

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ім. проф. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА
НАМН УКРАЇНИ»

ГЕРАСИМЮК МАКСИМ ІЛЛІЧ

УДК 616.322-002.2-06:616.155.32-07/-08.001.26

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ ШЛЯХОМ ВИЗНАЧЕННЯ
СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ЛІМФОЦИТІВ У КРОВІ ТА ТКАНИНІ
МИГДАЛИКІВ

14.01.19 – оториноларингологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ-2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Яшан Олександр Іванович,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
завідувач кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Мельников Олег Феодосійович,
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»,
завідувач лабораторії патофізіології та імунології

доктор медичних наук, професор
Косаковський Анатолій Лук'янович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії

Захист дисертації відбудеться «20» квітня 2018 р. о 12:30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 при ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий « » березня 2018 р.

Виконуючий обов'язки ученого секретаря спеціалізованої вченої ради доктор медичних наук, професор



Ю. В. Мінін

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Поширеність хронічного тонзиліту (ХТ) серед ЛОР-патології продовжує залишатися високою. За даними різних авторів ХТ страждають від 12,5 % до 22,1 % населення, що складає від 22 до 40 % серед усієї хронічної ЛОР-патології (С. В. Андреев и др., 2012; К. Г. Селезнев и др., 2012; И. В. Приступа и др., 2013; O. I. Smiyan et al., 2014). Причому, незважаючи на певні досягнення в розробці та оптимізації лікувально-діагностичного алгоритму, частота хронічної патології мигдаликів за останні роки зросла в 1,5-1,8 рази (Т. А. Крючко и др., 2012; В. Р. Чистякова, 2012). В Україні цей показник на сьогоднішній день сягає 1260 на 10 тис. населення (В. І. Попович, 2014; А. В. Цимар, О. В. Чорній, 2015).

За останні роки переконливо доведено, що піднебінні мигдалики (ПМ) беруть активну участь у формуванні місцевого та гуморального імунітету (О. Ф. Мельников и др., 2012; M. J. Lange et al., 2009). Тому їх запалення закономірно веде за собою зниження функціональної активності, що створює умови для хронічної персистенції інфекційного агента. Мигдалики стають резервуаром бактерій і місцем перманентної сенсibiliзації організму людини (В. С. Дергачев, А. Ю. Дергачев, 2007; Е. С. Лаврентьева, 2012; D. Passali et al., 2004).

На сьогоднішній день встановлено, що основним фактором розвитку імунодефіцитного стану є недостатність Т-системи імунітету (А. Zychlinsky et al., 2010). Переважна більшість інфекційних процесів бактеріальної етіології якраз і протікає на тлі формування супресорного варіанту імунодефіциту (S. Kuntumalla et al., 2011).

Одним із загальнобіологічних механізмів регуляції кількісного складу субпопуляцій імунокомпетентних клітин у всіх органах імунної системи є апоптоз. Його захисна роль полягає в негативній селекції патологічних клонів лімфоцитів, які утворюються внаслідок перехресного імунітету чи утворення аутореактивних лімфоцитів. Переважання апоптотичних або антиапоптотичних процесів визначає напрямок імунної відповіді, а саме: відбувається активація імунної системи чи формування імунологічної толерантності.

У зв'язку з цим імунодіагностика як метод, що сприяє покращенню результатів лікування хворих, набуває все більшого значення, у тому числі при лікуванні хронічного тонзиліту. Це стосується у тому числі і стану гуморального імунітету з його оцінкою шляхом визначення рівнів як прозапальних, так і протизапальних цитокінів (С. А. Перепелица и др., 2009; Д. И. Заболотный и др., 2015). Саме імунним порушенням у хворих на ХТ надається найбільш важливе значення в патогенезі формування як тонзиллярної патології, так і її ускладнень (А. В. Полевщиков и др., 2011).

Є дослідження, які вказують на безпосередній вплив рівня різних цитокінів на співвідношення апоптозу і некрозу клітин. В якості індукторів апоптотичних факторів виступають прозапальні цитокіни (ФНП- α , γ -інтерферон). (S. C. Fas et al., 2006; F. Ruffini et al., 2006).

На даний час завдяки розвитку імунофізіології та успіхам у вирішенні її теоретичних основ тонзиллярна проблема в її клінічному відношенні змістилася в бік щадного відношення до лімфоепітеліальних утворів рото- і носоглотки, як особливих структур системи імунітету, що отримали назву «пограничної лімфоїдної тканини» і яка пов'язана з імунітетом слизових оболонок (В. В. Кіщук, 2010; Т. І. Коляда і ін., 2014, J. Palm et al., 2017). Однак, тонзилектомія продовжує залишатися однією з найпоширеніших методик, які виконуються отоларингологами за останні роки. (Т. А. Полунина, 2012; А. Я. Желтов и др., 2015; J. L. Wei et al., 2007; N. A. Goldstein et al., 2008; M. S. Timms, R. H. Temple, 2008; K. A Cullen et al., 2009; R. Baugh et al., 2011). Тому проблема вибору оптимального методу лікування при ХТ і надалі залишається актуальною. Все це викликає підвищений інтерес до патогенезу даного захворювання (Ю. Н. Александрова, 2007; Т. А. Машкова и др., 2010, J. Palm et al., 2017).

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

Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» - «Нові підходи у діагностиці та лікуванні пацієнтів з хворобами голови та шиї» (державний реєстраційний № 0113U001611). Дисертант є виконавцем фрагменту вказаного дослідження. Робота виконана на базі кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії, центральної науково-дослідної лабораторії (свідоцтво про атестацію № 000478), міжкафедральної наукової клінічної лабораторії (атестат серії КДЛ №001484), лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень (атестат №000477), кафедри гістології, цитології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Тема дисертації затверджена вченою радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 12 від 24 лютого 2015 року) та Експертною комісією МОЗ та НАМН України «Оториноларингологія» (протокол № 1 від 03.04.2017 р.).

