

Оптимізація комплексної терапії хворих на екзему курців тютюну

Каданер Є. І.

Багатопрофільний медико-діагностичний центр, Кривий Ріг

ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ КУРИЛЬЩИКОВ ТАБАКА

Каданер Е. И.

Представлено результаты сравнительного исследования разработанной нами методики комплексной терапии 64 больных экземой курильщиков табака с результатами лечения 64 больных экземой курильщиков, которых лечили общепринятыми методами без учета курения. Показано, что для повышения эффективности терапии экземы у курильщиков табака необходимо учитывать особенности клинических проявлений, течения, иммунных нарушений, тонуса и реактивности вегетативной нервной системы в тесной связи с особенностями курения.

OPTIMIZATION OF THE COMPLEX THERAPY OF TOBACCO SMOKERS WITH ECZEMA

Kadaner Ye.

The results of comparative study of the complex therapy method developed by the author as applied to 64 tobacco smokers with eczema with the results of treatment of 64 tobacco smokers with eczema treated with conventional methods without taking smoking into consideration. It is shown that to be effective one for eczema treatment in tobacco smokers, the therapy should take into account the peculiarity of the clinical manifestations, clinical course, immune disorders, the tone and reactivity of the vegetative nervous system in close connection with the characteristics of smoking.

Постановка проблеми у загальному вигляді. Підвищення ефективності терапії екземи – одна із актуальних проблем сучасної наукової та практичної дерматології; це пов'язано, у першу чергу, з відсутністю чітких знань етіології дерматозу та багатьох факторів патогенезу, а також із складністю та тривалістю лікування [1, 8, 11, 18]. Найближчим часом підвищення ефективності патогенетичної терапії хворих на екзему можливе, перш за все, за рахунок уточнення механізмів розвитку та ведучих провокуючих факторів і врахування максимально можливої їх кількості при лікуванні у кожному випадку [19, 20]. Існуючі дослідження, в яких визначалася роль паління тютюну при екземі, як правило, обмежувалися лише констатацією факту про негативний вплив паління на ризик виникнення дизгідротичної екземи у курців тютюну, але можливість впливу цього поширеного несприятливого фактору на перебіг та клінічні прояви дерматозу, патогенетичні імунологічні та нейровегетативні зміни детально не вивчалися, а внаслідок цього – не призначалася індивідуалізована комплексна терапія екземи у хворих-курців [24, 28, 30]. Тому лікування екземи у хворих курців тютюну залиша-

ється невирішеною проблемою, в якій доцільне дослідження впливу тютюнопаління на ведучі ланки патогенезу захворювання із подальшим урахуванням їх у комплексній індивідуалізованій терапії.

Зв'язок роботи з науковими та практичними завданнями. Робота є фрагментом НДР кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»:

- «Порушення адаптаційних механізмів при дерматозах та інфекціях, що передаються статевим шляхом, та методи їх корекції» (№ держреєстрації 0100U000395);

- «Комплексна диференційована терапія хворих на дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, з урахуванням порушень адаптаційних механізмів в умовах коморбідності» (№ держреєстрації 0111U002791), –

що є внеском ДЗ «ДМА МОЗ України» у Державну цільову програму «Зменшення шкідливого впливу тютюну на здоров'я населення України на 2008-2012 рр.» і роботу МОЗ України з охорони здоров'я населення та підвищення ефективності терапії хворих.

Аналіз досліджень, що були направлені на вирішення проблеми підвищення ефективності терапії екземи показав, що етіологія захворювання невідома. Тому не існує етіотропної терапії цього дерматозу. Патогенетична терапія екземи потребує обов'язкового врахування впливу значної кількості змін та факторів, що впливають на виникнення та перебіг екзематозного процесу. Урахування впливу різних супутніх захворювань, промислових та побутових факторів, зловживання алкоголю та інших біологічно активних сполук дозволив суттєво підвищити показники ефективності лікування хворих на екзему [9, 11, 14, 22, 25, 29, 31].

Невирішеною раніше частиною проблеми є те, що вплив тютюнопаління – однієї з самих розповсюджених шкідливих звичок (а у сучасній уяві – захворювання), яка ускладнює перебіг багатьох захворювань, у хворих на екзему цілеспрямовано не вивчався. Окремі дослідження, в яких аналізувався вплив паління тютюну на шкіру, обмежувалися загальною констатацією факту несприятливого впливу його на можливі ускладнення перебігу екземи. При чому особливості клінічних проявів, перебігу, патогенетичних змін, методів лікування та профілактики рецидивів екземи у хворих не досліджувалися [17, 19, 20, 23, 25-27, 31-33].

Мета роботи – підвищити ефективність лікування хворих на екзему курців тютюну (ХЕКТ) шляхом оптимізації комплексної диференційованої терапії дерматозу з урахуванням особливостей клінічних проявів, імунних порушень та змін показників вегетативної нервової системи, пов'язаних із тютюнопалінням.

Задачі дослідження:

1. Вивчити комплексно у динаміці особливості перебігу та клінічні прояви екземи у курців тютюну (КТ) у залежності від головних характеристик тютюнопаління та супутньої патології.

2. Провести порівняльне дослідження характеру імунних змін та показників клітинних факторів природної резистентності капілярної крові ураженої та неуразеної шкіри ХЕКТ та хворих на екзему, що не палять.

3. Дослідити тонус та реактивність вегетативної нервової системи (ВНС) у ХЕКТ, виділивши особливості їх у КТ у порівнянні із некурцями.

4. Провести комплексний аналіз особливостей клінічних проявів, перебігу екземи, клініко-

лабораторних показників та даних параклінічних методів обстеження у кожного хворого для визначення об'єктивних, науково обґрунтованих, індивідуальних рівнів виявлених порушень та можливості розподілення ХЕКТ на клініко-терапевтичні групи.

5. Із урахуванням виявлених зсувів у виділених групах ХЕКТ, визначити диференційовані показання та розробити методику комплексної індивідуалізованої терапії, дати клініко-лабораторну оцінку її ефективності; обґрунтувати раціональну методику профілактики рецидивів та оцінити віддалені результати лікування.

Матеріали та методи дослідження. Основну групу дослідження, в якій вивчалися особливості клінічних проявів, перебігу, імунних змін, показники ВНС та тютюнопаління склали 128 хворих на екзему активних щоденних курців цигарок із фільтром (58 жінок та 70 чоловіків, далі – хворих курців тютюну) у віці від 18 до 65 років. Хворі на себорейну екзему та екзему, асоційовану з мікозом, із дослідження було виключено (у роботі використано вітчизняну класифікацію екземи [14, 17]).

