

Сучасні проблеми підвищення ефективності терапії хворих на екзему курців тютюну (огляд літератури)

Каданер Є.І.

Багатопрофільний медико-діагностичний центр БМДЦ, Кривий Ріг

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ КУРИЛЬЩИКОВ ТАБАКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Каданер Е.И.

Обобщены современные взгляды на проблемы терапии экземы. Особое внимание обращено на исследования и учет значимых неблагоприятных факторов в развитии и обострениях дерматоза, среди которых ряд исследований посвящены роли курения табака. На основании данных литературы и собственных исследований впервые предложен метод повышения эффективности терапии больных экземой с учетом факта курения.

RECENT DEVELOPMENTS IN INCREASE OF EFFECTIVENESS OF THE THERAPY FOR TOBACCO SMOKERS PATIENTS WITH ECZEMA (A REVIEW)

Kadaner Ye. I.

The review summarizes the current views on the problems of therapy of eczema. Particular attention has been drawn to studying and taking into account the important adverse factors in the dermatitis development and exacerbation, including a number of studies on the role of tobacco smoking. Based on literature data and own investigations the method of increasing the effectiveness of the therapy for patients with eczema, taking into account the fact of smoking, has been proposed for the first time.

Постановка проблеми у загальному вигляді. Екзема є одним із найбільш поширених дерматозів. Її терапія, враховуючи велику кількість пускових та провокуючих факторів, що зумовлює численність методик та засобів лікування, є одною з найбільш складних задач на прийомі лікаря дерматолога [3, 6, 26].

Зв'язок дослідження з важливими науковими та практичними завданнями. Розробка комплексної диференційованої терапії з урахуванням клінічних проявів та особливостей гомеостазу хворих на екзему курців тютюну є частиною роботи, присвяченої дослідженню особливостей лікування цих хворих, що проводиться у Клініці шкірних та венеричних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії і є фрагментом НДР Кафедри шкірних та венеричних хвороб ДДМА «Порушення адаптаційних механізмів при дерматозах та ЗПСШ та методи їх корекції». Ця НДР є внеском ДДМА у державні програми охорони здоров'я населення України і роботу МОЗ України з охорони здоров'я населення та підвищення ефективності терапії хворих,

зокрема згідно Закону України № 2899-IV від 22.09.2005 р. «Про заходи щодо попередження та зменшення вживання тютюнових виробів і їх шкідливого впливу на здоров'я населення».

Аналіз досліджень, що були направлені на вирішення проблеми підвищення ефективності лікування хворих на екзему показав:

- відсутність можливості проведення хворим етіотропної терапії (бо етіологія екземи не відома);
- необхідність урахування великої кількості пускових та загострюючих факторів при проведенні патогенетичної терапії;
- багатогранність механізмів розвитку патологічного процесу.

Урахування багатьох несприятливих шкідливих факторів перебігу екземи, а також супутніх захворювань значно підвищив ефективність лікування окремих груп хворих на цей дерматоз [17, 22, 26, 27, 32].

Невирішеною раніше частиною проблеми є відсутність урахування у лікуванні екземи одного, серед найбільш поширених, шкідливо-

го фактору, що, за даними літератури, суттєво ускладнює перебіг багатьох шкірних захворювань – а саме, негативного впливу паління на перебіг дерматозу (незважаючи на деякі відомі дані стосовно констатації цього негативного впливу). Також відсутні дані щодо профілактики загострень, конкретних методик лікування цієї групи хворих [6, 33, 35-38].

Аналіз власних досліджень показав деякі особливості виникнення, перебігу, клініки, імунних змін, нейровегетативного забезпечення і реактивності хворих на екзему курців тютюну у порівнянні з хворими на екзему, що не вживали тютюну. Отримані дані були використані для

розробки комплексної індивідуалізованої терапії екземи хворих курців [1].

Ціль дослідження – бібліографічний аналіз та систематизація сучасних даних про методи лікування екземи, особливо у хворих, що палили тютюн, для подальшої розробки та удосконалення методики комплексної терапії дерматозу у курців тютюну.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження були сучасні фахові друкарські та електронні періодичні видання, монографії, дисертації останніх років, вітчизняні та зарубіжні бази патентного пошуку, спеціалізовані Інтернет-ресурси.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Екзема – поширене хронічне рецидивуюче захворювання з гострозапальними симптомами, представлене поліморфізмом морфологічних елементів, яке формується у результаті складного комплексу етіологічних та патогенетичних факторів [2].

Проблему екземи можна вважати однією з актуальніших тем сучасної дерматології та охорони здоров'я, у чому згодні більшість авторів. За даними огляду сучасної спеціальної літератури, екзема є одним з найбільш поширених серед населення всіх країн світу дерматозів. Захворюваність на екзему у світі зростає; за останні 5 років кількість хворих у світі збільшилася на 57 % (13,7 млн. хворих); в останні роки в Україні відмічається тенденція до зростання захворюваності на екзему, здебільш – серед чоловіків. Однак, більшість дослідників згодні у тому, що ці абсолютні показники захворюваності не відповідають справжній розповсюдженості екземи; до того ж, у більшості країн відсутні офіційні статичні дані щодо цього дерматозу. [3-7].

Занепокоєність викликає тенденція до росту захворюваності на екзему, збільшення числа та відсотку хворих з важкими, ускладненими формами екземи, торпідним її перебігом. Численні дослідження вказують на підвищення частоти випадків зі зниженням працездатності (причому – на досить тривалий період часу), випадків, що призводять до стійкої втрати працездатності (близько 10 % дерматологічних хворих із стійкою втратою працездатності втратили її через екзему). Екзема займає перше місце серед профзахворювань; серед них 75-78 % становить професійна екзема [6, 8, 10, 11].

Екзема вражає скрізь усі верстви та вікові групи населення, але найбільше поширення це

захворювання має серед соціально активних верств. Відомо, що захворюваність на екзему значно впливає на такі аспекти соціальної адаптації, як навчання, професіональні здібності, вибір спеціальності, військова служба, брак, народження здорових дітей тощо. Сверблячі дерматози і, головним чином, екзема займають перше місце серед усіх захворювань шкіри по зниженню якості життя [4, 6, 7, 9, 10, 12].

1 Роль особливостей клініки, перебігу захворювання та супутньої патології у лікуванні хворих на екзему. Розробка сучасної ефективної терапії екземи ускладнена через значне різноманіття особливостей її клінічних проявів та перебігу, які впливають на вибір методів лікування [4, 6, 13, 14].

Більшість авторів згодна у тому, що при призначенні терапії хворим на екзему необхідно враховувати особливості її клінічних проявів і перебігу [3, 5, 7, 15, 16, 17, 18]. Встановлено, що ці особливості клінічних проявів і перебігу екземи в значній мірі взаємопов'язані та взаємобумовлені з індивідуальними особливостями хворих та впливовими екзо- та ендогенними факторами [9, 11, 15, 19, 20].

Найбільш значимими індивідуальними факторами, що визначають як особливості перебігу і клінічних проявів, так і терапію екземи, у першу чергу визначають [9, 11, 14, 15, 21, 26, 27]:

- вік хворого;
- стать;
- рід діяльності;
- супутню патологію, особливо патологію шкіри;
- спадковість.

Урахування особливостей образу життя, впливу факторів зовнішнього середовища, звичок

хворого також визнано за важливі моменти для визначення особливостей лікування хворих з цим дерматозом [6, 20].

