



В.Н. Смолиенко

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь

Этиопатогенетические особенности микробной экземы в сочетании с варикозной болезнью

Ключевые слова

Экзема микробная, варикозная болезнь, протеолиз, гемостаз, фенотип.

Экзема — повсеместно встречающийся дерматоз, который остается актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокими показателями заболеваемости, временной утратой нетрудоспособности, а также снижением качества жизни пациентов. В последние 30 лет в различных регионах Украины на долю заболеваемости экземой приходится от 8 до 30 % всех заболеваний кожи. К наиболее часто встречающимся относится микробная экзема (МЭ). Наблюдается рост количества больных МЭ, склонность к прогредиентному течению с частыми рецидивами и резистентностью к проводимой терапии [17]. МЭ — полиморфный дерматоз аллергической природы, наиболее часто развивается в области нижних конечностей на фоне варикозной болезни. Самым распространенным осложнением варикозной болезни нижних конечностей являются трофические язвы, которыми, по данным ряда авторов, в популяции страдают 1,5 % населения, причем эта патология имеет тенденцию к росту. Трофические язвы (ТЯ) в свою очередь могут провоцировать развитие МЭ. Все это приводит к формированию порочного круга: варикозная болезнь — трофические язвы — микробная экзема, в котором один из патологических процессов поддерживает и отягощает течение другого [15].

Среди триггерных факторов, характеризующих как дебют, так и дальнейшее развитие экзематозного процесса, выделяют:

- функциональные нарушения центральной и периферической нервной системы;
- микробную сенсibilизацию;

- дисбаланс иммунной системы;
- сосудистые расстройства;
- соматическую патологию;
- заболевания пищеварительного канала;
- врожденные и приобретенные ферментопатии;
- эндокринопатии;
- отклонения в показателях макро- и микроэлементов, витаминов [6].

Ведущую роль в патогенезе МЭ играет микробная сенсibilизация. Аллергенами являются не только патогенные, но и условно-патогенные и сапрофитные бактерии и грибы. Из очагов поражения на коже больных этим дерматозом выделено более ста штаммов патогенных микроорганизмов. При МЭ установлено наиболее частое изменение кожной реактивности к *S. aureus*, *St. β-hemolyticus*, *C. albicans* [20]. Изучена качественная и количественная микрофлора варикозной ТЯ: выделена монокультура в 57 %; микробная ассоциация — в 43 % случаев. Чаще всего в составе микрофлоры венозной ТЯ встречается *St. aureus*, *Str. spp.*, *Ps. aeruginosa* [3].

Дисбаланс иммунной системы при МЭ характеризуется: изменением показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также факторов неспецифической защиты у больных (снижение CD8⁺, ФИ на фоне повышения CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD22⁺, IgA, IgG, ЦИК) [9]. Дисгаммаглобулинемия сопровождается повышением уровня IgE и IgG4 и снижением IgA и IgM [4]. У больных микробной экземой выявлено значительное увеличение в сыворотке крови содержания ИЛ-1β, ИЛ-4, понижение ИЛ-2 по сравнению с аналогичными показателями при

истинной экземе [2]. Иммуный статус у больных ТЯ характеризуется замедлением репаративных процессов за счет усиления клеточно-опосредованного иммунного ответа с повышением уровня провоспалительного цитокина гамма-интерферона (ИФН- γ) и дисбаланса оппозиционных пулов (ИФН- γ /ИЛ-4) [7, 16].

Многочисленные научные работы по изучению центральной и вегетативной нервной системы у больных с МЭ подтверждают их участие в патогенезе этого заболевания. При изучении функционального состояния вегетативной системы у пациентов с МЭ выявлены симптомы гипоталамической патологии. Об избыточной функциональной активности центральной нервной системы свидетельствует повышение уровня ацетилхолинэстеразы. Развитие и обострение экземы сопровождается нейровегетативными дисфункциями организма, схожими с хроническим стресс-синдромом [8].

