

УДК 616.521–022.7

Обзор

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ (ОБЗОР)

**М. М. Тлиш** — ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой дерматовенерологии, доцент, доктор медицинских наук; **Е. К. Попандопуло** — ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России, очный аспирант кафедры дерматовенерологии.

## ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT OF A MICROBIAL ECZEMA (REVIEW)

**M. M. Tlish** — Kuban State Medical University, Head of Department of Dermatovenereology, Assistant Professor, DSc; **E. K. Popandopulo** — Kuban State Medical University, Department of Dermatovenereology, Post-graduate.

Дата поступления — 22.09.2018 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2018 г.

**Тлиш М. М., Попандопуло Е. К. Этиопатогенетические аспекты развития микробной экземы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 651–656.**

Актуальность изучения этиологии и патогенеза микробной экземы обусловлена тем, что это один из наиболее распространенных хронических дерматозов, который оказывает стрессирующее влияние и приводит к существенным ограничениям во всех сферах жизнедеятельности человека. В последнее десятилетие отмечаются более раннее начало дерматоза, нарастающая тяжесть, хронизация течения с частыми продолжительными рецидивами, значительное распространение кожного патологического процесса, а также формирование резистентности к традиционным методам терапии. В обзоре представлены сведения российских и зарубежных авторов, касающиеся основных вопросов этиологии и патогенеза микробной экземы. Описана эпидемиология данной патологии в популяции. Проанализирована связь микробной экземы с влиянием микроорганизмов, нарушением работы желудочно-кишечного тракта, ангиопатией, патологией эндокринной и нервной систем; отмечены изменения иммунного ответа.

**Ключевые слова:** микробная экзема, этиология, патогенез, микробная сенсибилизация.

**Tlish MM, Popandopulo EK. Etiopathogenetic aspects of development of a microbial eczema (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (4): 651–656.**

The relevance of studying of an etiology and pathogenesis of a microbial eczema is caused by the fact that it is one of the most widespread chronic dermatoses which exerts stress impact and leads to essential restrictions in all spheres of activity of the person. In the last decade earlier beginning of a dermatosis, the increasing weight, synchronization of a current with a frequent long recurrence, the considerable distribution of skin pathological process and also formation of resistance to the standard methods of therapy is noted. The data of the Russian and foreign authors concerning the main questions of an etiology and a pathogenesis of a microbial eczema are presented in the review. The epidemiology of this pathology in population is described. Connection of a microbial eczema with influence of microorganisms, violation of work of digestive tract, is analyzed by an angiopathy, pathology of endocrine and nervous systems; changes of the immune answer are noted.

**Key words:** microbial eczema, etiology, pathogenesis, microbial sensitization.

Экзема — острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, развивающееся под влиянием экзогенных и эндогенных факторов и проявляющееся полиморфной сыпью, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи и сильным зудом [1]. Согласно международной классификации болезней X пересмотра диагноз «микробная экзема» (МЭ) соответствует диагнозу инфекционного дерматита, инфекционной экземы и монетовидной экземы [2], однако в зарубежной литературе МЭ не выделяют как отдельную нозологию. К клиническим разновидностям МЭ

относят нумулярную, паратравматическую, варикозную, сикозиформную и экзему сосков у женщин [3]. Нумулярная экзема проявляется округлыми очагами с четкими границами, симметрично расположенными. Развитие паратравматической экземы обусловлено травматическим поражением кожи. Варикозная экзема возникает при наличии варикозного расширения вен и трофических язв. Сикозиформная экзема наблюдается у пациентов, страдающих сикозом, осложненным экзематизацией. Экзема сосков формируется в результате травматизации при грудном вскармливании или как осложнение чесотки [4].

Микробная экзема является полиэтиологическим заболеванием, развивающимся в результате многообразного взаимодействия наследственных,

**Ответственный автор** — Попандопуло Елена Константиновна  
Тел.: +7 (928) 4444011  
E-mail: 018elena@gmail.com



Наиболее частые варианты сочетанности микробной экземы с другими заболеваниями

метаболических, нейроэндокринных, вегетативно-сосудистых, инфекционно-аллергических и внешних факторов (рисунок).