Дослідженнями багатьох вчених доказана значущість урахування зловживання алкоголем, психотропними, наркотичними речовинами та прекурсорами при призначенні лікування та курації хворих на екзему [22-25].

Звертає на себе увагу те, що така поширена звичка, як тютюнопаління, яка має значний вплив на здоров'я людини, а також визначає особливості перебігу, клінічних проявів та лікуванні багатьох патологій, у тому числі таких дерматологічних захворювань, як червоний вовчак, розацеа, вугрова хвороба, вогнищева алопеція псоріаз та ін., – у хворих на екзему при визначенні особливостей її клінічних проявів, перебігу та лікуванні об'єктивно не враховувалася [2, 28-31, 41]. У деяких дослідженнях доведено, що паління тютюну підвищує ризик наявності у хворого алкогольної та наркотичної залежності, вплив яких на екзему вже визначався [22, 39, 40].

Ряд сучасних дослідників визначили необхідність урахування тютюнопаління у хворих на екзему, але конкретних даних про вплив тютюнопаління на перебіг, клініку, механізми розвитку, а також рекомендацій щодо лікування подібних хворих не визначили [4, 7, 37, 42, 43]. Це можна вважати суттєвим недоліком дослідження екземи, а вивчення значимості цього фактору – перспективним напрямком дослідження проблем лікування цієї патології.

З аналізу сучасної літератури, присвяченій лікуванню екземи, можна також помітити, що при курації та призначенні терапії необхідно, у першу чергу, враховувати [15, 18, 34, 35, 44, 45]:

- клінічні (клініко-морфологічні) форми екземи;

- її стадію, вид;

- поширеність та локалізацію висипки;

- особливості її перебігу:

1) пускові (провокуючі), ускладнюючі фактори;

2) характер, частота загострень та ремісій.

У зв'язку з цим необхідно ще раз зауважити, що серед факторів, провокуючих загострення, торпідність перебігу та резистентність до терапії, наявність особливостей клініко-морфологічних проявів патологічного шкірного процесу, – дослідженню ролі тютюнопаління не приділялося належної уваги [15, 18, 34, 35, 44], що й могло обумовити недостатню ефективність існуючих

заходів лікування хворих на екзему.

До цього слід додати, що у відомих дослідженнях вивчення значимості всіх тих індивідуальних характеристик хворих, особливостей клінічних проявів та перебігу екземи проводилося не достатньо комплексно, без визначення їх взаємозв'язку, взаємозалежності та взаємообумовленості, що дозволяють сучасні математичні методи аналізу [3, 10, 18, 22, 38].

Незважаючи на численні дослідження патогенезу екземи, механізм розвитку її до кінця не ясний [3, 4, 6, 11, 19, 44, 45]. Гіпотези стосовно механізмів виникнення і перебігу дерматозу численні, а іноді заперечливі.

Найвідоміші ланки патогенезу екземи представлені:

- імунними, гормональними, серцево-судинними змінами;

- порушеннями адаптаційно-приспосувальних механізмів при захворюваннях дихальної, шлунково-кишкової та нервової систем;

- порушенням різних обмінних процесів.

Деякі автори вважають, що в основі розвитку проявів екземи є генетична, спадкова схильність. У 65,3 % хворих на мікробну екзему відзначалася наявність вогнищ хронічної інфекції, що сприяло виникненню і підтриманню мікробної алергії; найбільш часто виявляли [46, 47]:

- хронічний аднексит;

- хронічний пієлонефрит;

- хронічний тонзиліт;

- хронічний гайморит;

- хронічний бронхіт;

- хронічний простатит;

- кандидозний вульвовагініт.

Значну роль у патогенезі екземи приділяють зовнішнім шкідливим факторам [6, 8, 9, 24, 38].

2 Сучасні дані щодо імуногенезу екземи.

Більшість сучасних робіт з вивчення патогенезу екземи присвячено дослідженню імунітету. Клініко-морфологічні особливості цього захворювання та частота виявлення у пацієнтів виражених імунних змін дали підставу в наш час розглядати це захворювання, як імунозалежний дерматоз [48, 49].

Імунні зміни при різних клінічних формах екземи у різних соціальних, вікових та професійних групах досліджувалися багатьма вченими різних країн за допомогою різноманітних методик. Але треба зазначити, що через наявність протиріч отриманих різними авторами даних, загальноприйнятого висновку щодо характеру порушень імунітету у хворих на екзему до цього

часу не визначено. Більшість науковців згодна у тому, що при різних клінічних формах екземи у пацієнтів мають місце різноманітні суттєві зміни клітинного, гуморального імунітету та факторів неспецифічного захисту [48-50].

Визначено, що характер, направленість та ступінь проявів цих імунних порушень у значній мірі залежать від [46, 47, 49]:

- клінічної форми екземи;
- індивідуальних особливостей досліджуваних пацієнтів;
- особливостей проявів та поширеності дерматозу;

але специфічність напрямку та ступеня цих порушень залишається предметом дискусій.

Спроби багатьох дослідників визначити специфічність запального екзематозного процесу привели у результаті до визначення полівалентної сенсibilізації [46-48]. Але враховуючи те, що при екземі має місце також гіперреактивність до нехімічних агентів (стрес, дія температур, інсоляція), більшість з них прийшли до висновку, що екзему лише умовно можна віднести до групи алергодерматозів.

Аналізуючи сучасні дані щодо вивчення імунних змін, також необхідно зазначити, що певні протиріччя у розумінні ролі імунної системи в патогенезі екземи пов'язані з різночитанням у визначенні екземи, як нозологічної одиниці [47, 49].

При дослідженні клітинного імунітету більшість авторів визначили в ініціальних ланках патогенезу екземи імунодефіцит *T*-ланки імунітету; при цьому:

- за одними даними, патологія клітинного імунітету при екземі характеризувалася зниженням відносного числа *T*-лімфоцитів та збільшенням *T*-хелперів на тлі дефіциту *T*-супресорів;
- за іншими даними, поряд із загальним зниженням *T*-лімфоцитів відзначалося статистично достовірне зниження *T*-хелперів і досить значне пригнічення активності *T*-супресорів.

Сучасними методами дослідження у хворих на екзему було визначено зниження [51]:

- відносної кількості *CD4+*;
 - абсолютної кількості *CD4+*;
 - відносної кількості *CD8+*, --
- а також суттєве збільшення абсолютної кількості *CD5+* на тлі зменшення *CD25+* та *CD22+* клітин [46].

При цьому, на думку деяких авторів, саме функціональний дефіцит *T*-супресорів, виявлений при екземі, є причиною зменшення імуно-

логічної толерантності хворих до антигену, що й призводить до збільшення антитілоутворення, сприяє персистенції запалення і розвитку проявів шкірної гіперчутливості уповільненого типу [47, 48, 51].

Звертають також на себе увагу дані досліджень, які свідчать про те, що порушення в системі *T*-клітинного імунітету у хворих на екзему призводили до зміни взаємодії з клоном *B*-лімфоцитів, які, у свою чергу, починали продукувати надмірну кількість імуноглобулінів різних класів.

