

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Інститут дерматології та венерології

Куц Лариса Вікторівна

УДК 616.5-001-085.-322:577.31

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМИ
У ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ,
КОМПЛЕКСНЕ ЇХ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ
ЦИТОКІНОМОДУЛЮЮЧОЇ ХРОНОТЕРАПІЇ**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2005

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Бочаров Василь Андрійович,

Сумський державний університет МОН України,

завідуючий кафедрою дерматовенерології

медичного факультету

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Болотна Людмила Анатоліївна,

Харківська медична академія

післядипломної освіти МОЗ України,

професор кафедри дерматовенерології

доктор медичних наук, професор

Айзятулов Рушан Фатіхович,

Донецький державний медичний університет

ім. М. Горького МОЗ України, завідуючий

кафедрою дерматовенерології

Провідна установа: Дніпропетровська державна медична академія

МОЗ України, кафедра шкірних та венеричних

хвороб, м. Дніпропетровськ

Захист відбудеться “ 16 ” березня 2005 р. о 12.00 годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д. 64.603.01 при Інституті дерматології та венерології АМН України за адресою: 61057, м. Харків, вул. Чернишевського 7/9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту дерматології та венерології АМН України за адресою: 61057, м. Харків, вул. Чернишевського 7/9.

Автореферат розісланий “ 9 ” лютого 2005 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, ст. н. с.

Бондаренко Г.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Атопічний дерматит (АтД) відноситься до числа найбільш поширених в усьому світі алергодерматозів; захворюваність на нього неуклінно зростає, що диктує необхідність комплексного підходу до вирішення багаточисленних проблем цієї патології лікарями різних спеціальностей [Мавров І.І. та співавт., 2003; Проценко Т.В., 1998; Радионов В.Г., 1996; Boss J., Smith S., 1997]. Навіть в термінологічному аспекті залишається дискутабельним питання щодо суті АтД, який зазначають інколи термінами “конституціональний нейродерміт” [Renz H., Gelfand E., 1994], “атопічний синдром” [Скрипкин Ю.К. и соавт., 1995], “атопічна хвороба” [Бухарович М.Н., Бочаров В.А., 2002].

Для АтД характерними є хронічний рецидивуючий перебіг, на який впливають різноманітні екзогенні та ендогенні фактори, трансформація клінічних проявів, часті ускладнення, що іноді призводять до інвалідизації хворих [Айзятұлов Р.Ф., 2002; Притуло О.А. и соавт., 2003; Романенко В.Н., Лавриненко О.А., 2001; Хара О.І., 2001].

Незважаючи на різноманітні дослідження патогенезу АтД, ця проблема залишається вивченою ще в неповній мірі, що на думку більшості авторів може бути важливим чинником недостатньої ефективності традиційних методів лікування захворювання [Андрашко Ю.В. та співавт., 2002; Білозоров О.П. та співавт., 2003; Буянова О.В., Хімейчук Л.О., 2002; Кутасевич Я.Ф., 1999]. Нерідко таке лікування супроводжується алергічними та псевдоалергічними реакціями [Казмирчук В.Е., Плахотная Д.В., 2001; Солошенко Е.М. та співавт., 2002; Федотов В.П. и соавт., 2000; Novembre E., Vierucci A., 2001].

З урахуванням цього в останні роки приділяється велике значення вивченню ролі факторів міжклітинних відносин у розвитку запалення шкіри при хронічних дерматозах [Беляев Г.М., 2002; Коляденко В.Г., Чернышов П.В., 2000], у тому числі – при АтД [Bunikowski R. et al., 1999]. У більшості досліджень зазначається на негативну роль прозапальних медіаторів (особливо – цитокінів, ейкозаноїдів), і у відповідності з цим рекомендується активна протизапальна терапія [Коржова Т.П., Степаненко В.И., 2001]. В той же час є дані про стабілізаційну функцію ейкозаноїдів [Болотная Л.А., Шмелькова Е.С., 2000; Маштакова И.А., 2002] у відношенні до клітинних мембран.

Ще недостатньо враховуються фізіологічні біоритми при призначенні лікування хворим на АтД. Є дані про те, що використання навіть сучасних антигістамінних препаратів [Рыжко П.П., 2002] та кортикостероїдних мазей [Бартон Б.И соавт., 1999] без урахування біоритмів може не впливати на синтез, секрецію чи експресію багатьох цитокінів. В той же час, з урахуванням того, що саме цитокіни є важливими транскрипційними факторами (а АтД є генетично детермінованим дерматозом), існує потреба розробки методів, які б здійснювали модулюючий вплив на цю регуляторну молекулярну систему, чому може сприяти хронотерапія [Grimble R.F., Tarrpia R.S., 1998]. Слід також враховувати, що функціонування систем, які відповідають за міжклітинні

відносини і систем, що регулюють фізіологічні біоритми, знаходиться під контролем ЦНС [Калюжная Л.Д., Безвершенко Е.И., 2003].

Таким чином, розробка нових методів лікування хворих на АтД з урахуванням функціонального стану цитокинової системи та фізіологічних біоритмів (цитокиномодулююча хронотерапія) є актуальною і практично значущою проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт: кафедри дерматовенерології медичного факультету Сумського державного університету (“Функціональний стан нейрогуморальних систем у хворих рецидивуючими дерматозами, комплексне їх лікування та вторинна профілактика рецидивів захворювань” – № держреєстрації 0198V007720) та Інституту дерматології та венерології АМН України (ОК 10.01 “Вивчити вплив соціально-економічних та екологічних чинників на захворюваність поширеними хворобами шкіри і розробка профілактичних заходів (епідеміологічне дослідження)” – № держреєстрації 0101V001111). Дисертант виконувала фрагменти, присвячені вивченню механізмів патогенезу АтД, розробці і апробації нового патогенетично обґрунтованого методу хронотерапії та вторинної профілактики захворювання.

Мета дослідження:

підвищення ефективності лікування хворих на АтД шляхом розробки методу цитокиномодулюючої хронотерапії на підставі вивчення функціонального стану цитокинової системи та медіаторів і гормонів, що впливають на її функціонування.