Мета дослідження: визначення особливостей змін субпопуляційного складу лімфоцитів крові та тканини мигдаликів у співставленні з апоптозом і некрозом та окремими показниками цитокінового спектру як додаткових критеріїв діагностики, прогнозування та вибору методу лікування хворих на хронічний тонзиліт.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз клінічних та лабораторних даних, а також результатів інструментального дослідження отриманих у хворих на хронічний тонзиліт до і після його лікування;

2. Дослідити апоптоз і некроз лімфоцитів, (а також співвідношення цих показників) у піднебінних мигдаликах хворих на хронічний тонзиліт методом проточної цитофлюориметрії і порівняти ці дані з морфологічними та морфометричними змінами у таких пацієнтів;

3. Встановити взаємозв'язок між рівнями апоптозу і некрозу лімфоцитів тканини піднебінних мигдаликів та периферичної крові у хворих на хронічний тонзиліт;

4. Визначити рівні різних субпопуляцій лімфоцитів та їх співвідношення у клітинному зависі з тканини піднебінних мигдаликів і у периферичній крові у хворих на хронічний тонзиліт до і після лікування;

5. Встановити співвідношення між рівнем різних субпопуляцій лімфоцитів та рівнем інтерлейкіну-4 і гамма-інтерферону в крові хворих на хронічний тонзиліт у співставленні з динамікою клінічних проявів у процесі лікування;

6. Прослідкувати особливості динаміки рівня різних субпопуляцій лімфоцитів, інтерлейкіну-4 і гамма-інтерферону в процесі консервативної терапії хворих на хронічний тонзиліт для обґрунтування показів до проведення операції тонзилектомії.

Об'єкт дослідження: хронічний тонзиліт.

Предмет дослідження: зміни у системі імунітету при хронічному тонзиліті (рівень і співвідношення різних субпопуляцій лімфоцитів у хворих на хронічний тонзиліт до та після його лікування і їх співвідношення з рівнем інтерлейкіну-4 і гамма-інтерферону, а також апоптозу і некрозу лімфоцитів у периферичній крові та у клітинному зависі з тканини піднебінних мигдаликів), що дозволяють оптимізувати вибір методу лікування.

Методи дослідження: хворим на ХТ проводилося стандартизоване клінічне обстеження. У роботі застосовані клінічні (анамнез, огляд, спостереження в динаміці, результати лікування); клініко-лабораторні (загальний, біохімічний аналіз крові, мікробіологічні бактеріологічні посіви з наступною ідентифікацією збудника); статистичні методи дослідження.

З метою встановлення рівня різних субпопуляцій лімфоцитів, а також їх апоптозу і некрозу у клітинному зависі з тканини ПМ та у периферичній крові була застосована проточна цитофлюорометрія. Для встановлення рівня окремих цитокінів та співвідношення між ними застосовувався імуноферментний аналіз.

Аналіз гістологічного матеріалу проводився за допомогою світлової мікроскопії. Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів з використанням окуляр-мікрометра і вимірювальної сітки.

Наукова новизна. Вперше проведено комплексне дослідження і прослідковано взаємозв'язок між зміною рівнів та співвідношень різних субпопуляцій лімфоцитів, станом апоптозу і некрозу лімфоцитів у клітинному зависі з тканини ПМ і периферичній крові, а також проведено їх співставлення з рівнем прозапальних (інтерлейкін-4) і протизапальних (гамма-інтерферон) цитокінів та клінічними даними за бальною оцінкою.

Доповнено наукові дані про порушення в системі імунітету у хворих на ХТ, що відбуваються одночасно в субпопуляційному складі лімфоцитів ПМ і периферичній крові. Встановлено одночасне рівноцінне зниження рівня субпопуляцій CD3+, CD4+ і CD8+-лімфоцитів як у клітинному зависі з тканини піднебінних мигдаликів, так і у крові. Кратність зниження CD3+-лімфоцитів і

CD4+-лімфоцитів сягала 2,5-3 разів, кількість CD8+-лімфоцитів знижувалася також майже у 2 рази. Уточнено дані про співвідношення рівнів апоптозу та некрозу лімфоцитів крові та концентрації регуляторних цитокінів у сироватці. Новим є комплексне співставлення рівнів імунологічних показників з результатами бальної оцінки клінічного стану пацієнтів. У хворих з підвищенням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі консервативного лікування середня кількість балів за клінічними показниками знижувалася з $1,64 \pm 0,28$ до $0,74 \pm 0,35$ (на 54,9 % - $p < 0,05$), у хворих із зниженням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі консервативного лікування середня кількість балів за клінічними показниками знижувалася з $1,86 \pm 0,31$ до $1,01 \pm 0,32$ (на 45,7 % – $p < 0,05$).

Також уточнено дані про зв'язок морфологічних змін у видалених мигдаликах із співвідношенням рівнів апоптозу та некрозу як безпосередньо у видаленій лімфоїдній тканині так і крові хворих. Вперше показано, що в процесі поглиблення патологічних зрушень у ПМ спостерігається зростання співвідношення апоптозу і некрозу в лімфоцитах крові, а коли цей показник дорівнює 7 і більше – у лімфоїдному органі відбуваються незворотні структурні зрушення.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів. Співставлення клітинного імунітету в тканині піднебінних мигдаликів із гуморальним імунітетом та рівнем прозапальних і протизапальних цитокінів у периферичній крові, а також із співвідношенням апоптозу і некрозу лімфоцитів дозволить розширити уявлення про патогенез ХТ і більш цілеспрямовано проводити консервативну терапію, об'єктивізувати її ефективність і вдосконалити показання до вибору тактики лікування ХТ з прогнозуванням його наслідків. Результати дослідження доповнять та уточнять дані наукових джерел про стан співвідношення різних субпопуляцій лімфоцитів, а також про апоптоз лімфоцитів у піднебінних мигдаликах та його співвідношення з некрозом у хворих на ХТ.

Рівень зниження вмісту в крові популяцій CD3+ і CD4+ лімфоцитів дозволить визначати інтенсивність патологічного процесу в мигдаликах, а зміни у величині співвідношення IFN- γ /IL-4 дозволять об'єктивізувати оцінку результатів проведеного консервативного лікування. Запропоновано також використовувати співвідношення рівнів апоптозу з некрозом у лімфоцитах крові в якості додаткового маркера ступеня ураження ПМ при ХТ.

