,52, 95% ДИ: 10,3–22,25, $p=0,012$;

- **сопутствующая патология** – ОШ=1,87, 95% ДИ: 0,92–6,83, $p=0,037$.

Помимо сопутствующих заболеваний у пациентов с ДЭ был проанализирован аллергологический анамнез. На развитие нежелательных реакций на фоне приема лекарственных препаратов указали 16 (12,1%) пациентов, среди которых было 3 (2,3%) мужчины и 13 (9,8%) женщин. Таким образом, женщины достоверно чаще страдали лекарственной аллергией, чем мужчины ($p=0,059$).

Сведения о непереносимости лекарственных средств отражены в Таблице 11.

Таблица 11 – Лекарственные препараты, при приеме которых у пациентов с ДЭ развивались нежелательные явления (абсолютные значения, %)

Лекарственные средства	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Все (n=132)		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Антибактериальные средства:	2	3,6	7	9,1	9	6,8	0,304
Пенициллины	1	1,8	4	5,2	5	3,8	0,401
Сульфаниламиды	0	0,0	2	2,6	2	1,5	0,510
Макролиды	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Тетрациклины	1	1,8	0	0,0	1	0,8	0,417
НПВС	0	0,0	3	3,9	3	2,3	0,265
Ацетилцистеин	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Флуконазол	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000
Азатиоприн	1	1,8	0	0,0	1	0,8	0,417
Новокаин	0	0,0	1	1,3	1	0,8	1,000

Различные нежелательные реакции на прием антибактериальных препаратов отмечали 9 (9,1%) пациентов, среди которых преобладали антибиотики пенициллинового ряда (3,8%), реже – сульфаниламиды (1,5%), макролиды и тетрациклины (0,8%). Прием нестероидных противовоспалительных препаратов вызывал развитие нежелательных явлений у 3 (2,3%) пациентов. Единичные сообщения о непереносимости ацетилцистеина, флуконазола, азатиоприна и новокаина также отмечались у 1 (0,8%) пациентов с ДЭ соответственно.

В процессе исследования изучены особенности течения ДЭ у пациентов в зависимости от пола, возраста и сезона года. Сводные данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Частота обострений заболевания у мужчин и женщин в зависимости от сезона (абсолютные значения, %)

Время года	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Итого (n=132)		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нет связи с сезоном	22	40	21	27,3	43	32,6	0,124
Зима	15	27,3	27	35,1	42	31,8	<0,001
Весна	4	7,3	4	5,2	8	6,0	0,958
Лето	10	18,2	22	28,6	32	24,2	0,036
Осень	4	7,3	3	3,9	7	5,3	0,875

На отсутствие связи обострений ДЭ и времени года указали 43 (32,6%), в то же время связывают обострение со временем года 89 (67,4%) пациентов, среди которых у 42 (31,8%) пациентов наиболее часто обострение возникало зимой, у 32 (24,2%) – летом, у 8 (6%) – весной и у 7 (5,3%) – осенью. Не выявлено достоверных различий между частотой обострений в зависимости от пола ($p=0,336$). Анализ зависимости сезона и возраста показал, что частота обострений в зимний сезон достоверно выше, чем в межсезонье ($p<0,001$).

О влиянии вредных привычек (регулярное курение сигарет и других табачных изделий) сообщил 21 (16,0%) пациент, среди которых 9 (16,4%) мужчин и 12 (15,6%) женщин (ОШ=1,5, ДИ: 2,1–5,4, $p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с ДЭ выявлены следующие анамнестические предикторы дебюта и обострений ДЭ: высокая частота сопутствующей соматической патологии (50,8%), действие различных механических (26,5%) и раздражающих факторов в изучаемой когорте в целом (73,5%) и среди женщин (58,3%), связь с сезонностью (67,4%). Частота обострений в зимний сезон была достоверно выше, чем в межсезонье (ОШ=3,72, 95% ДИ: 2,50–9,25, $p<0,001$).

3.3. Особенности клинического течения дисгидротической экземы

Для оценки индекса площади поражения и степени тяжести ДЭ использовался индекс DASI. Медиана значения индекса составила 10,0 [7,0; 16,0]. Среднее значение индекса в целом по анализируемой группе составило $12,6 \pm 7,4$ баллов, что соответствовало легкой степени тяжести. У женщин: медиана 10,0 [7,0; 16,0]. Средний балл индекса DASI у женского пола составил $11,5 \pm 6,1$, у мужчин: медиана 14,0 [8,0; 19,0]. Среднее значение DASI – $14,1 \pm 8,7$ баллов. Данное обстоятельство может свидетельствовать о более высокой частоте встречаемости тяжелых и распространенных форм ДЭ у пациентов мужского пола (Таблица 13).

Таблица 13 – Значения индекса DASI

Показатель (M±SD)	Мужчины (n=55)	Женщины (n=77)	Итого (n=132)
Общий средний балл	14,1±8,7	11,5±6,1	12,6±7,4
Легкая степень тяжести	9,3±3,7	8,1±2,6	8,6±3,1
Средняя степень тяжести	21,8±4,9	19,6±4,0	20,6±4,5
Тяжелая степень тяжести	50 (n=1)	–	50 (n=1)

При анализе значений DASI в зависимости от пола, не были выявлены статистически значимые различия ($p=0,116$). Прямая линейная связь между индексом DASI и возрастом связь отсутствовала ($p=0,443$).

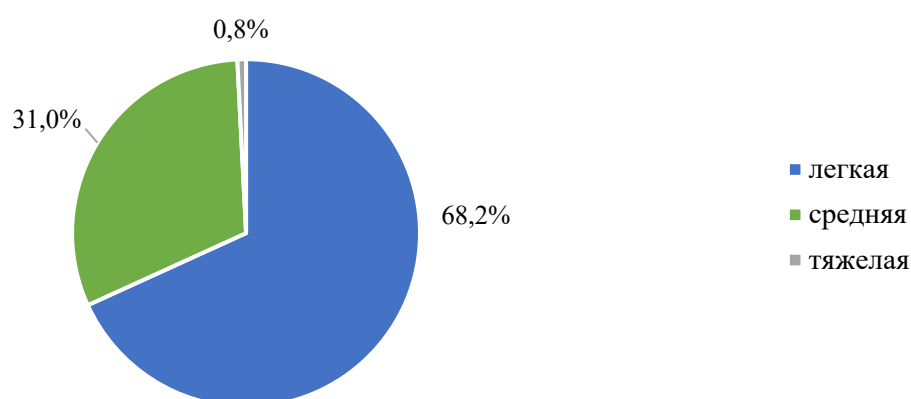


Рисунок 7 – Распределение пациентов по степени тяжести (%)

По результатам общей оценки индекса DASI у пациентов в группе наблюдения установлено, что легкая степень тяжести встречается у 68,2% (n=90), средняя степень – у 31,0% (n=41), тяжелая – у 0,8% (n=1) пациентов с ДЭ (Рисунок 7).

Таблица 14 – Распределение пациентов с ДЭ по степени тяжести процесса с учетом пола (абсолютные значения, %)

Показатель степени тяжести	Мужчины (n=55)	Женщины (n=77)	Итого (n=132)	<i>p</i>
Легкая (0–15 баллов), n, %	36 (65,5%)	54 (70,1%)	90 (68,2%)	0,452
Средняя (16–30 баллов), n, %	18 (32,7%)	23 (29,9%)	41 (31,0%)	
Тяжелая (31–60 баллов), n, %	1 (1,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	

У пациентов мужского пола течение заболевания было легким у 65,5% (n=36), средней тяжести – у 32,7% (n=18) и тяжелым – у 1,8% (n=1). Течение заболевания у пациентов женского пола было легким у 70,1% (n=54), средней тяжести – у 29,9% (n=23). Тяжелое течения ДЭ у женщин диагностировано не было.

При физикальном обследовании острый процесс выявлен у 60 (45,5%) пациентов, подострый – у 72 (54,5%). Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика течения заболевания у мужчин и женщин (абсолютные значения, %)

Показатель	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Итого (n=132)		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Острый процесс	24	43,6	36	46,8	60	45,5	0,723
Подострый процесс	31	56,4	41	53,2	72	54,5	

Из Таблицы 15 следует, что подострое течение ДЭ отмечалось у 31 (56,4%) мужчины и 41 (53,2%) женщины и было представлено везикулами, микроэрозиями, воротничковым шелушением с отслаивающимся по периферии эпидермисом,

мелкопластинчатыми чешуйками, реже наблюдалась картина острого течения ДЭ – у 24 (43,6%) мужчин и 36 (46,8%) женщин, характеризовавшаяся преимущественно везикулярной сыпью.

При оценке клинической картины 132 пациентов с ДЭ были выявлены существенные различия в особенностях анатомической локализации очагов у мужчин и женщин (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристика локализации процесса у обследованных больных (абсолютные значения, %)

Показатель	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Итого (n=132)		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Правая кисть	13	23,6	15	19,5	28	21,2	0,565
Левая кисть	3	5,5	6	7,8	9	6,8	0,734
Симметричный процесс на коже кистей	20	36,4	40	51,9	60	45,5	0,076
Правая стопа	5	9,1	4	5,2	9	6,8	0,489
Левая стопа	0	0,0	4	5,2	4	3,0	0,140
Симметричный процесс на коже стоп	8	14,5	5	6,5	13	9,8	0,147
Сочетанное поражение кистей и стоп	6	10,9	3	3,9	9	6,8	0,163

Согласно проведенному анализу, ДЭ кистей чаще регистрировалась у женщин – 61 (79,2%), однако статистически значимых различий по половому признаку не было выявлено ($\chi^2=0,076$, $p<0,05$). Сочетанное поражение кожи кистей и стоп и вовлечение в процесс обеих стоп чаще наблюдалось у мужчин без существенных различий по полу ($p=0,163$).

Процесс носил симметричный характер с вовлечением кожи обеих кистей у 60 (45,5%) больных с ДЭ, изолированное поражение только правой кисти у 28 (21,2%) и, с меньшей частотой ДЭ развивалась на коже левой кисти – у 9 (6,8%).

Вовлечение в процесс доминирующей руки наблюдалось у 90 (68,2%) пациентов с ДЭ.

Изолированное поражение стоп наблюдалось у 13 (9,8%) пациентов, чаще у мужчин. Были выявлены различия в локализации высыпаний ДЭ на коже стоп: симметричное поражение стоп наблюдали у 13 (9,8%) больных, вовлечение в процесс только правой стопы – у 9 (6,8%) и только кожи левой стопы – у 4 (3,0%). Одновременное вовлечение в процесс кожи кистей и стоп было выявлено всего у 9 (6,8%) пациентов.

Таким образом, изолированное поражение кистей встречалось в 4,6 раз чаще, чем изолированное поражение стоп.

Медиана оценки зуда составила 2,0 [0,0; 7,0]. Среднее значение интенсивности зуда в выборке согласно оценке по шкале ВАШ составило $3,28 \pm 3,3$ баллов (Таблица 17), показатель которой соответствовал преимущественно легкому зуду, без существенных различий по полу у мужчин и женщин ($p=0,374$).

Таблица 17 – Показатели визуально-аналоговой шкалы оценки у пациентов с дисгидротической экземой

Интенсивность зуда	Мужчины (n=55)	Женщины (n=77)	Итого (n=132)	<i>p</i>
Общий средний балл (M±SD)	2,9 ±3,4	3,5±3,3	3,28±3,3	0,374

Таблица 18 – Распределение показателей визуально-аналоговой шкалы у пациентов с дисгидротической экземой (абсолютные значения, %)

Показатель	Мужчины (n=55)	Женщины (n=77)	Итого (n=132)	<i>p</i>
Нет зуда (n, %)	29 (52,7%)	31 (40,3%)	60 (45,5%)	0,156
Легкий зуд (n, %)	4 (7,3%)	9 (11,7%)	13 (9,8%)	0,556
Умеренный зуд (n, %)	17 (31,0%)	30 (39,0%)	47 (35,6%)	0,341
Сильный зуд (n, %)	5 (9,0%)	7 (9,0%)	12 (9,0%)	1,000

Из Таблицы 18 следует, что об отсутствии зуда сообщили 60 (45,5%) больных ДЭ из общего числа наблюдаемых. Незначительный (легкий) зуд был у 13 (9,8%), умеренный – у 47 (35,6%) и сильный зуд – у 12 (9,0%) пациентов. Среди анкетированных по визуально-аналоговой шкале ВАШ отметку «очень сильный зуд» не указал ни один из опрошенных пациентов с ДЭ. Данная особенность субъективного ощущения зуда может быть важным аспектом в проведении дифференциальной диагностики между ДЭ и атопической экземой.

3.4. Клинические особенности дисгидротической экземы, осложненной вторичной инфекцией

Клиническая картина ДЭ, осложненной вторичной инфекцией наблюдалась у 32 (24,2%) пациентов (95% ДИ 17,2–32,5). У 75,8% пациентов заболевание протекало без клинических признаков вторичного инфицирования (95% ДИ 67,5–82,8). (Таблица 19).

Таблица 19. Характер течения дисгидротической экземы у пациентов мужского и женского пола

Форма	Мужчины (n, %)	Женщины (n, %)	Итого (n, %)
Неосложненная ДЭ	36 (27,3%)	64 (48,5%)	100 (75,8%)
Осложненная вторичной инфекцией	19 (14,4%)	13 (9,8%)	32 (24,2%)

Произведена сравнительная оценка различий в частоте развития бактериальных осложнений у мужчин и женщин с ДЭ. Вероятность развития вторичной инфекции у мужчин была в 1,5 раза выше, чем у женщин (95% ДИ: 1,150–5,871). Выявлены статистически достоверные различия в частоте развития осложнений среди мужчин и женщин с ДЭ ($\chi^2=5,450$, $p=0,020$) (Рисунок 8).

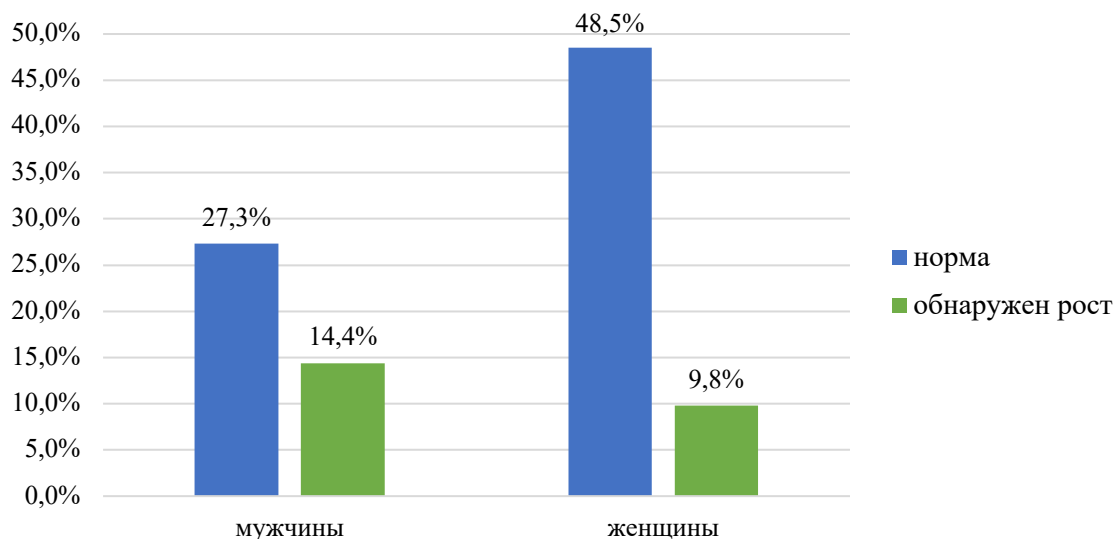


Рисунок 8 – Частота роста патогенной микрофлоры в очагах дисгидротической экземы у пациентов мужского и женского пола (%)

При анализе частоты вторичного инфицирования в очагах ДЭ в зависимости от возраста статистически значимых различий не обнаружено ($p=0,373$). На Рисунке 9 продемонстрирована прямая зависимость значения индекса DASI и частоты лабораторно подтвержденной патогенной бактериальной инфекции в очагах ДЭ, число парных наблюдений $n=29$, $p=0,01$ (U–критерий Манна–Уитни).

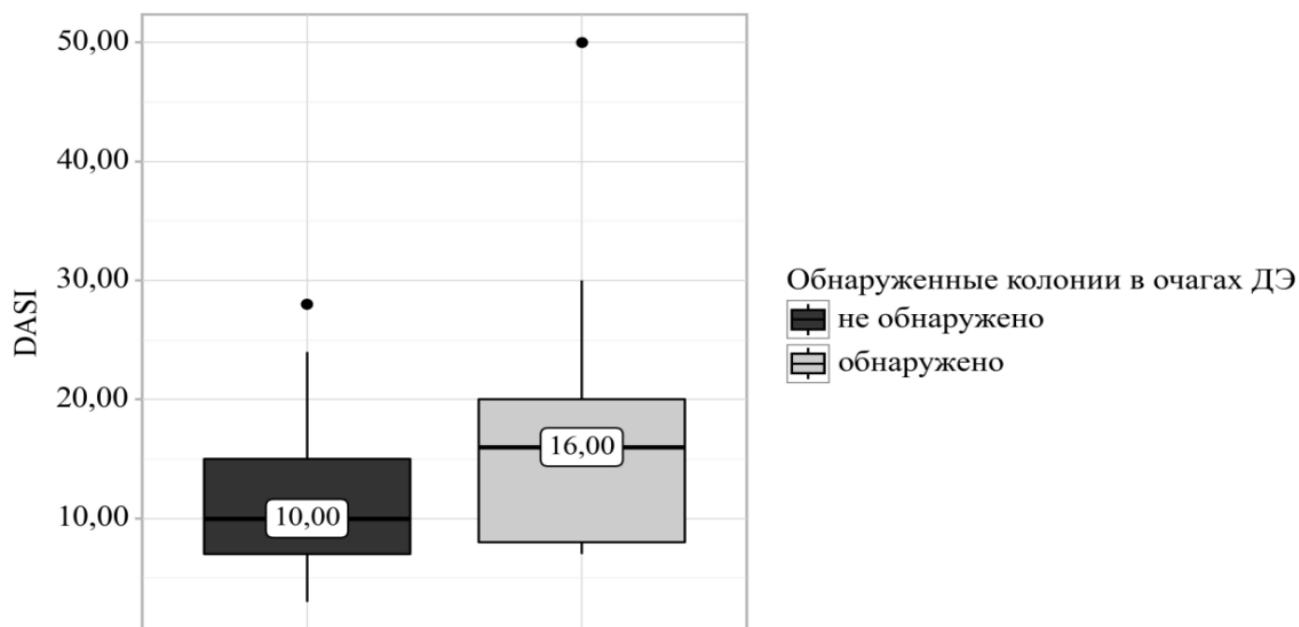


Рисунок 9 – Анализ значений индекса DASI и частоты выявления вторичной бактериальной инфекции в очагах ДЭ

При сравнительном анализе клинической картины заболевания выявлены достоверные различия в числе случаев роста бактериальной микрофлоры при остром и подостром течении ДЭ. При подостром течении ДЭ у пациентов достоверно чаще обнаруживалась повышенная колонизация ($>10^5$ КОЕ) патогенными бактериями ($\chi^2=4,612$, $p=0,029$). Течение заболевания, осложненное вторичным инфицированием, регистрировалось в 2,7 раза чаще при подостром процессе, чем при остром (95% ДИ: 1,087–6,591) (Рисунок 10).