Для досягнення поставленої мети зазначені такі **задачі:**

1. Вивчити стан фізіологічного біоритму „сон-неспанья” у хворих на АтД при їх клінічному обстеженні.
2. Вивчити вміст у крові хворих на АтД цитокинів (інтерлейкінів – ІЛ: ІЛ1 β , ІЛ2, ІЛ4, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ10, інтерферону γ – ІФ γ , фактора некрозу пухлин α – TNF α), простагландину E2 – ПГЕ2, адренкортикотропного гормону – АКТГ, кортизолу – Кр, імуноглобуліну E – ІgE.
3. Патогенетично обґрунтувати комплексне лікування хворих на АтД у залежності від функціонального стану цитокинової системи та з урахуванням фізіологічних біоритмів „сон-неспанья”, „секреції гормонів кори надниркових залоз” (цитокиномодулююча хронотерапія), порівняти його клінічну ефективність з традиційною методикою терапії.
4. З'ясувати механізми впливу розробленої методики цитокиномодулюючої хронотерапії на досліджені показники цитокинової системи („прозапальні”, „протизапальні”, „регуляторні” цитокіни), окремі медіатори та гормони, що впливають на її функціонування (ПГЕ2, АКТГ, Кр).
5. Визначити корелятивні залежності між динамікою ступеня змін у крові досліджених показників цитокинів, ПГЕ2, АКТГ, Кр після лікування та його клінічними результатами.

Об'єкт дослідження:

хворі на АтД.

Предмет дослідження:

особливості патогенетичних механізмів розвитку АтД (роль „прозапальних”, „протизапальних” та „регуляторних” цитокінів, ПГЕ2, АКТГ, Кр), корекція виявлених порушень при комплексній терапії з використанням антигістамінних, мембраностабілізуючих препаратів, глюкокортикоїдної та нестероїдної протизапальних мазей з урахуванням фізіологічних біоритмів („сон-неспанья”, „секреції гормонів кори надниркових залоз”).

Методи дослідження.

1. Клінічні – постановка діагнозу, визначення ступеня тяжкості клінічних проявів та перебігу АтД, контроль ефективності проведеного лікування.
2. Загальні клінічні лабораторні обстеження – загальний аналіз крові та сечі, копрограма, біохімічні та серологічні аналізи крові.
3. Імуноферментні – визначення вмісту у крові IL1 β , IL6, IF γ , TNF α , IL10, IL2, IL4, IL8.
4. Радіоімунні – визначення вмісту у крові ПГЕ2, АКТГ, Кр, IgE.
5. Статистичні – оцінка достовірності та визначення кореляційних зв'язків між дослідженими показниками.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше, на підставі аналізу функціонального стану різних ланок цитокінової системи („прозапальні”, „протизапальні”, „регуляторні” цитокіни) та медіаторів і гормонів, що впливають на її функціонування, розроблено новий, ефективний метод лікування хворих на АтД з використанням цитокіномодулюючої хронотерапії; з'ясовані механізми впливу цього методу на динаміку вищезазначених досліджених показників після лікування.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено, клінічно апробовано та впроваджено у практику новий комплексний метод лікування хворих на АтД з використанням цитокіномодулюючої хронотерапії, який дозволяє скоротити тривалість лікування у порівнянні з традиційним методом в середньому на 12 днів, забезпечити добрі клінічні результати (клінічне одужання або значне поліпшення у 93,4% хворих, відсутність рецидивів або менший ступінь тяжкості їх проявів у 86,7%).

Результати дослідження впроваджені у практику роботи Донецького МШВД №1 та ОШВД, Дніпропетровського ОШВД, Сумського ОШВД, Луганського ОШВД; використовуються в навчально-методичному процесі на кафедрах дерматовенерології Сумського державного університету та Дніпропетровської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем складено програму дослідження, визначені його мета і задачі. Самостійно здійснено аналіз літературних джерел, проведено клінічне обстеження та підбір груп хворих

(порівняльних та основної), їх лікування та вторинну профілактику рецидивів. Значну кількість лабораторних досліджень зроблено автором або за її безпосередньою участю. Дисертант провела статистичний аналіз показників клінічних та лабораторних досліджень в порівняльних та основній групах хворих, написала усі розділи роботи, самостійно обґрунтувала висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації оприлюднено й обговорено на: Республіканських науково-практичних конференціях: “Токсидермії та алергічні захворювання шкіри” (Київ, 2002 р.), “Нові методи діагностики, лікування та профілактики в ендокринології” (Вінниця, 2003 р.), “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2003 р.), “Захворювання та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість” (Київ, 2003 р.), “Косметологія – складова дерматології” (Київ, 2003 р.); обласних науково-практичних конференціях медичного факультету Сумського державного університету (Суми, 2000 р.) та Сумського осередку Української асоціації лікарів-дерматологів (Суми, 2001 р.); науково-практичних конференціях з міжнародною участю: “Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній практиці” (Вінниця, 2002 р.), “Актуальні проблеми підготовки фахівців з фізичної реабілітації в ХХІ столітті” (Суми, 2003 р.), “Сучасні проблеми дерматовенерології і косметології” (Полтава, 2003 р.); першому з’їзді алергологів України (Київ, 2002 р.). Матеріали дослідження увійшли до реєстру нововведень МОЗ України (Реєстри №28/18/03 та 29/18/03 „Графічне ведення щоденника історії хвороби”, “Методика хронотерапії та хронопрофілактики хронічних дерматозів” // РЕЄСТР галузевих нововведень (Випуск 18-19). – Київ, 2003).

Публікація результатів дослідження.

За матеріалами дисертації опубліковано 10 друкованих праць, 7 статей – у спеціалізованих медичних виданнях, рекомендованих ВАК України (5 – у моноавторстві), тез доповідей 3 (2 - у моноавторстві) у збірниках матеріалів наукових конференцій та з’їздів.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 153 сторінках машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, основної частини, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел: загальна кількість – 270, із них – 187 кирилицею (роботи авторів України та країн СНД), 83 – латиною (роботи авторів далекого зарубіжжя); ілюстрована 7 таблицями (з них 1 займає дві сторінки) та 28 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження.