Важливими для індивідуалізації лікування хворих на екзему даними можна вважати результати робіт, в яких було доведено, що імунні показники досліджених пацієнтів суттєво залежали від таких особливостей проявів захворювання, як гострота перебігу та поширеність дерматозу [52]. Так, у хворих з гострим перебігом екземи та локалізованим запальним процесом відмічалось збільшення ІРІ за рахунок зменшення *T*-супресорів, а у хворих з тривалим перебігом та розповсюдженими проявами дерматозу, – зменшення ІРІ. Це дозволило визначити серед хворих на екзему групу пацієнтів, у яких ефект від імуномодуючої терапії поліоксиданієм був суттєво кращий [52].

Проте, треба зазначити й те, що в окремих дослідженнях було отримано данні стосовно збільшення як відносної, так і абсолютної кількості *T*- і *B*-лімфоцитів [52].

Аналізуючи результати досліджень імунних змін у хворих на екзему, треба зазначити й те, що більшість сучасних дослідників обмежувалися вивченням окремих показників імунітету без урахування розбіжностей абсолютних та відносних кількісних змін, що не є коректним і тому можна вважати суттєвим недоліком цих досліджень. Поряд з тим, також слід зазначити, що наявність змін клітинного імунітету при екземі визнано не всіма авторами. Деякі автори заперечують у досліджених хворих на екзему вірогідність відносних та абсолютних зсувів субпопуляцій лімфоцитів [53]. Можливо це можна пояснити тим, що різними авторами використовувалися різні методики дослідження та групи досліджуваних хворих розрізнялися за впливовими показниками. При цьому звертає на себе увагу те, що в жодній з цих робіт не враховувався вплив паління тютюну на показники клітинного імунітету досліджених. Це можна вважати суттєвим недоліком, приймаючи до уваги відомі численні дані багатьох досліджень

про те, що паління саме по собі суттєво впливає на напрямок та ступінь змін клітинного імунітету, -- як у умовно здорових пацієнтів, так і у хворих з різноманітною патологією [31, 54].

Звертає також на себе увагу і те, що дослідження імунних змін проводилося тільки у венозній крові магістральних судин та капілярній крові неураженої шкіри; при цьому не враховувалася можливість особливостей імунних змін капілярної крові у вогнищах ураження. Наявність суттєвої різниці імунних показників ураженої та неураженої шкіри було раніше встановлено у хворих з маласезіозом шкіри, папіломатозно-вірусною інфекцією шкіри, atopічним дерматитом. При цьому наявність різниці імунних показників ураженої та неураженої шкіри було також раніше встановлено у роботах, в яких досліджувався характер лімфоцитарного інфільтрату в ураженій шкірі хворих на екзему та інші дерматози.

До цього треба додати і те, що особливості локальних імунних змін були з успіхом використані багатьма авторами у розробці локальної імунотерапії інших захворювань шкіри, що, на відміну від не індивідуалізованої загальної імуномодулюючої терапії, у наш час визнано перспективним напрямком підвищення ефективності лікування дерматологічних хворих.

Таким чином, можна вважати за доцільне проведення комплексного дослідження клітинного імунітету *T*- та *B*-популяцій лімфоцитів за допомогою сучасних методик, із урахуванням особливостей клінічних проявів екземи та такого важливого фактору, як паління тютюну, з визначенням розбіжностей показників капілярної крові ураженої та неураженої шкіри, що є необхідним для обґрунтованої розробки комплексної системної та локальної імунокоригуючої терапії екземи.

При дослідженні імуногенезу екземи, більшістю авторів певна увага приділялася також вивченню показників гуморального імунітету. Тут необхідно зазначити, що, як і при дослідженнях клітинного імунітету, через протиріччя отриманих різними авторами даних, загальноприйнятого висновку щодо змін гуморального імунітету у хворих на екзему також не було отримано. Більшістю авторів у гострому періоді захворювання у хворих на справжню екзему при нормальному вмісті лейкоцитів і лімфоцитів було визначено виражений дисбаланс гуморальної ланки імунітету.

У дослідженнях показників рівня імуногло-

булінів різними авторами були отримані суперечливі дані. Так, у значній кількості досліджених хворих на справжню екзему було виявлено статистично вірогідне збільшення рівня *IgG* та зниження рівня *IgA*; відсутність суттєвої зміни рівня *IgM*. Але, за даними деяких авторів, рівні *Ig G, A* та *M* у хворих з екземою були суттєво підвищені. Також відзначали порушення вмісту імуноглобулінів і при мікробній екземі [47, 52, 55, 56].

Рядом досліджень також було визначено значне (у 3 рази) підвищення при екземі середнього рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у порівнянні з відносно здоровими пацієнтами. Звертає на себе увагу те, що у хворих на мікробну (мікотичну) екзему підвищений рівень ЦІК суттєво залежав від клінічних різновидів захворювання і закономірно зростав відповідно до прогресування екзематозного процесу [55].

Подібно до проблем досліджень субпопуляцій лімфоцитів, протиріччя змін гуморального імунітету також можливо пояснити тим, що різними авторами використовувалися різні методи дослідження та групи досліджуваних хворих розрізнялися, а також не були враховані фактори, які мали суттєвий вплив на досліджені показники. Одним з таких факторів можна вважати паління тютюну, яке не враховувалося у жодному з цих досліджень [57].

Таким чином, можна вважати за доцільне проведення у хворих на екзему комплексного дослідження гуморального імунітету, з урахуванням особливостей клінічних проявів екземи та звички до тютюнопаління, для визначення існування особливостей імунологічних змін, які можна буде використати для індивідуалізації імунокоригуючої терапії та підвищення ефективності лікування окремих груп хворих на екзему.

На цей час встановлено, що імуногенез екземи не обмежується лише самими імунологічними змінами, – значна роль у патогенезі екземи належить також порушенням неспецифічних факторів захисту. Було встановлено, що у хворих на екзему відмічається зменшення фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів через зменшення:

- фагоцитарного числа – у 1,5 разу;
- фагоцитарного індексу – щонайменш в 1,8 разу, –

у порівнянні з показниками відносно здорових пацієнтів. У ряді відомих досліджень виявлено підвищення НСТ-тесту, що також свідчить про порушення факторів неспецифічного захисту.

Дані різних авторів коливаються у значних межах; до цього часу ступінь і специфічність у відношенні до даного захворювання залишається не визначеними, оскільки вини також могли бути спровоковані супутньою патологією. Найбільш типовими, через зниження показників фагоцитарної активності нейтрофілів, підвищення НСТ-тесту та ін. [52, 55, 56]. Відомо, що паління тютюну та асоційовані із ним хвороби також можуть спричинити зміни активності нейтрофілів [31, 58, 59]; при цьому відсутні дослідження факторів неспецифічного захисту у хворих на екзему курців тютюну. Тому ми вважаємо необхідним визначення особливостей та урахування при призначенні терапії хворим на екзему курців тютюну показників факторів неспецифічного захисту.

Підсумовуючи аналіз сучасних досліджень імуногенезу екземи, можна зазначити, що для уточнення існуючих знань та визначення коректних обґрунтованих показань щодо призначення ефективної комплексної імунomodуючої терапії цього захворювання, дослідження імунних змін у хворих на екзему необхідно проводити у комплексі, з використанням сучасних методик, згідно сучасним нормативам, з одночасним урахуванням змін показників клітинного, гуморального імунітету та факторів неспецифічного захисту, з визначенням особливостей змін їх у капілярній крові ураженої та неуразованої шкіри.

Перспективним для підвищення ефективності лікування окремих груп хворих на екзему можна вважати проведення дослідження особливостей імунних змін та змін показників клітинних факторів природної резистентності, пов'язаних з впливом такої поширеної звички, як паління тютюну, чого до цього часу зроблено не було.