Групу порівняння у проведеному дослідженні склали 122 хворих на екзему (48 жінок та 74 чоловіка), які за головними показниками були подібні до основної досліджуваної групи, але відрізнялися за середніми показниками віку, статтю та не палили тютюну (перша група порівняння). 18 пацієнтів (9 жінок та 9 чоловіків), що щоденно палили тютюн у вигляді цигарок із фільтром та не хворіли на екзему (далі – курці тютюну, що не мали екземи) увійшли до другої групи порівняння. Групу контролю склали 10 практично здорових пацієнтів (6 чоловіків та 4 жінки), які не хворіли на екзему та не палили тютюн. Розподілення за статтю, віком, супутньою патологією та головними медико-соціальними показниками у пацієнтів групи контролю було аналогічно пацієнтам групи дослідження. Більшість пацієнтів були під наглядом суміжних фахівців з приводу супутніх захворювань. Хворі з важкими органічними імунозалежними або функціональними проявами та загостреннями супутньої патології в групу дослідження не включалися.

Усім хворим проводилися такі дослідження:

- фізикальні та загальні клініко-лабораторні дослідження, передбачені діючими нормативними актами МОЗ України;

- визначення загальної та відносної кількості лейкоцитів і дослідження лейкоцитарної формули, що проводилося на автоматично-

му гематологічному аналізаторі *ABX-Pentra 60C* («*Horiba ABX*» S.A.S., Франція, свідоцтво № 6455/2007 від 18.05.2007, Наказ МОЗ України № 41 від 18.05.2007);

- фенотипування лімфоцитів, що проводилося методом імунофенотипування клітин крові за диференційованими антигенами (*CD*-рецепторами – *cluster of differentiation receptors*) за допомогою моноклональних антитіл набору «Колоноспектр» виробництва «МедБіоСпектр» (ТУ 9398-386-17854025-00, РФ); непряма реакція поверхневої імунофлюоресценції проводилася безпосередньо на цільній крові згідно інструкції до застосування тест-набору; урахування результатів реакції проводилося за допомогою метода флюоресцентної мікроскопії [10, 15];

- дослідження функціональної активності *B*-лімфоцитів, що проводили через визначення концентрації імуноглобулінів *A*, *M* та *G* у сироватці крові хворих; загальна концентрація імуноглобулінів *A*, *M* та *G* визначалася за допомогою методу твердофазної імунофлюоресценції міченими моноклональними антитілами «Вектор Бест» (РФ, свідоцтво № 8848/2009 від 11.08.2009, Наказ МОЗ України № 587) згідно інструкції до набору; оцінку результатів реакції проводили шляхом визначення оптичної щільності зразків на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Аналізатор імуноферментний *ELx800*» (*BioTek*, США, свідоцтво № 8798/2009 від 17.07.2009, наказ МОЗ України від 17.07.2009 № 517);

- функціональну активність фагоцитуючих клітин (поліморфно-ядерних лейкоцитів), що досліджували мікрометодом через оцінку фагоцитарної активності поліморфно-ядерних лейкоцитів (ПМЯЛ) периферичної крові та бактеріцидної активності фагоцитуючих клітин при відновленні в них безбарвного тетразоліа нітросинього у формазані – показники НСТ-тесту; фагоцитарну активність нейтрофілів периферичної крові оцінювали за рівнем захвату поліморфно-ядерними лейкоцитами фіксованих клітин пекарських дріжджів (0,05-відсоткова суспензія у розчині Хенкса) мікрометодом за загальноприйнятій методиці із визначенням фагоцитуючого індексу (ФІ) – відсотку клітин, що вступили у фагоцитоз, та фагоцитарного числа (ФЧ) – середня кількість фагоцитованих клітин гриба у фагоцитозі [45];

- бактеріцидну активність фагоцитуючих клітин визначали за допомогою НСТ-тесту, що проводили мікрометодом за загальновідомою методикою; результати НСТ-тесту оцінювали за

кількістю НСТ-позитивних клітин (фагоцитів, що містили гранули диформазану) у забарвлених метиленовим зеленим препаратах [10, 15];

- визначення реакції мікроциркуляторного русла шкіри на механічне подразнення – шляхом реєстрації дермографізму для оцінки локальної, сегментарної та віддаленої від місця ураження реактивності вегетативної нервової системи [2, 3];

- спектральний аналіз кардіоритмограми під час проведення ортостатичної проби – для оцінки переважного тону/балансу автономної нервової системи та сумарної активності нейрогуморального впливу на серцевий ритм за даними загальної потужності спектру [12];

- визначення реактивності парасимпатичного та симпатичного відділів під час проведення активної ортостатичної проби [12];

- визначення наявності синдрому вегетативної дисфункції – за допомогою «Схеми опиту хворого для визначення ознак вегетативних змін» за А. М. Вейном [2];

- визначення рівня нікотинової залежності, що проводили за допомогою анкетування загальноприйнятою методикою за Фагерстремом [27];

- визначення інтенсивності паління тютюну, як фактора, що впливає на виникнення та загострення екземи, що проводили за загальноприйнятою методикою підрахування індексу курця (ІК) [13];

- оцінку ступеня сумарного нікотинового навантаження, що проводили за стандартною методикою підрахування пачка-років [34];

- оцінку наявності факту паління та кількісний розрахунок поточного нікотинового навантаження, що проводили за допомогою імуноферментного хемілюмінесцентного дослідження концентрації котинінів у ранковій порції сечі на автоматичному аналізаторі закритого типу *IMMULITE-1000*[®] (Свідоцтво № 6382/2007 від 26.04.2007 наказ МОЗ України від 26.04.2007 № 34) згідно методики до тест-набору (Свідоцтво № 9128/2009 від 03.12.2009, наказ МОЗ України від 03.12.2009 № 917).

- оцінку статистичної значущості відмінностей результатів досліджень, отриманих у пацієнтів великих груп, що проводили за загальноприйнятій методиці з використанням критерію Стьюдента та методів непараметричної статистики для малих груп (Вілкоксона–Мана–Уїтні та ін.) [16];

- визначення значущості та взаємозв'язку досліджених показників, що проводили методом дисперсного аналізу [16];

- визначення клініко-патогенетичної неоднорідності результатів, отриманих у досліджених хворих, виділення клініко-терапевтичних та клініко-диспансерних груп, що проводили методом кластерного аналізу [16].