Під спостереженням знаходилось 120 хворих на atopічний дерматит (АтД), осіб чоловічої статі 55 (45,8%), жіночої – 65 (54,2) у віці від 16 до 40 років. В усіх хворих до та після лікування під час комплексного загального клініко-лабораторного обстеження з'ясовувались скарги, анамнестичні дані життя та розвитку хвороби, визначались симптоми клінічного огляду, проводились загальні лабораторні дослідження крові, сечі, калу, вміст IgE у крові. У 80 з них (осіб чоловічої статі: 32 – 40%, жіночої 48 – 60%) імуноферментним та радіоімунним методом досліджувався вміст у крові цитокінів (IL1 β , IL6, IFN γ , TNF α , IL10, IL2, IL4, IL8), ПГЕ2, АКТГ, Кр. Контролем служили показники досліджень у 20 здорових осіб (чоловіків – 10, жінок – 10 у віці від 16 до 25 років) – фізіологічне значення (норма).

Для імуноферментних досліджень використовувались діагностичні набори фірм Amersham International plc (Англія) та „Pro Con” (Росія), для радіоімунних – фірм Pharmacia Diagnostigs (Швеція) та ORIS (Франція); відповідно кількісні значення показників імуноферментних досліджень визначались на ридері PR 2100 SANOFI DIAGNOSTIGS PASTEUR (Франція), радіоімунних – за допомогою лічильника гама-імпульсів „Gamma” (Угорщина). Статистична обробка досліджених показників клінічних та лабораторних обстежень проводилась за допомогою відповідних прикладних програм „Office Professional 2000” фірми Microsoft Corporation.

Результати роботи та їх обговорення.

Діагноз АтД обґрунтовувався з урахуванням стандартів, які прийняті в Україні [Калюжна Л.Д. та співав., 2002] та за її межами у відношенні до цього захворювання: наявність трьох обов'язкових (ускладнений генетичний алергологічний анамнез, хронічний рецидивуючий перебіг дерматозу, підвищений рівень IgE в крові) та додаткових (сухість шкіри, симптоми „атопічного обличчя”, фолікулярний гіперкератоз та ін.) критеріїв. Всі пацієнти хворіли тривалий час, неодноразово отримували традиційне лікування, але процес постійно супроводжувався рецидивами.

У всіх хворих відмічався свербіж шкіри, різноманітні порушення ПФС – психофізіологічного стану (емоційна лабільність, іпохондричні скарги та ін.), розлади сну (що є клінічними ознаками порушення фізіологічного біоритму „сон-неспанья”).

У 29 (24,2%) хворих на шкірі обличчя, шиї, ліктьових та колінних згинів, тулуба переважно спостерігались запальні інфільтрати шкіри, лущення, багаточисленні кірки, інколи – мокнуття (еритематозно-сквамозна форма АтД).

У 35 (29,1%) на тих же ділянках шкіри, а також на згинальних поверхнях кінцівок, а інколи – і на волосистій частині голови, ділянки гіперемованої з лущенням шкіри в осередках ушкодження зливались між собою, а також мали місце екскоріації, кірки, дрібний папульозний висип (еритематозно-сквамозна форма з ліхеніфікацією).

У 47 (39,2%) пацієнтів переважна локалізація висипки відмічалась в ділянках тильної поверхні кистей та підколінних ямок, а також на задній поверхні шиї; в цих місцях шкіра була гіперемована, суха та ліхеніфікована з наявністю дрібних ліхеноїдних папул (ліхеноїдна форма АтД).

У 9 (7,5%) процес переважно локалізувався на розгинальних поверхнях кінцівок з наявністю пруритичних папул та великої кількості екскоріацій і кірок (пруритична форма АтД).

З додаткових atopічних ознак ушкодження шкіри у 38 (31,7%) хворих відмічались симптоми “atopічного обличчя” (гіперпігментація та деяка інфільтрація нижніх вік з наявністю додаткової складки, обламвання брів на їх зовнішній третині, хейліт або периоральна ліхеніфікація, сіруватий відтінок шкіри обличчя). У 45 (37,5%) виявлялись ділянки гіпер- або гіпопігментації шкіри, перш за все у верхній частині тулуба. Практично у всіх хворих відмічалась сухість шкіри, у 56 (46,7%) – фолікулярний кератоз, у 23 (19,2%) – ксероз або іхтіоз.

У 44 (36,7%) хворих на місцях інтенсивного розчухування відмічалась болючість та гіперемія запальних вузликів, або наявність фолікулітів, фліктеноподібних елементів, жовтуватих кірок (тобто процес ускладнювався піодермією). У окремих пацієнтів (у 5 – 4,2%) відмічались прояви периорального кандидозу.

Переважно у хворих з ускладненою піодермією процесом спостерігалось помірне збільшення периферійних (ліктьових, пахвових) лімфатичних вузлів.

Місцевий дермографізм у більшості хворих (у 99 – 82,5%) був білим та стійким, у решти – змішаним.

При загальному аналізі крові виявлені незначні відхилення від вікової норми еритроцитів та лейкоцитів, практично у всіх пацієнтів відмічалась еозинофілія (від 8 до 16%), підвищення рівня IgE (у середньому у 16,2 рази – $p < 0,001$).

Найбільш частою супутньою патологією, що виявлялась у хворих на АтД, були захворювання ШКТ (у 82 – 68,3%) та дихання (у 40 – 33,3%), ЛОР-органів та зубів (у 63 – 52,5%), причому у одного хворого нерідко спостерігались змішані форми цієї патології.

Проведений аналіз свідчить про те, що у всіх обстежених нами хворих діагноз atopічного дерматиту відповідав стандартам діагностики цього захворювання, що розроблені в Україні та за її межами (основні та додаткові клінічні ознаки, дані анамнезу та лабораторного обстеження).

В той же час, при визначенні ступеня тяжкості клінічних ознак та перебігу АтД з урахуванням відповідних стандартів діагностики (індекси SCORAD, клінічний індекс atopії та ін.) ми використовували власну розробку (Реєстр МОЗ України №28/18/03. – Київ, 2003), яка дозволяє комплексно кількісно оцінити в умовних балах (у.б.) клінічні ознаки захворювання (симптоми ушкодження шкіри, порушення ПФС та сну) і його перебіг (наявність та ступінь проявів рецидивів і ремісій).