3 Нейрогенез екземи. Більшість дослідників екземи згодні у тому, що патогенез цього захворювання не можна зводити виключно до порушень імунітету [35, 48, 49]. При цьому, поряд з порушеннями імунітету, особливу увагу було звернуто на порушення нервової системи та, зокрема, вегетативної нервової системи (ВНС) [33, 35, 60]. Ці дані набули більшого значення, коли дослідженнями останніх років було показано тісний взаємозв'язок та взаємну обумовленість імунних змін та змін нервової системи [49, 61, 62], особливо – вегетативної; це дало ряду авторів підставу для впровадження терміну «нейро-імуногенез екземи» [62]. Дані наукових досліджень об'єктивно підтримувалися даними клінічних спостережень, які свідчать, що ви-

никнення та загострення екземи відбувається не тільки під впливом хімічних подразників, а й у відповідь на дію стресу, випромінювання, змін температури тощо [9, 25, 49, 63].

Незважаючи на досить значну кількість отриманих даних, загальноприйнятого висновку щодо характерних для екземи змін нервової системи до цього часу не існує через розбіжність результатів досліджень різних авторів; нейрогенез екземи зостається до кінця не ясним, і дослідження цього питання тривають [20, 49].

У багатьох наукових дослідженнях екземи, для оцінки нейровегетативного забезпечення, стану нейровегетативної компенсації, реактивності та тону нервової системи хворих були застосовані різні функціональні проби, з яких найбільш відомими були:

- орто- та/або кліностатична проба;
- проба Вальсами;
- фармакологічні проби з адреноблокаторами, холінолітиками та ін.

Так, у хворих на екзему визначали:

- різко пригнічений, відсутній та асиметричний піломоторний рефлекс;
- підвищену гідрофільність шкіри;
- посилений або відсутній рефлекс Дані–Ашнера;

- орто- та кліностатичні рефлекси у більшості хворих – нормальні, у деяких дослідженнях – підвищені, рідко – відсутні.

У хворих на екзему молодшого віку частіше визначали гіперпарасимпатикотонію, похилого – гіперсимпатикотонію. Окремі автори реєстрували виключно гіперпарасимпатикотонію, незалежно від віку. Отримані результати деякими авторами було втілено у терапію екземи, що сприяло підвищенню ефективності лікування. В окремих дослідженнях було визначено залежність тону ВНС від ацетилярного фенотипу хворих; автори досліджень виключали зв'язок тону ВНС з перебігом та клінічними проявами захворювання [60, 64].

Необхідно зазначити, що головною метою проведення функціональних проб у цих дослідженнях було лише визначення реакції ВНС на зовнішні подразники та короткочасні зміни гомеостазу. Певним недоліком цих досліджень можна вважати те, що інтерпретація отриманих результатів у більшості з них помилково обмежувалася оцінкою окремого показника ВНС (наприклад, тільки переважного тону), без зв'язку з іншими, можливо, найбільш діагностично-значущими показниками (реактивності,

забезпечення компенсації). До того ж, у жодному з цих досліджень не проводився порівняльний аналіз отриманих результатів дослідження вегетативної реактивності:

- локальної (за допомогою локального та сегментарного дермографізму);

- загальної (віддалений від вогнищ ураження дермографізм, ортокліностатична проба, спектральний аналіз та ін.), -

з особливостями клінічних проявів, перебігу захворювання та існування окремих індивідуальних особливостей хворих. Суттєвим недоліком також можна вважати й те, що у жодному дослідженні не враховувався вплив такого значущого фактору, як звичка досліджених до паління тютюну, - і це незважаючи на те, що багато досліджень свідчать про суттєвий вплив тютюнопаління на стан нервової системи [31, 60-64].

Певною проблемою цих досліджень також можна вважати й те, що у деяких з них:

- не досить чітко визначено, який саме показник вегетативної іннервації досліджувався;

- не досить чітко дається поняття тонуусу та реактивності нервової системи;

- іноді для дослідження тонуусу застосовувалися методики, призначені для визначення вегетативного забезпечення;

- у інтерпретації отриманих показників часто змішані між собою поняття тонуусу вегетативної нервової системи, її реактивності, забезпечення, компенсації, -

що часто було підставою для непорозуміння та протиріч отриманих даних.

Аналізуючи відомі дані щодо досліджень нейрогенезу екземи, необхідно також приділити певну увагу такому методу дослідження її функції, як дермографізм, який є загальноприйнятим методом оцінки реактивності периферичної нервової системи та признаний у діагностиці сверблячих дерматозів. У більш ранніх дослідженнях екземи дермографізм використовувався, як простий і доступний метод диференційної діагностики та оцінки загального стану ВНС [60, 65]; але в останніх роботах, присвячених дослідженню патогенезу екземи (принаймні вітчизняними авторами за останні 5 років), цей метод не застосовувався, хоча дані такого дослідження перспективно було б використати для розробки сучасних методів лікування цього дерматозу. До того ж треба додати, що дермографізм, як жодний з об'єктивних методів, дає точні дані про локальні особливості реагування периферичної

автономної нервової системи ураженої шкіри, що, в сенсі розробки локальної індивідуалізованої терапії, є безумовно актуальним.

Певний інтерес мають також дані численних гістологічних досліджень, що вказують на наявність своєрідних морфологічних змін нервових волокон, які мають місце в ураженій екзематозним процесом шкірі [66]. Це робить доцільним проведення досліджень, які б порівняли дані функціонального стану ВНС у вогнищах уражень з показниками неуразених ділянок шкіри та з показниками загального стану реактивності, тонуусу та забезпечення ВНС хворих на екзему. Подібних комплексних досліджень раніше не проводилося, і можна очікувати на встановлення при цьому важливих для розуміння патогенезу екземи фактів, які б з успіхом були використані при розробці нових методів терапії цього захворювання.

Підсумовуючи аналіз сучасних даних дослідження нейропатогенезу екземи, можна також зробити певний висновок, що для уточнення існуючих знань та визначення коректних обґрунтованих показань щодо призначення ефективної комплексної патогенетичної терапії цього захворювання є доцільним та необхідним додаткове проведення комплексного дослідження показників тонуусу, реактивності та забезпечення ВНС у хворих на екзему з урахуванням різниці показників ураженої та неуразеної шкіри, особливостей клінічних проявів дерматозу, інших патогенетичних порушень та особливостей, обумовлених фактом паління тютюну.

4 Сучасні методики і проблеми лікування екземи. Існуючу велику кількість засобів та методик терапії екземи не можна вважати такою, що задовольняє потреби сучасності, через:

- значну частоту та кількість рецидивів;

- значне число випадків резистентності екземи до існуючих методів лікування;

- високий процент неповних та нестійких ремісій;

- необхідність включати у комплекс лікування сильнодіючі засоби та методики, значна кількість яких протипоказана великому колу хворих на екзему, -

часто у зв'язку з наявністю у хворих різної супутньої патології, дії різноманітних ендогенних та екзогенних факторів, що мають вплив на перебіг екземи [33, 35, 38, 49, 63]. Можна вважати загальноприйнятою думкою, що підвищення ефективності терапії екземи є одною з актуаль-

них проблем сучасної наукової та практичної дерматології.