Снижение адаптационных возможностей организма, обусловленное взаимосвязью фенотипических и генетических свойств, нарушенная трофика, возрастная проницаемость сосудов и длительное воздействие на кожу бактериально-грибковой ассоциации создают благоприятные условия для формирования аллергического компонента, что приводит к сенсибилизации организма и способствует изменению иммунного ответа, хроническому течению процесса, появлению вторичных очагов (экзематидов) на обширных участках кожного покрова [2, 5].

В последнее время констатировано увеличение заболеваемости экземой в мире. Среди всех дерматологических нозологий экзема составляет около 40% и распространена повсеместно [6–8]. Заболевание поражает значительную часть пожилого населения, а также до 10% трудоспособных лиц [2]. Временная нетрудоспособность при экземе составляет 36% от всех трудопотерь при кожной патологии [9]. Чаще болеют городские жители (60–65%), реже сельские (30–35%) [10]. На долю больных экземой приходится более 30% госпитализаций в дерматологический стационар [11]; МЭ встречается у 12–27% пациентов. Показатели заболеваемости варьируются от 6,0 до 15,0 случаев на 1000 человек [12].

Гистоморфологические изменения при МЭ отмечаются в эпидермисе и в дерме и представляют собой явления серозного и гнойного воспаления. Характерными гистологическими признаками считаются спонгиоз, различной степени выраженности акантоз и поверхностная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация [13]. Клинические признаки заболевания представлены очагами поражения с четкими границами, расположенными асимметрично, центральная часть которых покрыта серозными и гнойными корками, при снятии которых обнажаются эрозии с мокнутием в виде «колодцев» [14].

В патогенезе заболевания ведущая роль отводится бактериальной сенсибилизации [15]. Основными возбудителями МЭ являются:  $\beta$ -гемолитический стрептококк, включающий множество серологических групп, представители рода стафилококков: *S. aureus*, *S. epidermidis* [16, 17], причем чаще определяется ассоциация стрептококков и стафилококков. Повышается количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* [3, 18, 19], а также условно-патогенных микроорганизмов и грамотрицательных палочек в качестве возбудителей инфекционного процесса, таких как *St. pyogenes*, *P. vulgaris*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Cl. perfringens* и др. При соскобах с очагов поражения кожи у больных экземой в 80% случаев идентифицируется *S. aureus*, в 14% *S. haemolyticus*, в 40,7% дрожжи рода *Candida* [19, 20]. Микробные аллергены способствуют развитию сенсибилизации организма и трансформации иммунного ответа [6, 7, 21]. Под влиянием бактериальной и грибковой флоры формируются аутоантигены кожи [22]. У пациентов с МЭ имеется выраженный дисбиоз кожи в очагах поражения, проявляющийся уменьшением доли *S. epidermidis*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и значительным увеличением условно-патогенной и патогенной флоры, нередко встречаются ассоциации грибов с представителями облигатной флоры [17, 19, 20]. Выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью течения экземы и колонизацией *S. aureus* [23].

У больных экземой наблюдаются различные отклонения в работе клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что приводит к формированию очагов хронической инфекции и персистенции на коже патогенной микробиоты [24, 25]. Нарушения в работе иммунитета характеризуются относительной недостаточностью за счет уменьшения функциональной активности и общего количества Т-лимфоцитов и увеличения количества В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулины, что способствует нарушению их соотношения в крови (избыток IgG, IgE и дефицит IgM) [4]. Токсины, секретируемые *S. aureus* (энтеро-

токсины А и В, токсин синдрома токсического шока), являются суперантигенами, стимулирующими одновременно несколько звеньев иммунного ответа [26]. В сыворотке крови больных МЭ определяются антигена к токсинам стафилококка. Отмечается корреляция между тяжестью кожного патологического процесса и сенсибилизацией к энтеротоксину В [19, 27]. Под влиянием бактериальной флоры формируются патологические циркулирующие иммунные комплексы, повреждающие собственные ткани с образованием аутоантител, стимулирующих синтез аутоагрессивных антител [14, 22]. Важную роль играют нарушения в системе *врожденной идентификации* микробных структур в формировании тяжелых рецидивирующих форм. Это подтверждается обратной корреляционной связью между тяжестью поражения кожи и уровнями экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 на клетках крови. Для остро течения МЭ характерны наиболее высокие уровни экспрессии TLR2, TLR4, TLR9, в то время как при длительном хроническом течении дерматоза в очагах зарегистрированы наиболее высокие уровни экспрессии TLR8. При тяжелом течении отмечено выраженное снижение экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 на клетках крови, что может приводить к нарушению распознавания пептидогликанов, липопротеинов бактериальной клеточной стенки, липополисахаридов грамотрицательных бактерий, липотейхоевых кислот грамположительных бактерий, бактериальной ДНК, а также дрожжеподобных грибов [28].