Для достовірності порівняння показників клінічних та лабораторних обстежень кількісна оцінка відповідних змін уніфікувалась. При цьому:

- ступінь тяжкості клінічних ознак та перебігу АтД оцінювався як „високий” (3 у.б.), коли у хворих при прогресивному з швидким прогресуванням перебігу захворювання, з частими рецидивами тривалістю 2 і більше місяців відмічались: інтенсивний свербіж шкіри (на протязі усієї доби), виразні невротичні реакції, значні розлади сну, висипка займала більше 70% площі шкіри, ремісії після лікування були короточасними; такий ступінь тяжкості був у 48 (40%) обстежених хворих;

- ступінь тяжкості клінічних ознак та перебігу АтД оцінювався як „середній” (2 у.б.), коли у хворих при прогресивному перебігу захворювання з повільним прогресуванням та тривалістю рецидивів до 2 місяців кожний (з частотою меншою, ніж у хворих з 3 у.б.) відмічались приступи свербіжу (4 і більше на добу, тривалістю не менше години кожний) з помірно вираженими невротичними реакціями та незначними розладами сну, висипка займала від 30 до 70% площі шкіри, тривалість ремісій – від 2 до 3 місяців на рік; такий ступінь тяжкості АтД був у 72 (60%) обстежених хворих;

- „помірним” (1 у.б.) ступенем тяжкості АтД зазначались клінічні ознаки та перебіг захворювання з меншою (ніж при оцінці в 2 у.б.) інтенсивністю проявів на шкірі, відсутністю розладів ПФС та сну, більш рідкими рецидивами, більш тривалими ремісіями; таких хворих під нашим спостереженням не було.

Уніфіковано (за 3-бальною системою) оцінювався і ступінь кількісних змін досліджених лабораторних показників: при збільшенні/зменшенні у порівнянні з фізіологічним значенням (нормою) в 1,2 до 2-х раз ступінь змін зазначався як „помірний” (1 у.б.), в 2 до 3-х раз – як „середній” (2 у.б.), в 3 та більше рази – як „високий” (3 у.б.).

Бальна система оцінки ступеня клінічних та лабораторних ознак дозволяє створити репрезентативні групи хворих з метою порівняльного аналізу ефективності їх лікування.

План лікування хворих на АтД визначався з урахуванням діючих стандартів і включав елімінаційну дієту, дотримання режиму, призначення антигістамінних, гіпосенсибілізуючих та седативних препаратів, вітамінів, місцевої протизапальної терапії.

З урахуванням результатів загальних клініко-лабораторних, імуноферментних та радіоімунних обстежень всі хворі розподілялись на 4 репрезентативні групи по 30 осіб в кожній.

Хворим на АтД 1-ї групи призначалось традиційне лікування за прийнятими стандартами, що зазначені вище; в якості базової антигістамінної терапії призначався фенкарол по 1 таблетці тричі на добу, а також гіпосенсибілізуючі препарати (розчин тіосульфату натрію 20% по 1 столовій ложці тричі на добу) та седативні препарати (адоніс-бром по 1 таблетці тричі на добу), вітаміни (квадевіт по 1 таблетці тричі на добу). В перші дні лікування місцево використовували глюкокортикоїдну мазь (“Кортонітол-Дарниця”) двічі на добу тонким шаром, після зменшення гострозапальних проявів на шкірі – індометацинову мазь; у разі наявності мокнущого – протизапальні примочки, на екскоріації – розчини анілінових барвників.

Хворим на АтД 2-ї групи на фоні такої ж загальної терапії, як і в 1-й групі, мазь “Кортонітол-Дарниця” використовувалась тільки вранці, а вдень та ввечері призначалась індометацинова мазь (місцева хронотерапія з урахуванням фізіологічного біоритму “секреції гормонів кори надниркових залоз”).

Хворим на АтД 3-ї групи на фоні такої ж місцевої терапії, як і в 1-й групі, седативні лікарські засоби не використовувались. Фенкарол призначався по 1 таблетці після їжі вранці протягом 20 днів. Кетотифен призначався (під час їжі) на протязі усього курсу прийому інших лікарських засобів і надалі, після завершення основного лікування, за такою схемою: перші 20 днів – по 2 таблетки (по 0,001 кожна) ввечері; наступні 20 днів – по 1 таблетці ввечері; наступні 30 днів – по ½ таблетки ввечері (загальна хронотерапія з урахуванням фізіологічного біоритму “сон-неспанья”).

Хворим на АтД 4-ї (основної) групи місцева хронотерапія проводилась за методикою, як і в 2-й групі, а загальна хронотерапія – як і в 3-й групі (комбінована місцева та загальна хронотерапія).

Динаміка показників імуноферментних та радіоімунних досліджень після лікування різними методами в порівняльних і основній групах була неоднаковою (достовірність різниці між показниками здорових осіб та хворих зазначалась як * - при $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – табл. 1).

У здорових осіб вміст у крові був: цитокінів (в пг/мл): IL1 β – 47,74 \pm 1,91, IL2 – 155,02 \pm 3,63, IL4 – 42,25 \pm 2,35, IL6 – 4,31 \pm 0,15, IL8 – 43,38 \pm 1,75, IL10 – 9,92 \pm 0,85, IF γ – 115,28 \pm 17,23, TNF α – 40,11 \pm 1,19; ПГЕ2 – 1475,8 \pm 314,8 нг/л, АКТГ – 15,73 \pm 1,33 пмоль/л, Кр – 347,08 \pm 37,42 мкмоль/л.

У обстежених хворих на АтД до їх лікування відмічалось у середньому збільшення рівней IL1 β у 2,0, IL4 – у 2,2, IL6 – у 2,5, IL8 – у 3,7, TNF α – у 2,7, ПГЕ2 – у 5,5, АКТГ – у 2,1, IgE – у 16,2

рази; у середньому зменшення рівней IFN γ – у 1,5, IL2 – у 1,7, IL10 – у 1,4 рази. Вміст Кр у крові був дещо зниженим (у 1,1 рази), але достовірно не відрізнявся від показників здорових осіб.

