

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ДЕНИСЕНКО ОЛЬГА ІВАНІВНА

УДК 616.5-056.3-092:616.441:577.15

**ВПЛИВ РИТМІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА
СТАН ОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ КРОВІ У
ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Автореферат

*дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук*

Київ - 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант: член-кореспондент АПН України,
доктор медичних наук, професор
Коляденко Володимир Григорович,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри шкірних та венеричних
хвороб з курсом СНІДу

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Ляшенко Іван Никифорович,
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України,
професор кафедри шкірних та венеричних хвороб

доктор медичних наук, професор
Андрашко Юрій Володимирович,
Ужгородський національний університет
МОН України, професор кафедри акушерства і
гінекології з курсом дерматовенерології

доктор медичних наук, професор
Паньків Володимир Іванович,
Український науково-практичний центр ендокринної
хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, завідувач відділом профілактики
ендокринних захворювань

Провідна установа: Інститут дерматології та венерології АМН України,
м. Харків,

Захист відбудеться “ 07 ” червня 2007 року о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.02 при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України за адресою: 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1; Центральна міська клінічна лікарня, корпус 2.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця за адресою 03057, м. Київ-57, вул. Зоологічна, 1.

Автореферат розісланий 04.06.2007 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Свирид С.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Алергодерматози (АлД) - екзема, алергійний контактний дерматит, атопічний дерматит, нейродерміт та ін. є найбільш поширеними дерматозами, які в структурі патології шкіри у різних регіонах України складають від 12% до 43%, а серед госпіталізованих хворих – до 35-45% [Мавров І.І. та ін., 2004; Солошенко Е.М., 2004; Коляденко В.Г. та ін., 2005, Калюжна Л.Д. та ін., 2006]. Часто рецидивуючий перебіг АлД з поширеним ураженням шкіри й розвитком ускладнень, що призводить до тривалої непрацездатності пацієнтів, погіршення якості їх життя і соціальної активності, визначає не тільки медичну, але й важливу соціальну значимість проблеми АлД [Федотов В.П. та ін., 2004; Болотная Л.А., 2005; Коляденко В.Г., Чернишов П.В., 2005; Svetkovski R.S. et al., 2005; Mendonca C. et al., 2005; Holm E.A. et al., 2006].

Незважаючи на чисельні дослідження, механізми розвитку АлД залишаються остаточно не з'ясованими. За сучасними даними, патогенез АлД є складним і мультифакторним, який включає як вплив екзогенних чинників, так і участь ендогенних механізмів їх розвитку, до яких відносять генетичну детермінованість, розлади імунної й нервової регуляції, дисфункцію органів травлення, вплив фокальної інфекції, обмінні й мікроциркуляторні порушення, ендокринопатії тощо [Глухенький Б.Т. та ін., 2001; Радіонов В.Г. та ін., 2002; Білозоров О.П., 2004; Волкославська В.М. та ін., 2006; Ковальчук М.Т., 2006; Kay A.V., 2001; Nystad W. et al., 2005].

Вагому роль у патогенезі АлД відводять функціональному стану щитоподібної залози (ЩЗ), оскільки тиреоїдні гормони виявляють істотний вплив на обмінні процеси, у т.ч. й оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, якому надають важливого значення й у розвитку АлД [Качук М.В., 1993; Прохоров Д.В., Притуло О.А., 2001; Біловол А.М., 2005; Бондар С.А., Ляшенко І.Н., 2006; Das K., Chainy G.B.N., 2004; Dobrzyska M.M. et al., 2004].

Водночас, як встановлено дослідженнями з хронобіології та хрономедицини, патологічні процеси в організмі хворих розпочинаються із десинхронозу його систем і органів, які виявляються уже на ранніх стадіях захворювань і значно передують їх морфологічним змінам [Загускин С.Л., 1999; Пішак В.П., 2002; Arendt J., 1998; Shibui K. et al., 2003]. Також доведено, що важливу роль у синхронізації фізіологічних процесів і розвитку патологічних станів відіграють циркадіанні ритми функції ендокринних органів [Cutolo M. et al., 2006; Yamanaka Y. et al., 2006; Skene D.J., Arendt J., 2006].

Однак, функціональний стан та характер циркадіанної активності ЩЗ у хворих на АлД, особливо за умов їх проживання у біогеохімічному регіоні з природною недостатністю йоду, до якого належить Чернівецька область (Північна Буковина), є не вивченими. Залишаються також не з'ясованими характер впливу циркадіанних ритмів функції ЩЗ на добові коливання показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у цих пацієнтів.

Важливою проблемою сьогодення є підвищення ефективності лікування АлД, оскільки базисна терапія не завжди забезпечує стійкий терапевтичний ефект, зокрема через формування у хворих

резистентності до медикаментозних засобів [Кутасевич Я.Ф., 2004; Шади Исса, Свирид С.Г., 2004; Буянова О.В., Василюк О.Я., 2005; Коган Б.Г. та ін., 2005; Коляденко В.Г. та ін., 2005; Степаненко В.І. та ін., 2005], що обґрунтовує застосування в їх комплексному лікуванні нетрадиційних немедикаментозних методів [Андрашко Ю.В., Миронюк І.С., 2002; Проценко Т.В., Куценко І.В., 2005; Radenhausen M. et al., 2003], у тому числі й лазерної терапії [Солошенко Е.М., 2005; Fluber C. et al., 2004]. Встановлено, що низькоінтенсивне лазерне випромінювання зумовлює протизапальну та імуностимулюючу дію, покращує обмінні й репаративні процеси [Коркушко А.О., 2001; Мясоєдов В.В. и др., 2005], а також виявляє нормалізуючий вплив на функціональну активність ЩЗ [Караченцев Ю.І., Дубовик В.М., 1998; Якименко І.Л., 2000] та підвищує активність факторів антиоксидантного захисту [Kim Y.G. et al., 2000; В.Г. Артюхов та ін., 2002; Агруч О.В., 2004; Бриль Г.Е., 2004].

Водночас доведено, що лазерна терапія є більш ефективною у разі її хронобіологічної детермінованості [Комаров Ф.И. и др., 1994; Загускин С.Л. та ін., 2004] та у поєднанні з антиоксидантними засобами [Берсуцкая А.В. и др., 2004; Писковацкий П.М. и др., 2005]. У фаховій літературі вказується на необхідність синхронізації з показниками гомеостазу й інших методів та засобів лікування, що значно підвищує їх терапевтичну ефективність [Полищук Н.А., 1999; Куц Л.В., 2004; Таболин В.А. и др., 2006; Asao T. et al., 2006].

Однак, на сьогодні відсутні дані про хронодетерміноване й диференційоване застосування антиоксидантних засобів та лазерної терапії у комплексному лікуванні АлД та їх вплив на функцію ЩЗ і стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу цих пацієнтів, що і визначило мету та завдання запланованих нами наукових досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментами: – науково-дослідної роботи кафедри шкірно-венеричних хвороб і туберкульозу Буковинського державного медичного університету “Оптимізація лікування хронічних дерматозів (екзема, псоріаз, піодерміти)” – № державної реєстрації 01.01 U 005247 (2001-2005) – науковий керівник доц. О.І.Денисенко; – комплексної науково-дослідної роботи Інституту дерматології та венерології АМН України ОК 10.01 “Вивчення впливу соціально-економічних та екологічних чинників на захворюваність поширеними хворобами шкіри і розробка профілактичних заходів” – № державної реєстрації 0101 U001111 (2001-2004). Дисертант провела літературний та патентний пошук, підбір та клінічне обстеження хворих на АлД, розробляла та виконувала клінічну апробацію нових методів лікування АлД, оцінювала показники їх ефективності.

Мета дослідження: скоротити терміни лікування, подовжити тривалість ремісії та зменшити кількість рецидивів у хворих на алергодерматози на основі дослідження хронобіологічних особливостей функції щитоподібної залози та оксидантної й антиоксидантної систем крові за умов природного йододфіциту шляхом застосування нових хронобіологічно детермінованих методів їх лікування та профілактики.

Задачі дослідження:

1. Провести клінічне обстеження 300 хворих на алергодерматози.
2. Вивчити клініко-епідеміологічні особливості АлД у мешканців Чернівецької області (Північна Буковина) - біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду та територій із антропогенним забрудненням.
3. Встановити особливості циркадіанних ритмів функції ЩЗ у хворих на АлД із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду.
4. Дослідити циркадіанні ритми показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на АлД.
5. Встановити наявність чи відсутність впливу хроноритмів функції ЩЗ у хворих на АлД із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду на стан оксидантної та антиоксидантної систем крові.
6. Розробити нові патогенетично обґрунтовані способи диференційованого лікування та профілактики АлД у хворих із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду із хронодетермінованим застосуванням антиоксидантних медикаментозних засобів (гранули кверцетину, Три-Ві Плюс, аевіт, аскорбінова кислота) та комбінованої лазерної терапії – черезшкірного лазерного опромінення крові (ЧЛОК) і диференційованої зовнішньої лазерної терапії.
7. Визначити клінічну ефективність застосування у комплексному лікуванні АлД хронодетермінованої антиоксидантної та комбінованої диференційованої лазерної терапії.

Об'єкт дослідження: хворі на алергодерматози (екзему, дерматит контактний алергійний, атопічний дерматит, нейродерміт) віком від 16 до 76 років.

Предмет дослідження: клінічні особливості та патогенетичні ланки АлД у хворих із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду; методи хронодіагностики функціонального стану ЩЗ та оксидантної й антиоксидантної систем крові у хворих на АлД; розробка нових способів лікування й профілактики АлД із хронодетермінованим застосуванням антиоксидантних засобів та комбінованої лазерної терапії.

Методи дослідження: клінічні – аналіз скарг, анамнезу та об'єктивного стану пацієнтів, контроль ефективності лікування; загальноклінічні – загальний аналіз крові, сечі, аналіз калу на яйця гельмінтів, серологічні реакції на сифіліс; радіоімунні – визначення у сироватці крові рівня трийодтироніну (Т₃), тироксину (Т₄), тиреоглобуліну (ТГ), тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ); біохімічні: визначення показників оксидантної системи – малонового альдегіду (МА), молекул середньої маси (МСМ), фракцій окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та антиоксидантної систем (АОС) крові – церулоплазміну (ЦП), каталази (КА), відновленого глутатіону (ВГ), глутатіонпероксидази (ГПО); інструментальні – сонографічне

дослідження ЩЗ; хронобіологічні – визначення параметрів циркадіанних ритмів досліджуваних показників (мезору, амплітуди, акрофази й батифази); статистичні – оцінка вірогідності та визначення кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі представлено нові дані щодо вивчення механізмів розвитку та удосконалення методів лікування й профілактики рецидивів АлД, яке базується на принципах хронобіології та хронотерапії. Вперше викладено патогенетичне обґрунтування призначення хворим на АлД хронодетермінованої антиоксидантної та лазерної терапії, що підвищує ефективність традиційних методів їх лікування та профілактики.

У хворих на АлД, що проживають на території біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду та наявністю впливу несприятливих антропогенних чинників (Північна Буковина), встановлено особливості функціонального стану й циркадіанних ритмів ЩЗ, показано, що факторами ризику розвитку АлД за умов природного йододефіциту є еутиреоїдний синдром зниженого трийодтироніну та стан субклінічного гіпотиреозу.

У період загострення АлД встановлено десинхроноз циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи, що проявляється зростанням мезору T_3 , зміщенням акрофази T_3 з ранкових на нічні години та акрофази ТТГ – з нічних на ранкові години.

Вперше встановлено особливості та характер змін циркадіанних ритмів оксидантної й антиоксидантної систем крові у хворих на АлД, зокрема збільшення показників мезору й амплітуди МА, МСМ і фракцій ОМБ зі зміщенням часу їх акрофази у напрямку вечірніх, а батифази – на ранкові години, а також зниження мезору й амплітуди ЦП, зменшення мезору та зростання амплітуди ВГ зі зміщенням акрофази антиоксидантних факторів у бік ранкових годин, а батифази – у вечірній час, що в цілому є свідченням активації й зростання впродовж доби процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) ліпідів та білків на тлі напруження й зниження активності чинників АОС, що призводить до наростання проявів ендогенної інтоксикації.

Вперше запропоновано й патогенетично обґрунтовано спосіб хронодіагностики порушень оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на АлД, який передбачає забір крові у пацієнтів для визначення показників оксидантної й антиоксидантної систем у другій половині дня – після 14.00 год (Деклараційний патент України № 62392 А).

Вперше доведено наявність у хворих на АлД кореляційних зв'язків між циркадіанними ритмами тиреоїдних гормонів та показників оксидантної й антиоксидантної систем крові, що доводить вплив ритмічної діяльності ЩЗ на стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у цих пацієнтів.

На підставі результатів хронобіологічних досліджень вперше розроблено й апробовано комплексний метод лікування АлД, який базується на хронодетермінованому (у другій половині дня) застосуванні антиоксидантних засобів (гранули кверцетину, Три-Ві Плюс, асвіт, аскорбінова кислота) та комбінованої лазерної терапії (ЧЛОК, диференційована

зовнішня лазерна терапія). Вперше проведено визначення оптимальних для хворих на АлД параметрів (експозиції й режиму) черезшкірного лазерного опромінення крові.

Вперше доведено клінічну ефективність хронодетермінованої антиоксидантної та лазерної терапії у комплексному лікуванні АлД, розробленої автором, а також її нормалізуючий та синхронізуючий вплив на параметри циркадіанних ритмів ЩЗ та стан оксидантної й антиоксидантної систем крові пацієнтів.

Практичне значення та впровадження одержаних результатів. Практичне значення роботи полягає в новому розв'язанні проблеми підвищення ефективності лікування й профілактики рецидивів АлД шляхом застосування хронодетермінованих і диференційованих методів антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії. Результати роботи розширюють і поглиблюють розуміння механізмів розвитку АлД, обґрунтовують доцільність хронобіологічних методів досліджень при вивченні їх патогенетичних ланок, зокрема встановлення десинхронозу функціональної активності ЩЗ та дисбалансу оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а також доводять ефективність застосування у комплексній терапії АлД хронодетермінованих методів лікування та профілактики.