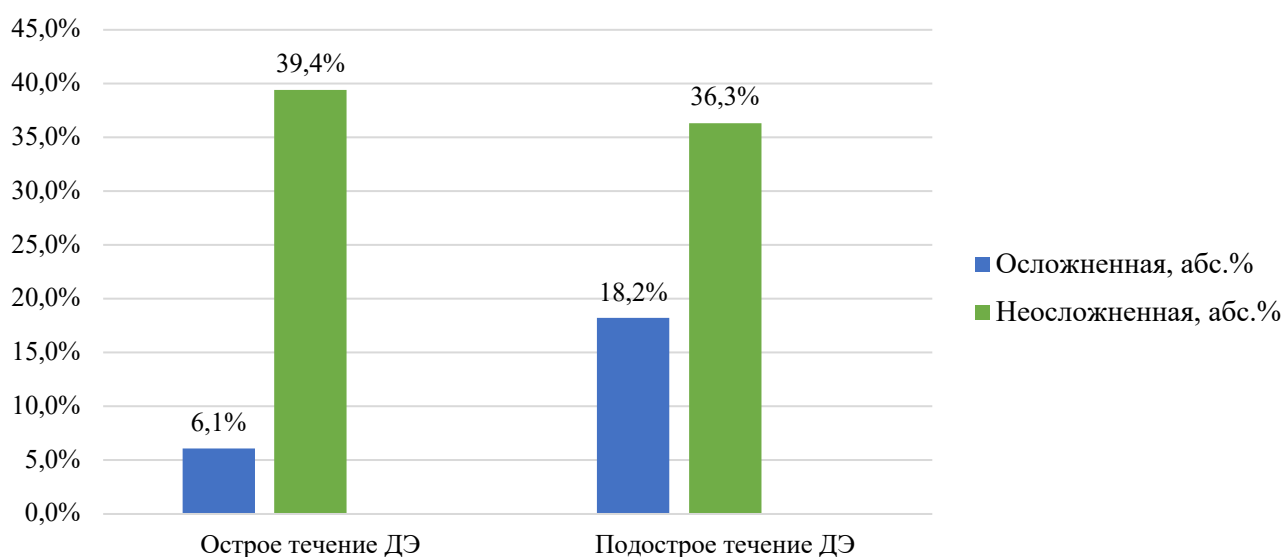


Рисунок 10 – Распределение частоты клинических проявлений вторичной инфекции в очагах дисгидротической экземы при остром и подостром течении (%)

3.5. Результаты исследования влияния дисгидротической экземы на качество жизни

По результатам анкетирования пациентов с использованием опросника DLQI: медиана 6,0 [4,0; 10,0], средний балл DLQI составил $6,96 \pm 4,4$. В Таблице 20 отражено умеренное негативное влияние заболевания на качество жизни как в целом по исследуемой группе, так и среди мужчин и женщин в отдельности.

Таблица 20 – Значения дерматологического индекса качества жизни пациентов с дисгидротической экземой в зависимости от пола (в баллах)

Показатель	Мужчины (n=55)	Женщины (n=77)	Все (n=132)
Общий средний балл DLQI (M±SD)	7,07±5,05	6,88±3,9	6,96±4,4

При детальном анализе, отраженном на Рисунке 11, статистически значимых различий при оценке взаимосвязи значений DLQI и пола выявлено не было ($p=0,704$).

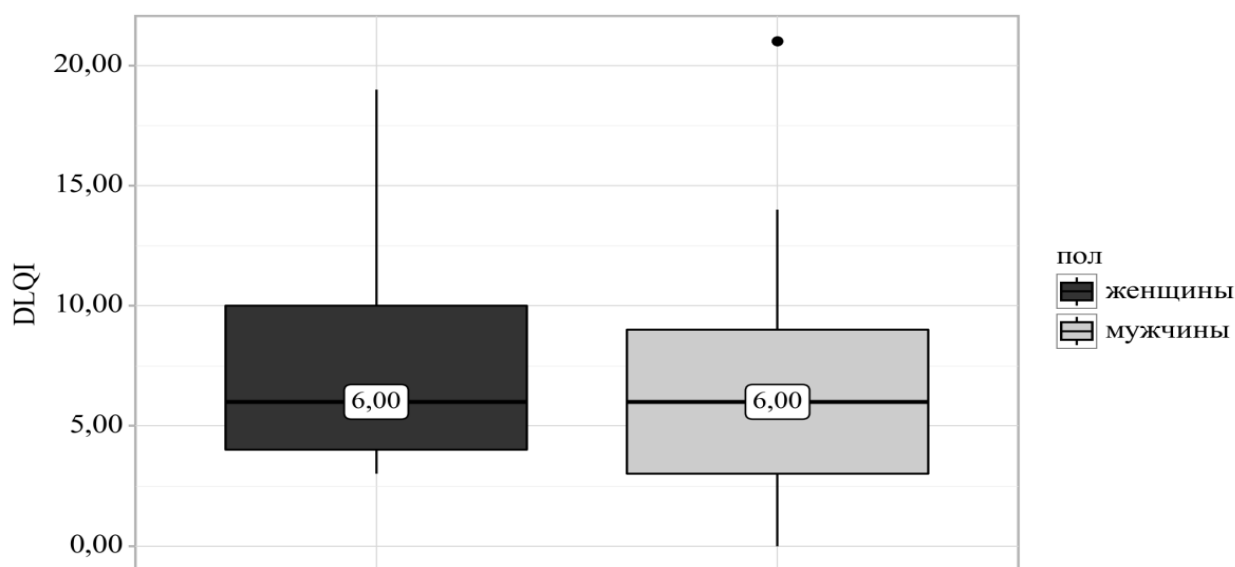


Рисунок 11 – Анализ зависимости DLQI и пола

При анализе связи возраста и DLQI была установлена слабой тесноты прямая связь ($p=0,084$).

Результаты оценки индекса качества жизни продемонстрировали отсутствие влияния ДЭ на качество жизни только у 3 (2,3%) пациентов, незначительное влияние заболевания на качество жизни указал 51 (38,6%) пациент, умеренное – 55 (41,6%), сильное – 20 (15,2%) и очень сильное негативное влияние – 3 (2,3%). Сводные данные представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Распределение показателей влияния на качество жизни пациентов с дисгидротической экземой (абсолютные значения, %)

Показатель	Мужчины (n=55)	Женщины (n=77)	Итого (n=132)
Не оказывает влияние (n, %)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
Незначительное (n, %)	20 (36,4%)	31 (40,3%)	51 (38,6%)
Умеренное (n, %)	22 (40,0%)	33 (42,9%)	55 (41,6%)
Сильное (n, %)	7 (12,7%)	13 (16,8%)	20 (15,2%)
Очень сильное (n, %)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)

Результаты оценки индекса качества жизни продемонстрировали отсутствие влияния ДЭ на качество жизни только у 3 (4,5%) пациентов мужского пола. Мужчины чаще отмечали умеренное – 22 (40,0%) и незначительное влияние на качество жизни – 20 (36,4%). У 3 пациентов (5,4%) определялось очень сильное негативное влияние ДЭ на качество жизни. Графическое изображение представлено на Рисунке 12.

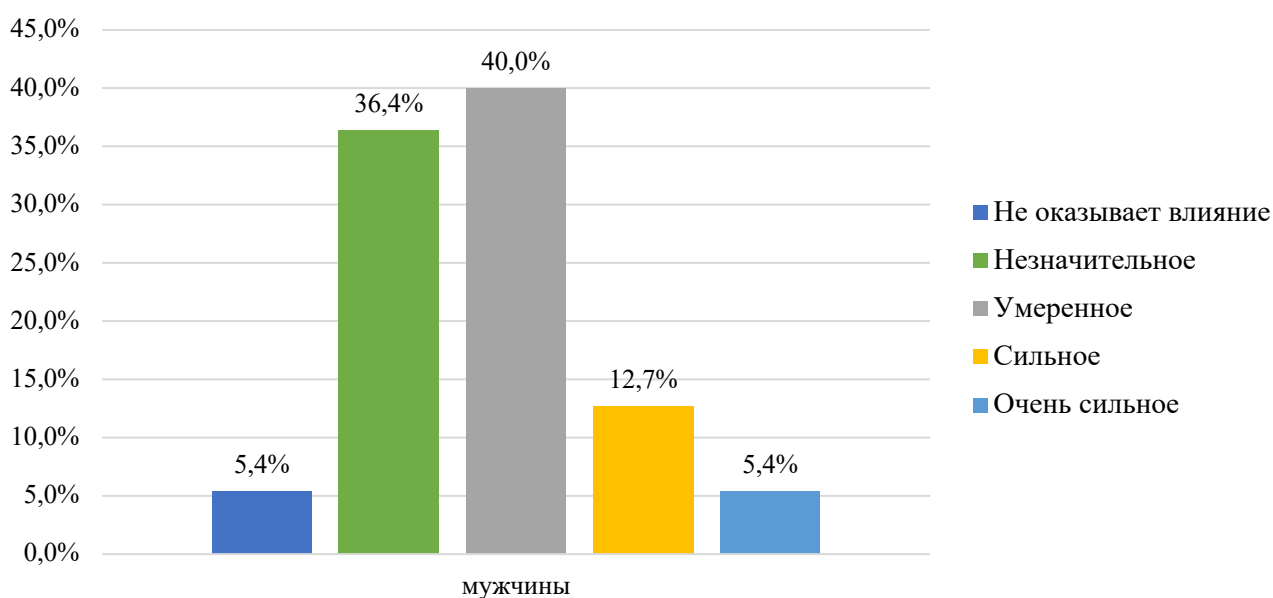


Рисунок 12 – Показатели влияния индекса качества жизни у пациентов мужского пола (%)

По результатам анкетирования женщин с ДЭ на отсутствие влияния заболевания на качество жизни не указала ни одна из опрошенных пациенток. У женщин наблюдалось преимущественно умеренное – 33 (42,9%) и незначительное влияние на качество жизни – 31 (40,3%), 13 (16,8%) отметили сильное негативное влияние. Об очень сильном влиянии не сообщила ни одна из опрошенных женщин с ДЭ (Рисунок 13).

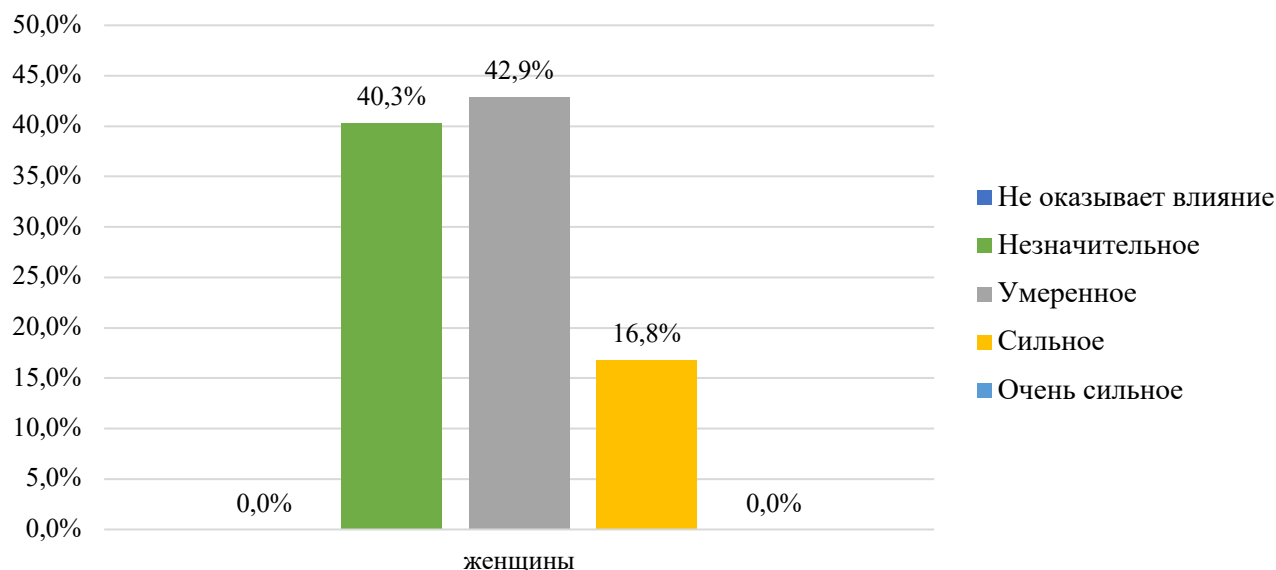


Рисунок 13 – Показатели влияния индекса качества жизни у пациентов женского пола (%)

Таблица 22 – Анализ силы влияния дисгидротической экземы по разделам дерматологического индекса качества жизни пациентов в группах наблюдения

Раздел, максимальный балл	Мужчины (n=55) M ± m	Женщины (n=77) M ± m	Все (n=132) M ± m
Симптомы и ощущения (0-6)	2,4±1,5	2,8±1,2	2,6±1,4
Повседневная деятельность (0-6)	1,4±1,0	1,6±1,0	1,5±1,0
Отдых и досуг (0-6)	1,3±1,4	0,7±1,0	1,0±1,3
Работа и учеба (0-3)	0,4±0,8	1,0±1,4	0,8±1,2
Межличностные отношения (0-6)	0,8±1,4	0,4±0,6	0,5±1,0
Лечение (0-3)	0,8±0,9	0,5±0,9	0,6±0,9

Согласно анализу, проведенному в Таблице 22, индекс DLQI продемонстрировал наибольшее негативное влияние заболевания на качество жизни в разделе «Симптомы и ощущения», где оценивались вопросы, касающиеся ощущения физических симптомов и эмоционального дискомфорта, где средний балл у пациентов с ДЭ составил $2,6 \pm 1,4$. Средний балл женщин в разделе составил $2,8 \pm 1,2$, что значимо выше, чем у мужчин – $2,4 \pm 1,5$.

В разделе «Повседневная деятельность», оценивающим вопросы ограничения в работе по дому, покупках и выборе одежды, общий балл в группе наблюдения составил $1,5 \pm 1,0$. У женщин средний балл также был выше и составил $1,6 \pm 1,0$ баллов, у мужчин – $1,4 \pm 1,0$.

Раздел «Отдых и досуг», оценивающий аспекты ограничения контактов с окружающими, активный отдых и занятия спортом, демонстрировал негативное влияние у пациентов преимущественно мужского пола, где средний балл составил $1,3 \pm 1,4$. У женщин средний балл по разделу составил $0,7 \pm 1,0$. Общий средний балл в группе наблюдения составил $1,0 \pm 1,3$.

Раздел «Работа и учеба», оценивающий вопрос о степени ограничения в работе или учебе, также демонстрировал высокий средний балл преимущественно у женщин – $1,0 \pm 1,4$. У мужчин средний балл составил $0,4 \pm 0,8$. Общий средний балл среди пациентов с ДЭ составил $0,8 \pm 1,2$.

По результатам оценки раздела «Межличностные отношения», оценивающего влияние заболевания на трудности взаимодействия с близкими и друзьями, а также аспекты влияния на интимные отношения, определялось, что общий средний балл в группе наблюдения составил $0,5 \pm 1,0$. У мужчин влияние на межличностные отношения было выражено больше: средний балл составил $0,8 \pm 1,4$.

В разделе «Лечение», оценивающим аспекты лечения ДЭ и связи со сложностью терапии и затратой свободного времени, мужчины также продемонстрировали более высокие значения – $0,8 \pm 0,9$, у женщин отмечалось меньшее влияние лечения на качество жизни – $0,5 \pm 0,9$. Общий балл аспекта

лечения в группе наблюдения составил $0,6 \pm 0,9$. Графическое изображение представлено на Рисунке 14.

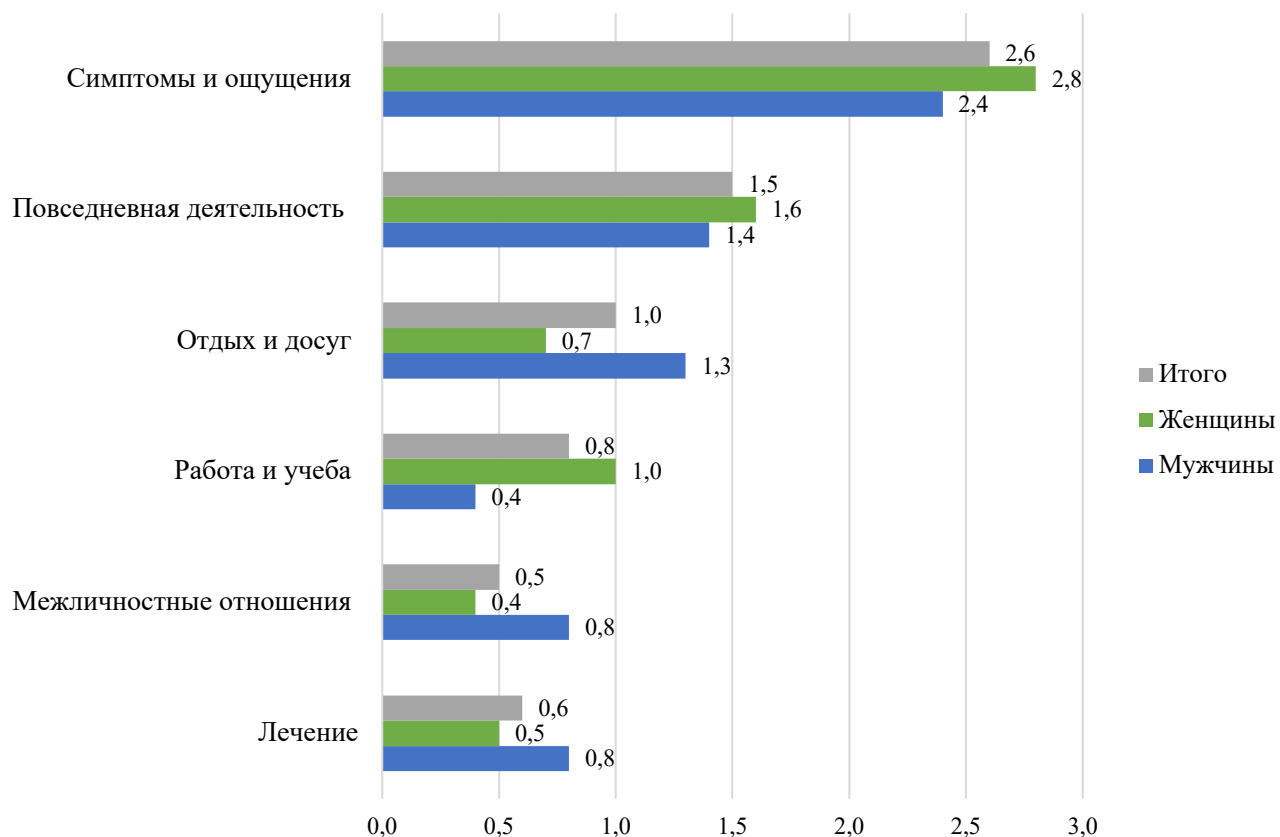


Рисунок 14 – Шкала оценки разделов DLQI у больных дисгидротической экземой

Таким образом, из Рисунка 15 следует, что анализ шести разделов индекса DLQI выявил наибольшие различия показателей в разделах «симптомы и ощущения», «повседневная деятельность», «работа и учеба», в котором пациенты женского пола имели более высокие баллы, далее следовали «отдых и досуг», «лечение» и «межличностные отношения». У мужчин выявлена более высокая связь заболевания с качеством жизни в разделах «отдых и досуг», «межличностные отношения» и «лечение».

В процессе исследования было изучено наличие связи между индексами площади поражения и степени тяжести ДЭ (DASI) и дерматологическим индексом качества жизни (DLQI). На Рисунке 15 продемонстрирована корреляционная связь умеренной силы ($r=0,56$, $p=0,040$).