Отримані результати наукової роботи можуть впроваджуватись в навчальний, науковий та лікувальний процес на ЛОР-кафедрах, а також у навчальний і науковий процес кафедр морфологічного профілю вищих навчальних закладів та у системі післядипломної освіти фахівців. Результати дослідження можуть бути використані для вибору методу лікування ХТ в оториноларингології, при виданні навчальних посібників з нормальної анатомії та топографічної анатомії.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувально-діагностичну роботу оториноларингологічного відділення комунального закладу Тернопільської обласної ради «Тернопільська Університетська

лікарня». Теоретичні та практичні дані використовуються в педагогічному процесі кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», а також впроваджені у навчальний і науковий процес кафедри ЛОР-хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри оториноларингології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри оториноларингології з офтальмологією Української медичної стоматологічної академії, кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету, кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом і судовою медициною і кафедри гістології, цитології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача: автором дисертації самостійно проведено патентний пошук та аналіз джерел наукової літератури, а також ретроспективний аналіз карт стаціонарних хворих на ХТ. Здійснено загальноклінічне обстеження та лікування хворих з особистою участю у оперативних втручаннях. Дослідження рівня апоптозу і некрозу, а також субпопуляційного складу лімфоцитів і рівня інтерлейкіну-4 та гамма-інтерферону проведено у співпраці з міжкафедральною науковою клінічною лабораторією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Автором особисто проведено забір шматочків тканини видалених ПМ для гістологічного дослідження. Гістологічне дослідження проведено у співпраці з кафедрою гістології, цитології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Дисертант самостійно здійснив статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, оформив дисертаційну роботу, підготував до друку тексти статей і тез з викладенням основних результатів дослідження.

Апробація результатів дисертації: результати наукового дослідження апробовано на щорічних традиційних весняних і осінніх конференціях Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів з 2013 до 2016 років: представлено 6 доповідей, на XVII, XVIII Міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2013, 2014), 68 науковій конференції студентів-медиків з міжнародним участим «Актуальные вопросы медицинской науки» (Самарканд, 2014), підсумковій науково-практичній конференції ТДМУ (Тернопіль, 2013, 2014), XII з'їзді оториноларингологів України (Львів, 2015).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках машинописного тексту і складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, списку використаних

джерел, який містить 296 посилань, у тому числі 221 кирилицею та 75 - латиницею. Роботу ілюстровано 18 таблицями та 18 рисунками.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 1 стаття у закордонному науковому періодичному виданні, 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у інших виданнях та 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, крім того, отримано 2 патенти України на корисну модель. У цих публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань проведено ретроспективний аналіз 272 карт хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у ЛОР-відділенні з діагнозом ХТ, а також проведено комплексне обстеження 88 хворих у віці від 18 до 74 років як чоловічої, так жіночої статі з ХТ. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб.

При виконанні роботи було передбачено дотримання правил безпеки пацієнтів, збереження прав та канонів людської гідності, а також, морально-етичних норм у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000р., що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол засідання № 40 від 15.03.2017 р.).

При клінічній оцінці стану хворих на ХТ та ефективності його лікування крім загальноклінічних обстежень користувалися також бальною оцінкою за клінічними показниками (Д. І. Заболотний і ін., 2012): ступінь гіперемії дужок; наявність казеозно-гнійного детриту в лакунах; розміри мигдаликів; стан підщелепних лімфовузлів; кількість загострень за рік; наявність супутніх захворювань; термометрія тіла при загостренні хронічного тонзиліту.

Ступінь гіпертрофії ПМ визначали за методом Б. С. Преображенського шляхом візуального вивчення фарингоскопічної картини. У відповідності до цього виділяли 3 ступені гіпертрофії.

Визначення стану субпопуляційного складу лімфоцитів у клітинному зависі з тканини ПМ і в периферичній крові проводили на проточному цитофлюориметрі «BeckmanCulterEpix XL» (USA). Рівень цитокінів (гамма-інтерферону – IFN γ та інтерлейкіну-4 – IL-4) лімфоцитів визначали на імуноферментному аналізаторі «STAT FAX 303/PLUS».

Комплексне обстеження проведено у 36 пацієнтів з хронічним тонзилітом, які склали 2 групи дослідження з них у 20 випадках проводилося консервативне лікування і у 16 – хірургічне. Кожна із обстежених груп пацієнтів була розділена на 2 підгрупи: із зниженням рівня співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі лікування і його зростанням. У 27 випадках проводили визначення стану апоптозу і некрозу, а також їх співвідношення в лімфоцитах

та нейтрофілах у клітинному зависі з тканини ПМ і в периферичній крові. У цій групі пацієнтів проводилося морфологічне і морфометричне дослідження видалених ПМ, яке включало вимірювання діаметра фолікулів, товщину слизової оболонки, кількість шарів епітелію у ній, а також товщину сполучнотканинної капсули. Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом вирахування індекса Вогенворта, тобто відношення площі середнього шару артерій до площі їх просвіту. Крім того, проводили макрометрію та масометрію видалених мигдаликів.

Отриманий цифровий матеріал був оброблений методом варіаційної статистики з використанням U-критерію Манна-Уїтні, F-критерію Фішера та однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Розраховували середні арифметичні величини (M), похибки середніх арифметичних (m), коефіцієнти варіації, а також середні квадратичні відхилення. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP (USA) та Origin 7.5 (OriginLab Corporation, USA).

Результати досліджень та їх аналіз. Аналіз карт хворих з ХТ, які перебували на стаціонарному лікуванні у ЛОР-відділенні Тернопільської університетської лікарні за період з 2014 по 2016 рр. дозволив встановити, що жінки хворіють на ХТ в 1,43 рази частіше, ніж чоловіки. Найчастіше захворювання реєструється у віковому періоді від 18 до 44 років, тобто саме у працездатному віці.

Найбільш постійними суб'єктивними симптомами були: скарги на щорічні повторні ангіни, біль у горлі з періодичним посиленням, чи згасанням з посиленням у ранкові часи, а також у зв'язку із прийомом холодної їжі чи рідини, першіння, приступи кашлю, періодичне підвищення температури у періоди загострення.