Вперше розроблено й втілено в медичну практику патогенетично обґрунтовані диференційовані методи лікування й профілактики АлД: спосіб хронодетермінованої лазерної терапії алергодерматозів (Деклараційний патент України № 69312 А), спосіб хронодетермінованої антиоксидантної терапії алергодерматозів (Деклараційний патент України №72860 А) та спосіб хронодетермінованої терапії алергодерматозів, який передбачає поєднане застосування хронодетермінованої антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії (Деклараційний патент України № 11975).

Доведено, що хронодетерміноване застосування у комплексному лікуванні хворих на АлД антиоксидантних медикаментозних засобів (гранули кверцетину, Три-Ві Плюс, аевіт, аскорбінова кислота) та комбінованої лазерної терапії (ЧЛОК, диференційована зовнішня лазерня терапія), зумовлює нормалізуючий та синхронізуючий вплив на стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу та параметри циркадіанних ритмів тиреоїдних гормонів пацієнтів, а також скорочує терміни їх лікування, подовжує тривалість ремісії та зменшує частоту рецидивів алергійних дерматозів.

Результати дослідження та запропоновані нові методи лікування АлД впроваджено у практичну діяльність дерматологічних відділень Чернівецького обласного шкірно-венерологічного диспансеру (ОШВД), Дніпропетровського ОШВД, Донецького міського ШВД, Закарпатського ОШВД (м. Ужгород), Київського ОШВД, Львівського ОШВД, Рівненського ОШВД, Центральної міської лікарні м. Рівне та Тернопільського ОШВД. Основні наукові положення дисертації впроваджено у навчальний процес кафедр шкірних та венеричних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), Дніпропетровського державного медичного університету та Івано-Франківського

державного медичного університету, а також курсу дерматовенерології Ужгородського Національного університету

За результатами дисертаційного дослідження видано 3 інформаційні листи МОЗ України, присвячені хронодетермінованим методам лікування АлД.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Разом з науковим консультантом, проф. В.Г. Коляденко, визначено мету та завдання дослідження, обговорено й сформульовано висновки роботи та практичні рекомендації. Здобувачем самостійно проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз даних наукової літератури з досліджуваної проблеми. Здійснено набір, клініко-лабораторне обстеження, комплексне лікування й динамічне спостереження хворих на АлД з метою вивчення найближчих та віддалених наслідків розроблених методів лікування й профілактики АлД, лабораторні дослідження виконано за особистою участю автора. Здобувачем самостійно проведено статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію даних дослідження, написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації. Співавторство інших дослідників у друкованих працях, опублікованих за темою дисертації, а також у патенті та інформаційному листі, полягає у консультативній допомозі та участі у комплексній науково-дослідній роботі.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено на 83-ій підсумковій науковій конференції Буковинської державної медичної академії “Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини” (Чернівці, 2002), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів” (Чернівці, 2002), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти хронобіології і хрономедицини” (Чернівці, 2002), науковій конференції “Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків” (Чернівці, 2002), науково-практичній конференції “Захворювання та вікові особливості шкіри, їх генетична детермінованість” (Київ, 2003), 84-ій підсумковій науковій конференції, присвяченій 60-річчю Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 2003), науково-практичній конференції “Сучасні аспекти етіопатогенезу, діагностики, клініки та лікування в дерматовенерології і косметології” (Донецьк, 2003), 85-ій та 86-ій підсумкових наукових конференціях Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 2004, 2005), IV Всесвітньому конгресі з астми та IX Міжнародному конгресі з клінічної патології (Бангкок, Тайланд, 2004), XXI Міжнародній науково-

практичній конференції “Применение лазеров в медицине и биологии” (Одеса, 2004), X Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Київ, Чернівці, 2004), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми медичної та клінічної біохімії” (Чернівці, 2005), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом” (Чернівці, 2005), I (VIII) з’їзді Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Київ, 2005), 87-й підсумковій науковій конференції Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2006), науково-практичній конференції “Місце мікроелементів в патології шкіри і додатків” (Львів, 2006), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні методи діагностики та лікування в дерматології, венерології та косметології” (Донецьк, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукові праці, у тому числі – 22 статті (з них 21 – самостійна) у наукових фахових журналах, які входять до переліку ВАК України, 14 тез у збірниках матеріалів конференцій та з’їздів, отримано 4 деклараційні патенти України на винаходи і видано 3 інформаційні листи МОЗ України, зміст яких достатньо повно висвітлює основні результати дисертаційних досліджень.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 354 сторінках машинописного тексту, з яких 66 сторінок займають список літератури і 10 - додатки. Робота складається зі вступу, огляду літератури, 9 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури з 615 посилань (269 праць кирилицею і 346 – латиницею) і додатків. Робота ілюстрована 72 таблицями (з яких 26 займають цілу сторінку) та 51 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дисертаційна робота базується на аналізі результатів обстеження та лікування 328 хворих на АлД (екзему, дерматит контактний алергійний, atopічний дерматит, нейродерміт) віком від 16 до 76 років - мешканців Чернівецької області (Північної Буковини) - біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду, а також аналізі статистичних звітів Чернівецького ОШВД та даних 1171 історії хвороби хворих на АлД, які знаходилися на лікуванні в Чернівецькому ОШВД. Групу контролю склали 44 практично здорові особи (донори) репрезентативного віку. Комісією з біомедичної етики Буковинського державного медичного

університету (протокол №13 від 16.11.06 р.) встановлено, що дисертаційні дослідження виконані з дотриманням основних положень та норм біоетики.

Серед обстежених хворих на АлД було 203 (61,9%) чоловіки та 125 (38,1%) жінок, з яких 189 (57,6%) осіб проживали в умовах міста й 139 (42,4%) – у сільській місцевості області. Найбільшу частку склали пацієнти старшого працездатного віку: 51-60 років (66 осіб – 20,12%) та 41-50 років (50 осіб – 15,24%). З однаковою частотою АлД діагностували серед осіб 16-20 років (49 осіб - 14,94%), 21-30 років (49 осіб - 14,94%) та 31-40 років (46 осіб - 14,02%), які в цілому склали 43,9% хворих на АлД. Кожний п'ятий хворий (68 – 20,7%) був пенсійного віку. Найбільшу кількість серед обстежених склали пенсіонери (69 – 21,0%), тимчасово не працюючі особи (69 - 21,0%), робітники промислових підприємств (57 – 17,4%), службовці (51 – 15,5%), учні та студенти (32 особи – 9,8%).

Для вирішення поставлених завдань хворі на АлД були обстежені із застосуванням спеціальних методів дослідження. За показами хворих консультували суміжні лікарі, у тому числі лікар-ендокринолог.

Стан гіпофізарно-тиреоїдної системи оцінювали за рівнем у сироватці крові трийодтироніну, тироксину, тиреоглобуліну і тироксинв'язуючого глобуліну методом радіоімунного аналізу з використанням стандартних тест-наборів РІО-Т3-ІПР, РІО-Т4-ІПР, РІО-ТСГ-М, РІО-ТГ¹²⁵J (виробництва Республіки Білорусь) та тиреотропного гормону гіпофіза за допомогою тест-набору РІА-ТТГ (Чехія) на радіоімунному аналізаторі “Гамма – 12”. Сонографічне дослідження ЩЗ проводили за допомогою ультразвукового апарата SSD-630 фірми “Aloka” (Чехія).

Стан оксидантної системи крові у хворих на АлД оцінювали за вмістом малонового альдегіду в еритроцитах (Ю.А.Владимиров, А.И.Арчаков, 1972), середньомолекулярних пептидів - молекул середньої маси (Г.А.Парфенкова и др., 1987) та фракцій окиснювальної модифікації білків - ОМБ (Е₃₇₀) і ОМБ (Е₄₃₀) у сироватці крові (І.Ф.Мешишен, 1998). Стан антиоксидантної системи крові оцінювали за рівнем відновленого глутатіону в еритроцитах методом О.В.Травіної у модифікації І.Ф.Мешишена (1983), церулоплазміну в сироватці крові методом М.І.Ревіна (В.Г.Колб, В.С.Камышников, 1982), активністю каталази в цільній крові (М.А. Корольок та ін., 1988) та глутатіонпероксидази в цільній крові (І.Ф.Мешишен, І.В.Петрова, 1983).

Для визначення параметрів циркадіанних ритмів досліджуваних показників забір крові у хворих на АлД проводили тричі впродовж доби (о 08.00, 16.00 та 24.00 год). Отримані дані обробляли методом косинор-аналізу, вивчали наступні параметри ритму: мезор (середній рівень показника), амплітуду (різницю максимального відхилення досліджуваного показника й мезору), акрофазу (момент часу, в який реєстрували максимальне значення показника) та батифазу (момент часу, в який відзначали мінімальне значення показника).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері із застосуванням IBM PS (програма Excel) та використанням ліцензованих програм Statistica 6.0, MCSS 2000 and PASS 2000, STATGRARHICS Plus – Untitled StatFolio. Отримані дані досліджень обробляли методами варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням критеріїв Фішера та Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю середніх при $p < 0,05$. Для визначення характеру зв'язків між показниками обчислювали коефіцієнт кореляції (r), множинний коефіцієнт кореляції (R^2), показник вірогідності коефіцієнта кореляції (p) методом кореляційного аналізу, а також застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Фрідмана з визначенням χ -квадрату; залежність між показниками вважали вірогідною, якщо значення χ -квадрату перевищувало критичне.

Результати роботи та їх обговорення. Під спостереженням перебувало 328 хворих на АлД. При постановці клінічного діагнозу брали до уваги скарги пацієнтів, дані анамнезу, характер клінічної картини та наявність ускладнень. Найбільшу кількість серед обстежених склали хворі на екзему – 254 (77,4%) особи, у т.ч. її клінічні форми: паратравматичну – 82 (25,0%), справжню (істинну) – 76 (23,2%), нумулярну – 41 (12,5%), варикозну – 32 (9,7%), мікотичну – 11 (3,4%), інтритригінозну – 5 (1,5%), себорейну – 4 (1,2%) та тилотичну (зроговіваючу) – 3 (0,9%) особи. У 41 (12,5%) хворого встановлено дерматит контактний алергійний, у 18 (5,5%) – атопічний дерматит (ліхеноїдна – у 13 і еритематозно-сквамозна форма – у 5 осіб) із середнім значенням індексу SCORAD – $67,3 \pm 3,37$ (коливання в межах 39,5 – 88,0). У 15 (4,6%) хворих діагностовано нейродерміт, у т.ч. дисеміновану (у 9) та обмежену (у 6 осіб) форми.

У більшості (у 250 – 76,2%) хворих патологічний процес на шкірі мав поширений характер, у 78 (23,8%) – був обмеженим. Найчастіше поширені форми АлД порівняно із обмеженими реєстрували у осіб 16-20 років (у 79,6% і 20,4%), 41-60 років (у 80,2% і 19,8%) та старших 61 року (у 77,9% і 22,1%).

У 155 (47,3%) осіб перебіг АлД був ускладненим: поширеними алергідам – у 111 (33,8%), вторинними піодермітами – у 39 (11,9%) та васкулітами – в 2 осіб.

У 265 (80,8%) хворих алергодерматоз мав хронічний перебіг з тривалістю більше року у 178 (55,3%), довше 5 років – у 110 (33,5%) і довше 10 років – у 65 (19,8%) пацієнтів, а у решти 63 (19,2%) осіб – був діагностований вперше. Серед 207 хворих на АлД (екзему, нейродерміт, атопічний дерматит) з їх тривалістю більше року, половина (105 – 50,7%) пацієнтів відзначала часті рецидиви – 3 і більше разів на рік. Кожний третій (67 – 32,4%) пацієнт вказував на більш тяжкий перебіг АлД упродовж останніх років.

Дебют та рецидиви АлД пацієнти найчастіше пов'язували з контактом із хімічними чинниками (в 37,5% випадків), травмами, мікротравмами й опіками шкіри (в 28,0%), вживанням трофалергенів (у 10,7%), варикозним симптомокомплексом (у 9,8%), нервово-психічними травмами (в 7,0%), простудними захворюваннями (в 1,8%) і у 5,2% випадків не змогли вказати причину розвитку АлД.

Кожний третій (116 – 35,4%) пацієнт в анамнезі відзначав захворювання органів травлення, кожний п'ятий (63 – 19,2%) – дитячі інфекційні захворювання, у 58 (17,7%) осіб діагностували

вогнища хронічної інфекції, у 32 (9,8%) – венозну недостатність чи тромбофлебитичну хворобу, у 18 (5,5%) – хвороби серця, у 3 – цукровий діабет I типу та у 2 – ожиріння. До початку обстеження 11 (3,4%) пацієнтів перебували на обліку з приводу захворювань ЩЗ: дифузного нетоксичного зобу – 5 осіб, гіпотиреозу (у т.ч. після тиреоїдектомії) – 4, тиреотоксикозу – 1 і автоімунного тиреоїдиту - 1 особа.

У 29 (8,8%) хворих на АлД серед близьких родичів були хворі на алергійні захворювання, у решти 299 (91,2%) – спадковість була не обтяженою. У кожного десятого (у 39 – 11,9%) пацієнта в минулому виникали алергійні реакції на медикаменти, у 8 з них відзначали полівалентну медикаментозну сенсibilізацію.