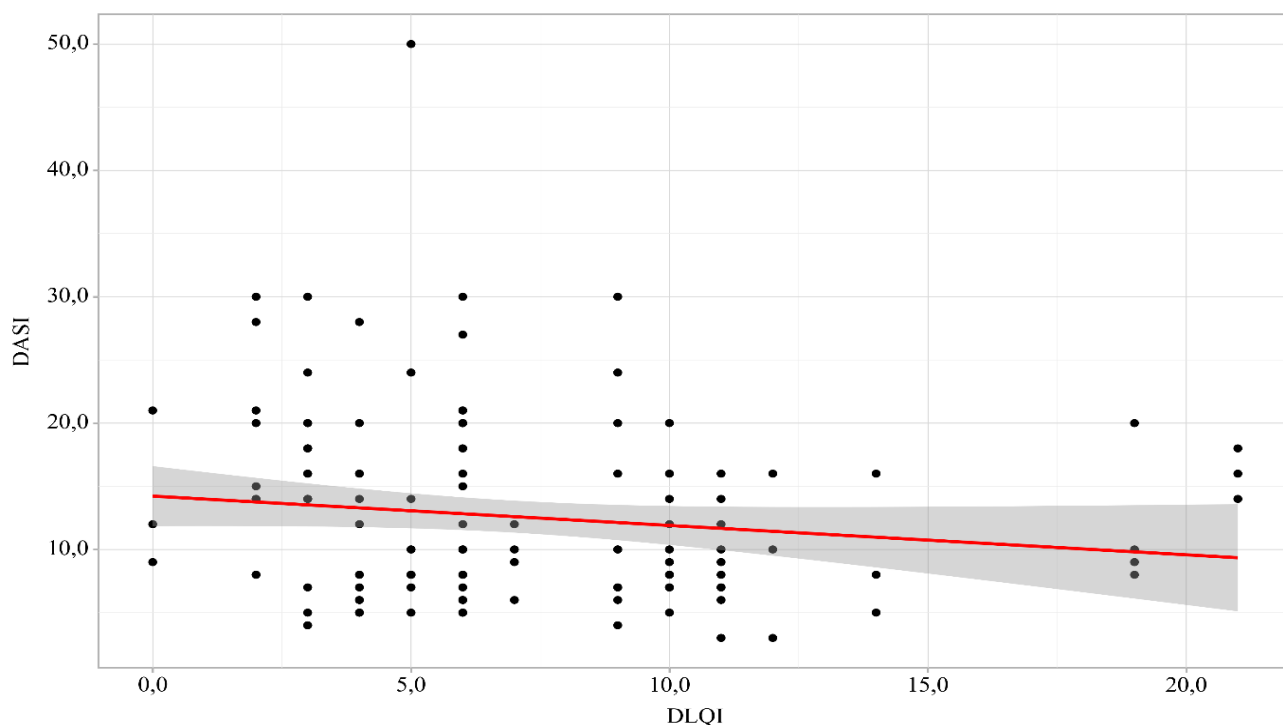


Рисунок 15 – Корреляционная связь значений индексов DLQI и DASI

Несмотря на то, что тяжесть ДЭ более выражена у мужчин, чем у женщин, общие баллы DLQI показывают схожие результаты без различий по половому признаку, что, вероятно, указывает на субъективную оценку качества жизни. Все респонденты женского пола не выбрали вариант ответа, что ДЭ «не влияет на качество жизни», что, по-видимому, демонстрирует негативное влияние заболевания на качество жизни даже при минимальных высыпаниях на коже у женщин.

3.6. Результаты лабораторных исследований пациентов с дисгидротической экземой

3.6.1. Результаты общеклинических методов обследования

Результаты проведенного клинического исследования крови были обобщены и подвергнуты статистической обработке. Полученные результаты лабораторного исследования показателей общего клинического анализа крови показали, что

средние значения основных параметров периферической крови участников исследования находились в пределах референсных значений и соответствовали возрастным нормам (Таблица 23, 24).

Таблица 23 – Показатели общего клинического анализа крови пациентов с дисгидротической экземой (n=132)

Показатель	Единицы измерения	Среднее значение (M)	Min	Max	95% ДИ
Гемоглобин	г/л	140,00	100,00	172,00	132,00–152,00
Гематокрит	%	41,05	34,30	52,10	39,50–45,25
Эритроциты	$10^{12}/л$	4,62	3,69	5,70	4,38–5,02
Тромбоциты	$10^9/л$	252,95	85,00	457,00	243,45–262,45
Лейкоциты	$10^9/л$	6,36	2,49	13,49	5,20–7,33
Нейтрофилы	$10^9/л$	3,59	1,37	9,62	3,03–4,28
Лимфоциты	$10^9/л$	1,93	0,64	3,56	1,83–2,03
Моноциты	$10^9/л$	0,44	0,21	1,10	0,37–0,55
Базофилы	$10^9/л$	0,03	0,00	0,16	0,02–0,04
Эозинофилы	$10^9/л$	0,14	0,00	0,56	0,09–0,24
СОЭ	мм/ч	3,00	0,00	56,00	2,00–7,00

Таблица 24 – Показатели общего клинического анализа крови в группах сравнения

Показатели	Пол		<i>p</i>
	Мужчины (n=55)	Женщины (n=77)	
Гемоглобин	153,00 [150,00; 160,00]	132,00 [129,00; 140,00]	<0,001
Гематокрит	45,90 [41,70; 48,10]	39,70 [38,90; 41,80]	<0,001
Эритроциты	5,03 [4,76; 5,56]	4,40 [4,27; 4,65]	<0,001
Тромбоциты	218,00 [190,00; 260,00]	260,00 [238,00; 295,00]	<0,001
Лейкоциты	6,45 [5,17; 7,23]	6,18 [5,33; 7,33]	0,994
Нейтрофилы	3,64 [2,74; 4,28]	3,55 [3,09; 4,32]	0,583

Продолжение Таблицы 24

Лимфоциты	1,87 (0,60)	1,97 (0,58)	0,319
Моноциты	0,45 [0,37; 0,57]	0,44 [0,37; 0,51]	0,223
Базофилы	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,04]	0,450
Эозинофилы	0,16 [0,10; 0,25]	0,12 [0,08; 0,23]	0,058
СОЭ	3,00 [2,00; 7,00]	4,00 [2,00; 7,00]	0,355

3.6.2. Обоснование оценки тяжести течения кожного процесса у пациентов с дисгидротической экземой

Среднее значение общего IgE в сыворотке крови у пациентов с ДЭ составило $132,9 \pm 885,8$ МЕ/мл. Показатели уровней общего IgE отражены в Таблице 25.

Таблица 25 – Показатели уровней общего IgE в сыворотке крови у пациентов с дисгидротической экземой

Показатель	Единицы измерения	Среднее значение (M±m)	Min	Max	95% ДИ
Общий IgE	МЕ/мл	$132,9 \pm 885,8$	2,00	10120,00	3,00–45,25

В Таблице 26 показано, что повышенный уровень общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови отмечался у 28 (21,2%) пациентов с ДЭ (95% ДИ 70,8–85,4), у 104 (78,8%) уровень IgE не превышал референсных значений (95% ДИ 14,6–29,2).

Таблица 26 – Значения общего IgE у пациентов с дисгидротической экземой (абсолютные значения, %)

Общий IgE	Значение IgE	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Итого (n=132)		p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
	Норма	45	81,8	59	76,6	104	78,8	0,472
	Повышен	10	18,2	18	23,4	28	21,2	

Превышение референсных значений общего IgE отмечалось у 10 (18,2%) мужчин и 18 (23,4%) женщин с ДЭ. При сравнении пола и уровня общего IgE не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,472$). При сопоставлении возраста в зависимости от уровня IgE статистически значимых различий также не было обнаружено ($p=0,474$).

При исследовании зависимости уровня общего IgE и степени тяжести ДЭ (DASI) были установлены статистически значимые различия ($p=0,017$, $\chi^2=5,74$). Данные отображены в Таблице 27.

Таблица 27 – Анализ значений индекса DASI и уровня общего иммуноглобулина E в сыворотке крови больных ДЭ (абсолютные значения, %)

Показатель	Категории	Степень тяжести (DASI), абс., %			<i>p</i>
		Легкая (n=90)	Средняя (n= 41)	Тяжелая (n=1)	
Общий IgE	Норма	76 (84,4%)	28 (68,3%)	0 (0,0%)	0,017
	Повышен	14 (15,6%)	13 (31,7%)	1 (100,0%)	

Превышение уровня общего IgE отмечалось у 14 (15,6%) пациентов с ДЭ легкой степенью тяжести, у 13 (31,7%) со средней степенью и 1 (100,0%) пациента с тяжелой степенью тяжести (Рисунок 16).

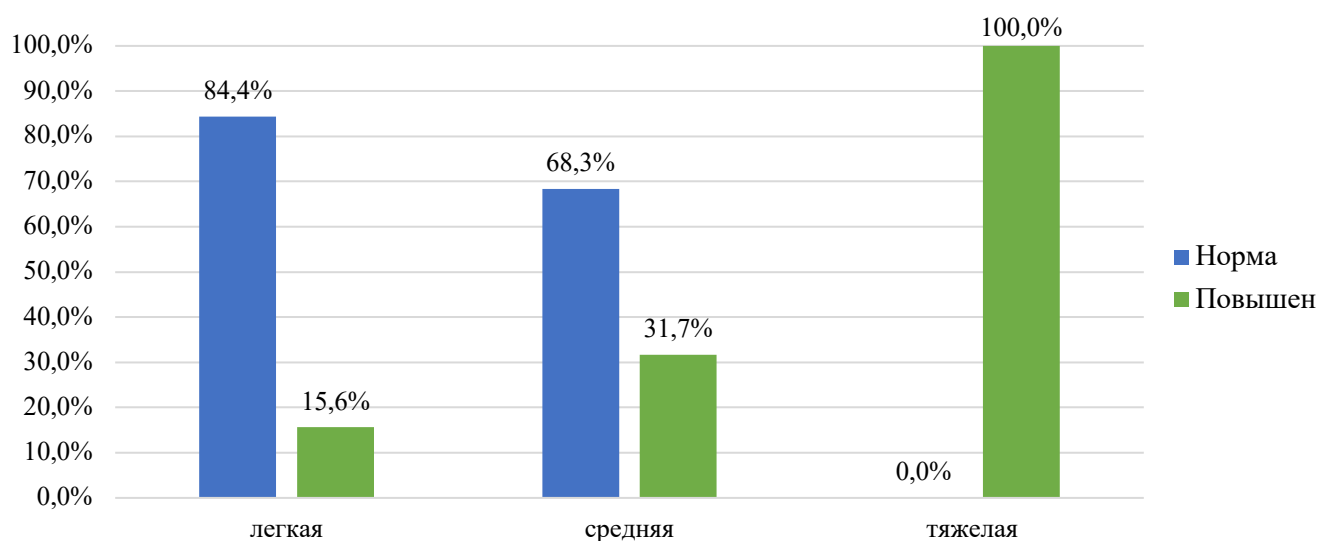


Рисунок 16 – Частота повышения уровня общего IgE у больных дисгидротической экземой по степени тяжести (%)

При исследовании уровня Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови пациентов с ДЭ положительные результаты были получены у 21 (15,9%) больного. Данные исследования отображены в Таблице 28.

Таблица 28 – Показатели хемокина Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови у пациентов с дисгидротической экземой (n=21)

Показатель	Единицы измерения	Среднее значение (M)	Min	Max	95% ДИ
Eotaxin/CCL11	пг/мл	48,27	16,20	87,44	38,14–58,40

В качестве группы сравнения использовали образцы сыворотки крови 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами с ДЭ. Был выполнен анализ результатов лабораторной группы контроля и группы пациентов с ДЭ с положительными результатами Eotaxin/CCL11.

Таблица 29 – Анализ значений Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови у пациентов с дисгидротической экземой и контрольной группы

Категория	Eotaxin/CCL11 (пг/мл)			<i>p</i>
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Группа лабораторного контроля	34,44	20,85 – 38,90	20	0,029
Пациенты с ДЭ	58,93	28,57 – 65,26	21	

Как следует из Таблицы 29, при исследовании зависимости уровня хемокина Eotaxin/CCL11 у пациентов с ДЭ и лабораторной контрольной группе были установлены статистически значимые различия ($p=0,029$).

Для оценки дискриминационной способности в группах сравнения был проведен ROC-анализ. Данные регрессионного анализа представлены на Рисунках 17 и 18.

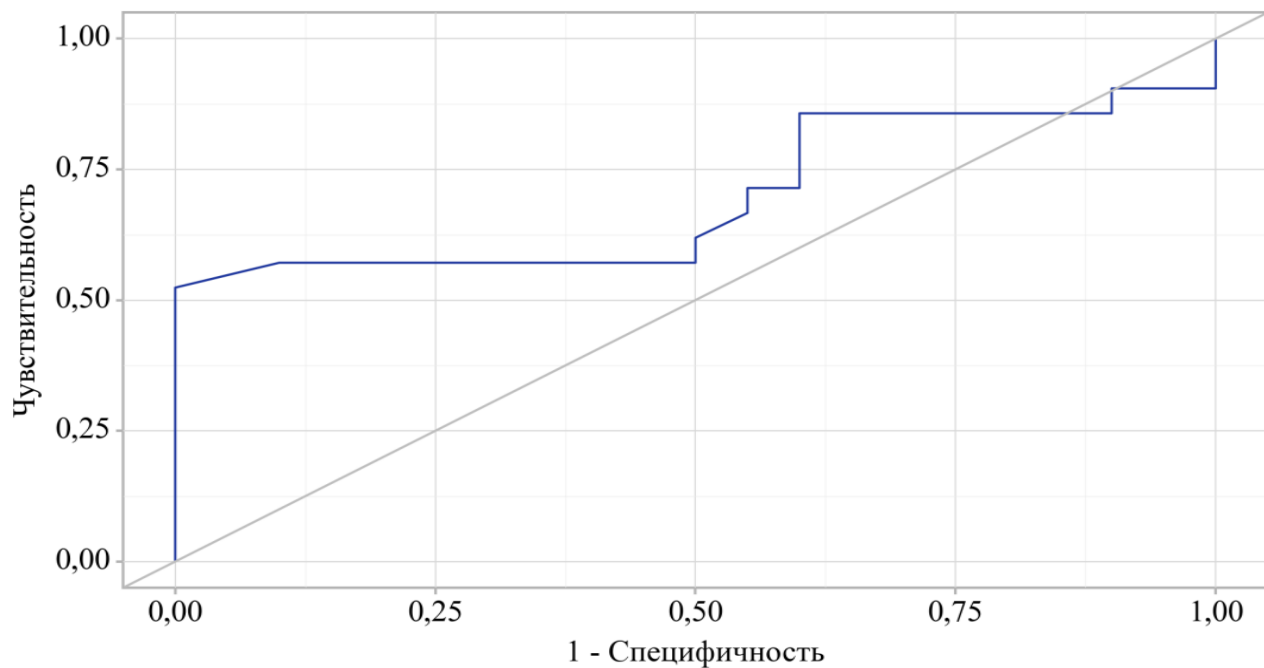


Рисунок 17 – ROC-кривая дискриминационной способности в группах

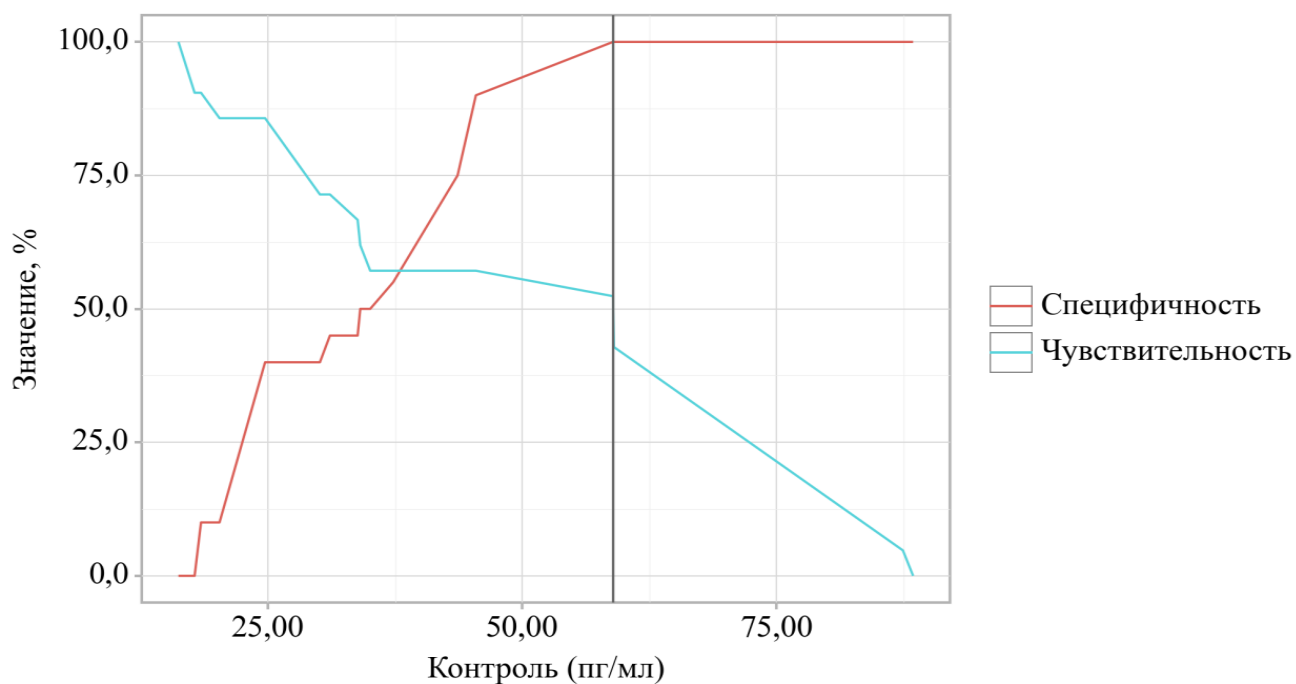


Рисунок 18 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений

Пороговое значение контроля в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 58,93 пг/мл (AUC=0,699;

95% ДИ: 0,538–0,860). Патологическое превышение показателя прогнозировалось при значении показателя выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 52,4% и 100,0%, соответственно. Установлено, что полученная модель статистически значима ($p < 0,001$).

Исходя из полученных результатов ROC-анализа превышение уровня Eotaxin/CCL11 диагностировано у 10 (47,6%) пациентов с ДЭ (95% ДИ 29,8–74,3) против 11 (52,4%) пациентов с показателем ниже 58,93 пг/мл (95% ДИ 25,7–70,2). Данные представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Значения Eotaxin/CCL11 у пациентов с ДЭ (абсолютные значения, %)

Eotaxin/CCL11	Значение CCL11	Мужчины (n=55)		Женщины (n=77)		Итого (n=132)		<i>p</i>
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
	Норма	7	63,6	4	36,4	11	52,4	1,000
	Повышен	6	60,0	4	40,0	10	47,6	

При оценке пола ($p=1,000$) и возраста ($p=0,698$) в зависимости от уровня эотаксина CCL11, не удалось выявить статистически значимых различий.

В результате анализа зависимости повышенного уровня Eotaxin/CCL11 в зависимости от повышенного уровня общего IgE, были выявлены статистически значимые различия ($p=0,024$). Данные анализа представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Анализ Eotaxin/CCL11 в зависимости от значений IgE

Показатель	Категории	IgE общий		<i>p</i>
		норма	повышен	
Eotaxin/CCL11	норма	7 (87,5)	4 (30,8)	0,024
	повышен	1 (12,5)	9 (69,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Анализ зависимости степени тяжести ДЭ и повышенного значения эотаксина в сыворотке крови, где была получена слабая положительная связь ($r=0,35$, $p=0,073$).

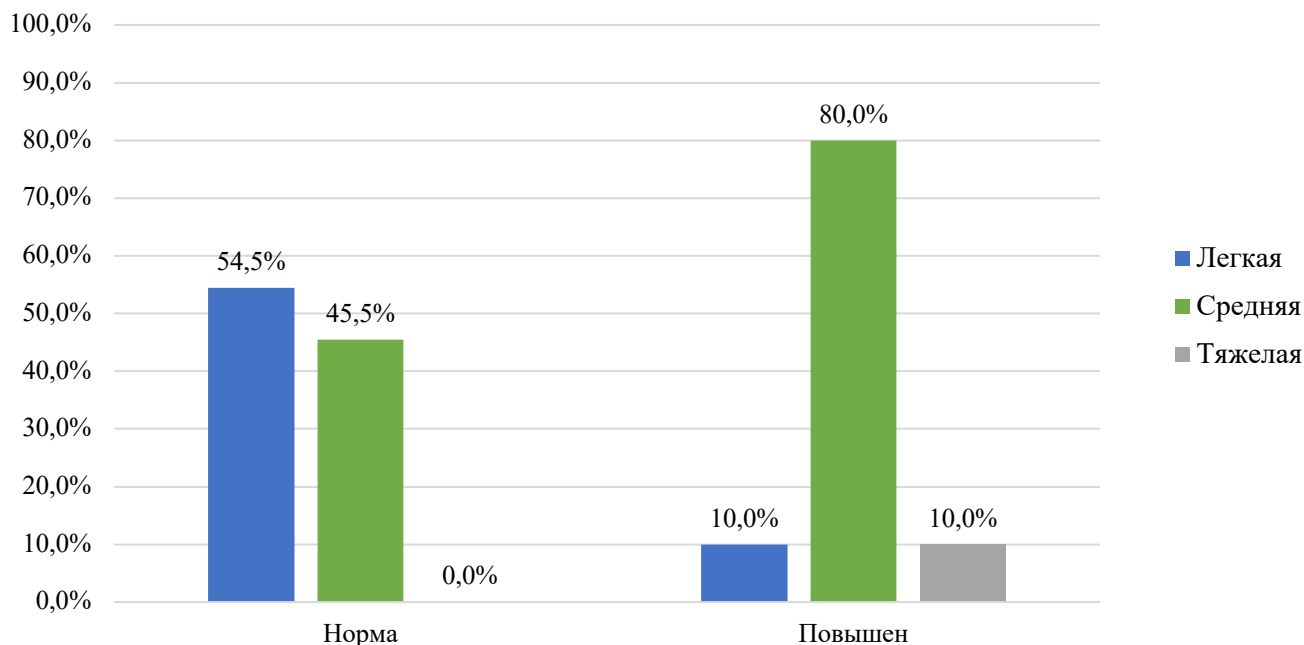


Рисунок 19 – Частота повышения уровня Eotaxin/CCL11 у больных ДЭ по степени тяжести (%)

Таким образом, превышение уровня Eotaxin/CCL11 в периферической крови пациентов с ДЭ коррелирует со степенью тяжести и повышенным уровнем общего IgE. Можно предположить, что повышенный уровень хемокина свыше 58,93 пг/мл является предиктором более тяжело протекающего экзематозного процесса среди сенсibilизированных пациентов с ДЭ.