Отмечается снижение концентрации сывороточных антимикробных пептидов (АМП) в крови у больных МЭ по сравнению с группой здоровых доноров, что указывает на недостаточную активацию гуморальных компонентов *врожденного иммунитета* на системном уровне. Высокая обратная корреляционная зависимость между длительностью заболевания, тяжестью течения экзематозного процесса и уровнями АМП в сыворотке крови указывает на прогностическую роль снижения уровней АМП у больных МЭ [28]. Важнейшими факторами клеточно-го взаимодействия являются цитокины, участвующие в регуляции защитных реакций организма. У пациентов, страдающих МЭ, наблюдается повышенная продукция провоспалительного IL-1 $\beta$ , противовоспалительного IL-4 на фоне сниженных значений IL-10. Повышение уровня противовоспалительного IL-4 активирует Т-лимфоциты по Th-2 пути. Бактериальная контаминация у больных МЭ провоцирует увеличение содержания IL-1 $\beta$ , что можно рассматривать в качестве фактора, способствующего либерации гистамина из тучных клеток и базофилов [24, 28].

В ходе развития хронического кожного патологического процесса при МЭ происходит нарушение распознавания компонентов микробных клеток, что приводит к развитию тяжелых рецидивирующих форм. С другой стороны, нарушение врожденного распознавания TLRs различных лигандов само по себе способствует прогрессированию инфекционного процесса и формированию затяжного течения дерматоза. Низкие уровни экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 не включают защитные механизмы врожденного иммунитета, такие как выработка АМП, провоспалительных цитокинов и другие, что способствует усилению тяжести патологического процесса [28]. Изначальная несостоятельность бактерицидной активности нейтрофилов у пациентов с МЭ, а также декомпенсация противоинфекционной защиты счи-

таются прогностически неблагоприятным признаком [29].

Особое место в патогенезе экземы занимают нарушения обмена простагландинов, циклических нуклеотидов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, формировании аллергических и воспалительных процессов. Наблюдается активизация калликреин-кининовой системы, которая приводит к гиперпродукции вазоактивных пептидов — кининов [22].

Развитие многих хронических дерматозов обусловлено реакциями местного и системного характера и связано с формированием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). Данный синдром является важным звеном патогенеза МЭ, способствует хронизации дерматоза и отягощает его. При СЭИ отмечается повышение содержания средних молекул в крови, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушение метаболических процессов [30]. Одним из основных компонентов СЭИ является усиленное образование свободных радикалов, которое ухудшает состояние пациентов. Система ПОЛ служит одним из важных механизмов поддержания гомеостаза и коррекции проявлений интоксикации в организме. Усиление процессов ПОЛ свидетельствует о гипоксии организма, сопровождающей СЭИ. Под действием активных форм кислорода ПОЛ приводит к необратимому повреждению мембран, нарушению их проницаемости и гибели клеток [13]. Накопление в крови больших продуктов измененного метаболизма экзо- и эндогенного происхождения ведет к структурному и функциональному повреждению клеточных мембран [31]. Развитие аллергических реакций у больных экземой обусловлено именно активацией окислительных процессов и нарушением антиоксидантной защиты в тканях. Изменения со стороны кислотно-щелочного равновесия крови приводят к повышению концентрации гистамина и серотонина [21]. Воспаление и повреждение тканей напрямую связаны с процессом *гидролиза белков*. Развитие воспалительных реакций в коже приводит к изменению уровня протеиназ и ингибиторов в плазме, в частности наблюдается увеличение их активности в коже и сыворотке крови, что приводит к формированию средних молекул, разрушению межклеточных контактов и ингибированию синтеза липидных компонентов [32].