Одним із завдань досліджень було з'ясувати особливості захворюваності на АлД серед дорослого населення Чернівецької області – біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду. Аналіз річних звітів Чернівецького ОШВД за 2001-2005 рр. виявив тенденцію до збільшення (на 5,8%) частки хворих на АлД у структурі патології шкіри серед дорослого населення області з 35,0% – у 2001 р. до 40,8% – у 2005 р., а також зростання первинної захворюваності на нейродерміт (з 20,0% до 49,3%) та екзему (з 17,0% до 44,5%). Серед госпіталізованих у Чернівецький ОШВД відзначено тенденцію до збільшення частки хворих на АлД (з 28,8% у 2001 р. до 29,4% – у 2005 р.), у т.ч. збільшення за останні 5 років відсотку хворих на екзему (на 9,1%) і нейродерміт (на 3,1%), а також зростання частки хворих на поширені форми АлД, зокрема на дерматит контактний алергійний (на 21,8%), дифузний нейродерміт (на 5,7%) та екзему (на 4,4%). Встановлено зростання відсотку хворих на АлД серед мешканців міста, у т.ч. на нейродерміт (на 18,4%) і екзему (на 7,7%), а також збільшення кількості пацієнтів пенсійного віку, у т.ч. на нейродерміт (у 2,1 раза) і екзему (на 14,2%).

У рамках виконання фрагменту комплексної науково-дослідної роботи Інституту дерматології та венерології АМН України ОК 10.01 “Вивчення впливу соціально-економічних та екологічних чинників на захворюваність поширеними хворобами шкіри і розробка профілактичних заходів” проведено аналіз захворюваності на АлД у Чернівецькій області залежно від впливу антропогенних забруднювачів. При виконанні досліджень використано дані про викиди в атмосферу забруднюючих речовин за 1991-2000 рр., отримані в управлінні екології та природних ресурсів у Чернівецькій області. Проведено порівняльний аналіз отриманих даних зі станом захворюваності на АлД (код МКБ-10 L23-25) згідно звітної форми №12 по Чернівецькому ОШВД. Виявлено наявність прямої кореляційної залежності між загальною захворюваністю на патологію шкіри й підшкірної клітковини та загальним рівнем забруднюючих речовин, викинутих в атмосферу ($r = 0,92$), а також концентрацією пилу ($r = 0,59$) та діоксиду азоту ($r = 0,72$). Встановлено кореляційну залежність між загальною кількістю забруднюючих речовин, викинутих в атмосферу, та захворюваністю на дерматит контактний алергійний ($r = 0,85$) і atopічний дерматит ($r = 0,81$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю хворих на дерматит контактний алергійний та рівнем викинутих в атмосферу фенолу ($r = 0,81$), бензпірену ($r = 0,73$) та діоксиду сірки ($r = 0,57$), а хворих на atopічний дерматит – із рівнем фенолу ($r = 0,67$), що в цілому свідчить про наявність прямих кореляційних зв'язків між захворюваністю на АлД у Чернівецькій області та рівнем викидів у атмосферу забруднюючих речовин.

З метою вивчення у хворих на АлД із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду стану функціональної активності ЩЗ обстежено 129 хворих на АлД, з яких 7 осіб перебували на обліку в ендокринолога (з приводу дифузного нетоксичного зоба I-II ступеня, гіпотиреозу середнього та важкого ступеня, тиреотоксикозу легкого ступеня та автоімунного тиреоїдиту).

За даними досліджень, середні значення рівня в сироватці крові хворих на АлД тиреоїдних гормонів й ТТГ вірогідно не відрізнялися порівняно із показниками групи контролю. Водночас аналіз їх індивідуальних значень у обстежених пацієнтів виявив у 71 (55,0%) хворого відхилення від норми рівнів тиреоїдних гормонів й ТТГ, які мали різноспрямований характер: рівень T_3 був підвищений – у 24,0% осіб, знижений – у 13,2%; T_4 підвищений – у 10,0% осіб, знижений – у 2,3%; ТТГ знижений – у 9,3%, підвищений – у 6,2% та ТГ підвищений – у 18,7% осіб. Встановлені зміни показників гіпофізарно-тиреоїдної системи, за винятком осіб, що перебували на обліку в лікаря-ендокринолога, були виявлені вперше і мали субклінічний характер без проявів гіпер- чи гіпотиреозу.

Водночас у 42 (56,8%) обстежених хворих на АлД, що проживали за умов природного йододефіциту, встановлено зміни ехоструктури ЩЗ: у 25 (33,8%) – ознаки тиреоїдиту, в тому числі в 3 осіб – з ознаками вузлоутворення; у 16 (21,6%) осіб – ознаки гіперплазії ЩЗ і у одного пацієнта - вузловий зоб, які супроводжувалися змінами рівня тиреоїдних гормонів й ТТГ.

Таким чином, більш ніж у половини хворих на АлД із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду, яким є Чернівецька область (Північна Буковина), виявлено зміни показників тиреоїдних гормонів та ТТГ, які мали різноспрямований характер із переважанням підвищених рівнів T_3 (у 1,7 раза) й T_4 (у 3,7 рази) та знижених значень ТТГ (у 1,3 раза), що свідчило про зростання у період загострення АлД функціональної активності ЩЗ із пригніченням синтезу ТТГ. Водночас у 1/7 (14,0%) частини обстежених пацієнтів встановлено понижені рівні тиреоїдних гормонів й підвищені – ТТГ, що відображало стан гіпотиреозу.

З метою визначення факторів ризику щодо розвитку АлД за умов природного йододефіциту проведено дослідження істинного (фонового) стану ЩЗ у 45 хворих на АлД у період їх ремісії, внаслідок чого встановлено вірогідне ($p < 0,001$) зменшення (на 24,1%) рівня T_3 , який був зниженим у половини (у 22 - 48,9%) обстежених осіб без змін інших показників гіпофізарно-тиреоїдної системи і свідчив про наявність синдрому еутиреоїдної слабкості. Водночас встановлено вірогідне ($p < 0,01$) зростання (у 2,21 рази) рівня ТТГ, який був підвищеним без змін тиреоїдних гормонів у 13 (29,4%) з 44 обстежених пацієнтів, що є ознакою субклінічного гіпотиреозу.

Зважаючи, що в Чернівецькій області є території, які зазнали радіаційного забруднення внаслідок аварії на ЧАЕС, проведено визначення функціонального стану ЩЗ у хворих на АлД із екологічно “чистих” населених пунктів та регіонів, які зазнали дії малих доз іонізуючого випромінювання. Радіаційну обстановку в області вивчали співробітники Науково-дослідного інституту медико-екологічних проблем з визначенням щільності забруднення ґрунтів цезієм-137 та стронцієм-90 методом гамма-спектрометричного аналізу, яку порівнювали з ПДК (1 Ки/км^2). Функціональний стан ЩЗ вивчали у 51 хворого на хронічну екзему, які були поділені на 2 групи: I (основна) – 25 осіб, що

проживають на території із забрудненням ґрунту малими дозами радіонуклідів, II (порівняльна) – 26 осіб, які проживають в умовно “чистих” районах області.

У 2/3 (у 17 - 68,0%) хворих основної групи виявлено зміни ехоструктури ЩЗ: ознаки тиреоїдиту - в 12 (48,0%) і гіперплазію ЩЗ - у 5 осіб зі змінами вмісту в сироватці крові тиреоїдних гормонів. У 8 (32,0%) хворих основної групи ехоструктура ЩЗ відповідала нормі, однак зі зниженням у 2 осіб рівня T_3 . У хворих порівняльної групи зміни ехокартини ЩЗ виявлено у 10 (38,5%) осіб: гіперплазія ЩЗ – у 7 і ознаки тиреоїдиту – у 3 осіб з відхиленням від норми тиреоїдних гормонів у 3 пацієнтів.

У хворих на екзему із населених пунктів із забрудненням ґрунтів радіонуклідами встановлено зниження середнього рівня T_3 як порівняно з особами контрольної групи (в 1,42 раза; $p < 0,001$), так і пацієнтами з умовно “чистих” територій області (в 1,40 раза; $p < 0,01$), а також зниження (на 31,8%; $p < 0,001$) рівня T_4 відносно осіб із групи порівняння та підвищення вмісту ТГ (у 1,73 раза; $p < 0,001$) відносно групи контролю.

Підсумковий аналіз засвідчив, що у 19 (76,0%) з 25 обстежених хворих на екзему із радіаційно забруднених територій реєструються зміни показників ЩЗ, які у хворих із умовно “чистих” районів виявлено лише у 4 (15,4%) із 26 обстежених осіб. Отже, у хворих на АлД, що проживають на територіях Чернівецької області в зонах забруднення ґрунту малими дозами радіонуклідів, порівняно із пацієнтами з умовно “чистих” населених пунктів у 4,94 рази частіше відзначаються відхилення від норми тиреоїдних гормонів і у 1,77 рази частіше реєструються зміни ехоструктури ЩЗ.

Також з'ясовано, що за наявності у хворих АлД дисфункції ЩЗ патологічний процес на шкірі мав поширений характер у 86,8% пацієнтів і у 13,2% – був обмежений при співвідношенні 7:1 (за нормальної функції ЩЗ – 2 : 1). Серед пацієнтів зі змінами показників функції ЩЗ у 2,6 рази частіше відзначено ускладнення АлД поширеними алергідами і лише у цих осіб - розвиток вторинних піодермій і лімфаденітів, а також констатовано вкорочення періоду ремісії АлД та тенденцію до погіршення клінічного перебігу АлД упродовж останніх років. Встановлено, що у хворих на АлД із тривалістю більше 1 року зміни з боку показників ЩЗ реєструють у 1,67 рази частіше порівняно із пацієнтами на гострі форми АлД чи за їх тривалості менше 1 року.

З метою визначення параметрів циркадіанних ритмів функції ЩЗ у хворих на АлД із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду обстежено 51 хворого на АлД, серед яких у 28 (54,9%) осіб дерматоз мав хронічний перебіг і у 23 (45,1%) – діагностований вперше. У хворих на АлД у період їх загострення встановлено (табл.1) вірогідне ($p < 0,05$) збільшення мезору T_3 (на 9,1%) за тенденції ($p > 0,05$) до збільшення його амплітуди (на 20,0%), а також зміщення добових піків секреції

T₃ і ТТГ (відповідно на 3.56 і 3.39 год) таким чином, що акрофаза ТТГ-активності не передувала акрофазам секреції тиреоїдних гормонів.

Таблиця 1

Параметри циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на алергодерматози (M±m)

Показники, одиниці виміру	Хворі на алергодерматози (n=51)	Група контролю (n=26)
Трийодтиронін: - мезор, нмоль/л	1,92±0,040*	1,76±0,049
- амплітуда, нмоль/л	0,181±0,014	0,150±0,012
- акрофаза / батифаза, год	05.06 / 17.06	09.02 / 21.02
Тироксин: - мезор, нмоль/л	105,9±2,15	107,3±2,66
- амплітуда, нмоль/л	10,0±1,20	8,07±0,658
- акрофаза / батифаза, год	06.45 / 18.45	07.15 / 19.15
ТТГ: - мезор, мМО/л	2,19±0,162	1,89±0,157
- амплітуда, мМО/л	0,417±0,091	0,405±0,049
- акрофаза / батифаза, год	06.34 / 18.34	02.55 / 14.55

Примітка: * - вірогідність різниць показників відносно групи контролю (p<0,05).

Порівняльний аналіз параметрів циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на АлД виявив різноспрямовані зміни залежно від нозологічної форми АлД із найбільшими змінами показників у хворих на atopічний дерматит і екзему та найменшими - у хворих на алергійний контактний дерматит. Встановлено, що при подовженні тривалості АлД зростає напруженість функції ЩЗ із підвищенням амплітуди тиреоїдних гормонів та зниженням їх мезору. Виявлено пряму залежність між збільшенням площі ураження шкіри при АлД й зниженням амплітуди T₃ і мезору T₄ зі зростанням його амплітуди, а також зниження мезору й амплітуди ТТГ, що свідчило про виснаження функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи.

Визначення показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу проведено у 146 хворих на АлД: на екзему – 91, дерматит контактний алергійний – 26, atopічний дерматит – 15 і нейродерміт –

14 осіб (табл.2). У хворих на АлД виявлено вірогідне зростання мезору й амплітуди МА (відповідно на 45,1% і в 1,7 раза, $p<0,001$), МСМ (на 25,6%, $p<0,001$ і в 1,7 раза, $p<0,01$) та фракцій ОМБ, визначених за альдегідо- й кетонпохідними нейтрального (на 25,5% і в 1,5 раза, $p<0,001$) та основного характеру (на 47,2% і в 2,0 раза, $p<0,001$). У хворих на АлД виявлено зміщення акрофази МА, МСМ та ОМБ у бік вечірніх годин (22.44 - 23.47 год), а батифази – на ранкові години (10.44 - 11.47 год). Водночас у хворих на АлД встановлено вірогідне ($p<0,001$) зменшення мезору й амплітуди ЦП (відповідно на 23,9% та в 2,12 раза) та зменшення мезору ВГ (на 16,8%) зі збільшенням його амплітуди (в 1,52 раза), а також тенденцію ($p>0,05$) до зниження амплітуди КА (на 12,7%). У хворих на АлД встановлено зміщення акрофази КА, ЦП та ГПО у бік ранкових годин, а ВГ – у бік денних годин зі зменшенням їх рівнів упродовж дня та мінімальними значеннями у вечірні години (19.06 год – 20.32 год).