С учетом результатов проведенного регрессионного анализа, необходимого для разработки алгоритма ведения пациентов, выделены клинико-иммунологические варианты, связанные с уровнями хемокина Eotaxin/CCL11 и общего IgE в сыворотке крови:

- с нормальным уровнем хемокина Eotaxin/CCL11 и общего IgE;
- с нормальным уровнем хемокина Eotaxin/CCL11 и повышенным уровнем общего иммуноглобулина E;

- с повышенными уровнями хемокина Eotaxin/CCL11 и п общего иммуноглобулина Е.

3.6.3. Результаты бактериологического исследования

В группе пациентов с характерными проявлениями ДЭ, осложненной вторичным инфицированием (n=32), положительный результат бактериологического исследования был получен у 19 (59,3%) пациентов. В группе больных ДЭ без клинических признаков вторичного инфицирования (n=100) при бактериологическом исследовании рост патогенной микрофлоры отмечался у 10 (10,0%) больных; у остальных пациентов результаты исследования были отрицательными. Различия в анализируемых группах являются достоверными ($\chi^2=6,714, p=0,01$). Сводные данные представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Результаты бактериологического посева у пациентов в сравниваемых группах (абсолютные значения, %)

Группы	Результат бактериологического исследования				Итого		p
	Положительный		Отрицательный		Абс.	%	
	Абс.	%	Абс.	%			
ДЭ, осложненная вторичной инфекцией	19	59,3	13	40,6	32	24,2	<0,001
Неосложненная ДЭ	10	10,0	90	90,0	100	75,8	

По результатам бактериологического посева частота лабораторно подтвержденной бактериальной инфекции в очагах ДЭ отмечалась у 29 (90,6%) пациентов. При анализе данных получены положительные результаты микробиологического исследования материала, взятого из различных анатомических зон очагов ДЭ. Рост патогенных микроорганизмов был получен из очагов ДЭ на коже кистей у 21 (72,4%) пациента, на коже стоп – у 8 (27,6%), из которых при сочетанном поражении кистей и стоп у 2 (6,9%) пациентов,

где 1 (3,45%) – с кожи кистей и 1 (3,45%) – с очага на коже стоп. У 9 пациентов (31,0%) был получен рост более одной культуры.

При бактериологическом исследовании аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры с очагов ДЭ был получен рост богатой и разнообразной микрофлоры. Всего выявлено 15 видов микроорганизмов, относящихся к 7 родам. Среди полученных микроорганизмов большинство представители условно-патогенной микрофлоры, колонизирующие кожу и слизистые оболочки у здоровых людей. Видовая принадлежность высеянных микроорганизмов представлена на Рисунке 20.

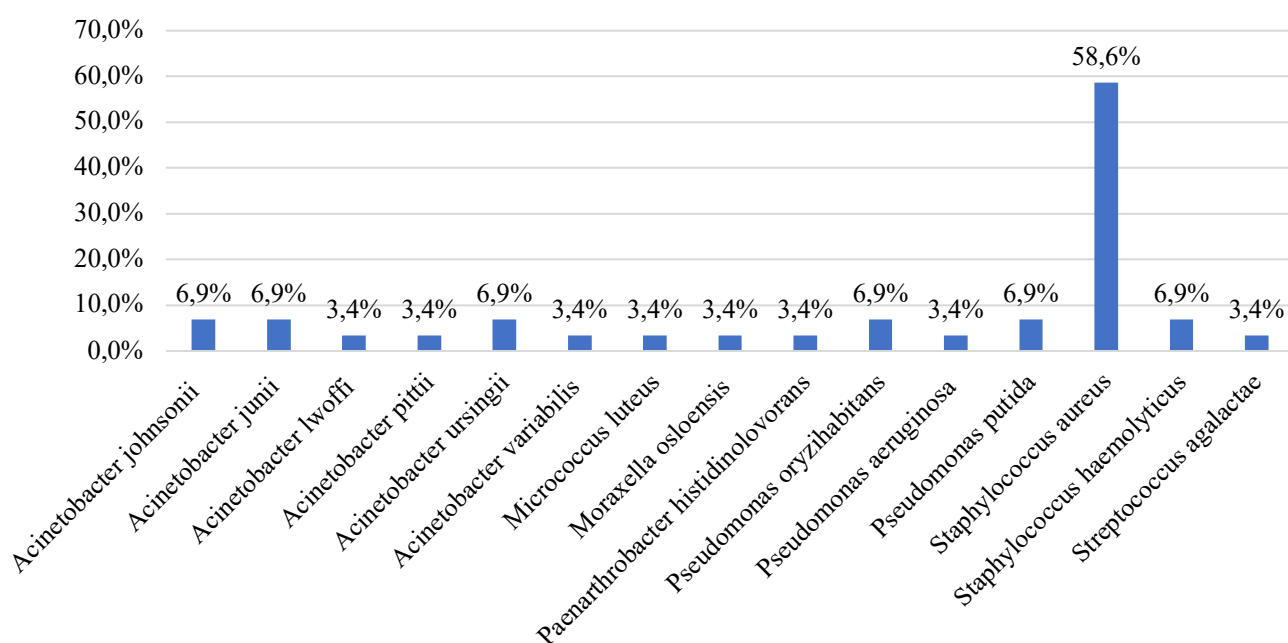


Рисунок 20 – Видовой состав микрофлоры с очагов дисгидротической экземы, n=29 (%)

Наиболее часто из очагов ДЭ высеивалась культура *S. aureus*, обнаруженная у 17 (58,6%) из 29 пациентов. Рост *S. aureus* был получен преимущественно с очагов на коже кистей у 13 (44,8%), стоп 4 (13,8%), из которых у 1 (3,4%) пациента с очага на коже кистей при клинической картине ДЭ сочетанного течения, с очагов на коже стоп роста не было. *S. aureus* обнаруживался в монокультуре у 13 (44,8%) пациентов, в ассоциации с *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Streptococcus*

agalactae – у 5 (17,2%). В очагах ДЭ также был получен рост колоний *A. johnsonii*, *A. juni*, *A. ursingii*, *P. oryzae*, *S. haemolyticus* у 10 (34,5%). Рост колоний *A. lwoffii*, *A. pittii*, *A. variabilis*, *M. luteus*, *M. osloensis*, *P. histidinovorans*, *P. aeruginosa*, *S. agalactae* был выявлен у 8 (27,6%) больных ДЭ.

Был проанализирован состав микрофлоры с различных анатомических локализаций очагов ДЭ. Так с поверхности очагов ДЭ на коже кистей была получена богатая палитра микроорганизмов (Рисунок 21).

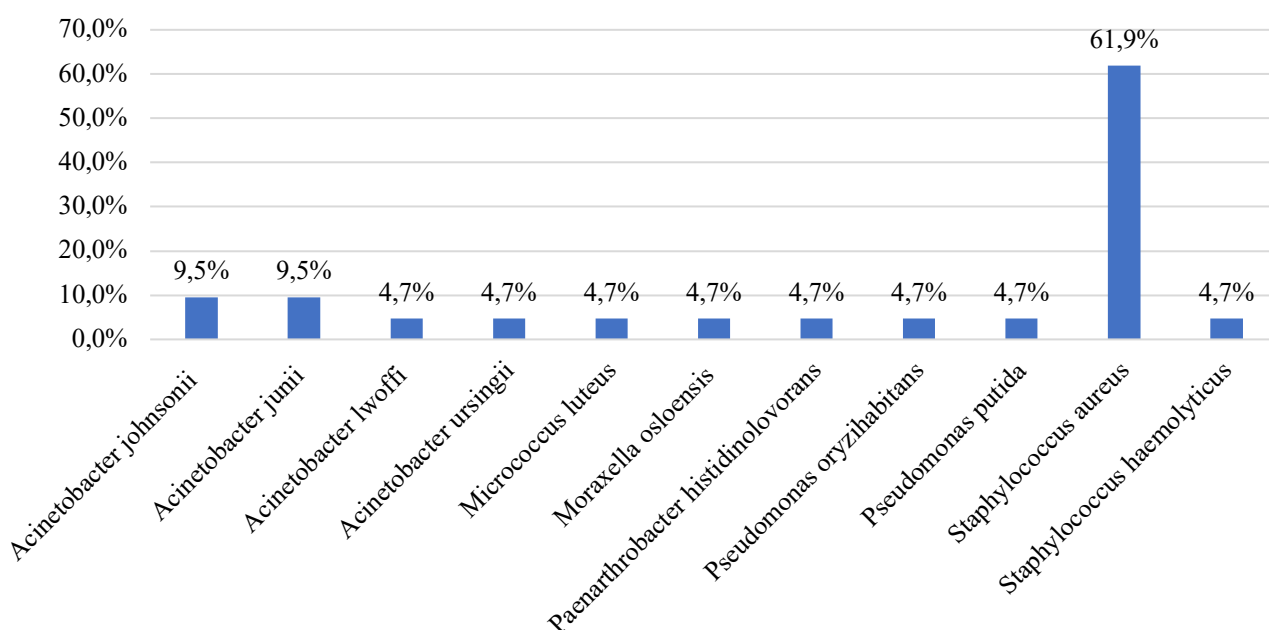


Рисунок 21 – Характеристика видового состава микрофлоры очагов дисгидротической экземы кистей, n=21 (%)

Самой многочисленной культурой, полученной с очагов ДЭ на коже кистей, были бактерии рода *Staphylococcus spp*, представленные двумя видами: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemolyticus*.

Культура *S. aureus* получена с очагов ДЭ на коже кистей у 13 (61,9%) пациентов. Монокультура *S. aureus* получена у 11 (52,4%) пациентов, в ассоциации у 2 (9,5%) с *A. junii* и *A. ursingii* соответственно. Степень микробной обсемененности отражена на Рисунке 22.

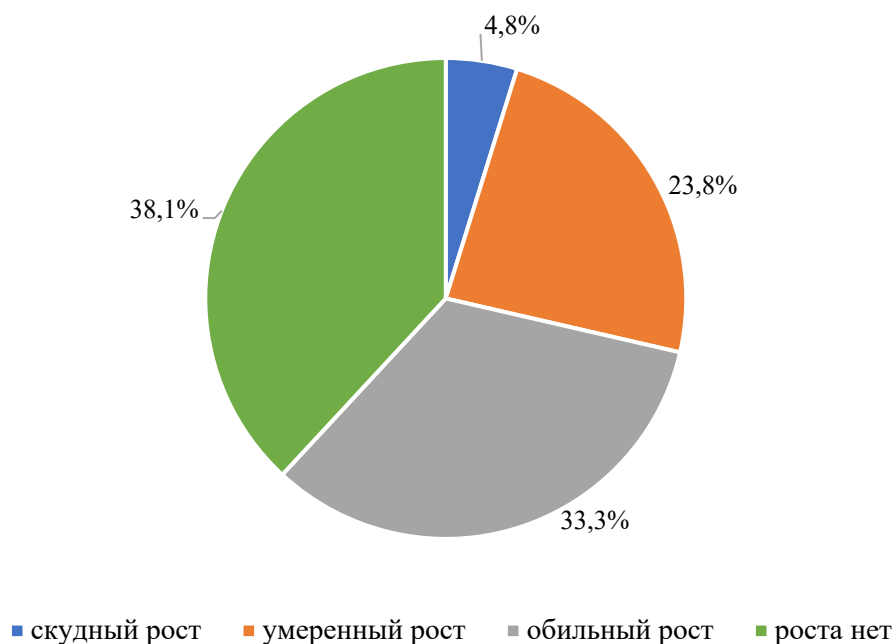


Рисунок 22 – Уровень обсемененности *S. aureus* с очагов дисгидротической экземы кистей (n=21)

При изучении обсемененности *S. aureus* очагов ДЭ кистей у 7 (33,3%) пациентов выявлен обильный рост (>100 колоний), у 5 (23,8%) больных умеренный рост (10–100 колоний), скудный рост (0-10 колоний) обнаружен у 1 (4,8%) пациента, рост отсутствовал у 8 (38,1%) пациентов. Культура *Staphylococcus haemolyticus* была обнаружена с очага ДЭ на коже кистей только у 1 (4,8%) пациента, где отмечался умеренный рост (10-100) колоний.

Вторыми по частоте встречаемости в очагах ДЭ кистей были бактерии рода *Acinetobacter spp.*, представленные 4 видами: *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter lwoffii* и *Acinetobacter ursingii*, обнаруженные у 6 (28,6%) пациентов с ДЭ. Культура *A. johnsonii* с очагов на коже кистей была получена у 2 (9,5%) пациентов, где отмечался обильный рост. У 1 (4,8%) пациента обнаружена монокультура, у 1 (4,8%) в ассоциации с *Pseudomonas oryzihabitans*. Культура *A. junii* получена с очагов кожи кистей у 2 (9,5%) пациентов, у обоих был получен обильный рост. Монокультура *A. junii* получена у 1 (4,8%) пациента и у 1 (4,8%) в ассоциации со *S. aureus*. *A. lwoffii* обнаружена у 1 (4,8%) пациента, показав обильный рост на питательной среде. У 1 (4,8%) с очагов кожи кистей

получен умеренный рост колонии *A. ursingii*.

Остальные микроорганизмы, полученные с очагов ДЭ кожи кистей, встречались в единичных случаях: *Micrococcus luteus* – 1 (4,8%, скудный рост) в ассоциации с *Paenarthrobacter histidinovorans*, *Moraxella osloensis* – 1 (4,8%, обильный рост), *Paenarthrobacter histidinovorans* – 1 (4,8%, умеренный рост). Бактерии рода *Pseudomonas spp.*, полученные с очагов кожи кистей были представлены двумя видами, также получены в единичных случаях: *P. oryzihabitans* – у 1 (4,8%, обильный рост) пациента и *P. putida* – 1 (4,8%, умеренный рост).

Таким образом, колонизация очагов ДЭ на коже кистей происходила преимущественно *S. aureus* и бактериями рода *Acinetobacter spp.* Монокультуры были получены у 16 (76,2%) пациентов, ассоциации микроорганизмов – у 5 (23,8%).

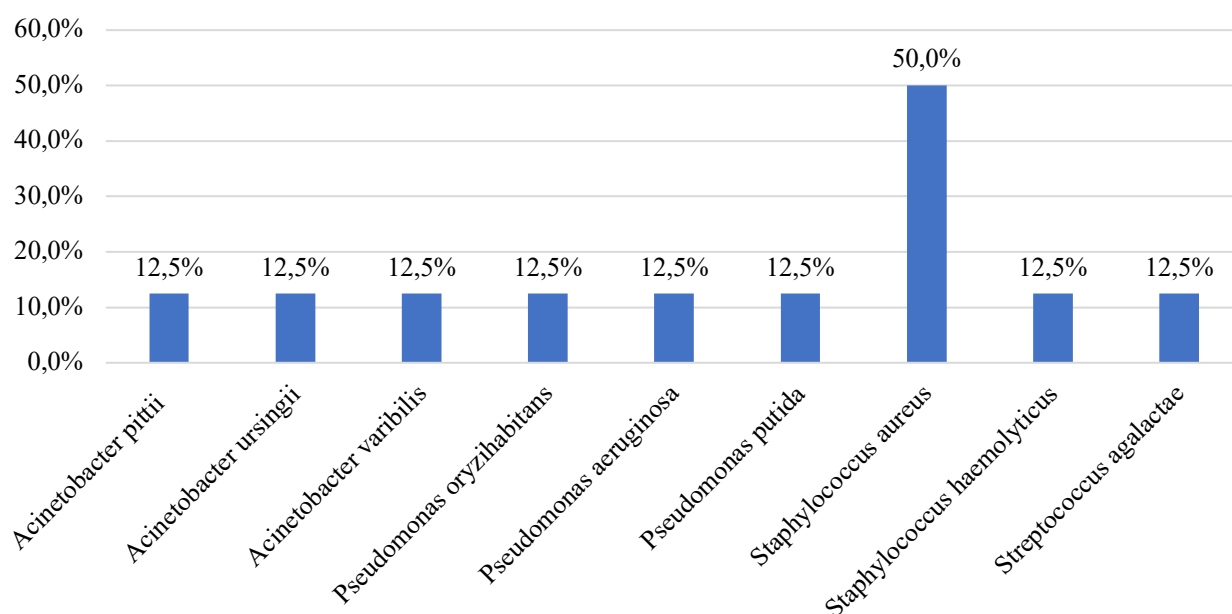


Рисунок 23 – Характеристика видового состава микрофлоры очагов дисгидротической экземы стоп, n=8 (%)

Бактериологическое исследование материала из очагов ДЭ на коже стоп продемонстрировало рост разнообразной микрофлоры (Рисунок 23). Так, *S. aureus* был наиболее часто высеваемым микроорганизмом, обнаруженным у

4 (50,0%) больных. Монокультура была получена у 1 (12,5%) пациента, в ассоциации у 3 (37,5%) пациентов, с *P. oryzihabitans*, *P. putida* и *S. agalactae*. Степень микробной обсемененности *S. aureus*, полученная с очагов ДЭ стоп представлена на Рисунке 24.

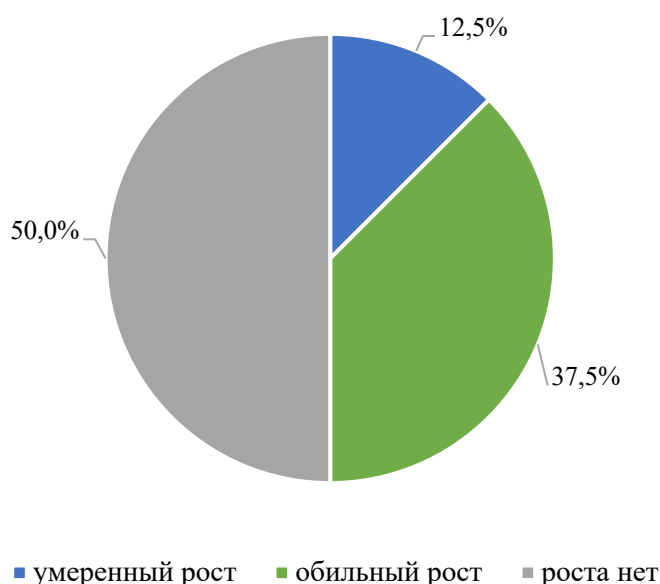


Рисунок 24 – Уровень обсемененности *Staphylococcus aureus* с очагов дисгидротической экземы стоп (n=8)

При изучении обсемененности *S. aureus* очагов ДЭ стоп у 3 (37,5%) пациентов был выявлен обильный рост (>100 колоний), у 1 (12,5%) пациента получен умеренный рост (10–100 колоний), роста не было получено у 4 (50,0%) пациентов. Культура *S. haemolyticus* была обнаружена с очага ДЭ кожи стоп у 1 (4,8%) пациента, где отмечался обильный рост колоний.

Остальные микроорганизмы, полученные с очагов ДЭ кожи стоп, встречались в единичных случаях: *Acinetobacter pittii* – 1 (12,5%, обильный рост) в ассоциации *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter ursingii* – 1 (12,5%, обильный рост), *Acinetobacter variabilis* – 1 (12,5%, обильный рост), *Pseudomonas oryzihabitans* – 1 (12,5%, обильный рост), в ассоциации *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* – 1 (12,5%, обильный рост), *Pseudomonas putida* – 1 (12,5%,

умеренный рост) и *Streptococcus agalactae* – 1 (12,5%, умеренный рост).