У наш час проблемою підвищення ефективності лікування хворих на екзему займається велика кількість науковців та практичних лікарів усіх країн світу. Значна кількість робіт, присвячених терапії екземи, проводиться науковцями та практичними лікарями вітчизняної дерматології [26, 33-35, 45, 48, 67]. Хоча різними авторами було запропоновано велику кількість теорій етіології екземи, це захворювання є дерматозом, етіологія котрого не встановлена, за винятком мікробної та професійної форм.

Оскільки етіотропної терапії хворих на екзему не існує, пошук у цьому напрямку принципово нового рішення щодо підвищення ефективності лікування – ускладнений, і свідочть про пошук такого методу лікування ми не маємо.

До цього часу провідний патогенетичний фактор, який вирішував би кардинально проблему патогенетичної терапії екземи, не визначено, і немає такого засобу лікування, який би кардинально підвищив ефективність терапії екземи. Данні про розробку такого засобу відсутні у доступній літературі; та якщо б, навіть, і припустити можливість винаходу такого засобу в найближчі роки, його апробація потребуватиме певного часу, а впровадження у практику охорони здоров'я займе багато років. Враховуючи це, більш перспективним шляхом підвищення ефективності лікування хворих на екзему можна вважати шлях оптимізації патогенетичної терапії екземи.

Перевагою даного способу підвищення ефективності лікування є те, що він:

- потребує значно менше часу на апробацію та синтез нової субстанції;
- більш доступний, бо не потребує суттєвих коштів на відкриття нових ланок патогенезу, а засновується на вже відомих дослідженнях і даних.

Сучасними вимогами до терапії екземи треба вважати й те, що терапія повинна бути індивідуалізованою.

У дослідженнях, присвячених лікуванню екземи, нема згоди у тому, які фактори чи індивідуальні особливості мають першочергове значення і повинні враховуватися при визначенні терапії. З аналізу сучасної спеціальної літератури випливає, що терапія екземи повинна враховувати індивідуальні особливості хворих [33-35, 42, 44]:

- індивідуальні особливості організму хворого

(особливості адаптації, характер та наявність супутньої патології);

- соціальні особливості;
- особливості образу життя (звички, стать, вік, гігієнічні звички);
- особливості клінічних проявів дерматозу, його перебігу (наявність та характер провокуючих факторів тощо).

З аналізу сучасного досвіду клінічної медицини та даних спеціальної літератури випливає, що лікування такого захворювання з складним патогенезом, як екзема, повинно бути комплексним, тобто таким, що впливає одночасно на декілька факторів патогенезу. Проте у деяких публікаціях принцип комплексної терапії не вважали значущим і, у деяких випадках, застосовували монотерапію у вигляді тільки зовнішньої локальної терапії. Консервативна терапія екземи є основою у курації хворих, оперативне лікування не застосовується. Значна кількість авторів згодна у тому, що у лікуванні досліджуваного дерматозу слід враховувати його форму, стадію, локалізацію висипки, характер перебігу та ускладнень, а також – індивідуальні особливості хворого. Серед існуючих досліджень мало робіт, присвячених зв'язку декількох видів терапії, що призначалися б хворому з урахуванням супутньої патології; це питання ми також вважаємо відкритим у розробці терапії екземи через необхідність урахування взаємодії декількох лікувальних заходів на тлі інших патофізіологічних порушень.

При аналізі робіт останніх років звертає на себе увагу те, що більшість методик лікування акцентують увагу лікаря на медикаментозній корекції екземи. Проте, чимало досліджень доводять ефективність фізіотерапевтичних та психосугестивних заходів у комплексній терапії даного дерматозу [68]; тому ми вважаємо обов'язковий комплексний підхід важливим у питаннях, що стосуються підвищенню ефективності терапії екземи. З багатьох наукових робіт відомі різноманітні психічні порушення у курців тютюну, фотосенсибілізуюча дія тютюнового диму [42, 69]; але урахування характеру тютюнової залежності та її впливу на перебіг екземи не вивчали.

Аналіз сучасної терапії екземи показує, що найбільш популярним серед медикаментозних заходів є локальна терапія. За даними більшості дослідників, вона повинна залежати від форми, гостроти перебігу, поширеності, топіки захворювання та наявності ускладнень, а також враховувати індивідуальні особливості хворого [33, 34, 41, 45]. Серед методів локальної терапії екземи,

авторами запропоновано:

- протизапальні;
- кератолітичні;
- антимікробні (антисептичні, антибактеріальні, протигрибкові);
- імуносупресивні методи;

останні широко застосовуються. Проте, незважаючи на те, що імуногенез екземи є одною з провідних ланок патогенезу досліджуваного дерматозу, дослідження, присвячені локальній імунокоригуючій терапії, обмежуються визначенням ефективності 1-відсоткового крему/мазі Пімекролімус, кортикостероїдних місцевих засобів [34, 70].

Імунотерапія повинна назначатися з урахуванням індивідуальних особливостей та супутньої патології; перед призначенням імунотерапії потрібно враховувати усі фактори, що впливають на зміни імунітету. Паління є одною із суттєвих особливостей, при якій імунні зміни потрібно враховувати; а оскільки паління тютюну впливає на показники імунітету, то його потрібно враховувати у імунокорекції.

Оскільки екзема – хронічне захворювання з вираженою циклічністю перебігу, то динамічність треба враховувати у терапії не тільки у вигляді профілактичних заходів, але й у додаткових курсах протирецидивного та підтримуючого етапів лікування. Автори більше приділяють уваги етапу терапії гострих проявів, менше – протирецидивній та попереджуючій загостренню терапії. Слід відзначити, що даний базовий принцип диспансеризації хворого не знайшов систематичного відображення при розробці сучасних методів терапії екземи, і питання планованості та етапності терапії ми вважаємо відкритим. Лікування екземи потрібно проводити методично, плановано, з урахуванням етапів перебігу дерматозу та індивідуальних особливостей хворих, що носило би диспансерний характер.

Таким чином, з вище сказаного можна зробити висновок, що терапія екземи повинна бути комплексною, враховувати особливості клініки та перебігу дерматозу; індивідуальні особисті та соціальні особливості адаптації хворого, шкідливі звички, супутню патологію та інші впливові екзо- та ендогенні фактори. У розробці терапії важливо урахування принципу послідовності (етапності), з подальшим наглядом за хворим у вигляді курсів протирецидивного, підтримуючого, санаторно-курортного та профілактичного етапів терапії.

Вважаючи на те, що при призначенні комплексної

терапії хворим на екзему необхідно враховувати взаємний зв'язок та взаємну обумовленість усіх особливостей клінічних проявів захворювання, дії визначених шкідливих факторів та існуючих патогенетичних змін, певним недоліком існуючих методик лікування є те, що вони не враховують особливостей, пов'язаних з фактом тютюнопаління. Тому можна вважати доцільним розробку такого комплексного методу лікування, який би враховував індивідуальні особливості хворих на екзему курців тютюну, особливості клінічних проявів дерматозу у них, наявність та ступінь головних патогенетичних змін.

5 Сучасні аспекти профілактики загострень екземи. Аналізуючи наукові роботи, присвячені профілактиці екземи, слід зазначити відносно меншу їх кількість у порівнянні зі статистичними дослідженнями або розробками методів лікування, встановленням провідних патогенетичних факторів та механізмів розвитку тощо; це свідчить, що даному питанню не приділялося достатньо уваги [33, 35, 36, 41].

Розробка сучасної ефективної профілактики екземи ускладнена через значне різноманіття особливостей її клінічних проявів та перебігу, які впливають на вибір методів профілактики, а також через значну кількість пускових та проваючих факторів.