Таблиця 2

Параметри циркадіанних ритмів показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на алергодерматози ($M\pm m$)

Показники, одиниці виміру	Хворі на алергодерматози (n=146)	Група контролю (n=26)
Малоновий альдегід:		
- мезор, мкмоль/л ер.	11,9 ± 0,14*	8,20±0,18
- амплітуда, мкмоль/л ер.	1,19±0,043*	0,71±0,041
- акрофаза / батифаза, год	23.47 / 11.47	02.19 / 14.19
Молекули середньої маси:		
- мезор, о.о.г./мл	0,270 ± 0,002*	0,215±0,002
- амплітуда, о.о.г./мл	0,019±0,001*	0,011±0,001
- акрофаза / батифаза, год	22.47 / 10.47	01.23 / 13.23
Окиснювальна модифікація білків: ОМБ (E₃₇₀)		
- мезор, E ₃₇₀ ммоль/г білка	2,41±0,018*	1,92±0,019
- амплітуда (E ₃₇₀ ммоль/г білка)	0,173 ± 0,006*	0,114±0,006
- акрофаза / батифаза, год	23.14 / 11.14	11.37 / 23.37
ОМБ (E₄₃₀):		
- мезор, E ₄₃₀ о.о.г./г білка	18,4±0,20*	12,5±0,15
- амплітуда, E ₄₃₀ о.о.г./г білка	1,86±0,063*	0,936±0,034
- акрофаза / батифаза, год	22.44 / 10.44	12.25 / 00.25
Церулоплазмін:		

- мезор, мг/л	113,6 ± 1,48*	149,3 ± 4,37
- амплітуда, мг/л	11,0 ± 0,46*	23,3 ± 1,98
- акрофаза / батифаза, год	08.04 / 20.04	09.29 / 21.29

Продовж. табл. 2

Каталаза:	15,0 ± 0,17	15,1 ± 0,32
- мезор, мКат/л	0,987 ± 0,031	1,13 ± 0,064
- амплітуда, мКат/л	07.06 / 19.06	09.34 / 21.34
- акрофаза / батифаза, год		
Відновлений глутатіон:		
- мезор, мкмоль/мл ер.	1,59 ± 0,024*	1,91 ± 0,028
- амплітуда, мкмоль/мл ер.	0,305 ± 0,013*	0,201 ± 0,006
- акрофаза / батифаза, год	08.32 / 20.32	07.37 / 19.37
Глутатіонпероксидаза:		
- мезор, нМ ГВ/хв · 1гНв	163,3 ± 1,94	156,1 ± 2,66
- амплітуда, нМГВ/хв · 1гНв	14,8 ± 0,35	14,3 ± 0,73
- акрофаза / батифаза, год	07.31 / 19.31	08.30 / 20.30

Примітка: * - вірогідність різниць показників відносно групи контролю.

У хворих на АлД встановлено обернену залежність між хронограмами оксидантної та антиоксидантної систем крові, у т.ч.: МА – ВГ ($r = - 0,999$; $p < 0,001$), ОМБ (E₄₃₀) – ВГ ($r = - 0,999$; $p < 0,001$), ОМБ (E₃₇₀) – ВГ ($r = - 0,982$; $p < 0,05$), МСМ – ВГ ($r = - 0,996$; $p < 0,01$), ОМБ (E₃₇₀) – ГПО ($r = - 0,999$; $p < 0,001$), ОМБ (E₄₃₀) – ГПО ($r = - 0,992$; $p < 0,01$), МА – ГПО ($r = - 0,992$; $p < 0,01$), МСМ – ГПО ($r = - 0,997$; $p < 0,01$), МА – ЦП ($r = - 0,968$; $p < 0,05$), МСМ – ЦП ($r = - 0,953$; $p < 0,05$), ОМБ (E₃₇₀) – КА ($r = - 0,995$; $p < 0,05$). Таким чином, зростання впродовж доби (від ранкових до вечірніх та нічних годин) показників оксидантної системи крові у хворих на АлД корелювало зі зниженням активності факторів АОС.

Найбільш істотні зміни показників оксидантної й антиоксидантної систем крові виявлено у хворих чоловічої статі, осіб 41-60 і старших 61 року, мешканців міста, у пацієнтів із поширеним ураженням шкіри та тривалістю АлД більше 5 років, причому вірогідні їх зміни встановлено саме при визначенні параметрів їх циркадіанних ритмів порівняно з дослідженням лише ранкової крові пацієнтів. Найбільший дисбаланс оксидантно-антиоксидантного гомеостазу серед хворих на АлД встановлено у хворих на atopічний дерматит – зростання мезору і зниження амплітуди МА, зростання

амплітуди МСМ, зниження мезору ЦП й ВГ, а також нейродерміт – зростання мезору ОМБ (E_{370}) і амплітуди ОМБ (E_{430}), зниження мезору та зміщення добових піків КА і ЦП.

Порівняльний аналіз хронограм тиреоїдних гормонів та показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на АлД засвідчив збереження порівняно з групою контролю оберненої залежності між добовою динамікою T_3 та МА ($r = -0,980$, $p < 0,05$; $R^2 = 0,96$) і МСМ ($r = -0,996$, $p < 0,01$; $R^2 = 0,99$), а також формування обернених зв'язків T_3 із циркадіанними ритмами фракції ОМБ E_{370} ($r = -0,999$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,99$) і фракції ОМБ E_{430} ($r = -0,993$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,99$) та прямої залежності з добовими коливаннями рівня ЦП ($r = 0,990$, $p < 0,01$; $R^2 = 0,98$) і ВГ ($r = 0,979$, $p < 0,05$; $R^2 = 0,96$).

Водночас у хворих на АлД встановлено вірогідний зворотний зв'язок між добовою динамікою вмісту в сироватці крові T_4 й фракції ОМБ E_{370} ($r = -0,977$, $p < 0,05$; $R^2 = 0,95$) за тенденції до обернених зв'язків із хроноритмами МСМ ($r = -0,962$, $p > 0,05$; $R^2 = 0,93$), МА ($r = -0,926$, $p > 0,05$; $R^2 = 0,86$) і фракції ОМБ E_{370} ($r = -0,953$, $p > 0,05$; $R^2 = 0,91$), а також вірогідну пряму залежність із циркадіанними ритмами ЦП ($r = 0,999$, $p = 0,001$; $R^2 = 0,99$) та тенденції до синхронізації з ВГ ($r = 0,923$, $p > 0,05$; $R^2 = 0,85$).

У хворих на АлД також встановлено вірогідну пряму залежність між добовими коливаннями рівнів ТТГ та ОМБ E_{370} ($r = 0,953$, $p < 0,05$; $R^2 = 0,91$), а також протилежний зв'язок із хроноритмами ЦП ($r = -0,990$, $p = 0,01$; $R^2 = 0,98$), що в цілому відображало обернені тенденції відносно характеру зв'язків T_4 із показниками ОМБ E_{370} та ЦП.

Таким чином, виявлене у хворих на АлД зменшення впродовж дня (від ранкових до вечірніх годин) вмісту в сироватці крові T_3 й T_4 , що свідчило про зниження функціональної активності ЩЗ чи порушення периферійного метаболізму тиреоїдних гормонів, супроводжувалося збільшенням показників ВРО ліпідів (МА) і білків (ОМБ) та стану ендогенної інтоксикації (МСМ) на тлі зниження рівнів внутрішньоклітинного (ВГ) та сироваткового (ЦП) антиоксидантних факторів. Зміщення часу акрофази T_3 на другу половину ночі можна співставити з встановленим у хворих на АлД періодом максимальних значень показників ВРО ліпідів й ОМБ та стану ендогенної інтоксикації, акрофази яких припадали на вечірні години та початок ночі.

Таким чином, підвищення у хворих на АлД секреції T_3 зі зміщенням часу акрофази в напрямку зростання показників оксидантної системи крові можна розглядати як компенсаторну реакцію ЩЗ у відповідь на накопичення в організмі недоокислених продуктів обміну й ВРО, спрямовану на нормалізацію оксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Цьому вірогідно сприяють й антиоксидантні властивості тироксину, чим можна пояснити обернену кореляцію між T_4 й ОМБ. Слід також брати до уваги можливість прямої стимулюючої дії тиреоїдних гормонів на сироваткові й внутрішньоклітинні фактори АОС (ЦП і ВГ), зважаючи на високий ступінь кореляції між параметрами їх циркадіанних ритмів.

Зважаючи на наявність вірогідних зв'язків добової динаміки T_3 з усіма досліджуваними показниками оксидантної системи, а також із хроноритмами ЦП та ВГ, можна висловити ствердження про провідну роль у регуляції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на АлД саме трийодтироніну, а T_4 , який є прогормоном T_3 , переважно забезпечує антиоксидантний захист в

організмі цих пацієнтів. Зростання секреції ТТГ, яке синхронізує зі зростанням процесів ОМБ та зниженням рівня ЦП, можна трактувати як компенсаторну активацію гіпофіза у відповідь на зростання інтенсивності оксидантних реакцій та зниження вмісту ЦП – сироваткового фактора системи антиоксидантного захисту.

З метою оптимізації лікування та профілактики рецидивів АлД, зважаючи на встановлений характер параметрів циркадіанних ритмів функції ЩЗ та оксидантної й антиоксидантної систем крові, розроблено й апробовано комплексний метод лікування АлД із застосуванням хронодетермінованої антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії, який передбачає на тлі базисного лікування застосування антиоксидантних препаратів (гранул кверцетину, антиоксидантного комплексу Три-Ві Плюс чи аевіту й аскорбінової кислоти) та комбінованої лазерної терапії (черезшкірного лазерного опромінення крові й диференційованої зовнішньої лазерної терапії) у другій половині дня (після 14.00) - у період зростання інтенсивності процесів ВРО ліпідів і білків та зниження активності факторів АОС і гіпофізарно-тиреоїдної системи з метою підвищення активності чинників антиоксидантного захисту та зменшення проявів стану ендогенної інтоксикації й окиснювального стресу.

Зважаючи на дані літератури про дозозалежний характер дії НЛВ, проведено визначення оптимальних параметрів ЧЛОК (режиму й експозиції) у 21 хворого на АлД з використанням напівпровідникового лазера SM-2 PL “Gurza” (довжина хвилі 0,65мкм, потужність випромінювання - 10 мВт). Результат дії НЛВ оцінювали за динамікою показників оксидантної й антиоксидантної систем крові. До сеансу ЧЛОК у хворих на АлД встановлено вірогідне збільшення показників МА й МСМ, а також зменшення рівня ЦП та активності КА.

Через 2 год після сеансу ЧЛОК у хворих на АлД виявлено вірогідне зростання рівня ЦП (на 43,3%; $p < 0,001$) та активності КА (на 25,2%; $p < 0,01$) зі збереженням досягнутого рівня впродовж 24 год та наступним зменшенням до початкового рівня через 48 год. Через 24 год після сеансу ЧЛОК встановлено вірогідне зменшення рівнів МА й МСМ (відповідно на 33,4% і 15,0%; $p < 0,001$) та їх підвищення через 48 год та 72 год. Таким чином, нормалізуюча дія лазерного опромінення крові на стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на АлД зберігається через 24 год після одноразового сеансу ЧЛОК і припиняється через 48 год, що підтверджується поверненням до початкових рівнів досліджуваних показників про- й антиоксидантної систем крові і обґрунтовує необхідність повторення сеансів ЧЛОК через 48 год.

З метою визначення оптимальної експозиції ЧЛОК проведено аналіз динаміки показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у двох груп хворих на АлД, яким проводили сеанси ЧЛОК із експозицією в 10 хв (І група) та 20 хв (ІІ група). Через 24 год після сеансу ЧЛОК у хворих І групи відзначено вірогідне зниження рівня МА як до його початкового рівня (на 54,7% ($p < 0,001$), так і до

показника МА у пацієнтів II групи (на 42,1%; $p < 0,05$). Через 48 год рівень МА у хворих обох груп збільшився, однак зі збереженням його пониженого рівня (- 4,9%) через 72 год у хворих I групи та тенденції до зростання відносно початкового рівня (на 7,1%) – у пацієнтів II групи. Вірогідної різниці в динаміці МСМ, ЦП та КА через 24 год після сеансу ЧЛОК у хворим обох груп не встановлено, однак через 48 та 72 год відзначено чітку тенденцію до нормалізації цих показників у пацієнтів I групи, що в цілому обґрунтовує доцільність експозиції ЧЛОК у хворих на АлД упродовж 10 хв.

Для визначення ефективності розробленого методу лікування АлД взяті на облік пацієнти були поділені на 4 репрезентативні групи: I (порівняльна) - 77 осіб, яким призначали лише базисну терапію АлД (гіпосенсибілізуючі, антигістамінові, дезінтоксикаційні, седативні, вітамінні препарати) та засоби зовнішньої терапії залежно від клінічної картини дерматозу; II (порівняльна) - 75 осіб, яким додатково призначали хронодетерміновану (в другій половині дня) антиоксидантну терапію (гранули кверцетину, Три-Ві Плюс чи аевіт і аскорбінову кислоту); III (порівняльна) - 73 хворих, яким додатково призначали хронодетерміновану (з 14.00 до 18.00) лазерну терапію у вигляді ЧЛОК; IV (основна) група - 74 особи, яким на тлі базисного лікування призначали хронодетерміновану антиоксидантну (гранули кверцетину, Три-Ві Плюс чи аевіт і аскорбінову кислоту) та комбіновану лазерну терапію (ЧЛОК і диференційовану зовнішню лазерну терапію).

Гранули кверцетину хворим на АлД призначали диференційовано: при обмежених формах - по 1 г двічі на добу о 14.00 та 20.00 год; при поширених – по 1 г о 14.00 год і 2 г - о 20.00 год упродовж 2-3 тижнів. Антиоксидантний комплекс Три-Ві Плюс (чи аевіт) при обмежених формах АлД призначали по 1 табл. (капс.) о 14.00 та 20.00 год, а при поширених по 1 табл. (капс.) о 14.00 год і 2 табл. (капс.) о 20.00 год упродовж 3-4 тижнів; аскорбінову кислоту – по 1 мл внутрішньом'язово щоденно (після 14.00 год), на курс – 10-15 ін'єкцій.

Для проведення хворим на АлД процедур лазерної терапії застосовували напівпровідниковий скануючий лазерний апарат SM-2 PL "Gurza" (довжина хвилі 0,65 мкм, потужність випромінювання 10 мВт) виробництва Ніжинських лабораторій скануючих пристроїв. Сеанси ЧЛОК здійснювали шляхом опромінення однієї з поверхневих вен у ліктьовому згині з використанням фігури сканування у вигляді нерухомої цятки – по 10 хв через день у другій половині дня (з 14.00 до 18.00), на курс - 6-10 процедур.