Нарушения работы ЖКТ в виде дисбиоза, дискинезий и ферментопатий приводят к нарушению мембранного пищеварения и синдрому мальабсорбции, что в свою очередь создает дополнительную антигенную стимуляцию организма. Нарушения кишечной флоры, такие как синдром избыточного бактериального роста в кишечнике, синдром «дырвой» кишки, оказывают негативное влияние на иммунологическую реактивность, метаболизм нутриентов, обмен витаминов и микроэлементов, играющих важную роль в патогенезе микробной экземы [33]. Кроме воздействия на обмен веществ организма в целом, микрофлора кишечника влияет и на формирование кожной микробиоты, изменения которой могут обусловить развитие экземы. Обнаружена непосредственная связь состояния кишечного биоценоза с течением аллергических заболеваний кожи. На фоне возникающего дисбиоза микрофлора трансформируется в более патогенную, что способствует хронизации дерматозов.

Болезни обмена веществ неразрывно связаны с наличием латентного воспаления с последующим

формированием инсулинорезистентности. В развитии вялотекущего воспалительного процесса играют роль стрессы, очаги хронической инфекции, в особенности липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, количество которых увеличивается при рационе, богатом жирной пищей. Высокий уровень глюкозы крови при сахарном диабете одновременно ингибирует пролиферацию, но стимулирует дифференцировку кератиноцитов, таким образом нарушая необходимый баланс между этими процессами, что приводит к нарушению процессов репарации кожи [34].

У больных микробной экземой имеется глюкокортикоидная гипо- и минералокортикоидная гиперфункция коры надпочечников. Снижение уровня глюкокортикостероидов, вызванное повышением секреции минералокортикоидов, приводит к экссудативному воспалению кожи. Изменения функции различных звеньев гипоталамо-надпочечниковой системы наиболее выражены в острой стадии заболевания и нарастают при увеличении длительности и распространенности поражения кожи [35].

Микробная экзема нередко развивается на фоне ангиопатии, трофических язв, травматических поражений, послеоперационных ран [36]. Например, в зарубежной литературе наиболее часто упоминается такая разновидность экземы, как варикозный дерматит (варикозная экзема). У 28–30% больных МЭ наблюдаются варикозное расширение вен нижних конечностей и трофические язвы [37], что способствует значительному нарушению барьерной функции кожи, развитию застойных и воспалительных явлений в очаге. Избыточный вес, длительная иммобилизация, малая подвижность, склонность к образованию отеков, венозный тромбоз, целлюлит выступают возможными триггерными факторами развития дерматоза. Варикозная экзема чаще встречается у женщин, на фоне гормональных изменений, повышения внутрибрюшного давления, а также тенденции к развитию тромбоза глубоких вен нижних конечностей во время беременности. Риск развития варикозной экземы повышается с каждым десятилетием на фоне существования признаков хронической венозной недостаточности, трофических язв [18]. Резистентность кожи к проникновению внутрь микроорганизмов определяется условиями межклеточных контактов. Отечность тканей способствует нарушению их васкуляризации и повреждению, что способствует инвазии микроорганизмов. У больных варикозной болезнью вен нижних конечностей осложненной МЭ присутствуют существенные сдвиги в системе гемостаза, что свидетельствует об интенсивном фибрино- и тромбообразовании и отражает выраженность воспалительного процесса [38].

Развитие дерматоза также сопровождается изменениями в центральной нервной системе, нарушением равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, изменением функционального рецепторного аппарата кожи, разнообразными нарушениями со стороны трофики тканей и обменных процессов [4]. У пациентов обнаруживаются изменения электрокожной, болевой и тактильной чувствительности, предшествующие развитию заболевания не только на пораженных, но и на видимо здоровых участках кожи [39]. В патогенезе экземы важную роль также играет эмоциональный стресс. Около 50% случаев возникновения кожного патологического процесса обусловлено действием психоэмоциональных

факторов. Аффективные расстройства формируют тесные коморбидные связи с проявлениями кожной патологии. Стресс является как пусковым, так и постоянно поддерживающим механизмом в развитии дерматоза, укорачивает время ремиссии даже после успешно проведенного лечения. Имеет значение как экзогенно вызванный стресс, так и стрессорное воздействие самого заболевания. При длительном течении МЭ возможно формирование патологического развития личности [40, 41].