Ефективність запропонованої методики лікування ХЕКТ оцінювали для кожної із клініко-терапевтичних груп окремо у порівнянні із групою порівняння ХЕКТ, що отримували загальноприйняте лікування, методом порівняльного аналізу.

Викладення основного матеріалу дослідження. При порівняльному аналізі результатів обстеження ХЕКТ, розподілених за:

- концентрацією котинінів у сечі (КС);

- ступенем ніотинової залежності (СНЗ);

- індексом курця (ІК);

- кількістю пачко-років (КПР)

на 3 підгрупи 44, 43 та 41 хворих відповідно, із хворими на екзему, що не палили, групою контролю та другою групою порівняння, що палили тютюн і не мали екземи, було встановлено, що у ХЕКТ переважала зустрічальність (табл. 1.):

- пруригінозної (у 5 разів) екземи;

- дизгідротичної (у 1,9 разу);

- тилотичної (абсолютно переважали);

- варикозної (у 2,2 разу);

- сикозиформної (у 1,45 разу);

- нумулярної (у 4,6 разу) екземи.

Таблиця 1 - Розподіл досліджених хворих за формами та різновидами екземи

Форма екземи	Варіант екземи	Підгрупи головної групи дослідження (хворі)			Група порівняння (N=122)
		Перша (N = 44)	Друга (N = 43)	Третя (N = 41)	
Істинна	Інші	2	3	5	40
	Пруригінозна	2	4	4	2
	Дизгідротична	8	10	16	18
	Тилотична	0	1	3	0
	Разом підгрупи	12	18	28	–
	Разом – істинна	58			60
Мікробна	Інші	7	8	5	39
	Нумулярна	6	5	3	3
	Варикозна	11	6	3	9
	Сикозиформна	8	6	2	11
	Разом підгрупи	32	25	13	–
	Разом – мікробна	70			62

У ХЕКТ, у порівнянні із хворими, що не вживали тютюн:

- кількість поширених форм була більша в 1,7 разу;

- асиметричний характер висипки зустрічався в 1,75 рази частіше ($p < 0,05$);

- при локалізації дерматозу на кистях або обличчі більша площа уражень знаходилася з боку тієї руки, що звичайно тримала цигарку та знаходилася під більшим впливом тютюнового диму.

У ХЕКТ дерматоз уражав одночасно більшу кількість ділянок шкіри (у середньому до 16 ділянок, порівняно із 8 у хворих, що не палили), у тому числі частіше на:

- обличчі:

1) на періорбітальні ділянки – у 6 разів;

2) на ділянки носа та щік – у 8;

3) на підборідді – у 6 разів;

- волосистій частині голови – у 6 разів;

- вухах та привушних ділянках – у 10 разів та абсолютно переважали відповідно при пруригі-

нозному та інших різновидах істинної екземи (ІЕ);

- тилу кистей рук.

Негативний вплив компонентів тютюнового диму відзначався наявністю асиметрії ураження та більшою вираженістю його на шкірі II та III пальців правої (у праворуких) та лівої (у ліворуких) рук ($p < 0,05$). Особливістю проявів екземи у ХЕКТ у вогнищах уражень (ділянок шкіри, що мали значний контакт з цигарками та тютюновим димом) була наявність гіперкератозу з вираженим забарвленням шкіри смолистими сполуками тютюнового диму. У хворих-курців з низькими ІК, СНЗ, КПР та рівнем КС переважали мокнуття, інфільтрація, значно виражена гіперемія, утворення корок, а із високими кількісними показниками тютюнопаління частіше спостерігали явища дисгідрозу, гіперкератозу, папули, тріщини. У курців ускладнення мікробним процесом (піодермією, мікозами, вірусними дерматозами) реєстрували в 1,54 разу частіше ($p < 0,05$); звертала увагу більша кількість

комбінацій тригерів, яка зростала по мірі збільшення ІК, СНЗ, КПП, рівня КС. Було встановлено, що у значній кількості хворих загострення екземи виникало на фоні зміну характеру та/або режиму вживання тютюну. У ХЕКТ відмічалася більша кількість:

- серцево-судинних захворювань:
 - 1) гіпертонічна хвороба;
 - 2) ішемічна хвороба серця;
 - 3) облітеруючий тромбангіт;
 - 4) варикозна хвороба;
- хвороб шлунково-кишкового тракту:
 - 1) захворювання ротової порожнини;
 - 2) хронічні гастрити;
 - 3) виразкова хвороба;
- хвороб дихальної системи (хронічні обструктивні захворювання легенів);
- запалень та лейкоплакій верхніх дихальних шляхах (ВДШ).

Особливістю перебігу екземи у ХЕКТ було збільшення ($p < 0,05$) [21]:

- кількості рецидивів – у 2,8 разу;
- частоти неповних ремісій – удвічі;
- випадків безперервно рецидивуючого перебігу захворювання – у 3 рази.

Було встановлено, що у ХЕКТ мають місце різноспрямовані показники кількісного складу $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$ -клітин, характер, напрямки та ступінь яких залежали від кількісних показників тютюнопаління та пов'язані з:

- особливостями клінічних проявів дерматозу (розповсюдженістю дерматозу);
- особливостями перебігу екземи (типом перебігу, значимістю окремих пускових факторів тощо);
- індивідуальними особливостями хворих (віком, наявністю супутньої патології).

Виключно для хворих курців, у залежності від кількісних показників тютюнопаління, характерними були порушення у капілярній крові з місць уражень ($p < 0,05$):

- зменшення в 1,1 разу відносної кількості $CD8+$ клітин – у хворих третьої підгрупи;
- зменшення в 1,1 разу абсолютної кількості лейкоцитів, лімфоцитів; в 1,4 разу – $CD22+$ -клітин – у крові неуразеної шкіри у хворих третьої підгрупи;
- збільшення в 1,36 разу концентрації IgG – у хворих на ІЕ першої підгрупи;
- зростання в 1,27 разу концентрації IgM – крім хворих на ІЕ другої та третьої підгруп;
- підвищення в 1,13 разу IgA – у хворих на ІЕ першої підгрупи.

У хворих курців, аналогічно до хворих на екзему, що не палили, але більш значимо до показників контролю, було:

- збільшення $CD8+$ -клітин – у хворих другої підгрупи в 1,33 разу та третьої – в 1,22 разу;
- збільшення в 1,5 разу абсолютної та відносної концентрації $CD16+$ -клітин, зростання в 1,4 IgG – у хворих на мікробну екзему першої підгрупи та зменшення в 1,5 разу IgG – у хворих на ІЕ третьої підгрупи у крові неуразеної шкіри;
- підвищення абсолютної кількості $CD8+$ в 1,7 разу та $CD22+$ -клітин – у 2,5 разу; зменшення в 1,11 разу відносної кількості $CD3+$ -клітин – у крові з місць уражень.