Диференційовану (залежно від клінічних проявів АлД) зовнішню лазерну терапію проводили у вигляді лазерної фотохіміотерапії чи лазерного фотофорезу з використанням фігури сканування у вигляді густої рухомої сітки: за наявності у вогнищах ураження мокріння чи пустульозних елементів – лазерну фотохіміотерапію з 1% розчином метиленового синього в якості фотосенсибілізатора; за відсутності мокріння й пустул – лазерний фотофорез із кортикостероїдними чи комбінованими

мазями. Базуючись на даних літератури про дозозалежний характер впливу НЛВ на шкіру і мікроциркуляцію, у гострому періоді АлД дотримувалися експозиції 6-7 хв на 1 поле, а в період регресу гострозапальних явищ – 3-4 хв на 1 поле (за сумарної експозиції 24-28 хв); курс лікування складав 10-15 щоденних процедур.

Аналіз показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на АлД після проведених різних методів лікування шляхом дослідження лише ранкової крові пацієнтів вірогідної їх динаміки не виявив, водночас внаслідок визначення параметрів їх циркадіанних ритмів встановлено вірогідні зміни (табл. 3 і 4).

Таблиця 3

Динаміка показників антиоксидантної системи крові у хворих на алергодерматози після застосування різних методів лікування (M±m, до / після лікування)

Показники, одиниці виміру	Хворі на алергодерматози (n=146)				Контрольна група (n=26)
	I група (n=36)	II група (n=37)	III група (n=36)	IV група (n=37)	
Церулоплазмін:	<u>114,6±2,83*</u>	<u>113,2±2,66*</u>	<u>111,5±2,73*</u>	<u>115,0±3,54*</u>	149,3±4,37
- мезор, мг/л	106,1±2,19* (p<0,05)	110,7±2,33* (p>0,05)	121,3±2,15* (p<0,01)	128,1±3,60* (p<0,05)	
- амплітуда, мг/л	<u>11,6±0,71*</u> 12,5±0,45* (p>0,05)	<u>10,2±0,54*</u> 10,2±0,42* (p>0,05)	<u>11,1±0,82*</u> 12,5±0,59* (p>0,05)	<u>11,0±0,68*</u> 13,0±0,60* (p<0,05)	23,3±1,98
- акрофаза, год	08.12 / 08.28	08.22 / 08.41	07.51 / 07.45	07.51 / 10.23	09.29
- батифаза, год	20.12 / 20.28	20.22 / 20.41	19.51 / 19.45	19.51 / 22.23	21.29
Каталаза:	<u>15,4±0,33</u>	<u>14,9±0,35</u>	<u>14,7±0,35</u>	<u>15,2±0,36</u>	15,1±0,32
- мезор, мКат/л	14,7±0,29 (p>0,05)	14,5±0,26 (p>0,05)	15,7±0,27 (p<0,05)	16,2±0,28* (p<0,05)	
- амплітуда, мКат/л	<u>0,97±0,043*</u> 0,898±0,039* (p>0,05)	<u>1,03±0,070</u> 0,904±0,043* (p>0,05)	<u>1,06±0,046</u> 0,991±0,034* (p>0,05)	<u>0,89±0,039*</u> 0,937±0,034* (p>0,05)	1,13±0,064
- акрофаза, год	06.46 / 08.23	07.07 / 07.44	07.18 / 10.08	07.12 / 10.34	09.34
- батифаза, год	18.46 / 20.23	19.07 / 19.44	19.18 / 22.08	19.12 / 22.34	21.34

Продовж. табл. 3

Відновлений			1		1,91±0,028
глутатіон:	<u>1,64±0,057*</u>	<u>1,61±0,045*</u>	<u>1,57±0,046*</u>	<u>1,57±0,040*</u>	
- мезор,	1,44±0,043*	1,53±0,036*	1,53±0,038*	1,66±0,039*	
мкмоль/л ер.	(p<0,01)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	
- амплітуда,	<u>0,298±0,015*</u>	<u>0,280±0,019*</u>	<u>0,308±0,023*</u>	<u>0,333±0,024*</u>	0,201±0,006
мкмоль/л ер.	0,321±0,013*	0,266±0,013*	0,264±0,015*	0,290±0,015*	
	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	
- акрофаза, год	08.07 / 10.21	08.32 / 09.24	08.41 / 09.18	08.48 / 09.34	7.37
- батифаза, год	20.07 / 22.21	20.32 / 21.24	20.41 / 21.18	20.48 / 21.34	19.37
Глутатіонперок-	<u>163,1±3,86</u>	<u>164,0±4,12</u>	<u>159,9±3,83</u>	<u>166,0±3,74</u>	156,1±2,66
сидаза: - мезор,	145,9±3,05*	154,9±3,07	168,7±2,98*	172,4±2,58*	
нМ ГВ/хв· 1гНб	(p<0,001)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	
- амплітуда,	<u>13,7±0,36</u>	<u>14,6±0,50</u>	<u>14,1±0,49</u>	<u>16,7±0,81*</u>	14,3±0,73
нМ ГВ/хв· 1гНб	14,6±0,55	13,5±0,41	13,4±0,41	13,7±0,34	
	(p>0,05)	(p>0,05)	(p>0,05)	(p<0,01)	
- акрофаза, год	07.36 / 09.28	08.07 / 08.38	07.44 / 09.10	06.40 / 09.10	08.30
- батифаза, год	19.36 / 21.28	20.07 / 20.38	19.44 / 21.10	18.40 / 21.10	20.30

Примітки: 1. n - число спостережень.

2. Дані у чисельнику – визначені до лікування; дані у знаменнику – після лікування.

3. * - вірогідність різниць показників відносно групи контролю.

4. p - вірогідність різниць показників до та після лікування.

Динаміка показників оксидантної системи крові у хворих на алергодерматози після застосування різних методів лікування (M±m, до / після лікування)

Показники, одиниці виміру	Хворі на алергодерматози (n=146)				Контрольна група (n=26)
	I група (n=36)	II група (n=37)	III група (n=36)	IV група (n=37)	
Малоновий альдегід: - мезор, мкмоль/л - амплітуда, мкмоль/л - акрофаза, год - батифаза, год	<u>11,6±0,27*</u> 13,1±0,29* (p<0,001)	<u>12,4±0,31*</u> 12,0±0,26* (p>0,05)	<u>11,6±0,28*</u> 11,1±0,23* (p>0,05)	<u>11,8±0,29*</u> 10,6±0,25* (p<0,01)	8,20±0,18
	<u>1,23±0,068*</u> 1,37±0,064* (p>0,05)	<u>1,20±0,061*</u> 1,05±0,041* (p<0,001)	<u>1,17±0,074*</u> 0,95±0,047* (p<0,05)	<u>1,19±0,067*</u> 1,05±0,047* (p>0,05)	0,71±0,041
	23.46 / 01.48 11.46 / 13.48	00.12 / 01.18 12.12 / 13.18	23.40 / 04.27 11.40 / 16.27	23.30 / 02.04 11.30 / 14.04	02.19 14.19
Молекули середньої маси: - мезор, о.о.г./мл - амплітуда, о.о.г./мл - акрофаза, год - батифаза, год	<u>0,266±0,005*</u> 0,284±0,005* (p<0,05)	<u>0,270±0,005*</u> 0,255±0,003* (p<0,05)	<u>0,266±0,005*</u> 0,256±0,004* (p>0,05)	<u>0,277±0,005*</u> 0,256±0,004* (p<0,01)	0,215±0,002
	<u>0,019±0,001*</u> 0,021±0,001* (p>0,05)	<u>0,019±0,001*</u> 0,016±0,001* (p<0,05)	<u>0,018±0,001*</u> 0,018±0,001* (p>0,05)	<u>0,022±0,001*</u> 0,016±0,001* (p<0,001)	0,011±0,001
	23.09 / 23.48 11.09 / 11.48	21.28 / 01.48 09.28 / 13.48	23.22 / 23.13 11.22 / 11.13	23.12 / 01.10 11.12 / 13.10	01.23 13.23
Окиснювальна модифікація білків - ОМБ (E₃₇₀): - мезор, ммоль/г білка - амплітуда, ммоль/г білка - акрофаза, год - батифаза, год	<u>2,44±0,035*</u> 2,56±0,025* (p<0,01)	<u>2,39±0,042*</u> 2,30±0,026* (p>0,05)	<u>2,43±0,032*</u> 2,34±0,026* (p<0,05)	<u>2,38±0,033*</u> 2,27±0,027* (p<0,05)	1,92±0,019
	<u>0,154±0,009*</u> 0,150±0,006* (p>0,05)	<u>0,189±0,011*</u> 0,150±0,006* (p<0,01)	<u>0,183±0,009*</u> 0,167±0,004* (p>0,05)	<u>0,166±0,009*</u> 0,138±0,005* (p<0,01)	0,114±0,006
	22.43 / 01.10 10.43 / 13.10	23.53 / 03.23 11.53 / 15.23	23.29 / 22.05 11.29 / 10.05	22.54 / 21.41 10.54 / 09.41	11.37 23.37

Окиснювальна модифікація білків - ОМБ (E₄₃₀):	<u>18,9±0,39*</u>	<u>17,9±0,44*</u>	<u>18,8±0,39*</u>	<u>18,2±0,36*</u>	12,5±0,15
- мезор, о.о.г./г білка	19,8±0,29* (p<0,05)	17,2±0,29* (p>0,05)	17,2±0,31* (p<0,01)	16,4±0,28* (p<0,001)	
- амплітуда, о.о.г./г білка	<u>1,76±0,102*</u>	<u>1,98±0,098*</u>	<u>1,64±0,064*</u>	<u>2,06±0,103*</u>	0,936±0,034
- акрофаза, год	1,68±0,052* (p>0,05)	1,57±0,060* (p<0,001)	1,28±0,045* (p<0,001)	1,54±0,062* (p<0,001)	
- батифаза, год	21.58 / 23.06 09.58 / 11.06	23.14 / 23.29 11.14 / 11.29	22.05 / 21.39 10.05 / 09.39	23.36 / 23.07 11.36 / 11.07	12.25 00.25

Примітки: 1. n - число спостережень.

2. Дані у чисельнику – визначені до лікування; дані у знаменнику – після лікування.

3. * - вірогідність різниць показників відносно групи контролю.

4. p - вірогідність різниць показників до та після лікування.

У хворих на АлД I групи (табл.3 і 4) наприкінці лікування відзначено вірогідне збільшення мезору МА (на 12,9%; p<0,001), фракцій ОМБ (на 4,9%; p<0,01 і 4,8%; p<0,05) та МСМ (на 6,8%; p<0,05), а також зменшення мезору ВГ (на 13,9%; p<0,01), ГПО (на 11,8%; p<0,001) та ЦП (на 8,0%; p<0,05) за тенденції до синхронізації ритмів МА та десинхронозу ВГ, що в цілому свідчило про активацію наприкінці базисного лікування процесів окиснення ліпідів та білків на тлі зниження активності факторів АОС із наростанням стану ендогенної інтоксикації та окиснювального стресу. У хворих II групи наприкінці лікування (табл.3 і 4) встановлено вірогідне зменшення мезору й амплітуди МСМ (відповідно на 5,9% та 18,8%; p<0,05), зниження амплітуди МА (на 14,3%; p<0,001) та фракцій ОМБ (альдегідо- й кетоніпохідних основного характеру – на 26,1%, p<0,001 та нейтрального характеру – на 26,0%, p<0,01) за тенденції до синхронізації циркадіанних ритмів МСМ та десинхронозу ВГ. Отже, додаткове призначення хворим на АлД засобів антиоксидантної дії зумовило компенсаторне зменшення проявів ендогенної інтоксикації зі зниженням інтенсивності процесів ВРО ліпідів та ОМБ, однак без вірогідних змін з боку показників АОС. У пацієнтів III групи констатовано вірогідне (p<0,01) збільшення мезорів ЦП (на 8,8%) й КА (на 6,8%), а також зниження амплітуди ОМБ E₄₃₀ (на 28,1%; p<0,001), ОМБ E₃₇₀ (на 9,3%; p<0,01) і МА (на 23,2%; p<0,05) та мезору ОМБ E₄₃₀ (на 8,5%; p<0,01) за тенденції до синхронізації хроноритмів МА, КА й ГПО. Водночас значення мезору МА й ОМБ (E₃₇₀) внаслідок додаткового застосування сеансів ЧЛОК істотно не змінилися, що свідчило про збереження високого рівня інтенсивності процесів ВРО ліпідів та ОМБ.

У хворих IV (основної) групи (табл.3 і 4) наприкінці комплексного лікування із застосуванням хронодетермінованої антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії встановлено: зменшення мезору (на 8,2%; p<0,01) й амплітуди (на 37,5%; p<0,001) МСМ, що свідчило про зменшення ступеня ендогенної інтоксикації; зменшення мезору МА (на 11,3%; p<0,01), що вказувало на зниження інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів; зменшення фракцій ОМБ – зниження мезору (на 11,0%, p<0,001) й амплітуди (на 33,8%, p<0,001) альдегідо- й кетоніпохідних основного характеру та мезору (на 4,8%, p<0,05) й амплітуди (на 20,3%, p<0,01) похідних нейтрального характеру, що

відображало пригнічення процесів окиснення білкових молекул. Водночас у пацієнтів IV групи встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зростання мезору й амплітуди ЦП (відповідно на 11,4% та 18,2%) та мезору КА (на 6,6%; $p < 0,05$) і нормалізацію амплітуди ГПО, що відображало активацію антиоксидантних ферментів та зменшення ступеня напруженості глутатіонової системи, а також тенденцію до синхронізації добових коливань факторів АОС – зміщення акрофази й батифази ЦП (на 2.32 год), КА (на 3.22 год) та ГПО (на 2.30 год), а також МА (на 2.34 год) і МСМ (на 1.58 год) у напрямку показників групи контролю.