Об'єктивно при фарингоскопії найчастіше визначалися: гіперемія і набряклість країв дужок ПМ, наявність в криптах рідкого, густого казеозного або у вигляді пробок гнійного вмісту нерідко з неприємним запахом.

Із лабораторних методів обстеження у загальному аналізі крові досить часто реєструвалася анемія, причому у жінок вона відмічалася утричі частіше, ніж у чоловіків. Непостійним був помірний лейкоцитоз із підвищеним вмістом паличкоядерних нейтрофілів та підвищення швидкості осідання еритроцитів.

Усі хворі через один день після поступлення у стаціонар були прооперовані з виконанням двобічної тонзилектомії. Із ускладнень у післяопераційному періоді було відмічено 3 випадки кровотеч, які було зупинено застосуванням традиційних методів (електрокоагуляція). Інших ускладнень не відмічалось. Середня тривалість перебування хворого на ліжку складала 7,6 дня. При виписуванні із стаціонару, загальний стан хворих був задовільним. В окремих випадках відмічено незначний дискомфорт при ковтанні. При огляді орофарингіальної ділянки передня дужка ПМ у всіх випадках була збереженою, ніші між дужками очищені від фібрину, слизова ніш відновлена, блідо-рожевого кольору. Контрольний огляд через місяць після втручання дозволив констатувати нормалізацію температури тіла пацієнтів, зниження і стабілізацію ревмопроб, а також нормалізацію показників крові.

При вивченні стану апоптозу і некрозу лімфоцитів у клітинному звязі з тканини ПМ та периферійній крові і їх співставленні з морфологічним станом та мікрофлорою ПМ у хворих, прооперованих з приводу хронічного тонзиліту було встановлено, що в лімфоцитах як клітинного звязу з тканини ПМ, так і в периферичній крові апоптоз переважає над некрозом. Причому кратність цього переважання корелювала із морфологічними змінами у самих мигдаликах, які проявлялися як дистрофією з метаплазією, так і гіперплазією.

Було також встановлено, що співвідношення апоптоз/некроз у лімфоцитах клітинного звязу з тканини ПМ тісно корелювало із таким же співвідношенням цих показників у периферичній крові. Тобто, можна вважати, що рівень апопто-некротичного співвідношення у периферичній крові був відображенням такого у тканині ПМ.

У пацієнтів у яких кратність співвідношення апоптоз/некроз перебувала в рамках 2-4 морфологічно виявлялися ознаки гіпертрофії піднебінних мигдаликів. При цьому вогнищева метаплазія поверхневого респіраторного епітелію поєднувалася з гіперплазією лімфоїдної тканини фолікулів і парафолікулярної тканини, дифузно-вогнищевим склерозом, який супроводжувався ангіоматозом. Це дає підстави вважати про наявність у таких хворих гіпертрофічного тонзиліту, що співпадає із точкою зору, згідно з якою причину гіперплазії вбачають у зниженні інтенсивності процесів апоптозу.

По мірі наростання кратності співвідношення апоптоз/некроз відбуваються і відповідні морфологічні зміни. При співвідношенні апоптоз/некроз кратному 4-6 були зареєстровані судинні зміни дилатаційного характеру які спрямовані на посилення кровонаповнення органного судинного русла, що підтверджується зниженням в артеріях індекса Вогенворта. До них приєднувалися інші зміни морфологічного характеру у вигляді потоншення слизової оболонки, потовщення сполучнотканинної капсули і зменшення розмірів фолікулів та їх просвітлення, що разом із явищами метаплазії і гіперкератозу епітелію слизової оболонки свідчать про помірну інтенсивність перебігу хронічного тонзиліту і остаточне питання про тактику лікування у таких випадках може бути вирішене при врахуванні даних клінічного обстеження.

Виявлені при кратності співвідношення апоптоз/некроз у 7 разів і більше морфологічні зміни у вигляді подальшої деградації епітелію слизової, проліферації сполучної тканини як у капсулі, так і проникнення її у паренхіму разом із вираженим периваскулярним склерозом, деструктивними змінами із макрофагальною реакцією у значно зменшених за розмірами лімфоїдних фолікулах, наявністю скупчень білкового детриту та відповідними судинними реакціями є підтвердженнями глибоких незворотніх змін дистрофічно-склеротичного характеру і необхідності проведення оперативного лікування.

Вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ХТ дозволило встановити наступне. Динаміка кількісних змін та співвідношення різних субпопуляцій лімфоцитів свідчить про суттєві зрушення в імунній системі за умов хронічного тонзиліту. Зокрема, у хворих, яким проводилася тонзилектомія з приводу ХТ, було виявлено низький рівень CD3⁺-лімфоцитів, CD4⁺-

лімфоцитів і CD8+-лімфоцитів як у клітинному записі з тканини ПМ, так і у периферичній крові.

При співставленні результатів дослідження у різних групах пацієнтів (ті, які підлягали консервативному лікуванню і ті, яким проводилося хірургічне втручання за показаннями в залежності від ступеня ураження органа) було встановлено, що більш інтенсивне зниження рівнів CD3+, CD4+ і CD8+-лімфоцитів відмічалось у хворих, яким було показане оперативне втручання у порівнянні з пацієнтами, які підлягали консервативному лікуванню. Так, у хворих яким застосовувалася тонзилектомія до операції відносний рівень CD3+, CD4+ і CD8+-лімфоцитів був відповідно на 30,96 %, 16,29 % і 1,29 % достовірно нижчим, ніж у контролі. У хворих, які підлягали консервативному лікуванню така різниця складала 27,07, 10,9 % і 0,85 %, причому для CD8+-лімфоцитів різниця вже не була достовірною. Подібна динаміка спостерігалася і при обчисленні абсолютних показників CD3+ і CD4+-лімфоцитів. При цьому абсолютний рівень CD8+-лімфоцитів залишався практично незмінним.