Таким чином, у хворих на АтД порушення відмічаються в усіх ланках цитокінової системи. З огляду на умовний розподіл цитокінів, як “прозапальні”, “протизапальні” та “регуляторні”, можна констатувати, що у обстежених пацієнтів має місце: 1) збільшення рівней таких „прозапальних” цитокінів, як IL1 β , IL6, TNF α , зменшення – IF γ ; 2) зниження рівня „протизапального” цитокіну IL10; 3) дисбаланс „регуляторних” цитокінів, таких як IL2, IL4, IL8. Надлишок прозапальних цитокінів при АтД утворюється і в результаті дії бактеріальних суперантигенів. У цьому зв’язку є логічним використання в комплексній місцевій терапії хворих на АтД мазей не тільки з протизапальною, але й антибактеріальною дією, до яких відноситься і мазь “Кортонітол-Дарниця”. Отримані нами дані про вміст цитокінів різного функціонального призначення свідчать про наявність дисбалансу їх співвідношення, та про порушення в системах, що можуть бути як індукторами, так і інгібіторами синтезу, експресії або секреції тих чи інших ланцюгів цитокінової системи (ПГЕ2, АКТГ, Кр) – табл. 1.

Показники імуноферментних та радіоімунних досліджень хворих на АтД

Показники	До лікування	Після лікування
1-ша група (традиційна медикаментозна терапія)		
IL1 β	94,93 \pm 5,68**	76,38 \pm 3,04*
IL6	11,00 \pm 0,82**	6,47 \pm 0,23*
IF γ	343,59 \pm 11,93*	360,7 \pm 12,06*
TNF α	109,45 \pm 14,24**	68,18 \pm 3,23*
IL10	7,19 \pm 0,84*	6,94 \pm 0,59*
IL2	92,41 \pm 4,27*	108,51 \pm 2,54*
IL4	93,73 \pm 7,48**	63,38 \pm 3,52*
IL8	159,20 \pm 15,61***	73,66 \pm 2,98*
ПГЕ2	8155,0 \pm 419,6***	2360,9 \pm 303,7*
АКТГ	34,12 \pm 3,59**	23,59 \pm 1,99*
Кр	315,17 \pm 21,87	329,73 \pm 35,55
2-га група (місцева цитокіномодулююча хронотерапія)		
IL1 β	93,94 \pm 5,86**	62,01 \pm 2,47*
IL6	10,27 \pm 0,69**	5,38 \pm 0,19*
IF γ	349,92 \pm 15,99*	412,16 \pm 13,76*
TNF α	106,80 \pm 13,19**	56,14 \pm 1,54*
IL10	7,24 \pm 0,75*	8,42 \pm 0,68*
IL2	91,89 \pm 3,89*	124,0 \pm 2,88*
IL4	92,69 \pm 6,44**	52,75 \pm 2,88*
IL8	159,33 \pm 13,85***	60,62 \pm 2,38*
ПГЕ2	8116,9 \pm 488,8***	1918,5 \pm 409,2*
АКТГ	33,24 \pm 3,93**	18,88 \pm 1,56*
Кр	314,41 \pm 20,53	330,42 \pm 33,45

Показники	До лікування	Після лікування
3-тя група (загальна цитокіномодулююча хронотерапія)		
IL1 β	95,86 \pm 4,78**	59,68 \pm 2,36*
IL6	10,79 \pm 0,85**	5,39 \pm 0,13*
IF γ	344,08 \pm 15,0*	412,22 \pm 13,78*
TNF α	109,55 \pm 13,79**	52,13 \pm 1,43*
IL10	7,27 \pm 0,71*	8,43 \pm 0,72*
IL2	91,03 \pm 3,56*	124,02 \pm 2,90*
IL4	94,47 \pm 7,58**	50,64 \pm 2,82*
IL8	161,39 \pm 15,11***	56,29 \pm 2,21*
ПГЕ2	8162,1 \pm 450,8***	1770,7 \pm 377,8*
АКТГ	32,76 \pm 3,43**	18,87 \pm 1,60*
Кр	315,91 \pm 21,57	328,83 \pm 34,52
4-та група (місцева та загальна цитокіномодулююча хронотерапія)		
IL1 β	97,14 \pm 6,59**	50,09 \pm 1,99
IL6	10,9 \pm 0,64**	4,51 \pm 0,11
IF γ	343,43 \pm 12,41*	489,54 \pm 16,34
TNF α	107,0 \pm 12,8**	42,12 \pm 1,16
IL10	7,21 \pm 0,62*	9,98 \pm 0,82
IL2	90,51 \pm 3,0*	153,01 \pm 3,55
IL4	91,58 \pm 8,31**	42,55 \pm 2,85
IL8	162,15 \pm 14,86***	47,63 \pm 1,87
ПГЕ2	8133,3 \pm 398,7***	1480,2 \pm 312,4
АКТГ	31,99 \pm 3,80**	15,25 \pm 1,45
Кр	316,57 \pm 23,83	345,04 \pm 37,02

Динаміка показників імуноферментних та радіоімунних досліджень (табл. 1), а також клінічного перебігу захворювання свідчить про важливість модулюючого впливу різних методів лікування на функціональний стан цитокінової системи та систем, що є тісно з нею зв'язаними.

Якщо до лікування ступінь тяжкості клінічних проявів та перебігу захворювання в усіх репрезентативних порівняльних групах був однаковим (в середньому по 2,4 умовних бали – у.б.), після лікування в 1-й групі оцінка в умовних балах найближчих результатів (НР) була 1,10, в 2-й – 0,67, в 3-й – 0,60, в 4-й – 0,40 у.б.; відмічалась достовірна різниця між показниками 1-ї та 2-ї, 3-ї та 4-ї груп ($p < 0,05-0,01$), 4-ї та 2-ї і 3-ї груп ($p < 0,05$). При цьому регрес основних ознак АтД у хворих 4-ї групи настав у межах $21,5 \pm 1,2$ дні і цей термін був коротшим у порівнянні з 1-ю групою в середньому на 12, з 2-ю – на 7, 3-ю – на 5 днів.

Середній ступінь тяжкості перебігу захворювання у віддалених періодах спостереження оцінювався в 1-й групі як 1,7 у.б., в 2-й – 1,0 у.б., в 3-й – 0,8 у.б., в 4-й – 0,67 у.б. Достовірність різниці між віддаленими результатами (ВР) лікування порівняльних та основної груп була такою ж, як і при оцінці НР ($p < 0,05-0,01$).