Водночас ефективність різних методів лікування АлД оцінювали за динамікою показників гіпофізарно-тиреїдної системи. У хворих I та II груп наприкінці лікування вміст T_3 у сироватці крові вірогідно збільшився за зменшення рівня ТТГ та тенденції до зростання середнього рівня T_4 , що в цілому відображало підвищення функціональної активності ЩЗ при застосуванні лише базисної терапії чи базисної у поєднанні з антиоксидантними засобами. У хворих III та IV груп середній рівень ТТГ наприкінці лікування мав тенденцію до нормалізації із наближенням до рівня ТТГ у групі контролю без вірогідних змін середнього рівня тиреоїдних гормонів, що вказувало на тенденцію до нормалізації активності гіпофіза та стабільну функціональну активність ЩЗ у цих пацієнтів.

Аналіз динаміки індивідуальних значень досліджуваних показників гіпофізарно-тиреїдної системи у хворих на АлД різних груп засвідчив, що у I групі після проведеного базисного лікування кількість пацієнтів із відхиленнями від норми показників гіпофізарно-тиреїдної системи вірогідно збільшилася на 19,4%. Серед хворих II і III груп вірогідної динаміки досліджуваних показників не встановлено. Водночас в IV групі нормалізацію рівня тиреоїдних гормонів і ТТГ констатовано у кожного третього (у 31,3%) хворого, що свідчить про нормалізуючий вплив поєднаної хронодетермінованої антиоксидантної та лазерної терапії на стан гіпофізарно-тиреїдної системи у хворих на АлД.

Враховуючи дані літератури про синхронізуючу дію лазерного випромінювання, проведено визначення впливу хронодетермінованої лазерної терапії на параметри циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреїдної системи у 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію у поєднанні з ЧЛОК (основна група), та у 20 хворих на АлД, які отримували лише базисне лікування (порівняльна група). У хворих основної групи встановлено вірогідне зменшення мезору й амплітуди ТТГ із наближенням до показника контрольної групи, а також вірогідне зниження амплітуди T_3 . Середній рівень T_4 у хворих, що отримували лише базисне лікування, вірогідно підвищився зі зменшенням його амплітуди, а у пацієнтів основної групи встановлено зниження амплітуди T_4 без вірогідних змін його мезору.

У хворих на АлД, пролікованих за традиційними схемами, виявлено тенденцію до нормалізації акрофази й батифази T_4 за зростання десинхронозу добової секреції T_3 . Водночас у пацієнтів, яким

додатково проводили ЧЛОК, встановлено зміщення часу акрофази й батифази тиреоїдних гормонів із наближенням до хронограм контрольної групи. Час акрофази й батифази ТТГ у хворих на АлД обох груп після проведеного лікування суттєво не змінився.

Отримані результати досліджень можна пояснити як прямою нормалізуючою та синхронізуючою дією НЛВ на функціональну активність ЩЗ, так і опосередкованою – через стимуляцію факторів АОС й зменшення продуктів ВРО ліпідів та білків зі зниженням ступеня ендогенної інтоксикації, що є можливими чинниками стимуляції секреції тиреоїдних гормонів. Підтвердженням цього є відсутність змін мезору тироксину та зниження його амплітуди у хворих, що отримували сеанси ЧЛОК, внаслідок зменшення його затрат в якості антиоксидантного фактора. Відсутність помітних змін з боку рівня ТТГ вказує на переважну дію ЧЛОК на периферійні ланки ендокринної регуляції – на ЩЗ без прямого впливу на секреторну функцію гіпофіза.

За даними клінічних спостережень, включення у комплексне лікування АлД хронодетермінованої (у другій половині дня) антиоксидантної (гранули кверцетину, Три-Ві Плюс, аевіт, аскорбінова кислота) та комбінованої лазерної терапії (ЧЛОК, диференційована зовнішня лазерна терапія) сприяє найбільш швидкому регресу об'єктивних й суб'єктивних проявів АлД зі скороченням термінів їх лікування (до $16,6 \pm 0,65$ ліжко-днів) порівняно із хворими, що отримували лише базисне лікування ($22,4 \pm 0,57$ ліжко-днів, $p < 0,001$), чи базисне із хронодетермінованою антиоксидантною терапією ($20,3 \pm 0,57$ ліжко-днів, $p < 0,001$) чи базисне у поєднанні із хронодетермінованою лазерною терапією ($19,3 \pm 0,73$ ліжко-днів, $p < 0,01$).

Як засвідчив аналіз віддалених наслідків лікування АлД, застосування пацієнтам лише базисної терапії чи базисної у поєднанні з хронодетермінованою антиоксидантною терапією не призвело до істотних змін тривалості ремісії АлД чи частоти їх рецидивів. Додаткове призначення хворим на АлД хронодетермінованої лазерної терапії зумовило вірогідне подовження (в середньому на 3 місяці) тривалості ремісії та зменшення кількості рецидивів (у середньому в 1,6 раза). Водночас внаслідок застосування у комплексному лікуванні АлД хронодетермінованої антиоксидантної й комбінованої лазерної терапії встановлено подовження тривалості стану ремісії АлД у середньому на 5,25 місяці та зменшення кількості рецидивів АлД на рік у середньому в 1,96 раза.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення проблеми підвищення ефективності лікувальних та профілактичних заходів при алергодерматозах, який полягає у застосуванні хронодетермінованих і диференційованих методів антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії на підставі патогенетичних хронобіологічних досліджень із вивчення циркадіанних ритмів функції щитоподібної залози та оксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

1. У 2001-2005 рр. у Чернівецькій області (Північна Буковина) встановлено зростання загальної (до 40,8%) та первинної (у 1,6 раза) захворюваності на алергодерматози серед дорослого населення та доведено наявність прямих кореляційних зв'язків між захворюваністю на алергодерматози (алергійний контактний дерматит, atopічний дерматит) та рівнем викидів у атмосферу забруднюючих речовин (діоксиду азоту, фенолу, бензпірену, діоксиду сірки).

2. У 56,8% хворих на алергодерматози із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду, яким є Чернівецька область (Північна Буковина), встановлено порушення ехоструктури щитоподібної залози за різноспрямованих змін в сироватці крові тиреоїдних гормонів і тиреотропного гормону гіпофіза, які мали субклінічний перебіг. Факторами ризику розвитку алергійних дерматозів у осіб із біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду є еутиреоїдний синдром зниженого трийодтироніну та стан субклінічного гіпотиреозу, які діагностовано у період ремісії алергодерматозів.

3. У період загострення алергодерматозів відзначаються зміни циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреоїдної системи пацієнтів – зростання мезору трийодтироніну, зміщення акрофази трийодтироніну з ранкових на нічні години та акрофази тиреотропного гормону гіпофіза – з нічних на ранкові години.

4. У хворих на алергодерматози встановлено дисбаланс та десинхроноз циркадіанних ритмів показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу: зростання мезору й амплітуди малонового альдегіду, середньомолекулярних пептидів і фракцій окиснювальної модифікації білків зі зміщенням їх акрофази у бік вечірніх годин, а батифази – на ранкові години, а також зменшення мезору й амплітуди церулоплазміну, зниження мезору й зростання амплітуди відновленого глутатіону зі зміщенням акрофази антиоксидантних факторів у бік вечірніх годин, а батифази – на ранкові години, що в цілому є свідченням активації й зростання впродовж доби процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків на тлі напруження й зниження активності чинників антиоксидантного захисту, що призводить до наростання явищ ендогенної інтоксикації. Зміни оксидантно-антиоксидантного гомеостазу залежать від клінічної форми алергодерматозів, поширеності патологічного процесу на шкірі та їх тривалості.

5. У хворих на алергійні дерматози існують кореляційні зв'язки між циркадіанними ритмами тиреоїдних гормонів та показниками оксидантної й антиоксидантної систем крові: підвищення впродовж доби рівня трийодтироніну й тироксину корелює зі зростанням активності антиоксидантних чинників (церулоплазміну, відновленого глутатіону) та зниженням рівня показників оксидантної системи (малонового альдегіду, середньомолекулярних пептидів, фракцій окиснювальної модифікації білків), що доводить регулюючий вплив ритмічної діяльності щитоподібної залози на стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у цих пацієнтів.

6. Оптимальними параметрами черезшкірного лазерного опромінення крові у хворих на алергодерматози є експозиція впродовж 10 хв та частота процедур з інтервалом у 48 год.

7. Комплексне лікування алергодерматозів, яке передбачає на основі базисної терапії включення хронодетермінованої (у другій половині дня) антиоксидантної (гранул кверцетину, антиоксидантного комплексу Три-Ві Плюс чи аевіту й аскорбінової кислоти) та комбінованої лазерної терапії (черезшкірного лазерного опромінення крові й диференційованої зовнішньої лазерної терапії) є більш ефективним порівняно із базисним медикаментозним лікуванням чи базисним у комбінації з хронодетермінованою антиоксидантною терапією чи у поєднанні з хронодетермінованою монолазерною терапією:

7.1. Хронодетерміноване призначення у комплексному лікуванні алергійних дерматозів антиоксидантних медикаментозних засобів та комбінованої лазерної терапії сприяє стабілізації оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що проявляється зростанням мезору й амплітуди церулоплазміну і мезору каталази, нормалізацією амплітуди глутатіонпероксидази, зменшенням мезору й амплітуди середньомолекулярних пептидів і мезору малонового альдегіду, зниженням амплітуди і мезору фракцій окиснювальної модифікації білків, а також виявляє синхронізуючий вплив на циркадіанні ритми малонового альдегіду, середньомолекулярних пептидів, церулоплазміну, каталази, глутатіонпероксидази та тиреоїдних гормонів.

7.2. Застосування у комплексному лікуванні алергійних захворювань шкіри хронодетермінованої антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії зумовлює найбільш швидкий регрес клінічних проявів алергодерматозів та вірогідне скорочення термінів їх лікування (до $16,6 \pm 0,65$ ліжок/днів) порівняно з базисним лікуванням ($22,4 \pm 0,57$ ліжок/днів), базисним у поєднанні з антиоксидантними засобами ($20,3 \pm 0,57$ ліжок/днів) чи базисним у комбінації з лазерним опроміненням крові ($19,3 \pm 0,73$ ліжок/днів), а також вірогідне зменшення (в 1,96 рази) кількості рецидивів на рік та подовження (в середньому на 5,25 місяців) тривалості ремісії алергійних дерматозів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

I. Для більш вірогідної діагностики порушень оксидантно-антиоксидантного гомеостазу забір крові у хворих на алергійні дерматози доцільно проводити у другій половині дня (після 14.00 год).

II. З метою оптимізації лікування та профілактики алергодерматозів (екземи, дерматиту контактного алергійного, нейродерміту, atopічного дерматиту) у комплексному лікуванні дорослих пацієнтів рекомендовано застосовувати хронодетерміновану антиоксидантну та комбіновану лазерну терапію.

Алгоритми диференційованого застосування хронодетермінованої антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії у комплексному лікуванні алергодерматозів:

1. Хворим на обмежені форми алергодерматозів чи з помірно вираженими запальними проявами за відсутності пустульозних елементів та мокріння (дерматит контактний алергійний, нейродерміт, atopічний дерматит, підгостра чи регресуюча стадія екземи) рекомендовано призначати:

Хронодетерміновану антиоксидантну терапію:

• Гранули кверцетину – по 1 г двічі на добу (о 14.00 та 20.00 год), перед вживанням розчинити в 1/2 склянки води, вживати за 30 хв до їжі; курс лікування – 2-3 тижні.

- Антиоксидантний комплекс Три-Ві Плюс – по 1 табл. двічі на добу о 14.00 год та 20.00 год упродовж 2-3 тижнів або аевіт – по 1 капс. двічі на добу о 14.00 та 20.00 год впродовж 2-3 тижнів та аскорбінову кислоту – по 1 мл внутрішньом’язово щоденно (після 14.00 год), на курс – 10 ін’єкцій.

Паралельно проводити хронодетерміновану комбіновану лазерну терапію:

- Черезшкірне лазерне опромінення крові (за потужності лазерних променів 10 мВТ) шляхом опромінення однієї з поверхневих вен у ліктьовому згині – у другій половині дня (з 14.00 до 18.00 год) по 10 хв; сеанси проводяться через день, на курс лікування – 6-8 процедур.
- лазерний фотофорез із кортикостероїдними мазями (преднізолонова, елоком, сінафлан та ін., які наносять на шкіру за 30 хв до процедури лазерного опромінення шкіри) з використанням скануючих лазерів (SM-2 PL “Gurza”, SM.3 та ін.) із застосуванням фігури сканування у вигляді густої рухомої сітки; сеанси проводять щоденно за різної експозиції: – за наявності гострозапальних проявів (гіперемії, набряку) – по 7 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв); – при стиханні гострозапальних проявів – по 4 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв); всього на курс - 10-15 процедур зовнішньої лазерної терапії.

2. Хворим на поширені форми алергодерматозів чи з вираженими запальними проявами за відсутності пустульозних елементів і мокріння (поширений алергійний контактний дерматит, дифузний нейродерміт, поширений атопічний дерматит, підгостра чи регресуюча стадія поширеної екземи) рекомендовано:

Хронодетерміновану антиоксидантну терапію:

- Гранули кверцетину двічі на добу: 1 г – о 14.00 і 2 г – о 20.00 год; перед вживанням розчинити в 1/2 склянки води, вживати за 30 хв до їжі; курс лікування – 3-4 тижні.
- Антиоксидантний комплекс Три-Ві Плюс двічі на добу: по 1 табл. о 14.00 год та по 2 табл. – о 20.00 год; курс лікування – 3-4 тижні або аевіт двічі на добу: по 1 капс. о 14.00 та по 2 капс. о 20.00 год. курс лікування – 3-4 тижні та аскорбінову кислоту – по 1 мл внутрішньом’язово щоденно (після 14.00 год), на курс – 10-15 ін’єкцій.