Це цілком узгоджується із сучасними уявленнями про те, що розвиток будь-якого запального процесу супроводжується зниженням вмісту Т-лімфоцитів і спостерігається при запаленнях найрізноманітнішої етіології: різних інфекціях, неспецифічних запальних процесах, при руйнуванні пошкоджених тканин і клітин після операції, травми, опіків, інфаркту, руйнуванні клітин злоякісних пухлин, трофічних ушкодженнях і т. д. Зниження кількості Т-лімфоцитів визначається інтенсивністю запального процесу. Зниження відносної кількості CD3+ і CD4+-лімфоцитів може бути також одним із проявів імунодефіцитного стану, зниження відносної кількості CD8+-лімфоцитів спостерігається при аутоімунних і алергічних захворюваннях. При цьому вважається, що індекс CD4/CD8 у 1,5-2,5 відповідає нормергічним станам, більший від 2,5 – гіперактивності, менший від 1,0 – імунодефіциту.

Як хірургічне, так і консервативне лікування сприяли частковому відновленню абсолютної і відносної кількості досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів. Так, через 10 днів після операції відносні рівні CD3+ і CD4+-лімфоцитів у прооперованих хворих хоча і на 27,16 % і 11,93 % продовжували бути нижчими від контрольних значень, водночас на 3,8 % і 4,89 % перевищували доопераційний рівень. Щодо абсолютних рівнів CD3+ і CD4+-лімфоцитів, то їх динаміка була аналогічною з динамікою відносних показників. Рівень CD8+-лімфоцитів суттєво не змінювався ні за відносними ні за абсолютними показниками. При повторному обстеженні через 30 днів після оперативного втручання виявлена попередньо динаміка рівнів показників субпопуляцій лімфоцитів зберігалася. Так, рівні CD3+ і CD4+-лімфоцитів вже на 12,25 % та на 9,09 % перевищували доопераційні цифри, хоча водночас ще продовжували залишатися нижчими від контрольних значень, однак лише на 18,71 % і 7,73 % відповідно. Аналогічною була і динаміка їх абсолютних показників. Рівень CD8+-лімфоцитів залишався відносно стабільним.

У хворих, яким проводилося консервативне лікування відразу після його завершення також відмічалось зростання у порівнянні з вихідним рівнем як відносного (на 3,29 %), так і абсолютного (на 6,5 %) значення показника CD3+-

лімфоцитів з одночасним зниженням відносного (на 2,85 %) і абсолютного (на 31,1 %) показника CD19+-лімфоцитів. CD4+-лімфоцити також набували тенденції до зростання, проте і надалі за відносними показниками залишалися нижчими (на 9,63 %) від контрольних цифр. При повторному обстеженні ще через 20 днів (30 днів від початку лікування) реєструвалося наростання рівнів всіх досліджуваних субпопуляцій лімфоцитів. Відносний рівень CD3+-лімфоцитів зростав на 10,86 % у порівнянні з вихідними даними, водночас продовжував залишатися на 16,21 % нижчим від контрольного показника, відносний рівень CD4+-лімфоцитів зростав на 3,39 % у порівнянні з вихідними даними, залишаючись на 7,51 % нижчим від контрольних цифр. Відносні рівні CD8+ і CD19+-лімфоцитів набували лише тенденції до зростання з незначним перевершенням, як вихідного, так і контрольного показника.

Отримані дані свідчать про те, що у даний термін спостереження більш інтенсивно йде відновлення рівня субпопуляцій лімфоцитів після хірургічного лікування. Однак, через нижчий вихідний рівень, показники продовжують залишатися нижчими від показників, які були зареєстровані після консервативного лікування.

Паралельно до змін субпопуляційного складу нами досліджувалися і були відмічені зміни рівня апоптозу і некрозу лімфоцитів крові та їх співвідношення. Більш відчутними були зміни рівня апоптозу, у той час як рівень некрозу зазнавав значно менших коливань. Зокрема рівень апоптозу у хворих до операції був на 81,8 % вищим від контрольних значень, у хворих до консервативного лікування таке перевищення складало 53,6 %, співвідношення AN/PI у цих групах хворих перевищувало вихідні дані на 78,0 % і 21,7 % відповідно. Тобто у хворих, яким було показане хірургічне втручання дане співвідношення значно перевищувало таке, що реєструвалося у хворих, яким було показане консервативне лікування ($p < 0,05$). Після проведених методів лікування рівень співвідношення у обох групах знижувався і наближався до вихідних даних, хоча абсолютний рівень апоптозу продовжував залишатися на 20,1 % і 35,3 % вищим від контролю. Тобто більш інтенсивне його зниження відбувалося знову ж таки після хірургічного видалення мигдаликів.

Крім того, нами було проаналізовано рівень IFN- γ і IL-4 та їх співвідношення IFN- γ /IL-4 у хворих на ХТ після різних методів його лікування. За результатами дослідження кожна із обстежених груп пацієнтів була розділена на 2 підгрупи: із зниженням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі лікування і його зростанням. Було встановлено, що у групі хворих, яким проводилося консервативне лікування переважали пацієнти із підвищенням співвідношення IFN- γ /IL-4 (14 із 20), а у пацієнтів після хірургічного лікування, навпаки, переважали пацієнти із його зниженням (10 із 16). При цьому водночас у пацієнтів першої підгрупи спостерігалось збільшення абсолютного рівня IL-4 і зниження абсолютного рівня IFN- γ , а у пацієнтів другої підгрупи, навпаки: збільшення абсолютного рівня IFN- γ і зниження абсолютного рівня IL-4.

Такі результати дають підстави вважати, що підвищення співвідношення IFN- γ /IL-4 є сприятливою прогностичною ознакою при консервативному

лікуванні, а його зниження свідчить про високий рівень алергізації, що у подальшому може привести до переходу простої форми у токсико-алергічну із необхідністю корекції тактики подальшого лікування.

При аналізі стану субпопуляційного складу лімфоцитів з диференціацією по виділених за динамікою співвідношення IFN- γ /IL-4 підгрупах при збереженій загальній закономірності зміни рівнів CD3+ і CD4+-лімфоцитів звертала на себе увагу більша інтенсивність таких змін у хворих із зниженим співвідношення IFN- γ /IL-4, зокрема, за абсолютними показниками, при порівняно рівномірному їх зниженні за відносними показниками. Рівень CD8+-лімфоцитів залишався відносно стабільним.