Возрастные изменения кожи, такие как уменьшение толщины слоев кожи, длины волосаного фолликула, уплотнение и огрубление коллагеновых и эластических волокон, дистрофия соединительной ткани, снижение количества функционирующих капилляров и артериол, расширение вен, дистрофические изменения нервных волокон, способствуют увеличению трансэпидермальной потери жидкости (ТЭПЖ), существенному нарушению секреции сальных желез, нарушению кератинизации и, как следствие, нарушению барьерной функции кожи [2, 20]. Изменения pH рогового слоя кожи в щелочную сторону также ведет к повреждению эпидермального барьера и росту патогенной флоры [35]. Клинические проявления, такие как сухость, гиперкератоз, трещины, эрозии, приводят к нарушению защитной функции кожи и более выраженной сенсibilизации к различным аллергенам [2].

Таким образом, приведенные данные отечественных и зарубежных авторов по этиологии, патогенезу МЭ свидетельствуют о мультифакториальном генезе заболевания, сложной взаимосвязи различных наследственных, метаболических, нейроэндокринных, вегетативно-сосудистых, инфекционно-аллергических и внешних факторов в развитии данного дерматоза. Актуальность проблемы обусловлена хроническим течением заболевания с частыми затяжными рецидивами, значительным распространением кожного патологического процесса, снижением качества жизни пациентов. Рост заболеваемости МЭ, омоложение возраста дебюта, развитие осложненных, нечувствительных к терапии хронических форм дерматоза, приводящих к потере трудоспособности и ранней инвалидизации пациентов, определяют необходимость разработки новых методов диагностики и терапии. Несмотря на обширный арсенал применяемых терапевтических средств, до настоящего времени продолжается поиск рациональной терапии, профилактики, реабилитационных мероприятий с учетом сложного полиэтиологического характера дерматоза. Ввиду того что бактериальная составляющая является одним из ключевых моментов в этиологии МЭ, необходимо отметить проблему формирования антибиотикорезистентности. Понимание и систематизация этиологических факторов и вопросов патогенеза позволят в дальнейшем сформировать более эффективные методы диагностики и лечения МЭ.

**Авторский вклад:** написание статьи — Е. К. Попандопуло, М. М. Тлиш; утверждение рукописи для публикации — М. М. Тлиш.

#### References (Литература)

1. Kubanova AA, Kubanov AA, Samtsov AV, et al. Federal clinical recommendations. Dermatovenereology: Skin diseases. Infections sexually transmitted. Moscow: Delovoy ekspress, 2016; 786 p. Russian (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В. и др. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016; 786 с.).