Таким образом, очаги ДЭ на коже стоп колонизировали *S. aureus*, бактерии рода *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas spp.* Монокультуры были получены у 4 (50,0%) пациентов, ассоциации микроорганизмов – у 3 (37,5%). Сводные данные результатов бактериологического исследования представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Результаты бактериологического исследования в очагах дисгидротической экземы (n=29)

Наименование культуры	ДЭ кистей (n=21)	ДЭ стоп (n=8)	Итого (n=29)	КОЭ/мл
<i>Acinetobacter johnsonii</i> (n, %)	2 (9,5%)	0	2 (6,9%)	10 ⁶ -10 ⁷
<i>Acinetobacter junii</i> (n, %)	2 (9,5%)	0	2 (6,9%)	10 ⁵
<i>Acinetobacter lwoffii</i> (n, %)	1 (4,8%)	0	1 (3,4%)	10 ⁶
<i>Acinetobacter pittii</i> (n, %)	0	1 (12,5%)	1 (3,4%)	10 ⁶
<i>Acinetobacter ursingii</i> (n, %)	1 (4,8%)	1 (12,5%)	2 (6,9%)	10 ³ -10 ⁵
<i>Acinetobacter variabilis</i> (n, %)	0	1 (12,5%)	1 (3,4%)	10 ⁶
<i>Micrococcus luteus</i> (n, %)	1 (4,8%)	0	1 (3,4%)	10 ²
<i>Moraxella osloensis</i> (n, %)	1 (4,8%)	0	1 (3,4%)	10 ⁷
<i>Paenarthrobacter histidinovorans</i> (n, %)	1 (4,8%)	0	1 (3,4%)	10 ³
<i>Pseudomonas oryzae</i> (n, %)	1 (4,8%)	1 (12,5%)	2 (6,9%)	10 ⁵ -10 ⁷
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n, %)	0	1 (12,5%)	1 (3,4%)	10 ⁶
<i>Pseudomonas putida</i> (n, %)	1 (4,8%)	1 (12,5%)	2 (6,9%)	10 ⁴
<i>Staphylococcus aureus</i> (n, %)	13 (61,9%)	4 (50,0%)	17 (58,6%)	10 ² -10 ⁷
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (n, %)	1 (4,8%)	1 (12,5%)	2 (6,9%)	10 ³ -10 ⁶
<i>Streptococcus agalactae</i> (n, %)	0	1 (12,5%)	1 (3,4%)	10 ⁴

3.7. Анализ ответа на терапию в группах пациентов с дисгидротической экземой

В зависимости от клинической картины и полученных результатов лабораторных исследований пациенты были разделены на 4 подгруппы:

- подгруппа I (n=81) – пациенты с неосложненным течением ДЭ без сопутствующих клинико-лабораторных изменений;
- подгруппа II (n=22) – пациенты с клинической картиной ДЭ, осложненной вторичной инфекцией;
- подгруппа III (n=19) – пациенты с повышенным уровнем общего IgE, из которых 6 пациентов с ДЭ, осложненной вторичной инфекцией;
- подгруппа IV (n=10) – пациенты с повышенным уровнем общего IgE и повышенным уровнем Eotaxin CCL11, из которых 4 пациентов с ДЭ, осложненной вторичной инфекцией;

В подгруппе I (n=81) пациенты получали терапию, состоящую только из наружного применения мази с содержанием 0,05% клобетазола пропионата по схеме 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 28 день.

В подгруппе II (n=22) пациенты получали терапию, состоящую только из наружного применения мази с фиксированной комбинацией, содержащей 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола по схеме 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 28 день.

В подгруппе III (n=19) пациенты получали терапию, состоящую только из наружного применения мази с содержанием 0,05% клобетазола пропионата, пациенты с признаками вторичной инфекции получали терапию, состоящую из наружного применения мази с фиксированной комбинацией, содержащей 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола по схеме 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим постепенным сокращением

частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 28 день. В качестве системного лечения получали таблетки цетиризина 10 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 14 дней, а также рекомендации по ограничению контакта с причинно-значимыми аллергенами.

В подгруппе IV (n=10) пациенты получали терапию, состоящую из наружного применения мази с содержанием 0,05% клобетазола пропионата, пациенты с признаками вторичной инфекции получали терапию, состоящую из наружного применения мази с фиксированной комбинацией, содержащей 0,05% бетаметазона дипропионата, 0,1% гентамицина сульфата и 1% клотримазола по схеме 2 раза в сутки в течение 14 дней с последующим постепенным сокращением частоты аппликаций до 1 раза в сутки и полной отменой препарата на 28 день. В качестве системного лечения получали таблетки цетиризина 10 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 14 дней, а также рекомендации по ограничению контакта с причинно-значимыми аллергенами.

В последующем все пациенты были переведены на наружное применение мази такролимуса 0,1% с аппликацией дважды в сутки и последующим переходом на интермиттирующий режим по схеме 2 раза в неделю в течение 6 недель и далее при необходимости. Всем пациентам проведено обучение по основам ухода за кожей с экземой, даны рекомендации по способам и методам ограничения воздействия потенциальных раздражителей, в качестве адъювантной терапии рекомендовано применение увлажняющих средств (эмоленгов). Контроль терапии проводился на 7-й и 14-й дни терапии.

У пациентов I и II из четырех подгрупп через 14 дней терапии значительно уменьшились жалобы на зуд, отмечался регресс патологического процесса, кроме того, отмечалось положительное влияние на качество жизни в виду разрешающегося процесса на коже. Наиболее стойкое течение отмечалось у пациентов III и IV подгрупп. Результаты динамики индексов DASI и DLQI в подгруппах до лечения, на 7-й и 14-й дни терапии отражены в Таблице 34

Таблица 34 – Динамика показателей индексов тяжести течения дисгидротической экземы и индекса качества жизни в подгруппах

Показатель	До лечения	На 7-й день	На 14-й день	<i>p</i>
I подгруппа (n=81)				
DASI, баллы	11,3±5,6	5,4±3,1	0,5±0,6	<0,001
DLQI, баллы	6,8±4,2	1,1±1,4	0,1±0,4	<0,001
II подгруппа (n=22)				
DASI, баллы	13,4±7,9	6,0±3,8	0,3±0,6	<0,001
DLQI, баллы	6,4±4,3	2,0±1,7	0,1±0,3	<0,001
III подгруппа (n=19)				
DASI, баллы	13,0±7,4	6,4±4,2	1,5±1,3	<0,001
DLQI, баллы	7,3±4,7	2,5±1,9	0,3±0,6	<0,001
IV подгруппа (n=10)				
DASI, баллы	20,8±13,0	10,4±6,2	2,9±1,7	<0,001
DLQI, баллы	8,6±5,5	4,5±3,2	1,3±1,0	<0,001

Индекс DASI в I подгруппе до лечения составил 11,3±5,6 баллов. Через 7 дней значение индекса составило 5,4±3,1 баллов, через 14 дней 0,5±0,6 баллов ($p<0,001$). Во II подгруппе значение DASI до лечения было выше и составило 13,4±7,9 баллов, 6,4±4,2 баллов через 7 дней и 1,5±1,3 баллов через 14 дней ($p<0,001$).

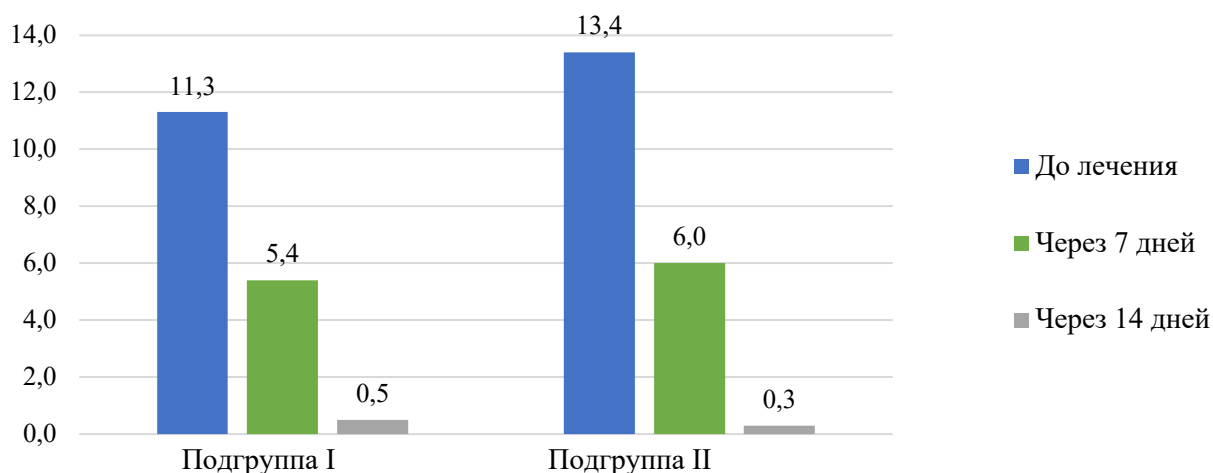


Рисунок 25 – Динамика значений индекса DASI пациентов I и II подгрупп на фоне лечения (n=103)

Анализ результатов оценки индекса DLQI показал, что в обеих подгруппах отмечалось улучшение показателей индекса качества жизни. В подгруппе I средний балл DLQI до лечения составил $6,8 \pm 4,2$ баллов, через 7 дней $1,1 \pm 1,4$ баллов и на 14-й день $0,1 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). В подгруппе II до лечения DLQI составил $6,4 \pm 4,3$ баллов, через 7 дней лечения $2,0 \pm 1,7$ баллов и выраженное улучшение отмечалось на 14 день терапии, где показатель индекса составил $0,1 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,001$). Динамика DLQI в I и II подгруппах отражена на Рисунке 26.

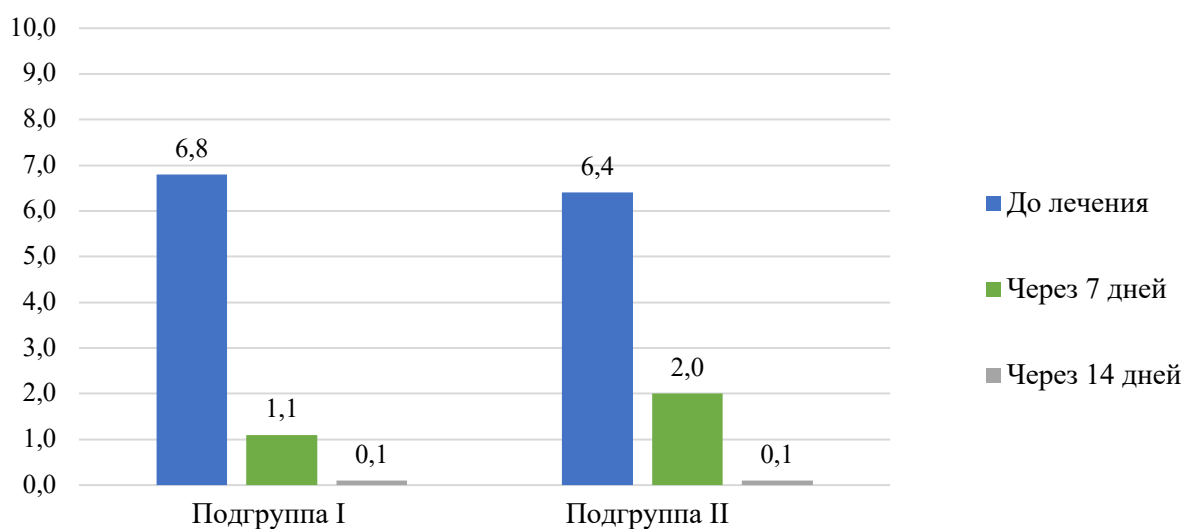


Рисунок 26 – Динамика значений индекса DLQI пациентов I и II подгрупп на фоне лечения (n=103)

Таким образом, применение топических монокомпонентных препаратов для неосложненной ДЭ и комбинированных тГКС в комплексной терапии ДЭ показало клиническую эффективность и положительное влияние на показатели качества жизни.

Анализ динамики DASi в подгруппе III показал, что тяжесть течения ДЭ до лечения составила $13,0 \pm 7,4$ баллов. Через 7 дней значение индекса составило $6,4 \pm 4,2$ баллов, через 14 дней $1,5 \pm 1,3$ баллов ($p < 0,001$). В подгруппе IV значение индекса DASi до лечения было выше, чем в остальных подгруппах и составило $20,8 \pm 13,0$ баллов, через 7 дней терапии $10,4 \pm 6,2$ баллов, демонстрируя менее активный регресс и через 14 дней составило $2,9 \pm 1,7$ баллов, не достигнув полного

очищения кожи ($p<0,001$). Динамические изменения индекса DASI у пациентов III и IV подгрупп до лечения, через 7 и 14 дней отражена на Рисунке 27.

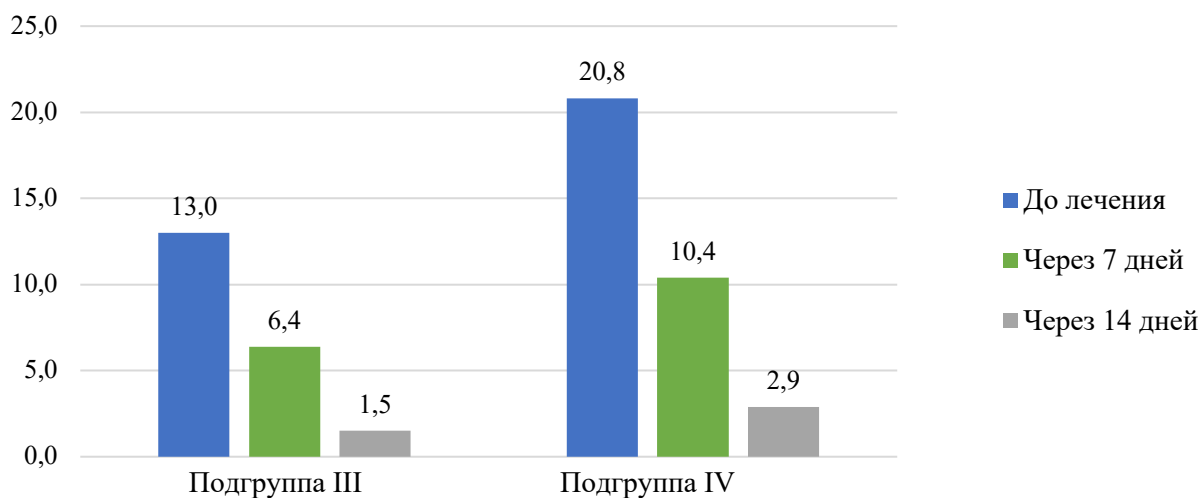


Рисунок 27 – Динамика значений индекса DASI пациентов III и IV подгрупп на фоне лечения (n=29)

В подгруппе III средний балл DLQI до лечения составил $7,3\pm 4,7$ баллов, через 7 дней $2,5\pm 1,9$ баллов и на 14-й день $0,2\pm 0,4$ баллов ($p<0,001$). В подгруппе IV до лечения DLQI составил $8,6\pm 5,5$ баллов, через 7 дней лечения $4,5\pm 3,2$ баллов и выраженное улучшение качества жизни на 14 день терапии, составив $1,3\pm 1,0$ баллов ($p<0,001$). Динамика DLQI в III и IV подгруппах отражена на Рисунке 28.

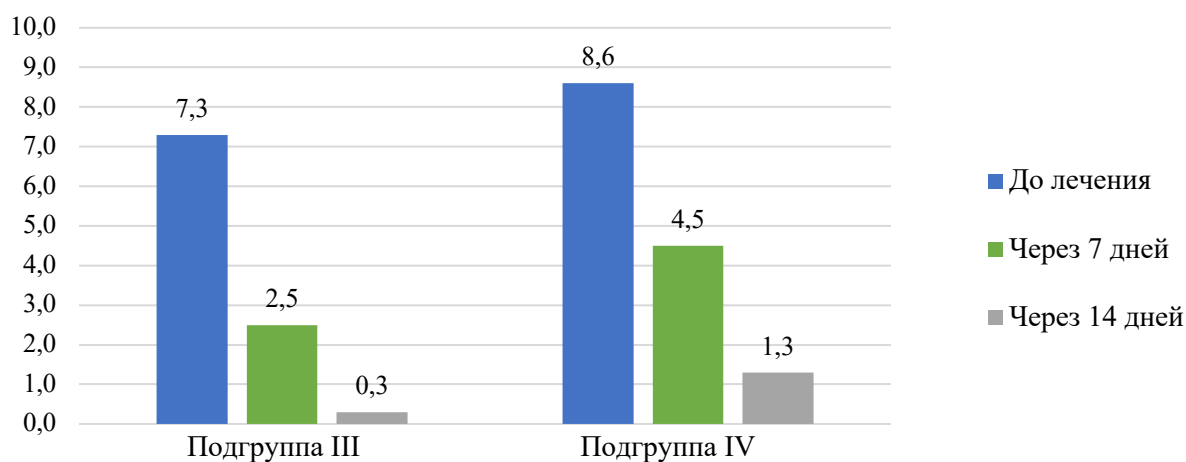


Рисунок 28 – Динамика значений индекса DLQI пациентов III и IV подгрупп на фоне лечения (n=29)

У пациентов III подгруппы отмечается умеренное снижение индексов DASI и DLQI, однако к 14 дню терапии не отмечается полного регресса процесса на коже, что говорит об необходимости пролонгирования топической терапии до 28 дней согласно инструкции к лекарственному препарату.

Анализ динамики индексов DASI и DLQI у пациентов IV подгруппы с повышенным уровнем общего IgE и повышенным уровнем Eotaxin CCL11 демонстрирует наиболее рефрактерное к терапии течение ДЭ (Рисунок 28).

Результаты данной части исследования продемонстрировали важность включения в алгоритм ведения пациентов с ДЭ бактериологического исследования и обосновали необходимость применения комбинированных ТГКС с антибактериальными компонентами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы ведения пациентов с ДЭ связаны со значительной частотой регистрации торпидных, рефрактерных к проводимой терапии и осложненных форм заболевания [32, 102, 163]. Несмотря на распространенность в различных возрастных группах, окончательный статус заболевания в классификации экзем не определен, также как не изучена роль этиопатогенетических механизмов различных экзогенных и эндогенных факторов риска [76, 100].

В настоящий момент не потерян интерес к разработке новых, эффективных методов и терапевтических стратегий, предполагающих положительное влияние на экзематозный процесс, однако на практике пациенты зачастую отмечают неудовлетворенность результатами терапии в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения или рисками развития побочных эффектов.

Целью данного исследования являлась разработка алгоритма ведения взрослых пациентов с ДЭ на основании клинико-anamнестических особенностей заболевания и результатов клинико-лабораторных методов обследования и лечения.

Для осуществления поставленной цели и вытекающих из нее задач были обследованы и получили лечение 132 пациентов с ДЭ, согласно критериям включения и невключения в исследование, которые были определены при разработке дизайна исследования и утверждены локальным этическим комитетом.

В данном исследовании приняли участие 55 (41,7%) мужчин и 77 (58,3%) женщин в возрасте от 19 до 78 лет, средний возраст участников исследования составил $33,7 \pm 10,3$ лет, из которых 75,7% пациентов также были в возрасте от 20 до 39 лет. Проведенный однофакторный анализ показал, что возраст в интервале 20-29 лет достоверно повышает риск развития ДЭ в 5,49 раз (ОШ=5,49, 95% ДИ: 4,6–13,8, $p=0,013$), что практически совпадает с результатами Gladys T.E. et al. (2022). По данным исследования Gladys T.E. et al. (2022) ДЭ страдают 61% женщин и 39% мужчин, при этом наибольшая распространенность отмечается у молодых людей в возрасте от 18 до 34 лет [76]. При этом женский пол является группой

риска (ОШ=3,61, 95% ДИ: 2,9–10,3, $p=0,045$). Для женщин и мужчин с ДЭ вредные привычки (регулярное курение сигарет и других табачных изделий) повышали риск заболевания в 1,5 раза (ОШ=1,5, ДИ: 2,1–5,4, $p<0,05$). Очевидно, что роль курения и других вредных привычек недостаточно изучена в патогенезе ДЭ.