У ХЕКТ, аналогічно курцям, що не мали екземи, більш значимим було:

- збільшення в 1,3 разу абсолютної кількості $CD4+$ – крім хворих на ІЕ другої та третьої підгрупи у крові з місць уражень;
- збільшення в 1,5 разу ІРІ – у хворих першої підгрупи (за рахунок збільшення в 1,3 разу $CD4+$ та зменшення в 1,13 разу $CD8+$);
- зменшення в 1,5 разу концентрації IgG – у хворих на мікробну екзему (МЕ) третьої підгрупи у крові поза межами уражень.

Особливістю була більш виражена різниця показників крові ураженої та неуразеної шкіри у ХЕКТ, ніж у хворих не екзему, що не палили. Особливістю ХЕКТ була залежність, переважно у вогнищах уражень, концентрації $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$, $CD16+$, $CD22+$ -клітин, ІРІ, ФІ, ФЧ, змін НСТ-тесту, концентрації імуноглобулінів класів A , M , та G із кількісними показниками тютюнопаління і важкістю перебігу захворювання, що відображали стадійність розвитку запалення із порушенням кількісного складу T - і B -лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів класів A , M , та G , фагоцитарної активності нейтрофілів, як компенсаторної реакції імунітету при концентрації:

- КС – 1108 ± 715 нмоль/л;
- ІК – 69 ± 54 нмоль/л;
- КПП – $2,9 \pm 2,7$ нмоль/л,

із подальшим розвитком декомпенсації на фоні збільшення:

- концентрації КС – до 13562 ± 6294 нмоль/л;
- концентрації ІК – до 368 ± 128 нмоль/л;
- концентрації КПП – до $8,4 \pm 1,3$ нмоль/л;
- балів за тестом Фагерстрему (ТФ) – $8,4 \pm 1,3$ [4, 5].

Було встановлено, що у ХЕКТ значно частіше, ніж у хворих без тютюнопаління ($p < 0,05$), спостерігався дермографізм:

- уповільнений – у 3 рази;
- білий – у 28 разів;
- розповсюджений – у 1,6 разу,

а також кількість випадків, при яких дермографізм був відсутній (у 1,5 разу), що свідчило про перевагу участі симпатичного відділу ВНС хворих курців, на відміну від хворих на екзему, що не вживали тютюн, а відсутність дермографізму – про більш глибокі порушення у периферичному відділі ВНС у ХЕКТ. Особливістю ХЕКТ було визначено збільшення частоти зустрічальності:

- за початком проявів – нормального дермографізму;
- за тривалістю – застійного;
- за симетричністю – асиметричного (особливо, це спостерігалось при локалізації запального процесу на кисті з того боку, де хворий найчастіше тримає цигарку, у той час як у хворих на екзему, що не палять, асиметрія судинної реакції спостерігалась виключно у хворих на МЕ);
- за вираженістю – білого і геморагічного,
- за обмеженістю реакції – розлитого дермографізму.

Було встановлено, що прямо пропорційно збільшенню КПР, ІК, балів за ТФ та концентрації КС у сечі збільшувалося число випадків, при яких дермографізм був відсутній або уповільнений, геморагічний, симетричний та розповсюджений.

Дослідження за А. М. Вейном показало наявність більш значних порушень ВНС у ХЕКТ у порівнянні з хворими на екзему, що не палили, та курцями без проявів дерматозу [7].

За даними спектрального аналізу кардіоритмограми у стані спокою, було встановлено, що у ХЕКТ та КТ без проявів дерматозу, на відміну від хворих на екзему групи порівняння, спостерігалось:

- більш виражене зменшення загальної потужності спектру (*TP*);
- більша на 91 ± 24 мс²/Гц потужність низькочастотних коливань (*LF*) спектру;
- збільшення в 1,6 разу *LF/HF*,

що вказувало на більш значні порушення вегетативної іннервації серцевого ритму із перевагою участі симпатичного відділу ВНС у хворих курців. Визначено у ХЕКТ та КТ без проявів дерматозу, у порівнянні із хворими на екзему, що не палили, підвищення більш ніж на 50 % від загальної потужності спектру рівня дуже низькочастотних коливань (*VLF*), що вка-

зувало на такі порушення ВНС, у котрих регуляція серцевого ритму відбувається із значним впливом гуморально-метаболических механізмів і є одним із проявів дезадаптації.

Дослідження АОП показало, що у ХЕКТ та КТ без проявів дерматозу, на відміну від хворих на екзему групи порівняння, спостерігалось подальше:

- значне зменшення *TP* – до 1111 ± 146 мс²/Гц;
- збільшення у 1,4 рази складової *TP* за рахунок *LF* спектру;
- зменшення потужності високочастотних коливань (*HF*);
- значне (у 3 рази) збільшення *LF/HF* співвідношення;
- підвищення складової *VLF* спектру, що становило 55 % від загальної потужності *TP* (у хворих на екзему, що не вживали тютюн, *VLF* не перевищував 45 %);
- зменшення у 1,34 разу показнику $K_{30:15}$.

Ці дані свідчать про порушення вегетативної іннервації серцевого ритму в досліджуваних хворих за рахунок збільшення реактивності та балансу в бік симпатичного відділу ВНС та зменшення реактивності парасимпатичного відділу, а також про стадійність розвитку визначених змін у залежності від кількісних показників тютюнопаління та ступеня відхилення цих змін від даних групи контролю, що враховувалося при призначенні нейротропної терапії.

Результати кластерного аналізу показали, що ХЕКТ за особливостями клінічних проявів, перебігу дерматозу та змінами лабораторних показників розподілялися на чотири групи.

Першу групу склали 30 ХЕКТ, переважно на МЕ, які характеризуються:

- обмеженими формами дерматозу без ускладнень, часто з ексудативними проявами у місці ураження;
- навантаженням ніотином – до 5 пачкароків;
- відсутньою або слабкою ніотиною залежністю (кількість балів за ТФ – 0-2);
- ІК – до 120;
- концентрацією КС – 350-3000 нмоль/л;
- незначними проявами супутніх захворювань ротової порожнини;
- неускладненою патологією ВДШ органів;
- збільшенням в 1,4 разу ІРІ у крові із місця ураження, за рахунок підвищення *CD4+*; збільшенням в 1,24 та 1,22 разу вмісту *IgG* та *IgM*;
- загальним зниженням в 1,5 та 1,2 разу показників ФЧ і ФІ;

- появою асиметричного обмеженого білого, дуже рідко – червоного дермографізму в місці ураження;

- зменшенням в 1,72 та в 1,94 разу *TP* спокою і *TP* при АОП.