При экземе доказаны эндокринные расстройства, характеризующиеся повышением уровней адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина. Хроническое течение заболевания сопровождается дестабилизацией взаимосвязи гипоталамической, половых и щитовидной желез, надпочечников, что проявляется снижением содержания пролактина, тиреотропного гормона, трийодтиронина, эстрадиола, и повышенной концентрацией прогестерона [6].

По мнению ряда авторов, в развитии экземы существенное значение имеет определенная степень генетической предрасположенности [11, 25]. Еще одним важным аспектом патогенеза МЭ является патология гепатобилиарной системы и пищеварительного канала. Исследованиями установлено достоверное снижение внешнесекреторной функции желудка и поджелудочной железы. Уменьшено количество желудочного содержимого натошак у 96 % больных, снижена общая кислотность в 75,6 % случаев [5]. Клинические проявления синдрома нарушенного мембранного пищеварения и всасывания тонкой кишки зарегистрированы у 66 % пациентов. Существует прямая связь между степенью нарушений резорбционной функции тонкой кишки и распространенностью, остротой и длительностью экзематозного процесса. Кроме этого, определено снижение ферментативной активности монооксигеназной системы печени [1, 21]. Дисбаланс биохимических показателей — АЛТ, АСТ, α_2 -глобулинов и γ -глобулинов — также свидетельствует о патологии печени [24]. У 86 % больных экземой повышена активность пептидазы и энтерокиназы. Значительное увеличение показателей

этих ферментов зарегистрировано у больных пожилого возраста при длительных и частых рецидивах дерматоза [22].

При обследовании больных экземой и ТЯ, обусловленных варикозным симптомокомплексом, выявлены существенные изменения в системе микроциркуляции. Длительный венозный стаз и постоянное гидравлическое давление нарушают процессы капиллярной проницаемости. Преобладает вазоконстрикция, уменьшена капиллярная перфузия, активирован артериовенулярный сброс [18]. Несмотря на признаки артериальной гиперемии, основным фоном является лимфовенозная недостаточность, и признаки застойных изменений остаются преобладающими. При этом в 2 раза повышен уровень микроциркуляции [14].

Патогенез развития варикозной экземы и венозных ТЯ весьма сложен и включает наряду с другими факторами нарушения гемокоагуляции и фибринолиза. При микробной экземе со стороны системы гемостаза констатировали гиперкоагуляционные изменения: повышение агрегационной способности тромбоцитов, тромбоцитоз, ускорение времени кровотечения и свертывания крови, увеличение протромбинового времени, повышение концентрации фибриногена, снижение уровня антитромбина III, угнетение фибринолитической активности [9]. При тяжелых формах хронической венозной недостаточности, которыми являются ТЯ, развиваются системные гемостазиологические нарушения (повышаются уровни комплексов тромбин и антитромбин III, плазмин и антиплазмин, фибриноген и протромбин), которые обуславливают выход жидкости из капилляров и развитие синдрома гипервязкости крови, усиливают микроциркуляторный стаз [23].

Активация протеолиза может наблюдаться на локальном и системном уровнях. В первом случае чаще всего идет речь о воспалительных процессах в самых разнообразных органах и тканях. При этом ведущую роль в возникновении локального гиперпротеолиза играют лейкоциты, которые поступают из сосудистого русла в ткани. Уже в процессе миграции для повреждения соединительнотканых волокон базальной мембраны сосудов микроциркуляторного русла гранулоциты высвобождают протеиназы (эластаза, колагеназа), способные вызывать деструктивные эффекты повреждения белковых компонентов гистогемотических барьеров, соединительнотканного каркаса органов и тканей, а также медиаторное действие компонентов белковых регулирующих систем [12]. Немногочисленные исследования продемонстри-

ровали, что неполноценность формируемого в области язвы внутриклеточного матрикса связана с повышенной концентрацией протеиназ и снижением синтеза их ингибиторов [26–29]. Также выявлено практически полное отсутствие экспрессии в области длительно незаживающих ран, фиброгенных факторов роста, таких как TGF β ₁, который, помимо активации синтеза компонентов внутриклеточного матрикса, ингибирует продукцию протеолитических ферментов и активирует синтез ингибиторов протеиназ [10].