В ходе исследования установлено, что половина пациентов с ДЭ ($p=0,037$), преимущественно женщины (67,2%), имели значимый спектр сопутствующей патологии. Среди хронических соматических заболеваний преобладали заболевания кожи (21,2%), заболевания желудочно-кишечного тракта (12,1%) и болезни уха, горла и носа (11,4%). Наличие сопутствующей патологии увеличивало шансы хронизации и рецидивирования процесса в 1,87 раза (ОШ=1,87, 95% ДИ: 0,92–6,83, $p=0,037$).

Анализ структуры дерматологических заболеваний, в которой у 12,1% пациентов имелись указания на контактную аллергию, привел к детализации анамнестических данных и позволил систематизировать и установить предикторы, достоверно влияющие на обострение кожного процесса у пациентов с ДЭ независимо от пола. Действие механических факторов повышало риск обострения в исследуемой когорте в 14,33 раза (ОШ=14,33, 95% ДИ: 12,4–66,8, $p=0,01$). Анализ раздражающих факторов (частое мытье рук, длительные и частые контакты с водой), особенно в женской выборке, увеличивал риск обострений в 10,14 раз (ОШ=10,14, 95% ДИ: 9,1–41,00, $p=0,008$). Использование моющих и очищающих средств (гелевые моющие средства, использование средств для ухода за кожей из масс-маркета (не лечебной косметики), средства для мытья посуды и поверхностей) повышало риск в 15,91 раз (95% ДИ: 7,25–32,00, $p=0,05$). Использование антисептиков с лечебной и гигиенической целями оказалось значимым фактором ($p=0,012$), играющим роль в обострении процесса. Очевидно, что данный фактор влиял на частоту выявления инфекционного фактора в исследуемой когорте. В целом, проведенный анализ продемонстрировал, что все перечисленные факторы нарушали барьерную функцию кожи, и следовательно, формирование правильной стратегии ухода за кожей легло в структуру разработанного алгоритма ведения пациентов с ДЭ.

По данным исследования, на связь рецидивов ДЭ и времени года указали 67,4% пациентов, преимущественно в зимний период (31,8%). Можно предположить большее негативное влияние на гидро-липидный защитный барьер зимних погодных условий. В летнее время рецидивы отмечались у четверти пациентов (24,2%). Полученные данные совпадают с результатами исследования Kajal S. et al. (2017), в котором сезонное течение заболевания наблюдалось у 50% пациентов с рецидивами у 44% пациентов в летнее время года [94]. В зимний сезон достоверно повышался риск обострений ДЭ в 3,72 раза, чем в межсезонье (ОШ=3,72, 95% ДИ: 2,50–9,25, $p<0,001$).

Анализ клинического течения с использованием индекса DASI показал преобладание легкой (68,2%) и умеренной (31,0%) степеней тяжести кожного процесса. Тяжелое течение ДЭ было зарегистрировано у 0,8% пациентов. Полученные результаты нашли отражение в разработке алгоритма, поскольку определяют вектор назначения топической противовоспалительной терапии, которая является базовой для пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. Острый характер экссудативного процесса был диагностирован у 45,5%, подострый – у 54,5% пациентов, что соответствовало морфологической сущности анализируемого заболевания по типу «dyshidrotic pattern» (Mense S.A. et al., 2025; Molinet S. et al., 2011). Характер процесса также учитывался при оценке вторичного инфицирования в очагах ДЭ.

Результаты международных исследований показали значительную гетерогенность данных относительно локализации очагов ДЭ с колебаниями частоты поражения кожи кистей от 4,4% до 75,0%, стоп – от 4,0% до 25,0% и сочетанного ладонно-подошвенного поражения у 10-36% больных. Такая вариабельность, вероятно, обусловлена региональными, популяционными и методологическими особенностями, а также малым размером выборки отдельных работ [32, 73, 94, 125, 147]. Анализ клинической картины ДЭ у пациентов продемонстрировал особенности анатомической локализации очагов. Патологический процесс локализовался на коже кистей у 73,5% пациентов, что, по-видимому, связано с более частыми и продолжительными контактами кожи рук с

потенциальными провоцирующими факторами, раздражителями и аллергенами и частично сопоставимо с данными, описанными Schnopp C. et al. (2002) и Guillet M.H. et al. (2007) в исследованиях европейской популяции больных ДЭ. На коже стоп процесс развивался у 19,7% пациентов, одновременное вовлечение стоп и кистей наблюдалось у 6,8% больных ДЭ, что отличается от данных, полученных в других исследованиях. Таким образом, результаты настоящего исследования частично согласуются с широким диапазоном показателей, что подтверждает доминирующее поражение кожи кистей при ДЭ как наиболее характерное клиническое проявление.

ДЭ кистей чаще регистрировалась у женщин (79,2%), однако выявить статистически значимые различия по половому признаку не удалось ($\chi^2=0,076$, $p<0,05$). Сочетанное поражение кистей и стоп и вовлечение обеих стоп чаще наблюдалось у мужчин без существенных различий по полу ($p=0,163$). При описании клинической картины ДЭ большинство авторов упоминают симметричное расположение процесса [31, 100]. По данным настоящего исследования, 45,5% имели симметричное поражение кистей, и 9,8% – поражение кожи стоп. В то же время изолированное поражение только правой кисти встречалось часто и наблюдалось в 21,2% случаев, только левой кисти – в 6,8% случаев. Односторонний процесс на коже стоп (вовлечение либо правой, либо левой) диагностировался у 9,8% больных. Таким образом, односторонний процесс наблюдался почти у одной трети (37,8%) больных ДЭ.

Согласно традиционному мнению, появление новых везикул и экссудативный процесс при ДЭ сопровождается зудом различной интенсивности [58, 138]. В данном исследовании среднее значение интенсивности зуда по шкале ВАШ составило $3,28 \pm 3,3$ баллов. Зуд не являлся обязательным клиническим признаком, что позволяет учитывать его как одну из особенностей клинического течения ДЭ. Незначительная интенсивность зуда и возможность его отсутствия позволяет расценивать его как один из признаков именно ДЭ при проведении дифференциального диагноза с атопическим дерматитом у взрослых. Отсутствие зуда свойственно для легкой степени тяжести заболевания и нашло отражение в

алгоритме ведения пациентов с ДЭ (выбор в сторону наружной противовоспалительной терапии).

Согласно данным литературы, пациенты, страдающие рецидивирующей ДЭ, испытывают негативное влияние заболевания на качество жизни [35, 45]. При оценке качества жизни пациенты с ДЭ отмечают умеренное негативное влияние заболевания на качество жизни. В процессе исследования было изучено наличие положительной связи между значениями индексов DASI и DLQI, где была установлена статистически значимая связь ($p=0,040$).

Давность процесса у обследованных пациентов с ДЭ составила $3,7\pm 5,3$ лет, что позволило определить критерии тяжести процесса, связанные с уровнями хемокина Eotaxin/CCL11 и общего IgE в сыворотке крови.

По данным настоящего исследования, превышение референсных значений общего IgE в сыворотке крови было выявлено у 21,2% пациентов с ДЭ (95% ДИ 70,8–85,4), что несколько ниже, чем в исследовании Бизуновой М. А. и соавт. (2015), которые обнаружили повышение этого показателя у 27,2% пациентов с ДЭ [7]. При исследовании зависимости уровня общего IgE и значений индекса DASI были установлены статистически значимые различия ($p=0,017$, $\chi^2=6,91$).

Положительные результаты Eotaxin/CCL11 в сыворотке крови больных ДЭ были получены у 15,9% пациентов (95% ДИ 38,14–58,40). Результатом ROC-анализа установлено пороговое значение 58,93 пг/мл для Eotaxin/CCL11, диагностированное у 47,6% пациентов (95% ДИ 29,8–74,3). Разработанная модель продемонстрировала статистически значимую связь высоких значений Eotaxin/CCL11 и повышенного уровня общего IgE ($p=0,024$), что указывает на значительную роль иммунной системы у сенсibilизированных пациентов. Кроме того, была выявлена положительная связь между степенью тяжести ДЭ и повышенным уровнем Eotaxin/CCL11 ($r=0,35$, $p=0,073$), это позволило определить клинико-иммунологические варианты (группы), связанные с тяжестью кожного процесса при ДЭ и определить тактику ведения пациентов.

Микробная флора, по мнению ряда экспертов, является не только усугубляющим экзематозный процесс фактором, но и провоцирующим

дальнейшее развитие патологического процесса, следовательно, бактериологический контроль у больных ДЭ с локализацией в области кистей и стоп в этой связи определен как особенно актуальный [52, 94]. ДЭ, осложненная вторичной инфекцией, наблюдалась у 24,2% пациентов. Низкий процент инфицирования, отличающийся от результатов других исследований, возможно, связан с применением антисептических средств, а также мытьем рук накануне исследования.

Вероятность развития вторичной инфекции у мужчин была в 1,5 раза чаще, чем у женщин (95% ДИ: 1,150–5,871). Данное обстоятельство подтверждает версию проведения женщинами гигиенических мероприятий перед бактериологическим исследованием, поскольку мужчины менее склонны к частому мытью рук. Так, выявлены статистически достоверные различия в более высокой частоте развития инфекционных осложнений ДЭ среди мужчин ($\chi^2=5,450$, $p=0,020$) по сравнению с женщинами.

Продемонстрировано, что при подостром течении ДЭ достоверно чаще обнаруживалась повышенная колонизация патогенными бактериями ($\chi^2=4,612$, $p=0,029$), чем при остром процессе. Таким образом, выявлено изменение микробного пейзажа в зависимости от характера воспалительного процесса на коже при ДЭ.

В группе больных ДЭ без клинических признаков вторичной инфекции ($n=100$) был значимый рост патогенной микрофлоры у 10,0% больных ($\chi^2=6,714$, $p=0,01$), что указывает на необходимость лабораторного исследования перед назначением топической терапии. В настоящем исследовании положительные результаты бактериологического исследования получали из очагов ДЭ на коже кистей в 2,9 раза чаще, чем из очагов на коже стоп. Среди патогенов превалировал *S. aureus* (12,8%). По данным исследований, стабильно высокая колонизация *S. aureus* в очагах экземы определяла его роль как предиктора тяжелого течения заболевания [52, 137]. Помимо *S. aureus*, в очагах ДЭ у обследованных пациентов отмечалось широкое видовое разнообразие бактериальной грамположительной и грамотрицательной флоры. В процессе данного исследования не было выявлено

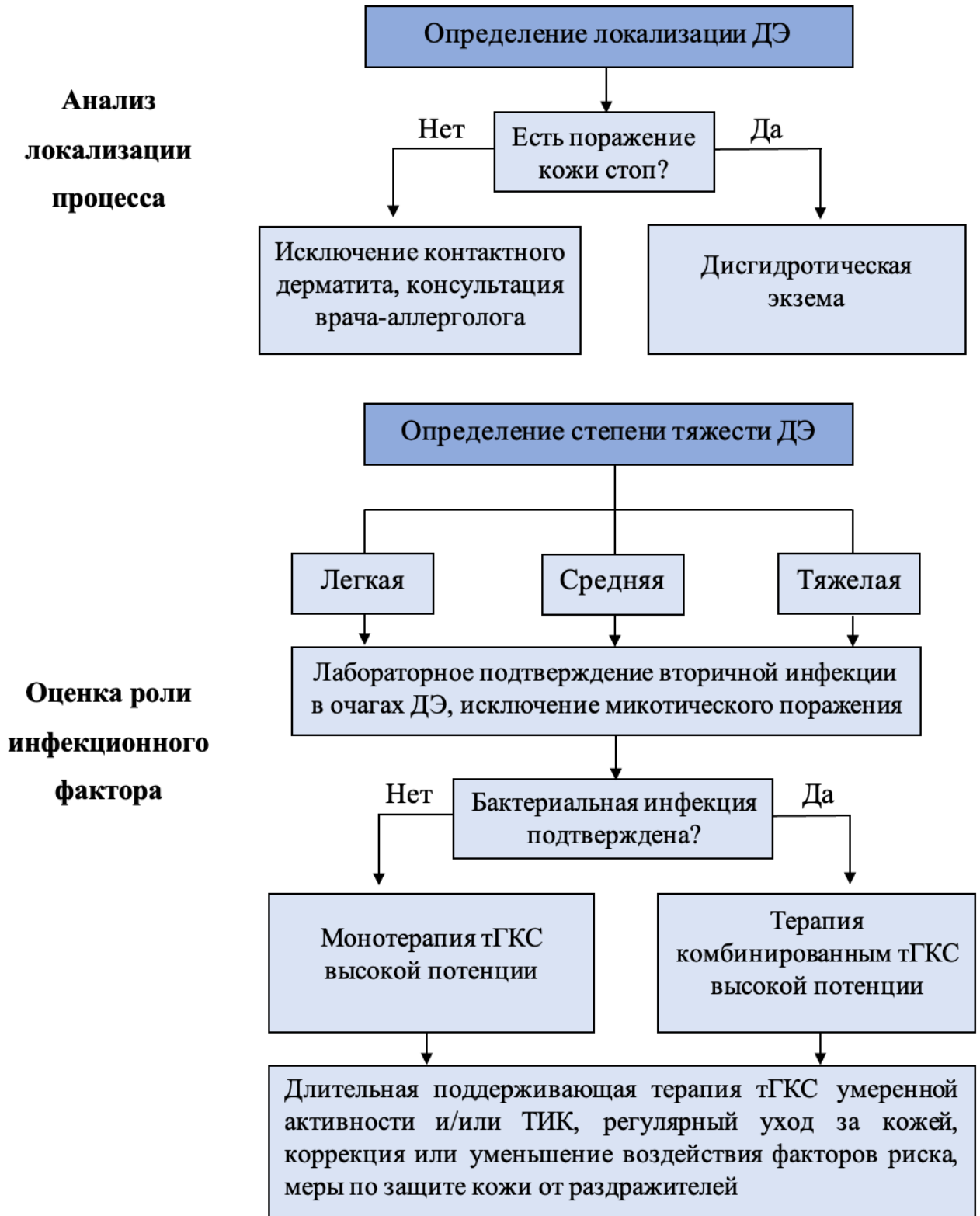
корреляционной прямой взаимосвязи между тяжестью течения ДЭ и колонизацией *S. aureus* ($p > 0,05$).

В данном исследовании с целью обоснования алгоритма ведения пациентов с ДЭ на основании проведенного клинико-лабораторного обследования все больные были распределены на четыре подгруппы: подгруппа I ($n=81$) включала пациентов с неосложненным течением ДЭ без сопутствующих клинико-лабораторных изменений; подгруппа II ($n=22$) пациентов с клинической картиной ДЭ, осложненной вторичной инфекцией; подгруппа III ($n=19$) с повышенным уровнем общего IgE и подгруппа IV пациентов с повышенным уровнем общего IgE и повышенным уровнем Eotaxin/CCL11.

Пациенты I подгруппы получали терапию монокомпонентным топическим стероидом (0,05% клобетазола пропионат); II подгруппы комбинированным препаратом (0,05% бетаметазона дипропионат, 0,1% гентамицина сульфат и 1% клотримазол). В III и IV подгруппах пациенты получали комбинированную терапию, состоящую из наружного применения топического препарата в зависимости от клинической картины ДЭ: монокомпонентного или комбинированного тГКС, а также системный антигистаминный препарат (цетиризин 10 мг). Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся на 7-й и 14-й дни лечения.

Таким образом, полученные результаты статистически подтверждают эффективность персонифицированного подхода в терапии ДЭ ($p < 0,05$ во всех группах), подчеркивая необходимость патогенетически обоснованного применения наружных и системных лекарственных средств. Несмотря на регресс патологического процесса, у части пациентов отмечалось сохранение патологического процесса на коже, что обосновывает необходимость продолжения терапии в поддерживающем и интермиттирующем режиме с использованием топических ингибиторов кальциневрина или низкоактивных кортикостероидов, а также сопутствующей коррекции потенциальных и провоцирующих факторов риска.

С учетом результатов однофакторного, корреляционного и логистического регрессионного анализов был разработан персонализированный алгоритм ведения взрослых больных ДЭ, отраженный на Рисунке 29.



Продолжение Рисунка 29

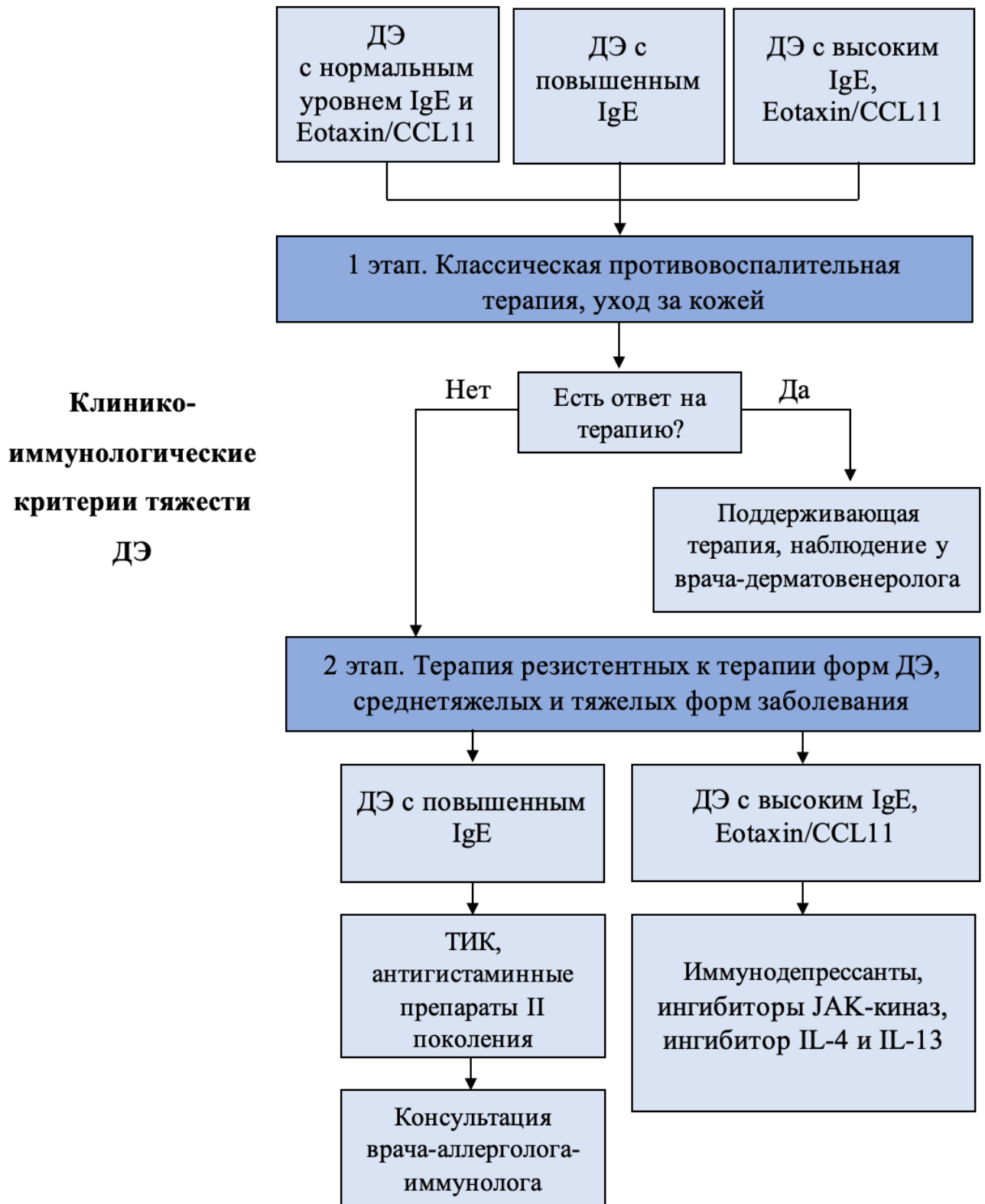


Рисунок 29 – Алгоритм ведения взрослых пациентов с дисгидротической экземой

ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая частота регистрации заболевания в возрастной группе 20-39 лет (75,7%). Женский пол ($p=0,045$) и возраст 20-29 лет ($p=0,013$) установлены факторами риска развития ДЭ. Легкой степени тяжести процесс определялся в 68,2% (DASI=8,6±3,1 баллов) и средней – в 31,0% (DASI=20,6±4,5 баллов) с локализацией патологического процесса на коже кистей в 73,5% случаев, стоп – в 19,7%, на коже кистей и стоп – в 6,8%.