Питання первинної профілактики мікробної та професійної форми екземи пов'язане із своєчасним та адекватним лікуванням шкірних захворювань, ускладненням яких може бути розвиток екземи:

- короста;
- контактний та алергічний дерматити;
- мікози та лімфоми шкіри тощо.

Важливу увагу більшість дослідників приділяють захворюванням внутрішніх органів, що патогенетично пов'язані з екземою, а саме:

- виразковій хворобі шлунку;
- порушенням кровообігу нижніх кінцівок;
- ендокринним захворюванням;
- паразитарним та ін. інфекційним хворобам і осередкам мікробного процесу;
- стресу тощо.

Особливу увагу дослідники приділяють зменшенню впливу шкідливих факторів оточуючого середовища:

- вплив збільшеної концентрації металів, пилу, деяких хімічних сполук;
- бактеріологічне та мікологічне забруднення;
- дія лікарських препаратів, ароматичних

сполук.

Основною профілактикою виникнення екземи для цієї категорії потенційних пацієнтів слід вважати усунення або зменшення шкідливого впливу цих факторів, своєчасне та якісне лікування шкірних захворювань та захворювань внутрішніх органів [33, 35, 36, 51].

Вторинна профілактика екземи є комплексом заходів, що направлені на попередження та зменшення інтенсивності загострень захворювання. У дослідженнях, присвячених терапії екземи, більшість авторів вважає, що розробка ефективної терапії є важливим засобом профілактики екземи. Багато авторів згодні у тому, що фактори виникнення екземи є і провокуючими факторами її загострень. Більшість авторів вважають, що комплекс вторинної профілактики повинен обмежувати контакт з провокуючими загострення факторами. Деякі автори, з метою вторинної профілактики екземи, вважають доцільним періодичне застосування тих медичних засобів, що було запропоновано ними у лікуванні захворювання із встановленою періодичністю. Багато робіт присвячено визначенню ефективності поверхневих захисних засобів у вигляді захисних кремів, захисного одягу. Дослідження останніх років доводять необхідність розробки вторинної профілактики екземи, що давала би довгостроковий результат, а не тільки попереджувала найближчі рецидиви [71, 73].

Окремо серед шкідливих факторів, що можуть підвищувати ризик виникнення екземи та впливати на її перебіг, слід відзначити патологічні види залежностей, а саме: алкоголізм, наркоманію, зловживання тютюном та ін.. Слід відзначити, що більшість рекомендацій стосовно профілактики алкоголізму та наркоманії наводяться так, як і щодо інших шкідливих факторів оточуючого середовища – обмежувати контакт; але це

- по-перше, не враховує характер провокуючого фактору (тютюнопаління, алкогольна залежність, наркоманія є хворобами, а не хімічними або біологічними сполуками);

- по-друге, не враховує індивідуальні особливості хворого (ступінь та характер залежності, особливості метаболізму шкідливої субстанції),–

тим більше, що відмова від таких видів залежності, без урахування цих особливостей може бути шкідливою для хворого та, у більшості випадків, потребує консультації суміжних фахівців [22, 42, 54].

Дані про розробку профілактики загострень

екземи у хворих курців тютюну відсутні.

Профілактика рецидивів екземи залежить від сукупності відомих несприятливих екзо- та ендогенних факторів, що впливають на її перебіг; тому й профілактика екземи повинна бути комплексною, з урахуванням усіх можливих провокаторів загострення. Зважаючи на поширеність паління, розповсюдженість його серед хворих на екзему курців та негативний вплив на перебіг захворювання, вважаємо доцільним розробити профілактику загострень екземи хворих курців тютюну.

Таким чином, з наведеного вище можна зробити загальний висновок, що сучасні методики лікування екземи не є достатньо ефективними, бо не повно враховують:

а) різноманіття її проявів;

б) існуючу неоднозначність даних про наявність, характер, напрямок, ступінь та обумовленість:

- порушень імунітету та факторів неспецифічного захисту,

- порушень реактивності, тону та забезпечення вегетативної нервової системи, –

а також вплив на ці порушення індивідуальних особливостей хворих і перебігу захворювання.

Через це, існуючі методики лікування екземи не відповідають вимогам сучасності і потребують підвищення ефективності шляхом урахування вже відомих ланок патогенезу екземи та препаратів, дія яких вже відома, або шляхом пошуку метода лікування, який би зміг кардинально вплинути на всі механізми розвитку захворювання.

Головним шляхом вирішення цієї задачі є урахування найбільш частих факторів, які суттєво впливають на перебіг хвороби і ще не були достатньо враховані. Таким фактором можна вважати, перш за все, тютюнопаління, що стимулює проведення:

а) дослідження особливостей клінічних проявів та перебігу екземи у курців тютюну для зіставлення визначених особливостей з показниками імунних порушень, факторів неспецифічного захисту та змінами вегетативної іннервації;

б) комплексного дослідження імунних змін у курців тютюну та факторів неспецифічного захисту для науково обґрунтованих показань до призначення індивідуалізованої імунотерапії та розробки її методики;

в) комплексного дослідження особливостей стану вегетативної нервової системи курців тютюну з метою визначення взаємного зв'язку

характеру та ступеня її змін під впливом тютюнопаління та інших патогенетичних порушень, а також визначення науково обґрунтованих показань до призначення і розробки методики ефективної комплексної патогенетичної терапії;

г) порівняльного аналізу визначених особливостей перебігу та клінічних проявів екземи з лабораторними показниками та даними функціональних досліджень у хворих на екзему курців тютюну, що є перспективним і може дозволити:

- визначити певні об'єктивні науково обґрунтовані рівні виявлених порушень;

- розподілити цих пацієнтів у клініко-терапевтичні групи;