Таким чином, у відсотковому відношенні, якщо оцінювати результати лікування за класичною методикою, клінічне одужання або значне поліпшення спостерігалось у 56,7% хворих 1-ї групи, у 83,3% - 2-ї, у 86,7% - 3-ї, у 93,4% - 4-ї (оцінка НР); відсутність рецидивів або менший ступінь тяжкості їх проявів у 50% хворих 1-ї групи, у 73,3% - 2-ї, у 80% - 3-ї, у 86,7% - 4-ї (оцінка ВР).

Між динамікою показників вмісту у крові цитокінів, ПГЕ2 та АКТГ і клінічними результатами лікування (співставлення за уніфікованою бальною системою оцінки даних) відмічались високі (у відношенні до НР – $r = 0,73-0,81$) або середні (у відношенні до ВР – $r = 0,47-0,55$) ступені корелятивної залежності – у пацієнтів зі збереженими патологічними значеннями лабораторних показників частіше спостерігались лише поліпшення після проведеної терапії (НР) або високий ступінь частоти і тяжкості проявів рецидивів захворювання (ВР).

Таким чином, найбільш добрі результати лікування відмічались в 4-й групі хворих, лікованих комплексно з використанням загальної та місцевої хронотерапії. При цьому також здійснюється комплексний цитокіномодулюючий вплив:

а) модулюється взаємний вплив цитокінів різного функціонального призначення (умовно „прозапальних” – $IL1\beta$, $IL6$, $IF\gamma$, $TNF\alpha$; „протизапальних” – $IL10$; „регуляторних” – $IL2$, $IL4$, $IL8$);

б) модулюється взаємний вплив цитокінів та простагландинів, що з однієї сторони зменшує індукторний вплив ПГЕ2 на підвищення синтезу цитокінів, а з іншої – створюються умови для виконання ПГЕ2 не тільки детергентної, але й мембраностабілізаційної функції;

в) модулюється взаємний вплив факторів цитокінової системи (перш за все $IL6$) і гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової системи (АКТГ, Кр) на відновлення адаптивних механізмів організму пацієнтів.

Такого цитокіномодулюючого ефекту вдається досягти завдяки комплексному впливу різних груп лікарських засобів, бо вони мають специфічні особливості:

1) є комплексними препаратами: а) мазь “Кортонітол-Дарниця” є одночасно і глюкокортикоїдним і антимікробним препаратом; б) фенкарол володіє антигістамінною та антисеротоніною дією; в) кетотифен здійснює мембраностабілізуючий, антигістамінний, антигіперреактивний ефекти, впливає на процеси міграції клітин, які приймають участь в запаленні, впливає на H_1 -рецептори та β -адренорецептори, є цитокіномодулюючим препаратом;

2) ці препарати, з урахуванням даних І.С. Чекмана та співавт. [2001], можна віднести до лікарських засобів з “м’якою” дією, але вони мають властивість потенціювати дію один одного, зокрема:

а) гідрокортизон, що входить до складу мазі “Кортонітол-Дарниця”, є слабкішим за інші глюкокортикоїдні препарати для місцевого використання (у відношенні до впливу на процеси секреції, експресії чи синтезу цитокінів); в той же час наявність антимікробного компоненту в цій мазі (амінітразол) сприяє зменшенню впливу бактеріальних суперантигенів на імунні (в тому числі цитокінові) механізми запалення, і тим самим комплексна дія гідрокортизону посилюється; б) фенкарол відносять до препаратів з середньою силою антигістамінної та антисеротонінової дії, а кетотифен володіє помірною седативною дією, але здатен потенціювати вплив антигістамінних препаратів, а також зменшує викид прозапальних цитокінів з опасистих клітин та еозинофілів.

Тобто, комплексне призначення вищезазначених лікарських засобів дозволяє, з однієї сторони, взаємно потенціювати їх дію, з іншої – попереджує розвиток можливих ускладнень у разі їх окремого використання у великих дозах. Завдяки урахуванню таких важливих фізіологічних біоритмів як “сон-неспанья” та “секреції гормонів кори надниркових залоз” ці ефекти ще більше посилюються, при цьому вдається також запобігти і т. з. хронотоксичності лікарських засобів. Таке лікування дозволяє відновити функціональний стан важливих вищезазначених регуляторних молекулярних систем (цитокінової, ейкозаноїдної, гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової), що сприяє стійким позитивним клінічним наслідкам лікування хворих у найближчих та віддалених періодах спостереження за ними.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне й практичне узагальнення та нове розв'язання наукової задачі відносно підвищення ефективності лікування хворих на АтД шляхом розробки методу цитокіномодулюючої хронотерапії на підставі вивчення функціонального стану цитокінової системи та медіаторів і гормонів, що впливають на її функціонування.

1. При клінічному обстеженні у всіх 120 (100%) хворих на АтД відмічено клінічні прояви порушення фізіологічного біоритму “сон-неспанья” (інтенсивний свербіж шкіри, емоційні розлади – вдень, порушення ритму снання – вночі).

2. При імуноферментному та радіоімунному обстеженні 80 хворих на АтД виявлені достовірні ($p < 0,05-0,001$), у порівнянні з фізіологічним значенням (нормою), патологічні зміни показників у крові цитокінів (підвищення в середньому рівней IL1 β у 2,0, IL6 – у 2,5, TNF α - у 2,7, IL4 – у 2,2, IL8 – у 3,7 рази; зниження рівней IF γ – у 1,5, IL10 – у 1,4, IL2 – у 1,7 рази), ПГЕ2 та АКТГ (підвищення рівней відповідно у 5,5 та 2,1 рази); незначне зниження рівня Кр (у 1,1 рази).

3. Проведення комплексної хронотерапії при лікуванні хворих на АтД: місцевої – з урахуванням фізіологічного біоритму “секреції гормонів кори надниркових залоз” (шляхом використання глюкокортикоїдної мазі “Кортонітол-Дарниця” вранці, індометацинової – вдень та ввечері); загальної – з урахуванням фізіологічного біоритму “сон-неспанья” (шляхом призначення фенкаролу вранці та кетотифену ввечері – за розробленою схемою), забезпечує більш добрі найближчі та віддалені клінічні наслідки лікування у порівнянні з традиційною медикаментозною методикою (клінічне одужання або значне поліпшення відповідно у 93,4% проти 56,7%; відсутність рецидивів або менший ступінь тяжкості їх проявів у 86,7% проти 50,0%).