2. Poroshina LA. Features of clinical manifestations of an infectious eczema, approaches to the antibiotic therapy choice. *Problems of health and ecology* 2015; 3 (45): 38–41. Russian (Порошина Л.А. Особенности клинических проявлений инфекционной экземы, подходы к выбору антибиотикотерапии. *Проблемы здоровья и экологии* 2015; 3 (45): 38–41).
3. Adaskevich VP, Kozin VM. Skin and venereal diseases. Moscow: Med. lit., 2013; 672 p. Russian (Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит., 2013; 672 с.).
4. Dobdina AYU. Use of physical factors in therapy of patients with a microbial eczema (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (3): 425–7. Russian (Добдина А.Ю. Использование физических факторов в терапии больных микробной экземой (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2015; 11 (3): 425–7).
5. Potaturkina-Nesterova NI, et al. The microbiota of skin is normal and at pathology. Ulyanovsk: UGTU, 2014; 113 p. Russian (Потатуркина-Нестерова Н.И. и др. Микробиота кожи в норме и при патологии. Ульяновск: УлГТУ, 2014; 113 с.).
6. Igonina IA. The microbial eczema associated with endogenous intoxication: optimization of clinical laboratory diagnostics and therapy: PhD diss. Saratov, 2011; 201 p. Russian (Игонова И.А. Микробная экзема, ассоциированная с эндогенной интоксикацией: оптимизация клинико-лабораторной диагностики и терапии: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011; 201 с.).
7. Kubanova AA, Kubanov AA, Melekhina LE, et al. Results of the analysis of activity of medical organizations of a dermatovenerological profile in the Russian Federation for 2012. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2013; (5): 21–39. Russian (Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. и др. Результаты анализа деятельности медицинских организаций дерматовенерологического профиля в Российской Федерации за 2012 год. *Вестник дерматологии и венерологии* 2013; (5): 21–39).
8. Potekaev NN, Pomerantsev ON. Incidence of the population of diseases of skin and hypodermic fat as medico-social problem. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2013; 11 (6): 4–6. Russian (Потекаев Н.Н., Померанцев О.Н. Заболеваемость населения болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема. *Клиническая дерматология и венерология* 2013; 11 (6): 4–6).
9. Abdrahimova NA, et al. The comparative analysis of the functional activity of neutrophils of blue blood and from the inflammation center at a microbial eczema. *Practical Medicine* 2013; 4–1 (73): 58–60. Russian (Абдрахимова Н.А. и др. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов венозной крови и из очага воспаления при микробной экземе. *Практическая медицина* 2013; 4–1 (73): 58–60).
10. Zinatulina GM, Fajzullina EV, Fazylov VH, Vasil'kin DA. Features of the immune status at patients with a microbial eczema and erysipelatos inflammation: method of therapeutic correction. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2016; (2): 87–95. Russian (Зинатулина Г.М., Файзуллина Е.В., Фазылов В.Х., Василькин Д.А. Особенности иммунного статуса у больных микробной экземой и рожей: метод терапевтической коррекции. *Вестник дерматологии и венерологии* 2016; (2): 87–95).
11. Skripkin YuK. Skin and venereal diseases Moscow: GEOTAR, 2009; 544 p. Russian (Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. М.: ГЭОТАР, 2009; 544 с.).
12. Sokolova TV, Maljarchuk AP. Clinical thinking is a basis of the choice of rational tactics of maintaining patients with a microbial eczema. *Consilium Medicum: Dermatologiya* 2011; (2): 6–13. Russian (Соколова Т.В., Мальярчук А.П. Клиническое мышление — основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой. *Consilium Medicum: Дерматология* 2011; (2): 6–13).
13. Kholden K, Oster L. Eczema and contact dermatitis. Moscow: MEDpress-inform, 2011; 111 p. Russian (Холден К., Остер Л. Экзема и контактный дерматит. М.: МЕДпресс-информ, 2011; 111 с.).
14. Robin Grjehjem-Braun, Dzhokki Burk, Tim Kanliff. *Practical dermatology*. MEDpress-inform, 2011; 360 p. Russian (Робин Грэхем-Браун, Джокки Бурк, Тим Канлифф. *Практическая дерматология*. МЕДпресс-информ, 2011; 360 с.).