Другу групу склали 42 ХЕКТ, переважно на ІЕ, які характеризуються:

- розповсюдженими формами екземи;

- значними проявами везикулізації та локальними проявами проліферації, більш вираженими на ділянках, звичайно підданих впливу тютюнового диму, ускладненими вторинною інфекцією;

- навантаженням ніотином – до 10 пачка-років;

- слабкою або помірною ніотиною залежністю (кількість балів за ТФ – 3-5);

- ІК – до 216;

- концентрацією КС – до 5000 нмоль/л;

- субкомпенсованими багатовогнищевими проявами уражень ВДШ органів та стоматологічної патології;

- неускладненими супутніми захворюваннями бронхів;

- збільшенням *CD22+*;

- підвищенням ІРІ із збільшенням в 1,32 разу *CD4+*, зменшенням в 1,34 разу *CD8+*, особливо у крові з вогнищ уражень; збільшенням концентрації *IgM* в 1,33, *IgG* – в 1,44, *IgA* – в 1,13 разу;

- зниженням показників ФЧ у 1,73, ФІ – у 1,34, *CD16+* – у 1,52 разу, також більш вираженими у крові ураженої шкіри;

- дисоціацією у характері реактивності мікроциркуляторного русла у пробі із локальним, сегментарним та віддаленим від місця ураження дермографізмом;

- підвищенням в 1,14 разу балансу *LF/HF* спокою, після АОП – у 2,4 разу на фоні подальшого зменшення *TP* в 1,95 разу.

Третю групу склали 40 ХЕКТ, переважно на ІЕ, які характеризуються:

- розповсюдженими, головним чином, ускладненими формами захворювання із більш вираженим дизгідрозом, гіперкератозом, менш вираженою ексудацією, часто або безперервно рецидивуючим перебігом;

- навантаженням ніотином – до 20 пачка-років;

- помірною або вираженою ніотиною залежністю;

- ІК – до 360;

- концентрацією КС – до 8000 нмоль/л;

- ускладненою декомпенсованою супутньою патологією (ВДШ та порожнини рота; хворобами нижніх дихальних шляхів; функціональними порушеннями серцево-судинної системи);

- зменшенням ІРІ за рахунок зменшення в 1,1 разу кількості *CD4+* та/або збільшення в 1,33 разу *CD8+* у крові поза вогнищем ураження, при підвищеній у 2,5 разу кількості *B*-лімфоцитів у крові з вогнища;

- подальшим зниженням у 2 та 1,46 разу ФЧ та ФІ, збільшенням в 1,59 разу абсолютного числа та відносної кількості *CD 16+*-клітин у крові поза вогнищем ураження та підвищенням в 1,6 разу НСТ-тесту у крові із місця ураження та віддалених від уражень ділянках шкіри;

- появою розлитого, застійного, розповсюдженого дермографізму;

- зменшенням в 1,31 разу $K_{30:15}$ на фоні збільшення в 1,25 разу балансу *LF/HF* у спокої та у 2,53 разу – після АОП;

- зменшенням у 2,4 разу *TP* у спокої та у 3 рази – після АОП;

- підвищенням до $55 \pm 2\%$ *VLF* від *TP*.

Четверту групу склали 16 ХЕКТ, переважно на ІЕ, які характеризуються:

- вираженим гіперкератозом у місці ураження, безперервно рецидивуючим перебігом та постійними ускладненнями гнійно-запального характеру;

- навантаженням ніотином – більше 30 пачка-років;

- кількістю балів за ТФ – 8-10;

- ІК – більше 360;

- концентрацією КС – більше 8000 нмоль/л;

- супутньою патологією з боку дихальної та серцево-судинної систем із наявністю морфологічних змін;

- зменшенням в 1,1 разу концентрації лейкоцитів та лімфоцитів капілярної крові поза вогнищем ураження;

- зменшенням в 1,1 та 1,2 разу числа *CD4+* та *CD8+*;

- значним зниженням – в 1,44, 1,42 та 1,65 разу відповідно концентрації *IgG*, *IgM*, *IgA* та в 1,4 разу – кількості *CD22+* клітин;

- зниженням у 2,3 та 1,7 разу, відповідно, ФЧ та ФІ;

- відсутнім або білим, віддаленим від вогнищ уражень, дермографізмом;

- зменшенням в 1,4 разу $K_{30:15}$ на фоні нормального співвідношення *LF/HF* у спокої;

- зниженням в 11 та 18 разів *LF* та *HF*, як у спокої, так і під час проведення АОП;

- зменшенням у 2,8 разу TP у спокої та в 4 рази – під час АОП, при якому $VLf=74 \pm 8 \%$ від TP у спокої та $84 \pm 7 \%$ – під час АОП, відсутнє збільшення LF при проведенні АОП.

Аналіз сукупності отриманих даних щодо особливостей клініки, перебігу захворювання, змін імунітету та вегетативної нервової системи, пов'язаних із кількісними показниками тютюнопаління у ХЕКТ, дав можливість обґрунтувати диференційовано, індивідуалізовано до особливостей встановлених клініко-патогенетичних змін, визначити показання та розробити методику комплексної коригуючої патогенетичної терапії. За консультацією суміжних фахівців (психолог, психотерапевт, невропатолог, терапевт, токсиколог), хворим було рекомендовано зменшити нікотинове навантаження за рахунок зміни режиму паління (тільки на вулиці або у добре провітрюваних приміщеннях, зміна цигарок із зниженим вмістом нікотину і смол, використання нікотин-вмістних жувальних гумок замість паління, застосування захисних кремів від тютюнового диму тощо).

У залежності від клініко-терапевтичної групи, до якої віднесено того чи іншого хворого, було призначено:

а) 15 хворим першої групи внутрішньо:

- ксантинолу нікотинат – по 0,15 г 2-3 рази на добу 10-14 днів, потім – по 0,5 табл. 2 рази на добу переривчастими курсами до 1 місяця;

- сехіфенадин – по 50 мг 3 рази на добу 7-10 діб;

- Протефлазид® усередину за схемою: 5 крапель 3 рази на добу один тиждень, потім по 10 крапель 3 рази на добу 2 тижні та 8 крапель 3 рази на добу один тиждень, з повторенням курсу через місяць;

- мебікар – по 300 мг 3 рази на добу 1 місяць;

локально:

- нанесення мазі, крему або ліпокрему гідрокортизону 17-бутирату на уражену шкіру 2 рази на добу, щоденно 10-15 днів;

- після зменшення гострозапальних проявів – зрошення розчином Протефлазиду 2 рази на добу 2-3 курсами по 14 днів.