Проведене лікування, як хірургічне, так і консервативне, сприяло позитивній динаміці усіх показників з наближенням їх як відносної, так і абсолютної кількості до рівня, що був зареєстрований у контрольній групі. Причому дещо більш ефективно покращення показників було характерним для групи пацієнтів у яких було відмічено підвищення співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі лікування.

Встановлена нами динаміка кількісних змін різних субпопуляцій лімфоцитів схиляє до думки про суттєві зрушення в імунній системі за умов хронічного тонзиліту. Зокрема, низький рівень CD3+ і CD4+-лімфоцитів у периферичній крові свідчить про суттєве ослаблення активності клітинного імунітету. Більш вираженим таке зниження було саме у пацієнтів, які мали показання до оперативного лікування, що може бути проявом інтенсивності патологічного процесу.

Переважаючі у пацієнтів після хірургічного лікування результати із зниженням співвідношення IFN- γ /IL-4, а у пацієнтів після консервативного лікування результатів із його підвищенням дає підстави вважати, що підвищення співвідношення IFN- γ /IL-4 є сприятливою прогностичною ознакою при консервативному лікуванні, а його зниження може свідчити про високий рівень алергізації, що у подальшому може привести до переходу простої форми хронічного тонзиліту у токсико-алергічну з відповідною корекцією тактики подальшого лікування.

Співставлення кількісної бальної оцінки стану хворих з методами лікування і характером динаміки показників цитокінового статусу дозволило встановити, що у хворих на ХТ середня сума балів за клінічними показниками була значно вищою, ніж у контрольній групі обстежених. Причому у хворих, яким було показане хірургічне лікування таке перевищення сягало 9,5-10 разів, а у хворих, яким проводилося консервативне лікування воно було 7-8 кратне. Тобто, середня сума балів у хворих, яким було показане хірургічне лікування помітно перевищувала суму балів у хворих, яким проводилася консервативна терапія. Кількісна відмінність спостерігалася також і у залежності від динаміки досліджуваних імунологічних показників – середня сума балів була вищою у хворих із зниженням співвідношення IFN- γ /IL-4 як до, так і після лікування у порівнянні з хворими у яких мало місце зростання даного співвідношення.

Проведення консервативного лікування у обох підгрупах даної групи хворих давало позитивний ефект, що підтверджувалося зниженням у них середньої суми балів, встановленої за клінічними показниками. Особливо помітним було зниження кількості загострень і температури, досить інтенсивно знижувалися показники гіперемії, наявності казеозного детриту, а також розмірів лімфатичних вузлів, при цьому менш інтенсивно відбувалася зменшення розмірів ПМ.

Разом з тим, слід відмітити, що кращі результати консервативного лікування за бальною оцінкою були відмічені у підгрупі хворих із підвищенням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі лікування, як за окремими показниками, так і за середньою сумою балів у цілому. У хворих з підвищенням IFN- γ /IL-4 середня сума балів у процесі лікування знижувалася на 54,9 %, у той час як у хворих із зниженням даного співвідношення така різниця складала лише 45,7 %.

При цьому близький за ефективністю результат по зменшенні кількості казеозного детриту у обох підгрупах може бути обумовлений його регулярним вимиванням у процесі лікування, а майже однакова інтенсивність зменшення розмірів мигдаликів може бути наслідком зміни їх морфологічного стану ще до початку лікування.

В цілому, підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна зробити висновок, що при консервативному лікуванні хронічного тонзиліту підвищення співвідношення IFN- γ /IL-4 є більш сприятливою ознакою ніж його зниження. Тому рівень даного співвідношення може бути одним із критеріїв для оцінки ефективності консервативної терапії, а також прогнозування подальшої тактики лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання щодо покращення діагностики та тактики лікування хворих на хронічний тонзиліт шляхом визначення субпопуляційного складу лімфоцитів у крові і його співставлення з рівнем апоптозу і некрозу та динамікою зміни рівнів окремих цитокінів.

1. Найчастіше хронічний тонзиліт реєструється у віковому періоді від 18 до 44 років, причому у жінок у 1,43 рази частіше, ніж у чоловіків. Характерними симптомами є: щорічні повторні ангіни (у 90,4 %), біль у горлі з періодичним посиленням, першіння, приступи кашлю (у 90,4 %), періодичне підвищення температури у період загострення (98,2 %), гіперемія і набряклість країв дужок мигдаликів (у 98,9 %), наявність в криптах рідкого, густого казеозного або у вигляді пробок гнійного вмісту (у 52,9 %). У загальному аналізі крові відмічається: помірний лейкоцитоз із зниженим вмістом лімфоцитів (у 12,1 %), прискорення швидкості осідання еритроцитів (у 9,2 %), знижений вміст еритроцитів (у 29,4 %).

2. Низький рівень субпопуляцій CD3+ і CD4+-лімфоцитів з одночасним високим рівнем апоптозу і його співвідношення з некрозом у хворих на хронічний тонзиліт свідчить про вираженість патологічного процесу у мигдаликах, а відновлення цих рівнів у процесі лікування може бути одним із об'єктивних критеріїв ефективності консервативної терапії та показанням для її продовження. Підвищення співвідношення IFN- γ /IL-4 є сприятливою прогностичною ознакою при консервативному лікуванні хворих на хронічний тонзиліт, а його зниження разом із зниженням рівня CD16+-лімфоцитів вказує на прогресування процесу та необхідність оперативного лікування.

3. У хворих на хронічний тонзиліт середня сума балів (За Д.І. Заболотним і співавт.) значно перевищує результати отримані від контрольної групи. Причому у хворих, яким було показано хірургічне лікування, таке перевищення сягало 9-10 разів, а у хворих, яким проводилося консервативне лікування воно було 7-8-кратне. У хворих з підвищенням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі консервативного лікування середня кількість балів за клінічними показниками знижувалася з $1,64 \pm 0,28$ до $0,74 \pm 0,35$ (на 54,9 % - $p < 0,05$) і продовження у них консервативної терапії було оправданим. У хворих із зниженням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі консервативного лікування середня кількість балів за клінічними показниками знижувалася з $1,86 \pm 0,31$ до $1,01 \pm 0,32$ (на 45,7 % - $p < 0,05$) і їм була показана операція.