Паралельно проводити хронодетерміновану комбіновану лазерну терапію:

- Черезшкірне лазерне опромінення крові (за потужності лазерних променів 10 мВТ) шляхом опромінення однієї з поверхневих вен у ліктьовому згині – у другій половині дня (з 14.00 до 18.00 год) по 10 хв через день, на курс – 8-10 процедур.
- лазерний фотофорез із кортикостероїдними мазями (преднізолонова, елоком, сінафлан та ін., які наносять на шкіру за 30 хв до процедури лазерного опромінення шкіри) з використанням скануючих лазерів (SM-2 PL “Gurza”, SM.3 та ін.) із застосуванням фігури сканування у вигляді густої рухомої

сітки; сеанси проводять щоденно за різної експозиції: – за наявності гострозапальних проявів (гіперемії, набряку) – по 8 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 32 хв); – при стиханні гострозапальних проявів – по 3 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв); на курс лікування – 15-18 процедур зовнішньої лазерної терапії.

3. Хворим на обмежені форми алергодерматозів чи з помірно вираженими запальними проявами за наявності мокріння та/чи пустульозних елементів (гостра стадія екземи; алергійний контактний дерматит, ускладнений піодермією; атопічний дерматит, ускладнений вторинною інфекцією) рекомендовано:

Хронодетерміновану антиоксидантну терапію:

- Гранули кверцетину – по 1 г двічі на добу (о 14.00 та 20.00 год); перед вживанням розчинити в 1/2 склянки води, вживати за 30 хв до їжі; курс лікування - 2-3 тижні.
- Антиоксидантний комплекс Три-Ві Плюс – по 1 табл. двічі на добу (о 14.00 год та 20.00 год) упродовж 2-3 тижнів або аевіт – по 1 капс. двічі на добу о 14.00 та 20.00 год упродовж 2-3 тижнів та аскорбінову кислоту – по 1 мл внутрішньом'язово щоденно (після 14.00 год), на курс – 10 ін'єкцій.

Паралельно проводити хронодетерміновану комбіновану лазерну терапію:

- Черезшкірне лазерне опромінення крові (за потужності лазерних променів 10 мВТ) шляхом опромінення однієї з поверхневих вен у ліктьовому згині у другій половині дня (з 14.00 до 18.00 год) по 10 хв через день, на курс – 6-8 процедур.
- лазерну фотохіміотерапію з 1% розчином метиленового синього (яким обробляють ерозивні вогнища чи пустульозні елементи за 30 хв перед опроміненням) з використанням скануючих лазерів (SM-2 PL “Gurza”, CM.3 та ін.) із застосуванням фігури сканування у вигляді густої рухомої сітки; сеанси проводять щоденно по 7 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв).

Після припинення мокріння чи підсихання пустульозних елементів:

- лазерний фотофорез із комбінованими мазями (кремген, гіоксизон, тридерм та ін., які наносять на шкіру за 30 хв до опромінення) з використанням скануючих лазерів (SM-2 PL “Gurza”, CM.3 та ін.) із застосуванням фігури сканування у вигляді густої рухомої сітки; сеанси проводять щоденно: – за наявності гострозапальних проявів (гіперемії, набряку) – по 7 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв); – при стиханні гострозапальних проявів – по 4 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв). Всього на курс лікування – 12-15 процедур зовнішньої лазерної терапії.

4. Хворим на поширені форми алергодерматозів чи з вираженими запальними проявами за наявності мокріння та/чи пустульозних елементів (гостра стадія поширеної екземи; поширений

алергійний контактний дерматит, ускладнений піодермією; поширений атопічний дерматит, ускладнений вторинною інфекцією) рекомендовано призначати:

Хронодетерміновану антиоксидантну терапію:

- Гранули кверцетину двічі на добу: 1 г – о 14.00 і 2 г – о 20.00 год; перед вживанням розчинити в 1/2 склянки води, вживати за 30 хв до їжі; курс лікування – 3-4 тижні.
- Антиоксидантний комплекс Три-Ві Плюс двічі на добу: по 1 табл. о 14.00 год та по 2 табл. – о 20.00 год; курс лікування – 3-4 тижні або аевіт двічі на добу: по 1 капс. о 14.00 год та по 2 капс. о 20.00 год; курс лікування – 3-4 тижні та аскорбінову кислоту – по 1 мл внутрішньом'язово щоденно (після 14.00 год), на курс – 10-15 ін'єкцій.

Паралельно проводити хронодетерміновану комбіновану лазерну терапію:

- Черезшкірне лазерне опромінення крові (за потужності лазерних променів 10 мВТ) шляхом опромінення однієї з поверхневих вен у ліктьовому згині у другій половині дня (з 14.00 до 18.00 год) по 10 хв через день, на курс – 8-10 процедур.
- лазерну фотохіміотерапію з 1% розчином метиленового синього (яким обробляють ерозивні вогнища чи пустульозні елементи за 30 хв перед опроміненням) з використанням скануючих лазерів (SM-2 PL “Gurza”, SM.3 та ін.) із застосуванням фігури сканування у вигляді густої рухомої сітки; сеанси проводять щоденно по 7 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв).

Після припинення мокріння чи підсихання пустульозних елементів:

- лазерний фотофорез із комбінованими мазями (кремген, гіоксизон, тридерм та ін., які наносять на шкіру за 30 хв до опромінення) з використанням скануючих лазерів (SM-2 PL “Gurza”, SM.3 та ін.) із застосуванням фігури сканування у вигляді густої рухомої сітки; сеанси проводять щоденно: – за наявності гострозапальних проявів (гіперемії, набряку) – по 7 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв); – при стиханні гострозапальних проявів – по 3 хв на 1 поле (за сумарної експозиції до 28 хв); всього на курс лікування – 15-18 процедур зовнішньої лазерної терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Денисенко О.І. Застосування диференційованої лазерної терапії хворим на алергодерматози // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, №2-3. - С.36-38.
2. Денисенко О.І. Особливості функціонального стану щитоподібної залози у хворих на екзему за умов екологічного неблагополуччя // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. - 2002. - №1- 2(5). - С.82-85.

3. Денисенко О.І. Особливості функціонального стану щитоподібної залози у хворих на екзему за умов зобної ендемії // Клін. та експерим. патол. - 2002. - Т.1, №1.- С.62-64.
4. Денисенко О.І. Клінічні особливості алергодерматозів в осіб із біогеохімічного регіону з недостатністю йоду // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, № 4. - С.66-69.
5. Денисенко О.І. Особливості циркадних ритмів показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на алергодерматози // Дерматол. та венерол. - 2003. - №1(19). - С.58-60.
6. Мавров И.И., Волкославская В.Н., Гутнев А.Л., Денисенко О.И. Влияние антропогенных загрязнителей на уровень заболеваемости аллергодерматозами в Восточном и Западном регионах Украины // Дерматол. та венерол. - 2003. - №2(20). - С.3-6. (дисертантом проведено вивчення й аналіз впливу антропогенних забруднень на рівень захворюваності на АлД у Чернівецькій області - Західному регіоні України).
7. Денисенко О.І. Окисна модифікація білків як чинник патогенезу алергодерматозів // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2004. - №1(12). - С.23-25.
8. Денисенко О.І. Патогенетична роль стану ендогенної інтоксикації у хворих на алергодерматози // Дерматол. та венерол. – 2004. - №1(23). - С.31-35.
9. Денисенко О.І. Циркадіанні ритми окислювальної модифікації білків у хворих на алергодерматози // Клін. та експерим. патол. – 2004. - Т.ІІІ, №2, Част. 2. - С.300-302.
10. Денисенко О.І. Експериментальне обґрунтування оптимальної експозиції лазерного опромінення крові у хворих на алергодерматози // Клін. та експерим. патол. – 2004. - Т.3, №4. - С.19-23.
11. Денисенко О.І. Експериментальне обґрунтування оптимального режиму лазерної терапії при алергодерматозах // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2004. - №4(15). - С.9-12.
12. Денисенко О.І. Стан антиоксидантної системи крові в хворих на алергодерматози // Бук. мед. вісник. - 2005. – Т.9, №2. - С.83-84.
13. Денисенко О.І. Циркадіанні ритми функції щитоподібної залози у хворих на алергодерматози // Дерматол. та венерол. – 2005. - №3 (29).- С.7-10.
14. Денисенко О.І. Добові ритми функції щитоподібної залози та їх вплив на ступінь окиснювальної модифікації білків у хворих на алергодерматози // Ж. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О.Торсуєва. - 2006.- №1-2 (12).- С.32-37.
15. Денисенко О.І. Вплив добових ритмів функції щитоподібної залози на показники антиоксидантної системи крові у хворих на алергійні дерматози // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. - 2006. - №2 (21). С.21-24.

16. Денисенко О.І. Аналіз захворюваності на алергодерматози серед дорослого населення Чернівецької області // Бук. мед. вісн.- 2006.- Т.10, №3. - С.28-32.

17. Денисенко О.І. Вплив ритмічної діяльності щитоподібної залози на показники прооксидантної системи крові у хворих на алергодерматози // Клін. та експерим. патол. – 2006. - Т.V, №1. - С.37-40.

18. Денисенко О.І. Вплив хронодетермінованої лазерної терапії на характер циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреїдної системи у хворих на алергодерматоз // Вісн. наук. досліджень. – 2006. - №4 (45). – С. 48-51.

19. Денисенко О.І. Застосування антиоксидантного засобу з мікроелементами та лазерної терапії при алергійних дерматозах // Прак. мед. - 2006. - Т.XII, №2.- С.11-14.

20. Денисенко О.І. Хронодетерміноване застосування гранул кверцетину та антиоксидантного комплексу три-ві плюс у комплексному лікуванні алергодерматозів // Дерматол. та венерол. – 2006. - № 3(33). - С. 80-83.

21. Денисенко О.І. Вплив хронодетермінованої антиоксидантної та лазерної терапії на показники окисно-відновних реакцій у хворих на алергодерматози // Клін. та експерим. патол. – 2006. - Т.V, №3. - С.23-28.

22. Денисенко О.І. Стан гіпофізарно-тиреїдної системи у хворих на алергійні дерматози при застосуванні традиційної, антиоксидантної та лазерної терапії // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол.- 2006. - №4 (23). С.8-12.

23. Денисенко О.І. Особливості клініки та перебігу екземи у хворих із біогеохімічного регіону з недостатністю йоду // Матер. 83-ї підсумкової наук. конф. співробітників БДМА, присвяч. 10-й річниці незалежності України “Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини”. – Чернівці, БДМА, 2002.- С.30-34.

24. Денисенко О.І. Диференційоване застосування зовнішньої лазерної терапії хворим на алергодерматози з урахуванням впливу на мікроциркуляцію шкіри // Матер. науково-практ. конф. “Актуальні проблеми мікроциркуляції та гемостазу при патології внутрішніх органів” (16-17 вересня 2002 р.). - Чернівці, 2002. - С.27-29.

25. Денисенко О.І. Вікові та клінічні особливості алергодерматозів за умов екологічного неблагополуччя // Тези допов. наук. конф. “Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків” (24-25 жовтня 2002 р.). - Чернівці, 2002. - С.24.

26. Денисенко О.І. Застосування хронодетермінованої лазерної терапії в комплексному лікуванні алергодерматозів // Матер. науково-практ.конф. “Сучасні аспекти етіопатогенезу, діагностики, клініки та лікування в дерматовенерології і косметології” (13-14 травня 2003 р.). - Донецьк, 2003. - С.14-15.

27. Денисенко О.І. Патогенетичне обґрунтування призначення хворим на алергодерматози хронодетермінованої антиоксидантної терапії // Сучасні проблеми дермато-венерології і косметології. - Полтава, 2003. - С.29-30.

28. Денисенко О.И. Дифференцированная лазерная фотохимиотерапия при аллергодерматозах // Матер. XXI Междунар. научно-практ. конф. “Применение лазеров в медицине и биологии”. - Одесса, 2004. - С.24-25.

29. Денисенко О.І. Вікові зміни окисно-відновних процесів у хворих на алергодерматози // Матер. наук.-практ. конф. “Вік та шкіра”. – Київ, 2004. - С.53-54.

30. Денисенко О.І. Перспективи хронодіагностики та хронотерапії алергодерматозів // Тези допов. X Конгресу світової федерації українських лікарських товариств (26-28 серпня 2004 р.). – Чернівці - Київ-Чікаго, 2004.–С.429 (тези №681).

31. Денисенко О.И. Использование хронодетерминированной антиоксидантной и лазерной терапии для оптимизации лечения аллергических заболеваний кожи // Матер. IV Всемирного конгресса по астме и IX Международного конгресса по клинической патологии (Бангкок, Таиланд, 15-23 февраля 2004г.). - Int. J. on Immunorehabilitation. – 2004.- V.6,N1.- P.61 (abstract N 92).

32. Денисенко О.І. Комплексне лікування важких форм алергодерматозів з використанням хронодетермінованої лазерної та антиоксидантної терапії // Матер. наук.-практ. конф. “Шкіра та внутрішні хвороби, дерматологічні синдроми” (Київ, 24-25 лютого 2005 р.). – Київ, 2005. - С.29-30.

33. Денисенко О.І. Оптимізація лікування алергодерматозів з використанням хронодетермінованої антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії // Тези допов. I (VIII) з'їзду Укр. асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів (Київ, 20-23 вересня 2005 р.).- Укр.ж.дерматол., венерол., косметол.- 2005. - №3(18). - С.137.

34. Денисенко О.И. Комбинированная хронолазерная терапия аллергодерматозов // Матер. XXIV Междунар. научно-практ. конф. “Применение лазеров в медицине и биологии” (5-8 октября 2005 г.). - Ялта, 2005. -С.28-29.

35. Денисенко О.І. Хронодетерміноване застосування антиоксидантних засобів хворим на алергічні дерматози // Матер. науково-практ.конф. з міжнар. участю “Сучасні методи діагностики та лікування дерматозів й захворювань, що передаються переважно статевим шляхом” (3-4 листопада 2005р.). – Чернівці: Колір-Друк, 2005.- С. 49-51.