4. Комплексна (місцева та загальна) хронотерапія у хворих на АтД забезпечує достовірно ($p < 0,05-0,001$) цитокіномодулюючий ефект: відновлення практично до фізіологічних значень рівней вмісту у крові усіх досліджених цитокінів – “прозапальних” (IL1 β , IL6, IF γ , TNF α), “протизапальних” (IL10), “регуляторних” (IL2, IL4, IL8), а також показників систем, що є для окремих з цих цитокінів індукторами або супресорами (ПГЕ2, АКТГ, Кр); відновлюються клінічні показники фізіологічного біоритму “сон-неспанья”.

5. Встановлено корелятивні залежності між динамікою ступеня змін показників у крові цитокінів, ПГЕ2, АКТГ після лікування і його найближчими ($r=0,73-0,81$) та віддаленими ($r=0,47-0,55$) клінічними результатами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Хворим на АтД у системі їх лікування рекомендується використовувати комплексну (місцеву та загальну) цитокіномодулюючу хронотерапію:

1) місцеву: призначається мазь “Кортонітол-Дарниця” тільки вранці, а вдень та ввечері - індометацинова мазь (дотримання фізіологічного біоритму “секреції гормонів кори надниркових залоз”);

2) загальну: призначається вранці фенкарол – 1 таблетка (після їжі) на протязі 20 днів, ввечері - кетотифен (під час їжі) перші 20 днів: по 2 таблетки (по 0,001 кожна) ввечері, а надалі (після завершення такого курсу лікування) кетотифен рекомендується продовжити призначати за схемою: 20 днів – по 1 таблетці ввечері, наступні 30 днів – по ½ таблетці ввечері (дотримання фізіологічного біоритму “сон-неспаня”).

В системі диспансеризації хворих місцева та/або загальна хронотерапія призначається у залежності від ступеня тяжкості рецидивів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Куц Л.В. Функціональний стан цитокінової та ейкозаноїдної систем у хворих на atopічний дерматит // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. – 2002. – №11(44). – С. 151-153.
2. Куц Л.В. Цитокіномодулююча хронотерапія хворих на atopічний дерматит // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. - №3-4(5). – С. 40-42.
3. Куц Л.В. Функціональний стан цитокінової, ейкозаноїдної, кортикоадреналової систем у хворих на atopічний дерматит, комплексне їх лікування з використанням хронотерапії // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. – 2003. - №7(53). – С. 154-157.
4. Куц Л.В. Роль про-, протизапальних та регуляторних цитокінів в патогенезі atopічного дерматиту // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. – 2004. – №7(66). – С. 202-206.
5. Куц Л.В. Загальна та місцева хронотерапія хворих на atopічний дерматит // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2004. - №3-4(7). – С. 81-86.
6. Бочаров В.А., Куц Л.В., Тарнопольська С.М., Мухейсін Ваел Юсеф, Муат Алавніх, Аль-Хатіб Омар, Бочарова О.А., Гармаш Л.Л., Митюк Н.Б. Ембріологічні аспекти розвитку хронічних дерматозів при патологічному перебізі вагітності // Вісник наукових досліджень. – 2002. - №2 (додаток). – С. 113-114.

7. Бочарова О.А., Куц Л.В., Тарнопольська С.М., Мухейсін Ваел Юсеф А.Р., Алавнех Муат А.Д., Аль-Хатіб Омар, Мищиряк В.Г. Роль функціонального стану клітинних регуляторних систем організму в патогенезі алергодерматозів // Дерматологія та венерологія. – 2003. - №4(22). – С. 29-31.
8. Куц Л.В. Функціональний стан “макро- та мікроендокринних” систем при atopічному дерматиті // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. - №7(1/2). – С. 373-374.
9. Куц Л.В. Цитокіновий статус хворих на atopічний дерматит // Матеріали наук.-практ. конф. “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми, 2004. – С. 191-192.
10. Куц Л.В., Бочарова О.А., Шаповал В.В. До проблеми генетичної детермінації atopічного дерматиту // Матеріали наукових праць І з’їзду алергологів України. – Київ, 2002. – С. 90.

АНОТАЦІЯ

Куц Л.В. Функціональний стан цитокінової системи у хворих на atopічний дерматит, комплексне їх лікування з використанням цитокіномодулюючої хронотерапії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Інститут дерматології та венерології АМН України, Харків, 2005.

Дисертація присвячена удосконаленню методів лікування хворих на atopічний дерматит на підставі вивчення вмісту у крові показників цитокінової системи (IL1 β , IL6, IF γ , TNF α , IL10, IL2, IL4, IL8) та медіаторів (ПГЕ2) і гормонів (АКТГ, Кр), які можуть впливати на її функціонування. Розроблено метод цитокіномодулюючої хронотерапії (місцева: призначається мазь “Кортонітол-Дарниця” тільки вранці, а вдень та ввечері - індометацинова; загальна: призначається вранці фенкарол – 1 таблетка на протязі 20 днів, ввечері - кетотифен перші 20 днів – по 2 таблетки, наступні 20 днів – по 1 таблетці, наступні 30 днів – по ½ таблетці), який забезпечує клінічне одужання або значне поліпшення у 93,4%, відсутність рецидивів або менший ступінь тяжкості їх проявів у 86,7% пацієнтів, відновлення до фізіологічного значення патологічно змінених показників цитокінової системи.

Ключові слова: atopічний дерматит, цитокіни, фізіологічні біоритми, цитокіномодулююча хронотерапія.

АННОТАЦИЯ

Куц Л.В. Функциональное состояние цитокиновой системы у больных атопическим дерматитом, комплексное их лечение с применением цитокиномодулирующей хронотерапии. Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – кожные и венерические болезни. – Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков, 2005.