15. Dedkova AV, Jusupova LA. Role of clinical and immunologic violations in development of an infectious eczema. *Vestnik of Russian military medical Academy* 2009; (2): 37–8. Russian (Дедкова А.В., Юсупова Л.А. Роль клинико-иммунологических нарушений в развитии инфекционной экземы. *Вестник Российской военной медицинской академии* 2009; (2): 37–8).
16. Nikonova IV, Orlov EV, Konnov PE. Condition of a biocenosis of skin at a microbial eczema. *Practical Medicine* 2011; 2 (49): 80–3. Russian (Никонова И.В., Орлов Е.В., Коннов П.Е. Состояние биоценоза кожи при микробной экземе. *Практическая медицина* 2011; 2 (49): 80–3).
17. Zaborova VA, Arzumanyan VG, Artemyeva TA, et al. Method for evaluating skin microbiocenosis in athletes. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2015; (2): 69–72. Russian (Заборова В.А., Арзуманян В.Г., Артемьева Т.А. и др. Метод оценки микробиоценоза кожи у спортсменов. *Кубанский научный медицинский вестник* 2015; (2): 69–72).
18. Jindal R, Sharma NL, Mahajan VK, et al. Contact sensitization in venous eczema: Preliminary results of patch testing with Indian standard series and topical medicaments. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; (75): 136–41.
19. Belousova TA, Gorjachkina MA, Katranova DG. Features of a microbiocenosis of skin at patients of an allergodermatosis: problem of the choice of external therapy. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija* 2013; (3): 107–12. Russian (Белюсова Т.А., Горячкина М.А., Катранова Д.Г. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии. *Клиническая дерматология и венерология* 2013; (3): 107–12).
20. Kasihina EI, Glazko II, Rjabchikova MD. Mixed-infection problems: solutions and features of a pathogenesis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2014; 12 (4): 56–60. Russian (Касихина Е.И., Глазко И.И., Рябчикова М.Д. Проблемы микст-инфекции: пути решения и особенности патогенеза. *Клиническая дерматология и венерология* 2014; 12 (4): 56–60).
21. Kuznetsova JuK, Sirmajs NS. Treatment of mixed-infections of skin. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2013; (5): 132–7. Russian (Кузнецова Ю.К., Сирмайс Н.С. Лечение микст-инфекций кожи. *Вестник дерматологии и венерологии* 2013; (5): 132–7).
22. Vasenova VYu. Possibilities of use of the medicine Timodepressin for therapy of eczema. *Poliklinika* 2014; 5 (1): 77–8. Russian (Васенова В.Ю. Возможности применения препарата Тимодепрессин для терапии экземы. *Поликлиника* 2014; 5 (1): 77–8).
23. Stukova EI, Keniksfest JuV, Kohan MM, Jurovskih LI. The modern clinical pathogenetic aspects of secondary piogenic complications at patients of allergodermatosis, relevant approaches to therapy. *Lechashiy Vrach: Medical Journal* 2015; (5): 39. Russian (Стукова Е.И., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и др. Современные клинико-патогенетические аспекты вторичных пиогенных осложнений у больных аллергодерматозами, актуальные подходы к терапии. *Лечащий Врач: Medical Journal* 2015; (5): 39).
24. Abdrahimova NA, Mustafina GR, Hismatullina ZR, et al. Immunologic concept of development of a microbial eczema. *Bashkortostan Medical Journal* 2014; 9 (1): 109–18. Russian (Абдрахимова Н.А., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р., Захарченко В.Д. и др. Иммунологическая концепция развития микробной экземы. *Медицинский вестник Башкортостана* 2014; 9 (1): 109–18).
25. Sokolova TV, Maljarchuk AP, Safonova LA. The strategy of the choice of external therapy at a microbial eczema. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2017; (3): 45–62. Russian (Соколова Т.В., Мальярчук А.П., Сафонова Л.А. Стратегия выбора наружной терапии при микробной экземе. *Клиническая дерматология и венерология* 2017; (3): 45–62).
26. Suharev AV, Gutka VO, Patrushev AV, et al. The combined external therapy of the dermatitis complicated by a secondary infection. *Consilium Medicum: Dermatologiya* 2012; (3-4): 25–8. Russian (Сухарев А.В., Гутка В.О., Патрушев А.В. и др. Комбинированная наружная терапия дерматитов, осложненных вторичной инфекцией. *Consilium Medicum: Дерматология* 2012; (3-4): 25–8).
27. Dumchenko VV, Orlov MA, Dorfman IP. Philosophy of a pharmacotherapy of an eczema. *RMJ* 2015; 23 (19): 1171–4. Russian (Думченко В.В., Орлов М.А., Дорфман И.П. Основные принципы фармакотерапии экземы. *Русский медицинский журнал* 2015; 23 (19): 1171–4).