Наследственные заболевания и генетически детерминированные синдромы, включая соединительнотканые дисплазии, занимают одно из ведущих мест в структуре полиорганной патологии. Термин «дисплазия соединительной ткани» объединяет группу заболеваний, в основе которых лежит наследственная коллагенопатия. Однако в большинстве случаев набор фенотипических признаков у больных не укладывается ни в один из известных синдромов патологии соеди-

нительной ткани. Эти случаи следует относить к недифференцированным соединительнотканым дисплазиям, распространенность которых достигает 69 %. Такие дисплазии относятся ко второй группе, в которую включены наследственные заболевания соединительной ткани с локомоторно-висцеральными, сосудистыми и другими проявлениями. Возможно, что к этой группе могут быть отнесены и некоторые варианты патологии вен [13, 19].

Выводы

Вышеприведенные данные свидетельствуют о многогранности патогенеза МЭ и варикозных ТЯ. Актуальным направлением является детальное комплексное изучение процессов протеолиза и гемостаза, а также фенотипических особенностей в патогенезе заболевания. Лечение этого дерматоза проблематично и недостаточно эффективно, потому целесообразен дальнейший поиск и разработка новых патогенетически обоснованных методов терапии.

Список литературы

1. Аширметов А.Х., Аковбнян В.А., Краковский М.Э. Состояние монооксигеназной ферментной системы печени у больных экземой // Вестн. дерматол. и венерол.— 1990.— № 4.— С. 46–49.
2. Болотная Л.А., Калашникова В.С. Роль цитокинов в патогенезе хронической экземы // Дерматол. Венерол. Сексопатол.— 2007.— № 1–4 (10).— С. 86–88.
3. Иванов Е.В. Сравнительная характеристика безоперационных методов лечения венозных трофических язв и варикозной экземы: Автореф. дисс. ...кан. мед. наук.— Тюмень, 2006.— 127 с.
4. Кайдашев І.П., Попова І.Б. Рівень специфічного IgG4 до алергенів деяких пліснявих грибів у хворих на хронічну мікробну екзему // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2007.— № 4 (27).— С. 57–59.
5. Каруна Б.И. Экзема.— К.: Здоров'я, 1989.— 172 с.
6. Кираван Захер. Некоторые особенности изучения этиопатогенеза экземы // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2006.— № 3–4 (9).— С. 137–143.
7. Кириенко А.И., Атауллаханов Р.И., Богачев В.Ю. и др. Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2007.— № 1, Т. 13.— С. 76–85.
8. Ковалёва Л.Н., Хрущ В.И. Особенности психического статуса у больных экземой и атопическим дерматитом в южном регионе Украины // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2006.— № 2 (21).— С. 13–17.
9. Ковалева Л.Н., Хрущ В.И. Современные аспекты комплексного лечения больных экземой в южном регионе Украины // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2006.— № 3–4 (9).— С. 64–74.
10. Коваленко Ю.Б., Макурина Г.И., Заворуев И.А., Коваль Д.А. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники и терапии трофических язв нижних конечностей // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол.— 2006.— № 3–4 (9).— С. 208–213.
11. Кубанова А.А. Соотношение количественных и функциональных показателей субпопуляций лимфоцитов у больных экземой в зависимости от HLA-фенотипа // Вестн. дерматол. и венерол.— 1985.— № 10.— С. 11–15.
12. Кубишкін А.В., Харченко В.З., Семенець П.Ф. та ін. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах.— К., 2010.— 28 с.
13. Кубышкин В.Ф., Захарьян Е.А. Биохимические, морфологические и доплерометрические критерии дисплазии соединительной ткани при варикозной болезни вен нижних конечностей // Кровообіг та гемостаз.— 2007.— № 1.— С. 85–88.
14. Куценко И.В., Андрашко Ю.В. Консервативное лечение трофических язв нижних конечностей при хронической венозной недостаточности.— К.: Ельфа, 2007.— 25 с.
15. Куценко И.В., Шагов Е.А. Опыт лечения больных микробной экземой, протекающей на фоне осложненной трофическими язвами варикозной болезни ног // Журн. дерматовенерол., косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2005.— № 1–2 (10).— С. 182–183.
16. Лосев Р.З., Захарова Н.Б., Буров Ю.А. Последствия локальной тканевой гипоксии у пожилых больных с трофическими венозными язвами // Ангиол. и сосуд. хирургия.— 2007.— № 2.— С. 79–83.
17. Прохоров Д.В. Современные представления о патогенезе микробной экземы // Пробл. достиж. и перспект. развит. мед.-биол. наук практ. здравоохранения.— 2000.— Т. 136.— С. 147–150.
18. Родиненко В.М. Вивчення змін мікроциркуляції шкіри за допомогою лазерної флоуметрії у хворих на трофічні виразки та екзему, які спричинені варикозним симптомом комплексом // Журн. дерматовенерол., косметол. ім. М.О. Торсуєва.— 2006.— № 1–2 (12).— С. 231–232.
19. Синовельська О.Б. Дисплазія сполучної тканини серця: морфологічний субстрат, теорії генезу // Галицький лікарський вісник.— 2002.— Т. 9, № 2.— С. 164–167.
20. Соколова Т.В., Григорян С.А., Мокросова М.А. Особенности течения и введения больных микробной экземой, осложненной кандидозом // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.— 2007.— № 1.— С. 13–20.