Диссертация посвящена усовершенствованию методов лечения больных атопическим дерматитом на основании изучения содержания в крови “провоспалительных”, “противовоспалительных” и “регуляторных” цитокинов (IL1 β , IL6, IF γ , TNF α , IL10, IL2, IL4, IL8), медиаторов (ПГЕ2) и гормонов (АКТГ, Кр), которые могут влиять на функциональное состояние цитокиновой системы.

До лечения при клиническом обследовании у всех 120 больных атопическим дерматитом выявлены клинические проявления нарушения физиологического биоритма “сон-бодрствование” (интенсивный зуд кожи, эмоциональные расстройства – днем, нарушения процессов сна – ночью).

При иммуноферментном и радиоиммунном обследовании 80 больных атопическим дерматитом до их лечения выявлены достоверные ($p < 0,05-0,001$) по сравнению с физиологическим значением патологические изменения показателей в крови цитокинов (повышение IL1 β в 2,0, IL6 – в 2,5, TNF α – в 2,7, IL4 – в 2,2, IL8 – в 3,7 раза; снижение уровней IF γ – в 1,5, IL10 – в 1,4, IL2 – в 1,7 раза), ПГЕ2 и АКТГ (повышение уровней соответственно в 5,5 и 2,1 раза); незначительное снижение уровня Кр (в 1,1 раза).

Разработан и внедрен в практику новый метод лечения больных атопическим дерматитом с применением цитокиномодулирующей хронотерапии (местно: назначается мазь “Кортонитол-Дарница” только утром, а днем и вечером – индометациновая мазь; общая: назначается утром фенкарол – 1 таблетка (после еды) на протяжении 20 дней, вечером – кетотифен (во время еды) первые 20 дней – по 2 таблетки (по 0,001 каждая) вечером, а в дальнейшем (после завершения такого курса лечения) кетотифен рекомендуется назначать по схеме: 20 дней – по 1 таблетке вечером, последующие 30 дней – по ½ таблетки вечером).

Такое лечение обеспечивает, по сравнению с традиционной методикой медикаментозной терапии, клиническое выздоровление или значительное улучшение соответственно в 93,4% против 56,7%, отсутствие рецидивов или меньшую степень тяжести их проявлений соответственно у 86,7% против 50,0%.

Комплексная (общая и местная) хронотерапия больных атопическим дерматитом обеспечивает достоверно ($p < 0,05-0,001$) восстановление практически к физиологическим

значениям уровней содержания в крови всех исследованных цитокинов, а также показателей систем, которые являются для отдельных из них индукторами или супрессорами (ПГЕ2, АКТГ, Кр).

В системе диспансеризации больных атопическим дерматитом местная и/или общая цитокиномодулирующая хроноterapia назначается в соответствии со степенью тяжести проявлений рецидивов или обострений заболевания.

Установлены коррелятивные зависимости между степенью изменений исследованных показателей в крови цитокинов, ПГЕ2, АКТГ до лечения больных атопическим дерматитом, а также их значениями после лечения и его ближайшими ($r=0,73-0,81$) и отдаленными ($r=0,47-0,55$) клиническими результатами.

Предложенная методика лечения обеспечивает комплексный цитокиномодулирующий эффект за счет модуляции взаимного влияния:

а) цитокинов разного функционального назначения (условно “провоспалительных” – IL1 β , IL6, IF γ , TNF α ; „противовоспалительных” – IL10; „регуляторных” – IL2, IL4, IL8);

б) цитокинов и простагландинов (что с одной стороны уменьшает индукторное влияние ПГЕ2 на повышение синтеза цитокинов, а с другой – создаются условия для выполнения ПГЕ2 мембраностабилизирующей функции);

в) цитокинов и адаптивных гормонов (модулируется кортикоподобное действие IL6, что способствует восстановлению уровней АКТГ и Кр).

Цитокиномодулирующий эффект разработанной методики хронотерапии обеспечивается также за счет того, что эти препараты обладают свойством потенцировать действие друг друга:

а) гидрокортизон, который входит в состав мази “Кортонитол-Дарница”, является менее сильным по сравнению с другими глюкокортикоидными мазями (в отношении влияния на процессы синтеза, экспрессии или секреции цитокинов), в то же время наличие антимикробного компонента в составе этой мази (аминитразол) способствует уменьшению влияния бактериальных суператигенов на цитокиновые механизмы воспаления, и тем самым эффекты гидрокортизона усиливаются;

б) кетотифен обладает умеренным седативным действием, но способен потенцировать влияние антигистаминных препаратов.

Ключевые слова: атопический дерматит, цитокины, физиологические биоритмы, цитокиномодулирующая хроноterapia.

ABSTRACT

Kuts L.V. Functional state of system of cytokine at patients on atopic dermatitis, their complex treatment with application of cytokinomodelling chronotherapy. – The manuscript.

The Dissertation on reception of a scientific degree of the candidate of medical sciences by a speciality 14.01.20 – skin and venereal illnesses. Institute of dermatology and venereology of Academy of

Medical Sciences of Ukrain, Kharkov, 2005.

The dissertation is devoted to improvement of methods of treatment of patient's atopic dermatitis on the base of learning instead of blood main cytokine system (IL1 β , IL6, IF γ , TNF α , IL10, IL2, IL4, IL8) and mediators (PGE2) and hormones (ACTH, Cr), which can influence on its function. It was workout a new method of treatment with using cytokinomodelling chronotherapy (local: use the ointment "Cortonitol-Darnitsya" only in the morning, but in the afternoon and in the evening – Indometacin; common: in the morning use Phencarol – 1 tablet during 20 days, in the evening - Ketotifen the first 20 days – 2 tablets and then 20 days – 1 tablet, the next 30 days – ½ tablet), such treatment clinical manifestations or rather the reach on 93,4%, omnipresence relapses on 86,7%, renewal of physiologic meaning pathologic variable main cytokine system.

Key words: atopic dermatitis, cytokines, physiological biorhythms, cytokinomodelling chronotherapy.

Підписано до друку 03.02.2005 р. Формат 60x84/16. Папір офсетн. Умов.-друк.
арк. 0,9. Обл.-вид. Арк. 0,9. Тираж 120 прим. Зам. №26
НВТ КІТ, 40030, м. Суми, вул. Петропавлівська, 68.
Тел./факс: 27-62-00.