ЛІТЕРАТУРА

1. *Комплексна терапія екземи у курців тютюну: Інформаційний лист № 57 / МОЗ України.* - Український центр медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи; розробник: Дніпропетровська державна медична академія, Укрмедпатентінформ; складачі: Є.І. Каданер, В.П. Федотов, Ю.В. Андрашко, В.В. Горбунцов, А.А. Мамон, Т.В. Святенко.- К., 2006. - 11с.
2. *Наказ МОЗ № 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».* - 08.05.2009. - 126 с.
3. *Diepgen T.L. Chronic hand eczema: epidemiology and therapeutic evidence // Hautarzt.* - 2008. - № 59 (9). - S. 683-684, 686-689.
4. *Diepgen T.L., Andersen K.E., Brandao F.M., Bruze M., Bruynzeel D.P., Frosch P., Gonçalo M., Goossens A., Le Coz C.J., Rustemeyer T., White I.R., Agner T. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema // Br. J. Dermatol.* - 2009. - Vol 160, No 2. - P. 353-358.
5. *Robertson L. New and existing therapeutic options for hand eczema / Robertson L. // Skin Therapy Lett.* - 2009 - Vol. 14, No 3. - P. 1-5.
6. *Мавров І. І. Дерматологія та венерологія в контексті загальномедичних проблем в Україні // Дерматол. та венерол.* - 2005. - № 4 (30). - С.3-10.
7. *Veien N.K., Hattel T., Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis Contact Dermatitis.* - 2008. - Vol. 58, No 6. - P. 330-334.
8. *Короленко В.В. Професійні захворювання шкіри у працівників охорони здоров'я міста Києва / В.В. Короленко // Український журнал дерматології, венерології, косметології.* - 2006. - № 3. - С. 15-19.
9. *Freiman A., Barankin B., Elpern D.J. Sports dermatology. Part 2: swimming and other aquatic sports // CMAJ.* - 2004. - Vol. 171. - P. 1339-1341.
10. *Fowler J. Chronic hand eczema: a prevalent and challenging skin condition // Cutis.* - 2008. - Oct. - No 82. - Suppl. 4. - P. 4-8.
11. *Apfelbacher C.J., Radulescu M., Diepgen T.L., Funke U. Occurrence and prognosis of hand eczema in the car industry: results from the PACO follow-up study (PACO II) // Contact. Dermatitis.* - 2008. - Vol. 58, No 6. - P. 322-329.
12. *Montnemery P., Nihlén U., Göran Löfdahl C., Nyberg P., Svensson A. Prevalence of self-reported eczema in relation to living environment, socio-economic status and respiratory symptoms assessed in a questionnaire study // BMC Dermatol.* - 2003. - Jul. - No 15. - P. 4.
13. *Li L.F., Liu G., Wang J. Prognosis of unclassified eczema: a follow-up study // Arch Dermatol.* - 2008. - Vol. 144, No 2. - P. 160-164.
14. *Григорьян С. А. Особенности течения и лечения микробной экземы, ассоциированной с кандидозом кожи и слизистых оболочек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.11 «Медицина» / Григорьян С.А. - Гос. ин-т усовершенств. врачей М-ва обороны Рос. Федерации. - СПб., 2007. - 18 с.*
15. *Тамазова Л. А. Клинические и диагностические критерии себорейной экземы в разные возрастные периоды и оптимизация терапии больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук :*

- спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / Л. А. Тамазова. – М., 2008. – 25 с.
16. *Иванов Е. В.* Сравнительная характеристика безоперационных методов лечения венозных трофических язв и варикозной экземы : Дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Кожные и венерические болезни» / Е. В. Иванов. – Тюмень, 2006. – 127 с.
 17. *Турчина І.П.* Комплексна терапія хворих на екзему та нейродерміт з переважним ураженням шкіри нижніх кінцівок: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / Турчина І.П. – Харків, 2004. – 20 с.
 18. *Соколова Т., Григорьян С.* Микробная экзема: выбор схемы лечения // Врач. – 2007. – № 3. – С. 36-42.
 19. *Калюжная, Л.Д.* Коррекция менопаузальных расстройств у больных экземой и трофическими язвами нижних конечностей, обусловленных варикозным синдромом / Л.Д. Калюжная, В.Н. Родиненко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 170-172.
 20. *Лебедюк М.Н., Фучижки И.С., Запольский М.Э.* Анализ патоэтиологических факторов экзематозных реакций // Актуальные вопросы патологии кожи: научно-практическая конференция. – 14 октября 2005 г. – Одесса, 2005 – С. 57.
 21. *Zucchelli M., Torkvist L., Bresso F., Halfvarson J., Söderhäll C., Lee Y.A., Löfberg R., Kere J., D'Amato M.* No association between the eczema genes COL29A1 and IL31 and inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2009. – Vol. 15, No 7. – P. 961-962.
 22. *Цагарейшвили К. А.* Фармакологическая коррекция нарушенного липидного обмена у злоупотребляющих алкоголем больных экземой и псориазом: (Клинико-эксперим. исслед.) : Автореферат дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / К. А. Цагарейшвили. – М., 1987. – 14 с.
 23. *Killig C., Werfel T.* Contact reactions to food // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2008. – Vol. 8, No 3. – P.209-214.
 24. *Короленко В.В.* Професійні захворювання шкіри у працівників охорони здоров'я міста Києва / В.В. Короленко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 3. – С. 15-19.
 25. *Kiec-Swierczynska M., Dudek B., Krecisz B., Swierczynska-Machura D., Dudek W, Garnczarek A., Turczyn K.* The role of psychological factors and psychiatric disorders in skin diseases // *Med. Pr.* – 2006. – Vol. 57, No 6. – P. 551-555.
 26. *Калюжная, Л. Д.* Изучение гормонального статуса у больных микробной экземой и бактериальным целлюлитом / Л.Д. Калюжная, Ж.В. Королева, В.Н. Родиненко. // Дерматология та венерология. – 2006. – № 2. – С. 61-63.
 27. *Colomb-Lippa D.* Gastroesophageal reflux disease (GERD); Eczema. / D. Colomb-Lippa // *JAAPA.* – 2009. – Vol. 22, No 3. – P. 46-49.
 28. *Koh J.S., Kang H., Choi S.W., Kim H.O.* Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas // *International Journal of Dermatology.* – 2002. – Vol. 41, No 1. – P.21-27.
 29. *Trueb R.M.* Association between smoking and hair loss: another opportunity for health education against smoking? // *Dermatology.* – 2003. – Vol. 206, No 3. – P. 189-191.
 30. *Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J.* Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking // *British Journal of Dermatology.* – 2001. – Vol. 145, No 1. – P. 100-104.
 31. *Андреева Т.И., Красовский К.С.* Табак и здоровье. – К., 2004. – 224 с.
 32. *Назаров Р.Н.* Модель комплексного лечения военнослужащих с психогенно обусловленными хроническими дерматозами / Назаров Р.Н. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – № 2. – С. 34-36.
 33. *Потекаев Н.С.* Экзема: аспекты истории и современные представления / Н.С. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 4. – С. 102-107.
 34. *Степаненко В. І.* Рациональні підходи до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії хронічних дерматозів з урахуванням потенційної активності препаратів / В.І. Степаненко. // *Therapia. Український медичний вісник.* – 2006. – № 5. – С. 32-35.
 35. *Мавров И. И., Болотная Л. А., Сербина И. М.* Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии.– Харьков: Факт, 2007. – 92 с.
 36. *Скрипкин Ю.К.* Алгоритм местного лечения аллергодерматозов // Тр. 1 конгр. дерматовенерологов. – СПб, 2003. – Т.1. – С. 113 – 114.
 37. *Saeki H., Watanabe R., Tsunemi Y, Tamaki K.* Severe hyperkeratotic palmo-plantar eczema (eczema tyloiticum) // *J. Dermatol.* – 2009. –