21. Тихонова Н.Н., Аширметов А.Х. Моноксигеназы печени и фенотип ацетилирования у больных экземой // Мед. журн. Узбекистана.— 1990.— № 2.— С. 40—42.
22. Тоидзе Е.А., Киладзе Н.П., Топуридзе Е.Е. Некоторые показатели неспецифической реактивности организма и состояние желудочно-кишечного тракта в патогенезе нейродермита и экземы в пожилом и старческом возрасте. *Вопр. гериатрии: Сб. науч. тр.*— Тбилиси, 1985.— С. 178—183.
23. Тураев П.И. Хроническая венозная недостаточность и трофические язвы нижних конечностей.— Винница: Нова книга, 2005.— 208 с.
24. Туркевич Ю.М., Пострагіна Д.П., Іваночка Л.Й. Зміни обмінних процесів у хворих на екзему // *Дерматол. та венерол.*— 2001.— № 1.— С. 64—65.
25. Шарапова Г.Я., Смирнова Н.А., Круглова Е.Т. и др. О патогенезе экземы и псориаза. *Советская медицина.*— 1989.— № 9.— С. 106—108.
26. Cook H., Stephens Ph., Davies K. J. et al. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2 and MMP-2 activity // *J. Invest. Dermatol.*— 2000.— Vol. 115.— P. 225—233.
27. Saarialho-Kere U. Patterns of matrix metalloproteinase and TIMP expression in chronic ulcers // *Arch. Dermatol. Res.*— 1998.— Vol. 290.— P. S47—S54.
28. Vaalamo M., Matilla L., Johansson N. et al. Distinct populations of stromal cells express collagenase-3 (MMP-13) and collagenase-1 (MMP-1) in chronic ulcers but not in normally healing wounds // *J. Invest Dermatol.*— 1997.— Vol. 109.— P. 96—101.
29. Wysocky A., Kusakabe A., Chang S., Tuan T. Temporal expression of urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and gelatinase-B in chronic wound fluid switches from a chronic to acute wound profile with progression to healing // *Wound Repair Regen.*— 1999.— Vol. 7.— P. 154—165.

В.М. Смолюк

Етіопатогенетичні особливості мікробної екземи у поєднанні з варикозною хворобою

Наведено огляд сучасних поглядів на патогенез мікробної екземи та варикозних трофічних виразок. Сукупність багатьох екзо- та ендогенних факторів становить патогенетичну основу мікробної екземи та варикозних трофічних виразок. Перспективним видається вивчення процесів протеолізу, гемостазу та фенотипічних особливостей.

V.N. Smoliyenko

Etiopathogenic features of microbial eczema combined with varicose disease

The review of current views on the pathogenesis of microbial eczema and varicose venous ulcers is presented. Combination of many exogenous and endogenous factors are pathogenetic basis of microbial eczema and varicose venous ulcers. Study of proteolysis, hemostasis and phenotypic features seems promising.