2. Клинико-anamнестическими факторами риска рецидивирования ДЭ следует считать воздействие механических факторов ($p=0,01$), раздражающих факторов: частое мытье рук, длительные и частые контакты с водой ($p=0,008$), моющих и очищающих средств ($p=0,05$), антисептиков ($p=0,012$), высокая частота сопутствующей соматической патологии ($p=0,037$), связь сезонностью ($p<0,001$), вредные привычки ($p=0,05$).

3. Установлено наличие умеренной положительной связи между индексами площади поражения и степени тяжести дисгидротической экземы (DASI) и дерматологическим индексом качества жизни (DLQI). На снижение качества жизни указали 97,7% пациентов с ДЭ. Минимально видимые изменения на коже оказывают негативное влияние на качество жизни у женщин. Индекс качества жизни больных ДЭ составил 6,96±4,4 баллов.

4. ДЭ, осложненная вторичным инфицированием, выявлена у 24,2% больных. Регистрация ДЭ, осложненной вторичной инфекцией, у мужчин в 1,5 раза выше, чем у женщин. Подострое течение ДЭ достоверно чаще связано с повышенной колонизацией патогенными бактериями ($\chi^2=4,612$, $p=0,029$), чем при остром течении, что определяет тактику проводимой наружной терапии.

5. Бактериологическим исследованием в очагах ДЭ определено 15 видов микроорганизмов, относящихся к 7 родам: *S. aureus* – у 12,8% больных; колонии *A. johnsonii*, *A. juni*, *A. ursingii*, *P. oryzihabitans*, *S. haemolyticus* – у 7,6%; колонии *A. lwoffii*, *A. pittii*, *A. variabilis*, *M. luteus*, *M. osloensis*, *P. histidinolorans*, *P.*

aeruginosa, *S. agalactae* – у 6,0%. Корреляционной взаимосвязи между колонизацией *S. aureus* и тяжестью кожного процесса ($p > 0,05$) не выявлено.

6. Модуль, основанный на оценке клинико-лабораторных показателей (значений хемокина Eotaxin/CCL11, общего IgE и индекса тяжести дисгидротической экземы (DASI), обладает чувствительностью 52,4% и специфичностью 100,0% (AUC=0,699) при оценке степени тяжести ДЭ. Уровень Eotaxin/CCL11 58,93 пг/мл и выше коррелировал со степенью тяжести и повышенным уровнем общего IgE ($p=0,017$), являясь предиктором тяжелого течения ДЭ.

7. Алгоритм, разработанный на основе выявленных факторов риска и клинико-лабораторных нарушений, позволил систематизировать междисциплинарный подход и тактику ведения пациентов с различной степенью тяжести ДЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тщательный сбор анамнестических данных с акцентуацией на аллергологический, atopический анамнез, детальный анализ и оценка индивидуальных провоцирующих факторов риска обострения заболевания, полноценный осмотр с оценкой состояния кожных покровов всех типичных локализаций ДЭ позволяют установить достоверную степень тяжести, оценить индивидуальные риски течения и прогноз ДЭ для подбора оптимальной стратегии терапии. Указания на наличие контактного дерматита в анамнезе и причин, приводящих к нему, помогут разработать индивидуальный план профилактики обострений ДЭ.

2. Клинические проявления ДЭ, осложненной вторичным инфицированием, наблюдаются у каждого четвертого пациента. В то же время при отсутствии клинических признаков инфицирования массивная колонизация определяется у 10,0% пациентов, что делает бактериологическое исследование особенно актуальным и позволяет оптимизировать тактику наружной терапии. При взятии биологического материала для проведения бактериологического исследования следует учитывать анамнестические указания на использование антисептиков с гигиенической целью и мытье рук накануне исследования.

3. У пациентов с ДЭ средней степени тяжести патогенетически обоснованно применение системных антигистаминных препаратов II поколения. Терапия топическими глюкокортикостероидами актуальна у большинства пациентов с легким течением, однако подразумевает высокую приверженность терапии. Необходимо учитывать риск активации бактериальной флоры: в таком случае стоит рассмотреть терапию комбинированными топическими ГКС, в особенности у пациентов со слабopоложительной динамикой на фоне применения монокомпонентных высокопотентных глюкокортикостероидов ввиду ранней колонизации очагов ДЭ патогенной микрофлорой.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования могут быть сконцентрированы на детальном исследовании клинико-анамнестических характеристик заболевания с целью определения индивидуальных провоцирующих факторов и их роли в этиопатогенезе ДЭ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости исследования цитокинового профиля ДЭ, значения и роли хемокина Eotaxin/CCL11 у пациентов с тяжелым течением заболевания. Современная дерматология располагает огромным профилем агентов биологической терапии в лечении различных заболеваний кожи тяжелого течения. Средство рецепторов CCR3 может быть актуальным для будущей разработки таргетной терапии в лечении рефрактерных форм ДЭ, однако требуются дальнейшие исследования роли иммунных механизмов в патогенезе заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД – атопический дерматит

БТА – ботулинический токсин типа А

ДЭ – дисгидротическая экзема

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

тГКС – топические глюкокортикостероиды

ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

BDI – шкала депрессии Бека

DASI – индекс площади поражения и степени тяжести ДЭ

DLQI – дерматологический индекс качества жизни

DNASE1L2 – дезоксирибонуклеаза-1-подобная 2

Eotaxin/CCL11 – СС хемокин лиганд 11

HECSI – индекс тяжести экземы кистей

IFN – интерферон

IgE – общий иммуноглобулин E

IL – интерлейкин

IVIg – внутривенный иммуноглобулин

JAK – янус-киназы

KRT – ген кератина

QOLHEQ – опросник качества жизни при экземе кистей

RVPD – рецидивирующий везикулярный ладонно-подошвенный дерматит

Th – Т-хелпер

TNF α – фактор некроза опухоли-альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адаскевич. – Москва: Издательство Панфилова, 2014. – 343 с. – ISBN 978-5-91839-043-6. – Текст: непосредственный.
2. Адаскевич, В.П. Дерматовенерология. / В.П. Адаскевич; – Москва: Мед. лит., 2019. – 408 с.: ил.; ISBN 978-5-89677-206-4. – Текст: непосредственный.
3. Атопический дерматит и экзематозные расстройства / под ред. Д. Рудикоффа [и др.]; перевод с английского под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 380 с.; ISBN 978-5-9704-4088-9. – Текст: непосредственный.
4. Вторичное инфицирование при алергодерматозах, многообразие форм и индивидуальный выбор терапии / О.Б. Тамразова, А.С. Стадникова, А.В. Таганов [и др.] // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 14. – С. 82–90.
5. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. – Москва: ГОЭТАР-Медиа, 2020. – 896 с. ISBN 978-5-9704-2710-1. – Текст: непосредственный.
6. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. / Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джилкрест [и др.]; пер. с англ.; общ. ред. Н.Н. Потекаев, А.Н. Львов. – Изд.2-е, исп. перер., доп. – Москва: Изд-во Панфилова: Изд-во БИНОМ, 2015. – Т.1. – 1168 с. – ISBN 978-5-91839-060-3. – Текст: непосредственный.
7. Исследование атопического статуса у больных с дисгидротической экземой / М.А. Бизунова, Н.Г. Ильина, Ю.М. Криницына, И.Г. Сергеева // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2015. – Т. 13. – № 4. – С. 77–82.
8. Клинико-микробиологические ассоциации дисгидротической экземы / А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина, М.Н. Острцова // Современные проблемы науки и образования. – 2025. – № 2. – С. 92.

9. Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей: в 2 т. / [Акимов В.Г. и др.]; под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 25 см.; ISBN 978-5-9704-1098-1. (в пер.). – Текст: непосредственный.
10. Невозинская, З.А. Микстинфекция при хронических дерматозах: проблема и пути решения / З.А. Невозинская, Д.Р. Мильдзихова, И.М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 178–181.
11. Олисова, О.Ю. Наружное лечение дисгидротической экземы / О.Ю. Олисова // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – Т. 7. – № 6. – С. 93–95.
12. Оценка стафилококковой и нелипофильной дрожжевой микрофлоры кожи у больных с кожной патологией при контактном способе посева / В.Г. Арзуманян, Е.В. Зайцева, Т.Н. Кабаева, Р.М. Темпер // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 6. – С. 3–6.
13. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста / Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В. [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2016. – Т. 13. – №4-5. – С. 37–42.
14. Пищевая аллергия и сенсibilизация у больных дисгидротической экземой / М.А. Бизунова, Н.Г. Ильина, Д.В. Демина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 31–35.
15. Подходы к топической терапии дисгидротической экземы / И. Г. Диковицкая, И.М. Корсунская, Л.Р. Сакания, О.В. Дорджиева // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11. – № 3. – С. 97–100.
16. Потекаев, Н.С. Экзема: ремарки к современным представлениям / Н.С. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 67–73.
17. Потекаев, Н.С. Экзема: аспекты истории и современные представления / Н.С. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – Т. 4. – № 4. – С. 102–107.

18. Сакания, Л.Р. Экзема кистей: возможные риски и выбор терапии / Л.Р. Сакания, О.Ю. Смолкина, И.М. Корсунская // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 32–36.
19. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите / Т.В. Виноградова, А. А. Чуслева, Е. Е. Варламов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 1. – С. 76–81.
20. Стероид-резистентная экзема кистей рук: опыт терапии / А.В. Костецкая, Е.И. Касихина, М. Н. Острцова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 3. – С. 47–54.
21. Хардикова, С.А. Экзема с вторичным инфицированием у пожилых пациентов в амбулаторной практике врача-дерматовенеролога / С.А. Хардикова // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 539–544.
22. Холден, К. Экзема и контактный дерматит: карманный справочник: пер. с англ. / К. Холден, Л. Остлер. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2011. – ISBN 978-5-98322-748-4. – Текст: непосредственный.
23. Шачнев, А.С. Клинико-anamнестические особенности дисгидротической экземы: одномоментное исследование / А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 2. – С. 73–80.
24. Шачнев, А.С. Дисгидротическая экзема: клинико-эпидемиологические особенности и тактика терапии / А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 5. – С. 230–238.
25. Шачнев, А.С. Качество жизни пациентов с дисгидротической экземой: одномоментное исследование / А.С. Шачнев, О.В. Жукова, Е.И. Касихина // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 14. – С. 14–22.
26. Шперлинг, Н.В. Эффективность наружной терапии дисгидротической экземы комбинированным препаратом / Н.В. Шперлинг, И.А. Шперлинг, Ю.В. Юркевич // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 200–204.
27. Экзема: Клинические рекомендации / А.А. Кубанов, О.Г. Артамонова, А.А. Воронцова [и др.]; Общероссийская общественная организация «Российское

- общество дерматовенерологов и косметологов». – Москва: Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2024. – 56 с. – Текст: непосредственный.
28. Эотаксин и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска / Е.С. Кравченко, Т.Е. Сулова, И.В. Кологривова, О.А. Кошельская // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25. – № 4. – С. 971–976.
29. Яковлев, А.Б. Дисгидроз и дисгидрозиформные дерматозы: особенности клиники, диагностики и лечения / А.Б. Яковлев, Л.С. Круглова // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 72–78.
30. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-1319-7. – Текст: непосредственный.
31. 2020 Korean Consensus Guidelines for diagnosis and treatment of chronic hand eczema / H.J. Kim, C.H. Bang, H.O. Kim [et al.] // Ann Dermatol. – 2021. – Vol. 33. – № 4. – P. 351–360.
32. A 3-year causative study of pompholyx in 120 patients / M.H. Guillet, E. Wierzbicka, S. Guillet [et al.] // Arch Dermatol. – 2007. – Vol. 143. – № 12. – P. 1504–1508.
33. A case of complete resolution of severe plantar dyshidrotic eczema with dupilumab / S. Nanda, N. Nagrani, F. MacQuhae, A. Nichols // J Drugs Dermatol. – 2019. – Vol. 18. – № 2. – P. 211–212.
34. A review of hand eczema subtypes: clinical features, biomarkers and treatment strategies / D. Pesqué, J.F. Silvestre-Salvador, A.C. Figueiredo [et al.] // Contact Dermatitis. – 2025. – P. 1–15.
35. Agner, T. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention / T. Agner, P. Elsner // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2020. – Vol. 34. – № 1. – P. 4–12.
36. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice / H. Kawasaki, K. Nagao, A. Kubo [et al.] // – 2012. – Vol. 129. – № 7. – P. 1538–1546.
37. Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopic dermatitis / Owczarec W., Palpinska M., Targowski T. [et al.] // Cytokine. – 2010. – Vol. 50. – № 2. – P. 181–185.

38. Bay, L. Human skin microbiota in health and disease: the cutaneous communities' interplay in equilibrium and dysbiosis / L. Bay, H.C. Ring // *APMIS*. – 2022. – Vol. 130. – № 12. – P. 706–718.
39. Bose, R. Dyshidrotic eczema in two patients on secukinumab for plaque psoriasis: A case report / R. Bose, J. Beecker // *SAGE Open Med Case Rep*. – 2020. – Vol. 8. – P. 1–4.
40. Calle Sarmiento, P.M. Dyshidrotic Eczema: a common cause of palmar dermatitis / P.M. Calle Sarmiento, J.J. Chango Azanza // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – P. e10839.
41. Carøe, T.K. A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010 / T.K. Carøe, N. Ebbenhøj, T. Agner // *Contact Dermatitis*. – 2014. – Vol. 70. – № 1. – P. 56–62.
42. CCL11, a novel mediator of inflammatory bone resorption / E. Kindstedt, C.K. Holm, R. Sulniute [et al.] // *Sci. Rep*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 5334.
43. Chai, E.S.X. Are There Ethnic Differences in Hand Eczema? A Review / E.S.X. Chai, H.L. Tey, Z.V. Lim // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12. – № 6. – P. 2232.
44. Chronic hand eczema: a narrative review / G. Ghezzi, C. Falcidia, G. Paolino [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2025. – Vol. 15. – № 4. – P. 771–795.
45. Chronic hand eczema: A prevalent disease in the general population associated with reduced quality of life and poor overall health measures / A.S. Quaade, F. Alinaghi, J.B. Dietz [et al.] // *Contact Dermatitis*. – 2023. – Vol. 89. – № 6. – P. 453–463.
46. Classification and possible bacterial infection in outpatients with eczema and dermatitis in China: A cross-sectional and multicenter study / X. Wang, X.D. Shi, L.F. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – № 35. – P. e7955.
47. Classification of hand eczema / T. Agner, K. Aalto-Korte, K.E. Andersen [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – Vol. 29. – № 12. – P. 2417–2422.
48. Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group / J.D. Johansen, M. Hald, B.L. Andersen [et al.] // *Contact Dermatitis*. – 2011. – Vol. 65. – № 1. – P. 13–21.

49. Clinical epidemiology of hand eczema in patients accessing dermatological reference centres: results from Italy / L. Scalone, P.A. Cortesi, L.G. Mantovani [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2015. – Vol. 172. – № 1. – P. 187–195.
50. Clinical features and awareness of hand eczema in Korea / J.B. Park, S.H. Lee, K.J. Kim [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2016. – Vol. 28. – № 3. – P. 335–343.
51. Clinical severity and prognosis of hand eczema / M. Hald, T. Agner, J. Blands [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 160. – № 6. – P. 1229–1236.
52. Colonization with *Staphylococcus aureus* in patients with hand eczema: Prevalence and association with severity, atopic dermatitis, subtype and nasal colonization / L.B. Nørreslet, S.M. Edslev, P.S. Andersen [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2020. – Vol. 83. – № 6. – P. 442–449.
53. Contact allergy to metals in metalworkers: a systematic review and meta-analysis / F. Alinaghi, M. Havmose, J.P. Thyssen [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2023. – Vol. 88. – № 1. – P. 1–9.
54. Contact dermatitis / P.L. Scheinman, M. Vocanson, J.P. Thyssen [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 38.
55. Cost of illness from occupational hand eczema in Germany / T.L. Diepgen, R. Scheidt, E. Weisshaar [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2013. – Vol. 69. – № 2. – P. 99–106.
56. Delayed eczematous skin reaction as an adverse drug reaction to immunoglobulin infusions: A case series / C. Barthel, M. Musquer, G. Veyrac, C. Bernier // *Ann Dermatol Venereol.* – 2022. – Vol. 149. – № 4. – P. 264–270.
57. Diepgen, T.L. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients / T.L. Diepgen, E. Pfarr, T. Zimmermann // *Acta Derm Venereol.* – 2012. – Vol. 92. – № 3. – P. 251–255.
58. Disidrose: aspectos clinicos, etiopatogenicos e terapeuticos / L. Minelli, R.A. Floriao, M. Sternick, A.D.S. Gon // *An Bras Dermatol.* – 2008. – Vol. 83. – № 2. – P. 107–115.
59. Doyle, C. Pompholyx as a side effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) / C. Doyle, K. Eustace // *BMJ Case Rep.* – 2022. – Vol. 15. – № 3. – P. e248772.

60. Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients / R.A. Waldman, M.E. DeWane, B. Sloan [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 82. – № 5. – P. 1251–1252.
61. Dyshidrotic eczema and occupation: a descriptive study / M.P. Lehucher-Michel, M.C. Koepfel, A. Lanteaume, J. Sayag // *Contact Dermatitis.* – 2000. – Vol. 43. – № 4. – P. 200–205.
62. Dyshidrotic eczema and seborrheic dermatitis-like eczematous eruption following intravenous immunoglobulin therapy / Z. Takci, G. Guler Simsek, H. Uzuner [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2020. – Vol. 33. – № 6. – P. e14147.
63. Dyshidrotic eczema associated with the use of IVIg / D. Kotan, T. Erdem, B.A. Acar, A. Boluk // *BMJ Case Rep.* – 2013.
64. Dyshidrotic eczema: difficulty of etiological diagnosis and therapeutic management / S. Belmourida, M. Meziane, N. Ismaili [et al.] // *Clin Med Img.* – 2021. – Vol. 7. – № 4. – P. 176.
65. Economic burden of chronic hand eczema / A. Armstrong, J. Hahn-Pedersen, C. Bartlett [et al.] // *Am J Clin Dermatol.* – 2022. – Vol. 23. – № 3. – P. 287–300.
66. Eczematous reactions after intravenous immunoglobulin therapy in two patients with Guillain-Barré syndrome and a patient with Miller Fisher syndrome / M. Tada, M. Tada, H. Ishiguro [et al.] // *Brain and Nerve.* – 2003. – Vol. 55. – № 5. – P. 401–405.
67. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic hand eczema with inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb proof-of-concept study / A.N. Voorberg, E. Kamphuis, W.A. Christoffers, M.L.A. Schuttelaar // *Br J Dermatol.* – 2023. – Vol. 189. – № 4. – P. 400–409.
68. Eichhoff, G. Secukinumab-induced pompholyx in a psoriasis patient / G. Eichhoff // *Dermatol Online J.* – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 16.
69. Elsner, P. Hand eczema: treatment / P. Elsner, T. Agner // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34. – № 1. – P. 13–21.

70. Emollients and moisturisers for eczema / E.J. van Zuuren, Z. Fedorowicz, R. Christensen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 2. – № 2. – P. CD012119.
71. Eosinophils increase neuron branching in human and murine skin and in vitro / E.L. Foster, E.L. Simpson, L.J. Fredrikson [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – № 7. – P. e22029.
72. Epidemiological, clinical and allergological observations on pompholyx / A. Lodi, R. Betti, G. Chiarelli [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 1992. – Vol. 26. – № 1. – P. 17–21.
73. Factors associated with combined hand and foot eczema / T. Agner, K. Aalto-Korte, K.E Andersen [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 31. – № 5. – P. 828–832.
74. Fowler, J.F. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy / J.F. Fowler, O. Graff, A.G. Hamedani // *J Drugs Dermatol.* – 2014. – Vol. 13. – № 10. – P. 1198–1204.
75. Gall, R.A. Two cases of recalcitrant dyshidrotic eczema treated with dupilumab / R.A. Gall, J.D. Peters, A.J. Brinker // *J Drugs Dermatol.* – 2021. – Vol. 20. – № 5. – P. 558–559.
76. Gladys, T.E. Characterizing demographics and cost of care for dyshidrotic eczema / T.E. Gladys, S. Maczuga, A. Flamm // *Contact Dermatitis.* – 2022. – Vol. 86. – № 2. – P. 107–112.
77. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema / J.P. Thyssen, M.L.A. Schuttelaar, J.H. Alfonso [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2022. – Vol. 86. – № 5. – P. 357–378.
78. Halling, A.S. Severe treatment-resistant acute and recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab / A.S. Halling, C. Zachariae, J.P. Thyssen // *Contact Dermatitis.* – 2020. – Vol. 83. – № 1. – P. 37–38.

79. Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema / T.L. Diepgen, K.E. Andersen, F.M. Brandao [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2009. – Vol. 160. – № 2. – P. 353–358.
80. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema / T. Menné, J.D. Johansen, M. Sommerlund, N.K. Veien // *Contact Dermatitis.* – 2011. – Vol. 65. – № 1. – P. 3–12.
81. Hand eczema in glove-wearing patients / A. Clément, M.C. Ferrier le Bouëdec, M.N. Crépy [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2023. – Vol. 89. – № 3. – P. 143–152.
82. Hand eczema severity and quality of life a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients / T. Agner, K.E. Andersen, F.M. Brandao [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2008. – Vol. 59. – № 1. – P. 43–47.
83. Hand eczema: correlation of morphologic patterns, atopy, contact sensitization and disease severity / S. Handa, I. Kaur, T. Gupta, R. Jindal // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2012. – Vol. 78. – № 2. – P. 153–158.
84. Hasegawa, T. Alarmin cytokines as central regulators of cutaneous immunity / T. Hasegawa, T. Oka, S. Demehri // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 876515.
85. Histological differentiation between palmoplantar pustulosis and pompholyx. S.Y. Yoon, H.S. Park, J.H. Lee, S. Cho // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27. – № 7. – P. 889–893.
86. Ho, J.S.S. A review of existing and new treatments for the management of hand eczema / J.S.S. Ho, S. Molin // *J Cutan Med Surg.* – 2023. – Vol. 27. – № 5. – P. 493–503.
87. Immune Marker for Ageing and Accelerated Ageing in Neuro-Psychiatric Disorders / M. Ivanovska, Z. Abdi, M. Murdjeva [et al.] // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – Vol. 13. – № 9. – P. 230.
88. Impetiginized Dyshidrotic Eczema / G. Tchernev, M. Zanardelli, C. Voicu [et al.] // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2017. – Vol. 5. – № 4. – P. 539–540.
89. Incidence rate of hand eczema in different occupations: a systematic review and meta-analysis / W. Jamil, A. Svensson, A. Josefson [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2022. – Vol. 102. – P. adv00681.

90. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study / M.L. Schuttelaar, P.J. Coenraads, J. Huizinga [et al.] // *Contact Dermatitis*. – 2013. – Vol. 68. – № 2. – P. 76–85.
91. Interventions for hand eczema / W.A. Christoffers, P.J. Coenraads, A. Svensson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 4. – № 4. – P. CD004055.
92. Jindal, R. Hand hygiene practices and risk and prevention of hand eczema during the COVID-19 pandemic / R. Jindal, D. Pandhi // *Indian Dermatol Online J*. – 2020. – Vol. 11. – № 4. – P. 540–543.
93. Kaaman, T. Dermatophytid--a misdiagnosed entity? / T. Kaaman, J. Torssander // *Acta Derm Venereol*. – 1983. – Vol. 63. – № 5. – P. 404–408.
94. Kajal, S. Contact sensitizers in dyshidrotic eczema / S. Kajal, S.K Gupta, V.S. Gupta // *J Pak Assoc Derma*. – 2017. – Vol. 27. – № 4. – P. 363–367.
95. Kataria, V. A cross-sectional study to analyze the clinical subtype, contact sensitization and impact of disease severity on quality of life and cost of illness in patients of hand eczema / V. Kataria, D. Pandhi, S.N. Bhattacharya // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2020. – Vol. 86. – № 6. – P. 663–668.
96. Keratolysis exfoliativa (dyshidrosis lamellosa sicca): a distinct peeling entity / Y.Y. Chang, J. van der Velden, G. van der Wier [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2012. – Vol. 167. – № 5. – P. 1076–1084.
97. Kiszla, B.M. Efficacy and tolerance of upadacitinib in the treatment of dyshidrotic eczema / B.M. Kiszla, T.J. Orłowski, L.C.S. Kole // *JAAD Case Rep*. – 2023. – Vol. 38. – P. 141–143.
98. Lee, S.D. Nine cases of chronic hand and foot eczema treated with baricitinib / S.D. Lee, H.J. Ahn, M.K. Shin // *Australas J Dermatol*. – 2023. – Vol. 64. – № 3. – P. 408–412.
99. Letter: regression of relapsing dyshidrotic eczema after treatment of concomitant hyperhidrosis with botulinum toxin-A / G. Kontochristopoulos, S. Gregoriou, E. Agiasofitou [et al.] // *Dermatol Surg*. – 2007. – Vol. 33. – № 10. – P. 1289–1290.
100. Leung, A.K. Dyshidrotic Eczema. Enliven / A.K. Leung, B. Barankin, K.L. Hon // *Pediatr Neonatol Biol*. – 2014. – Vol. 1. – № 1. – P. 002.

101. Lifestyle factors and hand eczema: A systematic review and meta-analysis of observational studies / L. Loman, M.J. Brands, A.A.L. Massella Patsea [et al.] // *Contact Dermatitis*. – 2022. – Vol. 87. – № 3. – P. 211–232.
102. Lofgren, S.M. Dyshidrosis: epidemiology, clinical characteristics, and therapy / S.M. Lofgren, E.M. Warshaw // *Dermatitis*. – 2006. – Vol. 17. – № 4. – P. 165–181.
103. Loh, E.W. Hand hygiene and hand eczema. A systematic review and meta-analysis / E.W. Loh, Y.W. Yew // *Contact Dermatitis*. – 2022. – Vol. 87. – №4. – P. 303–314.
104. MacConnachie, A.A. Pompholyx eczema as a manifestation of HIV infection, response to antiretroviral therapy / A.A. MacConnachie, C.C. Smith // *Acta Derm Venereol*. – 2007. – Vol. 87. – № 4. – P. 378–379.
105. Man, I. Photoinduced pompholyx: a report of 5 cases / I. Man, S.H. Ibbotson, J. Ferguson // *J Am Acad Dermatol*. – 2004 – Vol. 50. – № 1. – P. 55–60.
106. Management of chronic hand and foot eczema. An Australia/New Zealand Clinical narrative / M. Rademaker, K. Armour, C. Baker [et al.] // – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 17–26.
107. Management of chronic hand eczema / T.L. Diepgen, T. Agner, W. Aberer [et al.] // *Contact Dermatitis*. – 2007. – Vol. 57. – № 4. – P. 203–210.
108. Medical, psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study / S. Cazzaniga, B.K. Ballmer-Weber, N. Grani [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2016. – Vol. 30. – № 4. – P. 628–637.
109. Meding, B. Epidemiology of different types of hand eczema in an industrial city / B. Meding, G. Swanbeck // *Acta Derm Venereol*. – 1989. – Vol. 69. – № 3. – P. 227–233.
110. Mekonnen, T.H. Self-report occupational-related contact dermatitis: prevalence and risk factors among healthcare workers in Gondar town, Northwest Ethiopia, 2018 a cross-sectional study / T.H. Mekonnen, D.G. Yenealem, B.M. Tolosa // *Environ Health Prevent Med*. – 2019. – Vol. 24. – № 1. – P. 11.
111. Oral vs. bath PUVA using 8-methoxypsoralen for chronic palmoplantar eczema / S. Tzaneva, H. Kittler, C. Thallinger [et al.] // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. – 2009. – Vol. 25. – № 2. – P. 101–105.

112. Patel, K. Irritant Contact Dermatitis – a Review / K. Patel, R. Nixon // *Curr Dermatol Rep.* – 2022. – Vol. 11. – № 2. – P. 41–51.
113. Peera, M. Palmoplantar pompholyx secondary to interleukin 17A inhibitor therapy for psoriasis: A case series / M. Peera, A. Smith // *JAAD Case Rep.* – 2021. – Vol. 13. – P. 46–48.
114. Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis / D.V. Belsito, J.F. Fowler, J.G. Marks [et al.] // *Cutis.* – 2004. – Vol. 73. – № 1. – P. 31–38.
115. Pitché, P. Factors associated with palmoplantar or plantar dysidrosis: case-by-case study / P. Pitché, M. Boukari, K. Tchangai-Wall // *Ann Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 133. – № 2. – P. 139–143.
116. Pompholyx (vesicular eczema) after i.v. immunoglobulin therapy for neurologic disease / S. Iannaccone, B. Sferrazza, A. Quattrini [et al.] // *Neurology.* – 1999. – Vol. 53. – № 5. – P. 1076–1084.
117. Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy / M.R. Gerstenblith, A.K. Antony, J.M. Junkins-Hopkins, R. Abuav // *J Am Acad Dermatol.* – 2012. – Vol. 66. – № 2. – P. 312–316.
118. Quality of life, anxiety, depression and obsessive-compulsive tendencies in patients with chronic hand eczema / A. Kouris, K. Armyra, C. Christodoulou [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2015. – Vol. 72. – № 6. – P. 367–370.
119. Quality of life, anxiety, depression, social anxiety and avoidance in patients with chronic hand eczema / S. Maden, O. Ozbacivan, B.E. Onur Aysevener, S. Aktan // *Ital J Dermatol Venerol.* – 2021. – Vol. 156. – № 5. – P. 562–569.
120. Quality of life, treatment satisfaction, and adherence to treatment in patients with vesicular hand eczema: A cross-sectional study / K. Politiek, R.F. Ofenloch, M.J. Angelino [et al.] // *Contact Dermatitis.* – 2020. – Vol. 82. – № 4. – P. 201–210.
121. Quick treatment of very severe refractory hand and foot eczema with dupilumab: a case report and literature review / Y. Li, J. Xiao, Y. Sun [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1–8.

122. Reitamo, S. Cyclosporin A in the treatment of chronic dermatitis of the hands / S. Reitamo, H. Granlund // *Br J Dermatol.* – 1994. – Vol. 130. – № 1. – P. 75–78.
123. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema / R.S Cvetkovski, K.J. Rothman, J. Olsen [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – № 1. – P. 93–98.
124. Risk of work-related hand eczema in relation to wet work exposure / T. Lund, S.B. Petersen, E.M. Flachs [et al.] // *Scand J Work Environ Health.* – 2020. – Vol. 46. – № 4. – P. 437–445.
125. Role of contact allergens in pompholyx / V.K. Jain, K. Aggarwal, S. Passi, S. Gupta // *J Dermatol.* – 2004. – Vol. 31. – № 3. – P. 188–193.
126. Ruff, S.M.D. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis / S.M.D. Ruff, K.A. Engebretsen, C. Zachariae [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2018. – Vol. 178. – № 4. – P. 879–888.
127. S2k guideline diagnosis, prevention, and therapy of hand eczema / A. Bauer, R. Brans, R. Brehler [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2023. – Vol. 21. – № 9. – P. 1054–1074.
128. Schurmeyer-Horst, F. Long-term efficacy of occlusive therapy with topical pimecrolimus in severe dyshidrosiform hand and foot eczema / F. Schurmeyer-Horst, T.A. Luger, M. Bohm // *Dermatology.* – 2007. – Vol. 214. – № 1. – P. 99–100.
129. Schwanitz, H.J. Atopic Palmoplantar Eczema / H.J. Schwanitz; – Springer, 2012, 198 p. ISBN-13: 978-3-540-17863-7. – Текст: непосредственный.
130. Scotelaro-Alves, H.G. Clinical profile of recurrent vesicular palmoplantar dermatitis in children and adolescents / H.G. Scotelaro-Alves, N.C. Fernandes, M. Ramos-E-Silva // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2019. – Vol. 96. – P. 23–28.
131. Sezer, E. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema / E. Sezer, I. Etikan // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* – 2007. – Vol. 23. – № 1. – P. 10–14.
132. Shiraishi, T. Severe dyshidrotic eczema after intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki syndrome / T. Shiraishi, T. Yamamoto // *Pediatr Dermatol.* – 2013. – Vol. 30. – № 3. – P. 30–31.

133. Simpson, E.L. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis / E.L. Simpson, M.M. Thompson, J.M. Hanifin // *Dermatitis*. – 2006. – Vol. 17. – № 3. – P. 123–127.
134. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial / J.Q. Gong, L. Lin, T. Lin [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2006. – Vol. 155. – № 4. – P. 680–687.
135. Skin Microbiome in patients with hand eczema and healthy controls: a three-week prospective study / L.B. Nørreslet, B. Lilje, A.C. Ingham [et al.] // *Acta Derm Venereol*. – 2022. – Vol. 102. – P. adv00633.
136. *Staphylococcus aureus* and hand eczema severity / P. Haslund, N. Bangsgaard, J.O. Jarløv [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2009. – Vol. 164. – № 4. – P. 772–777.
137. *Staphylococcus aureus* colonization related to severity of hand eczema / S. Mernelius, E. Carlsson, J. Henricson [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2016. – Vol. 35. – № 8. – P. 1355–1361.
138. Storrs, F.J. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis not pompholyx or dyshidrosis / F.J. Storrs // *Arch Dermatol*. – 2007. – Vol. 143. – № 12. – P. 1578–1580.
139. Study of reservoir effect of clobetasol propionate cream in an experimental animal model using histamine-induced wheal suppression test / A. Abidi, F. Ahmad, S.K. Singh, A. Kumar // *Indian J Dermatol*. – 2010. – Vol. 55. – № 4. – P. 329–333.
140. Successful treatment of recalcitrant dyshidrotic eczema with dupilumab in a child / A.B. Weins, T. Biedermann, K. Eyerich [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges*. – 2019. – Vol. 17. – № 11. – P. 1165–1167.
141. Teigen, K. Hand eczema and skin complaints in particulate matter-exposed occupations – firefighters, chimney sweepers, and ferrosilicon smelter workers in Norway / K. Teigen, A. Höper, S. Føreland // *J Occup Med Toxicol*. – 2024. – Vol. 19. – № 1. – P. 7.
142. The gene for a rare autosomal dominant form of pompholyx maps to chromosome 18q22.1–18q22.3 / J.J. Chen, Y.H. Liang, F.S. Zhou [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2006. – Vol. 126. – № 2. – P. 300–304.

143. The key role of aquaporin 3 and aquaporin 10 in the pathogenesis of pompholyx / D.C. Soler, X. Bai, L. Ortega [et al.] // *Med Hypotheses*. – 2015. – Vol. 84. – № 5. – P. 498–503.
144. The quality of life and depressive mood among Korean patients with hand eczema / M. Yu, T.Y. Han, J.H. Lee, S.J. Son // *Ann Dermatol*. – 2012. – Vol. 24. – № 4. – P. 430–437.
145. The Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ): validation of the German version of a new disease-specific measure of quality of life for patients with hand eczema / R.F. Ofenloch, E. Weisshaar, A.K. Dumke [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2014. – Vol. 171. – № 2. – P. 304–312.
146. The transcriptome of hand eczema assessed by tape stripping / J.B.K. Sølberg, A.S. Quaade, S.B. Jacobsen [et al.] // *Contact Dermatitis*. – 2022. – Vol. 86. – № 2. – P. 71–79.
147. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial / C. Schnopp, R. Remling, M. Möhrenschrager [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2002. – Vol. 46. – № 1. – P. 73–77.
148. Transcriptional differences between vesicular hand eczema and atopic dermatitis / F.M. Rosenberg, R. Wardenaar, A.N. Voorberg [et al.] // *Contact Dermatitis*. – 2024. – Vol. 90. – № 1. – P. 23–31.
149. Transient epidermal barrier deficiency and lowered allergic threshold in filaggrin-hornerin (FlgHrrn^{-/-}) double-deficient mice / S. Rahrig, J.M. Dettmann, B. Brauns [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 7. – P. 1327–1339.
150. Treatment of dyshidrotic hand dermatitis with intradermal botulinum toxin / C. Swartling, H. Naver, M. Lindberg, I. Anveden // *J Am Acad Dermatol*. – 2002. – Vol. 47. – № 5. – P. 667–671.
151. Unique molecular signatures typify skin inflammation induced by chemical allergens and irritants / M.A. Lefevre, A. Nosbaum, A. Rozieres [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – № 12. – P. 3697–3712.

152. Uyttendaele, H. Dyshidrotic-like spongiotic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy / H. Uyttendaele, J. Obadia, M. Grossman // *J Drugs Dermatol.* – 2003. – Vol. 2. – № 3. – P. 337–341.
153. Veien, N.K. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis / N.K. Veien // *Dermatologic Clinics.* – 2009. – Vol. 27. – № 3. – P. 337–353.
154. Venkatesh, S. Dyshidrotic eczema successfully treated with upadacitinib / S. Venkatesh, S. Fakhraie, R. Chovatiya // *Dermatitis.* – 2023. – Vol. 34. – № 6. – P. 569–570.
155. Vesicular hand eczema transcriptome analysis provides insights into its pathophysiology / A.N. Voorberg, H. Niehues, J.A.F Oosterhaven Zhou [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2021. – Vol. 30. – № 12. – P. 1775–1786.
156. Vocks, E. The Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index - A score developed for the assessment of dyshidrotic eczema / E. Vocks, S.G. Plötz, J. Ring. // *Dermatology.* – 1999. – Vol. 198. – № 3. – P. 265–269.
157. Warshaw, E.M. Therapeutic options for chronic hand dermatitis / E.M. Warshaw // *Dermatol Ther.* – 2004. – Vol. 17. – № 3. – P. 240–250.
158. Weidinger, S. Hand eczema / S. Weidinger, N. Novak // *Lancet.* – 2024. – Vol. 404. – № 10470. – P. 2476–2486.
159. Weston, G.K. Dupilumab in the treatment of dyshidrosis: a report of two cases / G.K. Weston, J. Hooper, B.E. Strober // *J Drugs Dermatol.* – 2018. – Vol. 17. – № 3. – P. 355–356.
160. Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study / N. Hamnerius, C. Svedman, O. Bergendorff [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2018. – Vol. 178. – № 2. – P. 452–461.
161. Wollina, U. Adjuvant botulinum toxin A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison / U. Wollina, T. Karamfilov // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2002. – Vol. 16. – № 1. – P. 40–42.
162. Wollina, U. Pharmacotherapy of pompholyx / U. Wollina, M.B. Abdel Naser // *Expert Opin Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5. – № 7. – P. 1517–1522.

163. Wollina, U. Pompholyx: a review of clinical features, differential diagnosis, and management / U. Wollina // *Am J Clin Dermatol.* – 2010. – Vol. 11. – № 5. – P. 305–314.
164. Zirwas, M.J. Dupilumab for hand eczema / M.J. Zirwas // *J Am Acad Dermatol.* – 2018. – Vol. 79. – № 1. – P. 167–169.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Анкета Дерматологического Индекса Качества Жизни (DLQI)

ФИО _____

Дата рождения _____

Цель опросника: оценить какое влияние заболевание кожи оказало на качество вашей жизни за последнюю неделю.

Пожалуйста, отметьте одну ячейку для каждого вопроса.

№	Вопрос	Ответ
1	На протяжении последней недели насколько сильно вас беспокоили зуд, боль, жжение и болезненность кожи?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
2	На протяжении последней недели, насколько сильно вы чувствовали неловкость или смущение из-за состояния вашей кожи?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
3	На протяжении последней недели, насколько сильно состояние вашей кожи мешало при совершении покупок, работе по дому или на даче?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
4	На протяжении последней недели насколько сильно состояние вашей кожи влияло на выбор одежды, которую вы надевали?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
5	На протяжении последней недели мешало ли состояние вашей кожи контактам с окружающими или активному отдыху?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
6	На протяжении последней недели насколько сильно состояние вашей кожи затрудняло ваши занятия спортом?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
7	На протяжении последней недели, полностью ли состояние Вашей кожи не позволяло вам работать или учиться?	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
	Если «нет», то в какой степени на протяжении последней недели состояние Вашей кожи было проблемой для вашей работы или обучения?	<input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет

Продолжение анкеты DLQI из Приложения А

8	На протяжении последней недели проблемы с кожей создавали ли проблемы с вашим партнером (-шей) или Вашими близкими друзьями и родственниками?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
9	На протяжении последней недели Ваши проблемы с кожей затрудняли ваши интимные отношения?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет
10	На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	<input type="checkbox"/> очень сильно <input type="checkbox"/> сильно <input type="checkbox"/> незначительно <input type="checkbox"/> совсем нет