б) 21 хворому другої групи, на відміну від хворих першої групи, при розповсюджених формах екземи:

- терапію починали із введення розчину дексаметазону – по 4 мг/добу за загальноприйнятими схемами;

- ксантинолу нікотинат давали переривчастими курсами до 2 місяців;

- курс Протефлазиду повторювали через 3 місяці;

- курс мебікару при подовженні паління тютюну повторювали через 2 місяці;

- зовнішньо – комбіновані кортикостероїдні засоби та зрошення розчином Протефлазиду, як наведено вище, – при неповних клініко-лабораторних ремісіях – до 2-3 місяців.

в) 20 хворим третьої групи, на відміну від терапії хворих першої та другої підгруп, внутрішньо:

- скорочували тривалість застосування розчину дексаметазону – до 5-14 днів;

- замість внутрішнього призначення Протефлазиду застосовували 0,005-відсотковий розчин Імунофану® в/м – щоденно 5 ін'єкцій, потім – ще 5 ін'єкцій, кожен через 2-3 доби, із повторним курсом через 6 та 12 місяців;

- призначали Цетрин® – по 10 мг на добу 10 діб замість сехіфенадину;

- ксантинолу нікотинат – по 0,15 г 2-3 рази на добу 10 днів, потім 0,5 табл. 2 рази на добу переривчастими курсами до 3 місяців;

- збільшували разову (500 мг 3 рази на добу) та курсову дозу (6 тижнів) мебікару, при подовженні паління тютюну – повторювали курс через 3 та 6 місяців;

- локально: гідрокортизону 17-бутирату із саліцилово-цинковою пастою або маззю; зрошення Протефлазидом (як вказано вище).

г) 8 хворим четвертої групи, на відміну від хворих третьої групи, внутрішньо:

- в окремих випадках, за необхідністю, проводили короточасну терапію розчином дексаметазону ще більш коротким курсом – до 5-10 діб;

- продовжували курс ін'єкцій Імунофану із подальшим внутрішньом'язовим введенням 1 раз на 21 добу під контролем імунограми 1 раз на 3 місяці;

- у разі подовження тютюнопаління, враховуючи показники кардіоритмограми, збільшували від 4 до 6 курси прийому мебікару тривалістю 6 тижнів;

- локально: після місцевої протизапальної та кератолітичної терапії, яку наведено вище, із застосуванням Пімафукорту мазі або крему, – зрошення розчином Протефлазиду 2-3 тижні; на місця з ліхеніфікацією – фонофорез кортикостероїдів 10-15 сеансів, який через день чергували із суберитемними

та еритемними дозами УФО.

Особливістю розробленого методу лікування була визначена послідовність патогенетично пов'язаних засобів терапії ХЕКТ [6]; цю послідовність можна умовно представити у вигляді таких етапів лікування:

а) на першому етапі проводилася активна комплексна терапія загострень екземи (7-10 днів); його метою була стабілізація та усунення гострих проявів;

б) виникнення ранніх рецидивів, наявність та торпідність остаточних явищ дерматозу зумовила необхідність проведення хворим основної групи другого етапу лікування (10-15 днів) із метою усунення залишкових явищ дерматозу – до досягнення повної клінічної ремісії, усунення дії провокуючих факторів, лікування супутньої патології, зменшення нікотинового навантаження, санація вогнищ інфекції;

в) малий відсоток повних ремісій та рецидиви захворювання протягом 3-9 місяців визначили необхідність проведення третього етапу лікування у вигляді підтримуючої протирецидивної терапії впродовж 6 місяців, протягом якої рекомендовані повторні спроби зменшити нікотинове навантаження:

- локальна імунокорекція;
- гігієнічні заходи у житловому приміщенні;
- антигістамінні препарати;
- повторні курси мебікару, ксантинолу нікотинату;
- санація вогнищ хронічної інфекції;
- нагляд суміжних фахівців;

г) четвертий етап – призначення планових (або позапланових) курсів протирецидивної терапії, санаторно-курортне лікування (стан повної клініко-лабораторної ремісії: подальше подовження ремісії, підвищення стійкості до дії провокуючих факторів, сезонна профілактика загострень основного захворювання та вогнищ мікробного процесу у вигляді прийому адаптогенів, імуномодулюючих засобів, курсів УФО, мебікару).

Аналіз ефективності розробленої методики лікування 64 ХЕКТ (15 хворих першої, 21 – другої, 20 – третьої та 8 – четвертої підгрупи), що отримали лікування запропонованою нами методикою терапії, порівняно із 64 ХЕКТ (15 хворих першої, 21 – другої, 20 – третьої та 8 – четвертої підгрупи), яких лікували загальноприйнятими методами без урахування паління тютюну [14] протягом 6 місяців від початку лікування, в середньому у хворих, яких лікували

запропонованою методикою, показав ($p < 0,05$):

- прискорену стабілізацію процесу – на $5 \pm 1,1$ діб;

- більш швидкий регрес елементів висипки:

1) активної гіперемії – на $5,1 \pm 2,2$ доби;

2) мокнуття – на $2 \pm 0,6$ доби;

3) епітелізації ерозій, пов'язаних із мікробним процесом, – на $4,5 \pm 2,25$ доби;

4) гіперкератозу – на $5,4 \pm 2,8$ доби;

- відсутність стійких змін шкіри у місцях уражень (у групі порівняння відмічено наявність гіпертрофічних рубців – у двох хворих, глибокої атрофії шкіри – у двох, стійких змін пігментації – у 8, ангіоматозу – у 4 хворих);

- зникнення свербіжжю – швидше на $5,5 \pm 3,1$ доби;

- меншу в 10 разів частоту загострень супутньої соматичної патології, враховуючи тенденцію до загострення декількох захворювань одночасно у одного хворого, що зумовило необхідність змін у лікуванні хворих, яких лікували без урахування тютюнопаління, а у 6 випадках – призупинити його.