36. Денисенко О.І. Добові ритми тиреоїдних та тиреотропного гормонів у хворих на алергодерматози // Матер. навч.-метод. наради зав. кафедр і курсів клін. імунології та алергології і регіональної науково-практ. конф. України “Актуальні питання імунології, алергології та ендокринології”. – Чернівці, 2006.- С.9-10.

37. Пат. UA № 62392 А, МКП 7 А61 В10/00. Спосіб хронодіагностики порушень окисно-відновних процесів у хворих на алергодерматози. Пат. UA № 62392 А, МКП 7 А61 В10/00; Денисенко О.І., Пішак В.П., Коляденко В.Г. - №2003032247; Заявл. 14.03.2003; Опубл. 15.12.2003, Бюл. №12. – 8 с. (Дисертант провела патентно-інформаційний пошук, розробила та оцінила ефективність способу).

38. Пат. UA № 69312 А, МКП 7 А61 N5/00. Спосіб хронодетермінованої лазерної терапії алергодерматозів. Пат. UA № 69312 А, МКП 7 А61 N5/00; Денисенко О.І. - №20031212402; Заявл. 25.12.2003; Опубл. 16.08.2004, Бюл. №8. – 6 с.

39. Пат. UA № 72860 А, МКП 7 А61 Р37/00. Спосіб хронодетермінованої антиоксидантної терапії алергодерматозів. Пат. UA № 72860 А, МКП 7 А61 Р37/00; Денисенко О.І. - №20031212403; Заявл. 25.12.2003; Опубл. 15.04.2005, Бюл. №4. – 6 с.

40. Пат. UA № 11975, МКП С21С 5/04 А61К 31/00 А61N 5/067. Спосіб хронодетермінованої терапії алергодерматозів. Пат. UA № 11975, МКП С21С 5/04 А61К 31/00 А61N 5/067; Денисенко О.І. - № 2005 07083; Заявл. 18.07.2005; Опубл. 16.01.2006, Бюл. №1. – 8 с.

41. Денисенко О.І. Методика використання хронодетермінованої лазерної терапії у комплексному лікуванні алергодерматозів: Інформ. лист № 167 -2003. - Київ, 2003. - 3с.

42. Денисенко О.І., Коляденко В.Г. Методика використання хронодетермінованої антиоксидантної терапії у комплексному лікуванні алергодерматозів: Інформ. лист № 168 – 2003. – Київ, 2003. - 3 с. (Дисертант здійснила обґрунтування, розробила та впровадила методику, здійснила оцінку її ефективності).

43. Денисенко О.І. Методика застосування хронодетермінованої антиоксидантної та лазерної терапії у комплексному лікуванні алергодерматозів: Інформаційний лист № 117-2005. – Київ, 2005. - 3 с.

АНОТАЦІЯ

Денисенко О.І. Вплив ритмічної діяльності щитоподібної залози на стан оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на алергодерматози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2007.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності лікування й профілактики алергодерматозів шляхом застосування нових хронобіологічно детермінованих і диференційованих методів антиоксидантної та комбінованої лазерної терапії на підставі вивчення у пацієнтів із

біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду параметрів циркадіанних ритмів функції щитоподібної залози та її впливу на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Робота базується на аналізі результатів обстеження й лікування 328 хворих на алергодерматози (екзему, дерматит контактний алергійний, атопічний дерматит, нейродерміт) віком від 16 до 76 років – мешканців Чернівецької області (Північної Буковини) – біогеохімічного регіону з природною недостатністю йоду. Встановлено, що факторами ризику розвитку алергодерматозів за умов природного йододефіциту є еутиреодний синдром зниженого трийодтироніну та стан субклінічного гіпотиреозу.

У період загострення алергодерматозів встановлено зміни циркадіанних ритмів гіпофізарно-тиреодної системи, а також дисбаланс і десинхроноз показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, які залежать від клінічної форми дерматозів, поширеності патологічного процесу на шкірі та їх тривалості.

У хворих на алергодерматози встановлено наявність кореляційних зв'язків між циркадіанними ритмами тиреоїдних гормонів та показниками оксидантної й антиоксидантної систем крові, що доводить регулюючий вплив ритмічної діяльності щитоподібної залози на стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу пацієнтів.

Розроблено й апробовано диференційовані методи лікування алергодерматозів, які базуються на хронодетермінованому (у другій половині дня) застосуванні антиоксидантних засобів (гранули кверцетину, Три-Ві Плюс, асвіт, аскорбінова кислота) та комбінованої лазерної терапії (черезшкірне лазерне опромінення крові, диференційована зовнішня лазерна терапія). Визначено оптимальні параметри (експозицію й режим) черезшкірного лазерного опромінення крові у хворих на алергодерматози.

Доведено, що хронодетерміноване застосування у комплексному лікуванні алергодерматозів антиоксидантних медикаментозних засобів та комбінованої лазерної терапії зумовлює нормалізуючий та синхронізуючий вплив на стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу і параметри циркадіанних ритмів тиреоїдних гормонів, а також скорочує терміни лікування пацієнтів, подовжує тривалість ремісії та зменшує частоту рецидивів алергійних дерматозів.

Ключові слова: алергодерматози, щитоподібна залоза, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, хронодетермінована антиоксидантна та лазерна терапія.

АННОТАЦІЯ

Денисенко О.И. Влияние ритмической деятельности щитовидной железы на состояние оксидантной и антиоксидантной систем крови у больных алергодерматозами. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – кожные и венерические болезни. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2007.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности лечения и профилактики аллергодерматозов путем использования хронобиологически детерминированных и дифференцированных методов антиоксидантной и комбинированной лазерной терапии на основании изучения у пациентов из биогеохимического региона с природной недостаточностью йода параметров циркадианных ритмов функции щитовидной железы и её влияния на оксидантно-антиоксидантный гомеостаз. Работа базируется на анализе результатов обследования и лечения 328 больных аллергодерматозами (экземой, дерматитом контактным аллергическим, атопическим дерматитом, нейродермитом) в возрасте от 16 до 76 лет – жителей Черновицкой области (Северной Буковины) – биогеохимического региона с природной недостаточностью йода.

В период обострения аллергодерматозов установлено изменения циркадианных ритмов гипотизарно-тиреоидной системы пациентов – увеличение мезора трийодтиронина, смещение акрофазы трийодтиронина с утренних на ночные часы и акрофазы тиреотропного гормона гипофиза – с ночных на утренние часы. Установлено, что факторами риска развития аллергодерматозов в условиях природного йододефицита являются эутиреоидный синдром сниженного трийодтиронина и состояние субклинического гипотиреоза.

У больных аллергодерматозами установлено дисбаланс и десинхроноз циркадианных ритмов показателей оксидантно-антиоксидантного гомеостаза: увеличение мезора и амплитуды малонового альдегида, среднемолекулярных пептидов и окислительной модификации белков со смещением их акрофазы в сторону вечерних часов, а батифазы – на утренние часы, а также снижение мезора и амплитуды церулоплазмينا, снижение мезора и увеличение амплитуды восстановленного глутатиона со смещением акрофазы антиоксидантных факторов в сторону вечерних часов, а батифазы – на утренние часы, что в целом свидетельствует о повышении в течение суток активности процессов свободнорадикального окисления липидов и белков на фоне напряжения и снижения активности факторов антиоксидантной защиты, что приводит к усилению эндогенной интоксикации. Изменения оксидантно-антиоксидантного гомеостаза зависят от клинической формы аллергодерматозов, распространенности процесса на коже и их продолжительности.

У больных аллергическими дерматозами установлено наличие корреляционных связей между циркадианными ритмами тиреоидных гормонов и показателями оксидантной и антиоксидантной систем крови: повышение в течение суток уровня трийодтиронина и тироксина коррелирует с повышением активности антиоксидантных факторов (церулоплазмينا, восстановленного глутатиона) и снижением уровня показателей оксидантной системы (малонового альдегида, среднемолекулярных пептидов, фракций окислительной модификации белков), что доказывает регулирующее влияние ритмической функции щитовидной железы на состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза этих пациентов.

Разработаны и апробированы дифференцированные методы лечения аллергодерматозов, которые базируются на хронодетерминированном (во второй половине дня) назначении антиоксидантных препаратов (гранулы кверцетина,

антиоксидантный комплекс Три-Ви Плюс, аевит, аскорбиновая кислота) и комбинированной лазерной терапии (чрезкожное лазерное облучение крови, дифференцированная наружная лазерная терапия). Установлено, что оптимальными параметрами чрезкожного лазерного облучения крови у больных алергодерматозами являются экспозиция в течение 10 мин и частота процедур с интервалом в 48 час.

Установлено, что хронодетерминированное назначение в комплексном лечении алергодерматозов антиоксидантных медикаментозных препаратов и комбинированной лазерной терапии способствует стабилизации оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, что проявляется повышением мезора и амплитуды церулоплазмينا и мезора каталазы, нормализацией амплитуды глутатионпероксидазы, уменьшением мезора и амплитуды среднемолекулярных пептидов и мезора малонового альдегида, снижением амплитуды и мезора фракций окислительной модификации белков, а также оказывает синхронизирующее влияние на циркадианные ритмы малонового альдегида, среднемолекулярных пептидов, церулоплазмينا, каталазы, глутатионпероксидазы и тиреоидных гормонов. Использование в комплексном лечении алергодерматозов хронодетерминированной антиоксидантной и комбинированной лазерной терапии способствует наиболее быстрому регрессу клинических проявлений алергодерматозов и сокращению сроков их лечения (до $16,6 \pm 0,65$ койко-дней) сравнительно с базисным лечением ($22,4 \pm 0,57$ койко-дней), базисным в сочетании с антиоксидантными препаратами ($20,3 \pm 0,57$ койко-дней) или в комбинации с лазерным облучением крови ($19,3 \pm 0,73$ койко-дней), а также достоверное сокращение (в 1,96 раза) количества рецидивов в году и удлинение (в среднем на 5,25 месяца) длительности ремиссии алергических дерматозов.

Ключевые слова: алергодерматозы, щитовидная железа, оксидантно- антиоксидантный гомеостаз, хронодетерминированная антиоксидантная и лазерная терапия.

SUMMARY

Denysenko O.I. The influence of the rhythmic activity of the thyroid gland on the blood oxidant and antioxidant systems in patients with allergodermatoses. – Manuscript.

The thesis for obtaining the sciences degree of a Doctor of Medical Sciences, speciality – 14.01.20 – Skin and Venereal Diseases. O.O.Bogomolets' National Medical University, Health Ministry of Ukraine, Ukraine, Kyiv, 2007.

The dissertation deals with the problems of raising the efficacy of treating and preventing allergodermatoses by means of using new chronobiologically determinated and differentiated methods of antioxidant and combined laser therapy on the basis of studying the parameters of the circadian rhythms of the thyroid gland function and its effect on oxidant- antioxidant homeostasis in patients from a biogeochemical region with natural iodine deficiency.

The reseach is based on an analysis of the results of examination and treatment of 328 patients with allergodermatoses (eczema, contact allergic dermatitis, atopic dermatitis, neurodermatitis) aged from 16 to 76 years – inhabitants of the Chernivtsi region (Northern Bucovina) – a biogeochemical region with natural iodine deficiency.

Euthyroid syndrome of reduced triiodothyronine and the state of subclinical hypothyroidism have been found to be the risk factors for the development of allergodermatoses in persons from region with natural iodine deficiency.

At the time of the acute condition of allergodermatoses it was possible to establish changes of the circadian rhythms of the hypophysial-thyroid system, as well as imbalance and desynchronosis of the parameters of oxidant-antioxidant homeostasis which depend on a clinical form of dermatoses the spread of the pathological process on the skin and their duration.

The presence of correlations between the circadian rhythms of thyroid hormones and the indices of the blood oxidant and antioxidant systems has been demonstrated in patients with allergodermatoses and that proves the regulating influence of the rhythmic activity of the thyroid gland on the state of oxidant-antioxidant homeostasis in these patients.

Different modes of treatment of allergodermatoses based on a chronodetermined (in the second half of the day) use of antioxidant agents (granulae quercetini, antioxidant complex Tri-V Plus, aevitum, acidum ascorbinicum) and combined laser therapy (transcutaneous laser irradiation of the blood, differentiated external laser therapy) have been elaborated and tested. Optimal parameters (exposure and regimen) of blood transcutaneous laser irradiation in patients with allergodermatoses have been determined. It has been proved that a chronodetermined use a course of multimodality treatment of allergodermatoses of antioxidant medicamentous remedies and combined laser therapy brings about a normalizing and synchronizing effect on the state of oxidant-antioxidant homeostasis and the parameters of the circadian rhythms of the thyroid hormones, as well as shortens the terms of patients' treatment, prolongs the duration of remission and reduces the recurrence rate of allergic dermatoses.

Key words: allergodermatoses, thyroid gland, oxidant-antioxidant homeostasis, chronodetermined antioxidant and laser therapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлД	- алергійні дерматози
ВГ	- відновлений глутатіон
ВРО	- вільнорадикальне окиснення
ГПО	- глутатіонпероксидаза
КА	- каталаза
МА	- малоновий альдегід
МСМ	- молекули середньої маси
ОМБ	- окиснювальна модифікація білків

- ОМБ (E₃₇₀) - фракція окиснювальної модифікації білків, визначена за альдегідо- й кетопохідними нейтрального характеру
- ОМБ (E₄₃₀) - фракція окиснювальної модифікації білків, визначена за альдегідо- й кетопохідними основного характеру
- ОШВД - обласний шкірно-венерологічний диспансер
- T₃ - трийодтиронін
- T₄ - тироксин
- ТГ - тиреоглобулін
- ТЗГ - тироксинзв'язуючий глобулін
- ТТГ - тиреотропний гормон
- ЦП - церулоплазмін
- ЧЛОК - черезшкірне лазерне опромінення крові
- ЩЗ - щитоподібна залоза