28. Chalaja EL, Sorokina EV, Ahmatova NK, et al. Diagnostic value of violations in the system of congenital immunity at a microbial eczema. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases* 2016; 19 (2), 122–3. Russian (Чалая Е.Л., Сорокина Е.В., Ахматова Н.К. и др. Диагностическое значение нарушений в системе врожденного иммунитета при микробной экземе. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2016; 19 (2), 122–3).
29. Abdrahimova NA, et al. Effect of immunomodulatory therapy in complex treatment of a microbial eczema. *International Research Journal* 2015; 6 (37): 101–2. Russian (Абдрахимова Н.А. и др. Эффективность иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении микробной экземы. *Международный научно-исследовательский журнал* 2015; 6 (37): 101–2).
30. Bolotnaja LA. Therapeutic correction of endogenic intoxication at patients with chronic inflammatory dermatosises. *Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii* 2014; (3): 89–96. Russian (Болотная Л.А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами. *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии* 2014; (3): 89–96).
31. Dobrotina NA, Kopytova TV, Shhelchkova NA. The characteristic of the functional condition of membranes of erythrocytes at endogenic intoxication at patients with chronic widespread dermatosises. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2010; (2): 39–43; Russian (Добротина Н.А., Копытова Т.В., Щелчкова Н.А. Характеристика функционального состояния мембран эритроцитов при эндогенной интоксикации у больных хроническими распространенными дерматозами. *Современные проблемы науки и образования* 2010; (2): 39–43).
32. Smolienko VN. Changes of nonspecific proteolytic enzymes of blood serum at patients with varicose veins with the complicated microbial eczema depending on the carried-out complex treatment. *Dermatologija ta venerologija* 2013; 3 (61): 84–90. Russian (Смолиенко В.Н. Изменения неспецифических протеолитических ферментов сыворотки крови у больных варикозной болезнью, осложненной микробной экземой, в зависимости от проводимого комплексного лечения. *Дерматология та венерология* 2013; 3 (61): 84–90).
33. Hismatullina ZR. The modern aspects of treatment of patients with common forms of a microbial eczema. *Juzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal* 2016; (4): 13–15. Russian (Хисматуллина З.Р. Современные аспекты лечения больных с распространенными формами микробной экземы. *Южно-Уральский медицинский журнал* 2016; (4): 13–15).
34. Kyungho Park. Role of Micronutrients in Skin Health and Function. *Biomol Ther* 2015; 23 (3): 207–17.
35. Barabanov LG. State of hypophysis and adrenal system at patients with a mycotic eczema. *Uspehi medicinskoj mikologii* 2004; (4): 39–40. Russian (Барабанов Л.Г. Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у больных микотической экземой. *Успехи медицинской микологии* 2004; (4): 39–40).
36. Nikonova IV. Clinical and microbiological features of a microbial eczema and perfecting of methods of treatment. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ja* 2011; (5-6): 86–91. Russian (Клинико-микробиологические особенности микробной экземы и совершенствование методов лечения. *Аспирантский вестник Поволжья* 2011; (5-6): 86–91).
37. Ajzjatulov RF. Pathogenetic aspects and complex therapy of various clinical forms of eczema. *Klinicheskaja immunologija, allergologija, infektologija* 2015; 8 (87): 14–20. (Айзятупов Р.Ф. Патогенетические аспекты и комплексная терапия различных клинических форм экземы. *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология* 2015; 8 (87): 14–20).
38. Smolienko VN. Hemostasis characteristic of a microbial eczema at varicose veins of veins of the lower extremities. *Dermatologija ta venerologija* 2012; 3 (57): 65–9. Russian (Смолиенко В.Н. Гемостазиологическая характеристика микробной экземы при варикозной болезни вен нижних конечностей. *Дерматология та венерология* 2012; 3 (57): 65–9).
39. Fomina LV. Eczema etiopathogenesis. *Har'kov: Osnova*, 2012; 203p. Russian (Фомина Л.В. Этиопатогенез экземы. *Харьков: Основа*, 2012; 203 с.).
40. Timofeeva AN, Bobyntsev II, Silina LV. Clinical effectiveness of complex therapy of a chronic eczema with use of Afobazole. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"* 2010; (2): 138–41. Russian (Тимофеева А.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В. Клиническая эффективность комплексной терапии хронической экземы с применением афобазола. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"* 2010; (2): 138–41).
41. Tlish MM, Kartashevskaya MI, Boyko EO. Mental disorders in dermatology as a topical interdisciplinary problem. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2014; (2): 104–109. Russian (Тлиш М.М., Карташевская М.И., Бойко Е.О. Психические расстройства в дерматологии как актуальная междисциплинарная проблема. *Клиническая дерматология и венерология* 2014; (2): 104–109).