Подальше спостереження впродовж 18 місяців хворих, що отримували запропоноване лікування, показало:

- відсутність побічних явищ проведеної медикаментозної терапії, що в групі порівняння спостерігалися у 6 (16 %) хворих;

- повну корекцію імунних порушень у крові поза осередком ураження та із ліктьової вени – у 9,6, а капілярної із вогнищ ураження – у 13,8 разу частіше (переважно у перших трьох підгрупах), ніж у хворих групи порівняння;

- повну нормалізацію показників тонуусу ВНС – у 54 (84 %) хворих, загальної реактивності обох ланок ВНС – у 10,7, місцевої реактивності – у 30,7 разу більше та тонуусу усіх ланок ВНС, які абсолютно переважали показники групи порівняння.

У хворих, яких лікували за запропонованою методикою, за результатами спостережень протягом 18 місяців:

- повну клінічну ремісію було досягнуто у 9 разів частіше, тривалість її була на 3,4 місяця довше, ніж у хворих, яких лікували традиційно (в яких упродовж 1-6 місяців виникли рецидиви дерматозу, що потребувало призначення повторних курсів лікування – у середньому 3,5 разу на рік);

- рецидивування дерматозу знизилося у 3,4 разу;

- не було випадків поширення та ускладнень дерматозу, прогресування супутньої патології.

Висновки.

1. У зв'язку із невідомою етіологією дерматозу, значною зустрічальністю паління тютюну серед несприятливих факторів екземи, відсутністю даних щодо впливу паління тютюну на ведучі ланки патогенезу екземи (імунні зміни, реактивність та тонус ВНС тощо) і, як наслідок, недостатньою ефективністю традиційної терапії, дослідження особливостей проявів та перебігу, імунних змін, реактивності та тонусу ВНС є надзвичайно важливим питанням сучасної дерматології.

2. У ХЕКТ, на відміну від хворих на екзему, що не палять, частіше зустрічаються дисгідротична, прurigінозна, тилотична, нумулярна, сикозиформна, варикозна екзема, переважно – на ділянках шкіри, звичайно підданих впливу тютюнового диму; одночасно уражаються декілька ділянок з вираженою асиметрією; частіше зустрічається гіперкератоз та дисгідроз з чергуванням із ексудативними елементами висипки та їх мікробними ускладненнями, забарвленням шкіри смолистими сполуками тютюнового диму; часте у (2-5 разів) загострення екземи, яке провокується декількома чинниками у поєднанні; значно більша кількість рецидивів та частота випадків безперервно-рецидивуючого перебігу з відсутністю повних та стійких ремісій, які залежать від показників тютюнопаління, режиму паління тютюну та дії УФО.

3. У ХЕКТ, у порівнянні із хворими, які не палять тютюн, визначені: порушення кількісного складу $CD3^{+}$, $CD4^{+}$, $CD8^{+}$ та $CD22^{+}$ -клітин капілярної крові – переважно у вогнищах ураження з ознаками декомпенсації імунної системи, які мали різноспрямований характер та змінювалися у залежності від кількісних показників тютюнопаління; збільшення концентрації IgG , IgM та IgA у хворих курців з дуже низьким та низьким ступенем ніотинової залежності, ІК – до 120, КПП – до 6 та рівня КС – до 1850 нмоль/л і зменшення їх при збільшенні вище перелічених кількісних показників; зменшення – переважно у вогнищах уражень – показників ФІ, ФЧ, НСТ-тесту, концентрації нейтрофілів, $CD16^{+}$, а також компенсаторного збільшення кількості $CD16^{+}$ та нейтрофілів у крові видимо здорової шкіри; залежність ФІ, ФЧ, НСТ-тесту, $CD3^{+}$, $CD4^{+}$, $CD16^{+}$, $CD22^{+}$ від кількісних показників тютюнопаління.

4. У ХЕКТ, на відміну від хворих, що не вживали тютюну, переважали гіперсимпатикотонія

(як у спокої, так і підчас проведення АОП) та гуморально-метаболичні впливи на регуляцію серцевого ритму при зменшеній загальній потужності спектру, зниження реактивності парасимпатичного відділу ВНС; особливості проявів локального дермографізму, що дозволяє стверджувати про важливу роль симпатичної ланки периферичного відділу ВНС у хворих на екзему курців.

5. Встановлено, що за особливостями клінічних проявів та перебігу, характеру супутньої патології, імунних змін, тонусу та реактивності ВНС, концентрації котининів у сечі, індексу курця, кількості пачка-років, рівня ніотинової залежності, ХЕКТ розподіляються у чотири клініко-терапевтичні групи. Визначено доцільність диференційованого, відповідно до належності від визначених груп, етапного призначення хворим на екзему курцям тютюну Протефлазиду, мебікару, ксантинолу нікотинату, Імунофану, зовнішньої терапії.

6. Доведено, що запропонована нами комплексна диференційована терапія є більш ефективною, у порівнянні з традиційною терапією, суттєво підвищує якість лікування, дозволяє уникнути ускладнень; нормалізує стан імунітету, тонус та реактивність ВНС; запобігає виникненню рецидивів, що перевищує загальноприйнятий ефект лікування за головними клініко-лабораторними показниками у середньому для хворих на екзему курців тютюну на 72 %, прискорює регрес запальних явищ – у середньому на $5 \pm 1,1$ доби, а також за показниками подальшого спостереження (стійкістю результатів проведеної терапії – у 9 разів, частотою розвитку рецидивів – у 3,4 разу).