4. При співставленні результатів, отриманих при дослідженні клітинного завису з тканини піднебінних мигдаликів та периферичної крові характерним є рівноцінне зниження рівня субпопуляцій CD3+, CD4+ і CD8+-лімфоцитів як у клітинному зависі з тканини піднебінних мигдаликів, так і у крові. Кратність зниження CD3+-лімфоцитів і CD4+-лімфоцитів сягала 2,5-3 разів, кількість CD8+-лімфоцитів знижувалася також майже у 2 рази. Тому для діагностики цілком оправданим є дослідження рівня вказаних субпопуляцій у крові.

5. При порівнянні результатів, отриманих у хворих, яким проводилося оперативне лікування з результатами хворих, яким проводилася консервативна терапія встановлено, що у хворих перед оперативним лікуванням відносний рівень CD3+, CD4+ і CD8+-лімфоцитів був відповідно на 30,96 %, 16,29 % і 1,29 % нижчим (для всіх - $p < 0,05$), ніж у контролі. У хворих, які підлягали консервативному лікуванню, така різниця складала 27,07 % ($p < 0,05$), 10,90 % ($p < 0,05$) і 0,85 % ($p > 0,05$). Тобто, більш інтенсивне зниження рівнів вказаних субпопуляцій відмічено у хворих, яким проводилося хірургічне лікування. Кількісна відмінність між даними показниками також може використовуватися для визначення тактики лікування.

6. При диференціації за динамікою співвідношення IFN- γ /IL-4 підгруп пацієнтів при збереженій загальній закономірності зниження рівнів CD3+ і CD4+-лімфоцитів більша інтенсивність таких змін відмічена у хворих із зниженим співвідношення IFN- γ /IL-4. Проведене лікування, як хірургічне, так і консервативне, сприяло позитивній динаміці вказаних показників з наближенням їх до контрольного рівня, причому більш ефективно покращення показників було у пацієнтів з підвищенням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі лікування.

7. Співвідношення апоптоз/некроз в лімфоцитах периферичної крові при хронічному тонзиліті є відображенням такого співвідношення у лімфоцитах піднебінних мигдаликів. При співвідношенні апоптоз/некроз у лімфоцитах клітинного завису з тканини піднебінних мигдаликів кратному 2–4, морфологічні зміни у самих мигдаликах відповідають їх гіпертрофічним змінам, при співвідношенні 4-6 дані морфологічних досліджень свідчать про помірні зміни у органі, а при співвідношенні 7 і більше реєструються глибокі незворотні зміни дистрофічно-склеротичного характеру. У хворих, яким було показане хірургічне втручання співвідношення апоптоз/некроз лімфоцитів крові ($10,27 \pm 1,76$) значно перевищувало таке, що реєструвалося у хворих, яким було показане консервативне лікування ($7,02 \pm 1,49$) ($p < 0,05$). Проведення як консервативного, так оперативного лікування сприяло зниженню рівня даного співвідношення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Співвідношення IFN- γ /IL-4 може використовуватися в комплексній оцінці ефективності проведеного консервативного лікування і обґрунтуванні показань до оперативного лікування. Позитивна динаміка співвідношення IFN- γ /IL-4 свідчить про ефективність консервативної терапії, а негативна – про схильність до прогресування захворювання і бути додатковим критерієм в комплексі показань до оперативного лікування.

2. Стан апоптозу лімфоцитів і його співвідношення з некрозом може використовуватися як додатковий маркер при оцінці ступеня ураження піднебінних мигдаликів при хронічному тонзиліті. При співвідношенні апоптоз/некроз меншому від 7, морфологічні зміни у мигдаликах ще можуть бути зворотніми і піддаватися консервативному лікуванню, при більшому від 7 – зміни незворотні і у комплексі з негативною динамікою співвідношення IFN- γ /IL-4 можуть бути об'єктивним критерієм для проведення тонзилектомії.

3. Ступінь зниження відносних рівнів субпопуляцій CD3+ і CD4+-лімфоцитів у хворих на хронічний тонзиліт свідчить про інтенсивність патологічного процесу у мигдаликах, а характер зміни цих показників у процесі лікування може використовуватися як один із маркерів оцінки ефективності терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Яшан А. И. Характер изменений соотношений субпопуляций лимфоцитов у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом / А. И. Яшан, М. И. Герасимюк // Вестник оториноларингологии. – 2015. – №2, Том 80. – С. 27 – 30. (Здобувачем забрано кров для досліджень, проведено аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

Фахові наукові видання, затверджені МОН України:

2. Герасимюк М. І. Бальна оцінка стану хворих на хронічний тонзиліт за клінічними показниками в залежності від характеру динаміки імунологічних показників / М. І. Герасимюк // Шпитальна хірургія імені Л. Я. Ковальчука. – 2016. - №4. – С.72-75.

3. Герасимюк М. І. Статеві-вікова характеристика та результати клінічного обстеження хворих, що перенесли тонзилектомію / М. І. Герасимюк // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.-2016. - № 4. – С 28-31.

4. Герасимюк М. І. Зміна субпопуляційного складу лімфоцитів крові та їх співвідношення із елементами цитокінового спектру при різних методах лікування хворих на хронічний тонзиліт / М. І. Герасимюк // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. - № 4. – С. 89-97.

5. Герасимюк М. І. Стан субпопуляційного складу лімфоцитів крові та його співвідношення з апоптозом і некрозом до і після різних методів лікування хронічного тонзиліту / М. І. Герасимюк // Вісник наукових досліджень. – 2017. - № 2 (87). – С. 81-84.

6. Герасимюк М. І. Характер та особливості морфологічних змін у піднебінних мигдаликах у хворих на хронічний тонзиліт залежно від рівня апоптозу лімфоцитів / М. І. Герасимюк, О. І. Яшан // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2017. - №3. – С. 36 – 44 (Здобувачем забрано операційний матеріал для морфологічних досліджень, проведено аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

Патенти України:

7. Пат. на корисну модель №97948 Україна МПК А61В 17/00. Спосіб визначення форми хронічного тонзиліту / Яшан О. І., Герасимюк М. І.; заявник і власник патенту ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського». — № у 201411888; заявл. 03.11.2014; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 7. (Здобувачем проведено аналіз результатів, підготовлено документацію заявки).