- Vol. 36, No 6. - P. 362-363.
38. *Lawton S.* Assessing and treating adult patients with eczema / S. Lawton // *Nurs. Stand.* - 2009. - Vol. 23, No 3. - P. 49-56.
 39. *Field A.E., Austin S.B., Frazier A.L., Gillman M.W., Camargo C.A. Jr., Colditz G.A.* Smoking, getting drunk, and engaging in bulimic behaviors: in which order are the behaviors adopted? // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* - 2002. - Vol. 41, No 7. - P. 846-853.
 40. *Daepfen J.B., Smith T.L., Danko G.P., Gordon L., Landi N.A., Nurnberger JI. Jr., Buchholz K.K., Raimo E., Schuckit M.A.* Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. The Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism // *Alcohol.* - 2000. - Vol. 35, No 2. - P. 171-175.
 41. *Скрипкин Ю. К.* Кожные и венерические болезни: Руковод. для врачей. - М.: Медицина, 1995. - Т. 2. - P. 179-231.
 42. *Sabra M. Lofgren, Erin M.* Warshaw Dyshidrosis: Epidemiology, Clinical Characteristics, and Therapy // *Dermatitis.* - 2006. - Vol. 17, No 4. - P. 165-181.
 43. *Douwes K.E., Karrer S., Abels C. et al.* Does smoking influence the efficacy of bath-PUVA therapy in chronic palmoplantar eczema? // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* - 2000. - Vol. 16. - P. 25-29.
 44. *Коляденко В. Г.* Вплив лікування на якість життя хворих з екземою кистей / В.Г. Коляденко, П.В. Чернишов. // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія* - 2006. - № 3. - С. 68-70.
 45. *Федотов В.П., Дюдюн А.Д., Степаненко В.І. та ін.* Дерматовенерологія: Навч. посіб. - Дніпропетровськ - Київ, 2008. - 600 с.
 46. *Пономарёва Ж.В.* Особенности течения и терапии микробной экземы у жителей Архангельской областей: Автореф. дис. ... канд. мед наук : спец. 14.00.01 «Кожные и венерические болезни» / Ж.В. Пономарёва. - М., 2007. - 18 с.
 47. *Маркова О. Н.* Оптимизация патогенетической терапии микробной экземы : Дис. ... канд. мед наук : спец. 14.00.01 «Кожные и венерические болезни» / О. Н. Маркова. - М., 2006. - 125 с.
 48. *Глухенький Б. Т.* Иммунозависимые дерматозы: экзема, атопический дерматит, истинная пузырчатка, пемфигоиды / Б. Т. Глухенький, С. А. Грандо. - К.: Здоров'я, 1990. - 476 с.
 49. *Menne T.* Hand Eczema / Torkil Menne, Howard I. Maibach. - NY., Washington, 2005. - 592 p.
 50. *Белова О.В., Арион В.Я.* Иммунологическая функция кожи и нейроиммунокожная система // *Аллергология и иммунология.* - 2006. - Т. 7, № 4. - С. 492-497.
 51. *Калюжная Л.Д., Мурзина Э.А., Турик Н.В., Савкина Н.И.* «Гистафен» в лечении аллергодерматозов // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* - 2008. - № 1. - С. 5-8.
 52. *Дорсисса Л. Г.* Методы коррекции изменения иммунитета и структурно-функционального состояния мембран лимфоцитов у больных микробной экземой: Автореф. дис. ... канд. мед наук : спец. 14.00.01 «Кожные и венерические болезни» / Л. Г. Дорсисса. - Новосибирск, 2004. - 18 с.
 53. *Zucchelli M., Torkvist L., Bresso F., Halfvarson J., Söderhäll C., Lee Y.A., Löfberg R., Kere J., D'Amato M* No association between the eczema genes COL29A1 and IL31 and inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* - 2009. Vol. 15, No 7. - P. 961-962.
 54. *Thatcher T.H., Benson R.P., Phipps R.P., Sime P.J.* High-dose but not low-dose mainstream cigarette smoke suppresses allergic airway inflammation by inhibiting T cell function // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* - 2008. - Vol. 295, No 3. - P. 412-421.
 55. *Хрущ В.И.* Состояние иммунного статуса у больных микробной экземой / В.И. Хрущ // *Актуальные вопросы патологии кожи: научно-практич. конф.* - 14 октября 2005 г. - Одесса, 2005. - С. 84-85.
 56. *Бутов Ю.С.* Клинико-иммунологические параметры у больных идиопатической экземой и их коррекция с использованием тимодепрессина / Ю.С. Бутов, Ю.А. Родина // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* - 2007. - № 3. - С. 33-37.
 57. *Щеглов А. В.* Патоморфологический и иммунологический анализ слизистой оболочки полости рта при табакокурении и одонтопрепарировании : Дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.15 : 03.00.25. - Новосибирск, 2006. - 190 с..
 58. *McMaster S.K., Paul-Clark M.J., Walters M., Fleet M., Anandarajah J., Sriskandan S., Mitchell J.A.* Cigarette smoke inhibits macrophage sensing of Gram-negative bacteria and lipopolysaccharide: relative roles of nicotine and oxidant stress // *Br. J. Pharmacol.* - 2008.

- Vol. 153, No 3. - P. 536-543.
59. *Stringer K.A.*. Cigarette smoke extract-induced suppression of caspase-3-like activity impairs human neutrophil phagocytosis / K.A. Stringer, M. Tobias, H.C. O'Neill, C.C. Franklin // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* - 2007. – Vol. 292, No 6. - P. 1572-1579.
60. *Штейнлухт Т.П.* Некоторые вегетологические показатели у больных экземой, экземоподобным аллергическим дерматитом, атопическим дерматитом и возможности дифференцированного подхода к лечению таких больных // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 1991. – Т. 31, № 4. – С. 35 – 39.
61. *Shahabi S., Hassan Z.M., Jazani N.H., Ebtekar M.* Sympathetic nervous system plays an important role in the relationship between immune mediated diseases // *Med. Hypotheses.* - 2006. – Vol. 67, No 4. - P. 900-903.
62. *Jarvikallio A., Harvima I.T., Naukkarinen A.* Cutaneous sensory nerve fibers are decreased in number after peripheral and central nerve damage // *Arch. Dermatol. Res.* - 2003. – Vol. 295, No 1. – P. 2-7.
63. *Coenraads P.J.* Hand eczema is common and multifactorial / P.J. Coenraads // *J. Invest. Dermatol.* - 2007. – Vol. 127, No 7. - P. 1632-1640.
64. *Краковский М.Э., Аковбян В.А., Аширметов А.Х., Тихонова Н.Н.* Зависимость клинического течения истинной экземы от типологических особенностей нервной системы, вегетативного тонуса и ацетилярного фенотипа больных // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 1991. - № 3. – С. 30-33.
65. *Selig D., Quenneville Y., Gautherie M., Grosshans E.* Thermography and vasomotor test // *Bibl. Radiol.* – 1975. – No 6. - P. 191-202.
66. *Цераидис Г.С.* Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов / Г.С. Цераидис, В.П. Федотов, А.Д. Дюдюн, В.А. Туманский. – Днепропетровск, 2004 – 536 с.
67. *Тарнопільська С.М.* Функціональний стан системи нейропептидів у дітей, хворих на екзему та нейродерміт, комплексне їх лікування з використанням нейропептидомодулюючої терапії : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / С.М. Тарнопільська. - Харків, 2005. - 18 с.
68. *Kiec-Swierczynska M., Dudek B., Krecisz B., Swierczynska-Machura D., Dudek W., Garnczarek A., Turczyn K.* The role of psychological factors and psychiatric disorders in skin diseases // *Med. Pr.* - 2006. – Vol. 57, No 6. - P. 551-555.
69. *Letić M.* Eczema // *Med. Hypotheses.* – 2009. – Vol. 73, No 2. – P. 203-204.
70. *Schauber J., Weisenseel P., Ruzicka T.* Topical treatment of perianal eczema with tacrolimus 0.1% // *Br. J. Dermatol.* – 2009, Jul. – P. 3.
71. Свирид С.Г. Зовнішня терапія хворих на екзему: стан проблеми та можливий напрям її вирішення / С.Г. Свирид, О.В. Рощина, М.В. Гречуха. // *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* - 2007. - № 3. - С. 43-45.
72. *Slade H.B., Fowler J., Draelos Z.D., Reece B.T., Cargill D.I.* Clinical efficacy evaluation of a novel barrier protection cream // *Cutis.* – 2008. – Oct. – Vol. 82 (Suppl. 4). – P. 21-28.