Перспективою подальших досліджень у напрямку підвищення ефективності комплексної диференційованої терапії екземи у хворих курців тютюну можна вважати більш детальне визначення впливу супутньої патології та інших шкірних захворювань, виникнення та загострення яких зумовлено впливом тютюнового диму, відповідно до належності хворих до визначених клініко-терапевтичних груп, що може дати ще кращі результати лікування, порівняно із хворими курцями, які отримують лікування загальноприйнятими методами, за рахунок скорочення загострень, подовження ремісій, зменшення частоти побічних та небажаних ефектів та загострень супутньої патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Болотна Л. А.* Топічна кортикостероїдна терапія дерматозів долонно-підшовної локалізації / Л. А. Болотна // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології – 2007. – № 3. – С. 27-31.
2. *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение* / Под ред. А. М. Вейна. – М. : ООО «Мед. информ. агент.», 2003. – 752 с.
3. *Дюдюн А. Д.* Методи дослідження в дерматовенерології : навч. посіб. / А. Д. Дюдюн, С. В. Захаров, В. В. Горбунцов. – Дніпропетровськ, 2009. – 135 с.
4. *Каданер Е. И.* Исследование уровня котининов в моче у больных экземой курильщиков табака / Е. И. Каданер, В. П. Федотов, В. В. Горбунцов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2007. – № 1–4 (10). – С. 103-109.
5. *Каданер Е. И.* Особенности иммунного статуса при экземе у больных табакокурильщиков / Е. И. Каданер, В. П. Федотов, В. В. Горбунцов, А. А. Мамон // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. – № 1–2 (7). – С. 98-102.
6. *Каданер Є. І.* Етапи комплексної терапії хворих на екзему курців тютюну / Є. І. Каданер, В. П. Федотов, В. В. Горбунцов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2006. – № 3–4 (1). – С. 75-80.
7. *Каданер Є. І.* Особливості тонусу та реактивності вегетативної нервової системи хворих на екзему курців тютюну / Є. І. Каданер // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 3 (38). – С. 167-168.
8. *Коляденко В. Г.* Вплив лікування на якість життя хворих з екземою кистей / В. Г. Коляденко, П. В. Чернишов // Клін. імунол., алергол., інфектол. – 2006. – № 3. – С. 68-70.
9. *Кутасевич Я. Ф.* Значение витаминотерапии в лечении хронических дерматозов / Я. Ф. Кутасевич, И. А. Олейник, И. А. Маштакова // Укр. журн. дерматології, венерології та косметології. – 2011. – № 4 (43). – С. 46-50.
10. *Лебедев К. А.* Иммуная недостаточность (выявление и лечение) / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М. : Мед. книга, 2003. – 443 с.
11. *Мавров И. И.* Этюды к диагностике и лечению в дерматологии и венерологии : руководство / И. И. Мавров, В. А. Савоськина, Г. А. Дунаева. – К. : Здоровье, 2009. – 429 с.
12. *Михайлов В. М.* Вариабельность ритма сердца : опыт практического применения метода / В. М. Михайлов // Иваново : Ивановская гос. мед. акад., 2002. – 290 с.
13. *Перцева Т. О.* Паління – чинник розвитку хронічних обструктивних захворювань легенів / Т. О. Перцева, О. Б. Павленко // Укр. пульм. журн. – 2001. – № 1. – С. 68-70.
14. *Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання* [Електрон. ресурс]: [дод. до Наказу МОЗ № 312 від 08.05.2009] // Стандарти надання мед. допомоги в Україні / МОЗ України. – К., 2009. – Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/3124>.
15. *Про подальший розвиток клінічної імунології в Україні: Наказ МОЗ № 422 від 19.11.2002* // Стандарти надання мед. допомоги в Україні / МОЗ Укр. – К., 2002. – 22 с.
16. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
17. *Скрипкин Ю. К.* Кожные и венерические болезни: учебн. для врач. и студент. мед. вузов / Ю. К. Скрипкин. – М. : Триада-фарм, 2005. – 688 с.
18. *Солошенко Е. М.* Структура захворюваності на розповсюджені дерматози в Україні та Харківському регіоні / Е. М. Солошенко, В. М. Волкославська, О. Л. Гутнев, Н. С. Волкова, Л. Б. Амер // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2008. – № 1-2 (11). – С. 237-240.
19. *Степаненко В. І.* Раціональні підходи до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії хронічних дерматозів з урахуванням потенційної активності препаратів / В. І. Степаненко // Therapia : укр. мед. вісн. – К., 2006. – № 5. – С. 32-35.
20. *Туркевич О. Ю.* Лікування дерматиту та екземи у робітників хімічної промисловості з урахуванням фізіологічного стану шкіри та деяких показників гомеостазу : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 «Шкірні та венер. хвороби» / О. Ю. Туркевич. – К., 2007. – 15 с.

21. Федотов В. П. Особенности клинических проявлений экзематозного процесса и методы терапии / В. П. Федотов, Е. И. Каданер // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2003. – № 1–4 (6). – С. 126-132.
22. Цагарейшвили К. А. Фармакологическая коррекция нарушенного липидного обмена у злоупотребляющих алкоголем больных экземой и псориазом : (Клинико-эксперим. исслед.) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 «Кож. и венер. болезни» / К. А. Цагарейшвили. – М., 1987. – 14 с.
23. Coenraads P. J. Hand eczema is common and multifactorial / P. J. Coenraads // J. Invest Dermatol. – 2007. – Vol. 127, No 7. – P. 1632-1640.
24. Diepgen T. L. Chronic hand eczema: epidemiology and therapeutic evidence / T. L. Diepgen // Hautarzt. – 2008. – Bd. 59, № 9. – S. 683-684, 686-689.
25. Diepgen T. L. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group 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 // Br. J. Dermatol. – 2009. Vol. 160, No 2. – P. 353-358.
26. Fowler J. Chronic hand eczema: a prevalent and challenging skin condition / J. Fowler // Cutis. – 2008. – Vol. 82 (4 Suppl). – P. 4-8.
27. Heatherton T. F. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire / T. F. Heatherton, L. T. Kozlowski, R. C. Frecker *et al* // Br. J. Addictions. – 1991. – Vol. 86. – P. 1119-1127.
28. Massoud Mahmoudi. Challenging Cases in Allergic and Immunologic Diseases of the Skin / Massoud Mahmoudi. – B. etc: Springer, 2010. – 350 p.
29. Montnemery P. Prevalence of self-reported eczema in relation to living environment, socioeconomic status and respiratory symptoms assessed in a questionnaire study / P. Montnemery, U. Nihlén, C. Göran Löfdahl *et al* // BMC Dermatol. – 2003. – No 15. – P. 4.
30. Robertson L. New and existing therapeutic options for hand eczema / L. Robertson // Skin Therapy Lett. – 2009. – Vol. 14, No 3. – P. 1-5.
31. Sadegh Amini. Dyshidrotic Eczema [Electronic resource] / Sadegh Amini, C. K. Janniger, A. E. Burdick *et al* // Medscape. – 2011. – [Cited 2011, 15 Sep.]. – Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1122527-overview>.
32. 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 *et al* // Am J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2007. – Vol. 292, No 6. – P. 1572-1579.
33. Thyssen J. P. Effect of Tobacco Smoking and Alcohol Consumption on the Prevalence of Nickel Sensitization and Contact Sensitization / J. P. Thyssen, J. D. Johansen, T. Menné *et al* // Acta Derm. Venereol. – 2010. – Vol. 90. – P. 27-33.
34. Wood D. M. Called “Pack year” smoking histories: what about patients who use loose tobacco? / D. M. Wood *et al* // Tobacco Control. – 2005. – № 14. – P. 141-142.