8. Пат. на корисну модель №97083 Україна МПК А61В 17/00. Спосіб діагностики хронічного тонзиліту / Яшан О. І., Герасимюк М. І.; заявник і власник патенту ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського». — № у 201411065; заявл. 10.10.2014; опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4. (Здобувачем проведено аналіз результатів, підготовлено документацію заявки).

Інші видання та тези:

9. Герасимюк Максим. Стан апоптозу лімфоцитів і нейтрофілів піднебінних мигдаликів та периферичної крові у хворих на хронічний тонзиліт / Максим Герасимюк // XVII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 22 – 24 квітня 2013. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – С. 200.

10. Яшан О. І. Морфологічне обґрунтування апоптозу лімфоцитів як маркера компенсації/декомпенсації хронічного тонзиліту / О. І. Яшан, М. І. Герасимюк // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. - №3-с.

– С. 325 – 326. (Здобувачем забрано операційний матеріал для морфологічних досліджень, проведено аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

11. Герасимюк М. І. Некоторые данные о состоянии клеточного и гуморального иммунитета при декомпенсированном хроническом тонзиллите / М. І. Герасимюк // Материали 68 научной конференции студентов-медиков с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», Самарканд, 5 апреля 2014 г. – С. 22 – 23.

12. Герасимюк Максим. Встановлення форми хронічного тонзиліту за даними проточної цитофлюорометрії / Максим Герасимюк // XVIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 28-30 квітня 2014. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2014. – С. 179.

13. Яшан О. І. Рівень різних субпопуляцій лімфоцитів як один із маркерів декомпенсованої форми хронічного тонзиліту / О. І. Яшан, М. І. Герасимюк // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. - №3-с. – С. 199 – 200. (Здобувачем забрано кров для досліджень, проведено аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

14. Герасимюк М. І. Імунний статус та деякі морфологічні особливості папіломи піднебінного мигдалика у хворої на хронічний тонзиліт / М. І. Герасимюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції 21 травня 2014 року. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2014. – С. 69.

15. Herasymyuk M. I. The structural and immunological features of the tonsils papilloma with chronic tonsillitis / М. І. Herasymyuk // Curierul medical. – 2015, April. – Vol.58, #2. – P. 6 – 9.

16. Герасимюк М. І. Папілома піднебінного мигдалика як прояв хронічного тонзиліту / М. І. Герасимюк // XII з'їзд оториноларингологів України, 18-20 травня 2015 р. – Львів, 2015. – С. 35 – 36.

17. Герасимюк М. І. Рівні інтерлейкіну-4 і інтерферону-гама у комплексній оцінці ефективності та прогнозуванні результатів консервативного лікування хронічного тонзиліту / М. І. Герасимюк, О. І. Яшан // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. - №5-с. – С. 24-25. (Здобувачем проведено обстеження хворих, забрано кров для досліджень, проведено аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

АНОТАЦІЯ

Герасимюк М. І. Оптимізація діагностики та вибору методу лікування хворих на хронічний тонзиліт шляхом визначення субпопуляційного складу лімфоцитів у крові та тканині мигдаликів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», Київ, 2018.

Дисертацію присвячено покращенню діагностики та тактики лікування хворих на хронічний тонзиліт шляхом визначення субпопуляційного складу

лімфоцитів у крові і його співставлення з рівнем апоптозу та некрозу і динамікою співвідношення цитокінів. При співставленні результатів, отриманих при дослідженні клітинної зависі з тканини ПМ та периферичної крові характерним є відчутне зниження рівня субпопуляцій CD3+, CD4+ і CD8+-лімфоцитів як у клітинному зависі з тканини ПМ, так і у крові, причому суттєвої кількісної відмінності у цих тканинах немає. Кратність зниження CD3+-лімфоцитів і CD4+-лімфоцитів сягала 2,5-3 разів, кількість CD8+-лімфоцитів знижувалася також майже у 2 рази.

Встановлено, що низький рівень субпопуляцій CD3+ і CD4+-лімфоцитів з одночасним високим рівнем апоптозу і його співвідношення з некрозом у хворих на хронічний тонзиліт свідчить про вираженість патологічного процесу у мигдаликах, а відновлення цих рівнів у процесі лікування може бути одним із критеріїв ефективності терапії. Підвищення співвідношення IFN- γ /IL-4 є сприятливою прогностичною ознакою при консервативному лікуванні хворих на хронічний тонзиліт, а його зниження вказує на прогресування процесу.

Проведене лікування, як хірургічне, так і консервативне, сприяло позитивній динаміці вказаних показників з наближенням їх до контрольного рівня, причому більш ефективно покращення показників було у пацієнтів з підвищенням співвідношення IFN- γ /IL-4 у процесі лікування.

Ключові слова: хронічний тонзиліт, субпопуляції лімфоцитів, апоптоз, цитокіни.

АННОТАЦІЯ

Герасимюк М. И. Оптимизация диагностики и выбора метода лечения больных хроническим тонзиллитом путем определения субпопуляционного состава лимфоцитов в крови и ткани миндалин. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. – ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМН Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена улучшению диагностики и тактики лечения больных хроническим тонзиллитом путем определения субпопуляционного состава лимфоцитов в крови и его сопоставление с уровнем апоптоза и некроза и динамикой соотношения цитокинов.

При сопоставлении результатов, полученных при исследовании гомогената небных миндалин и периферической крови характерно значительное снижение уровня субпопуляций CD3 +, CD4 + и CD8 +-лимфоцитов как в гомогенате, так и в крови, причем существенного количественного различия в этих тканях нет. Кратность снижения CD3 +-лимфоцитов и CD4 +-лимфоцитов достигала 2,5-3 раза, количество CD8 +-лимфоцитов снижалась также почти в 2 раза. Такие количественные изменения различных субпопуляций лимфоцитов свидетельствуют о существенных сдвигах в иммунной системе в условиях хронического тонзиллита, причем более выраженным такое снижение было именно у пациентов, имевших показания к оперативному лечению, что может

бать проявлением интенсивности патологического процесса. Так, у больных, которым применялась тонзиллэктомия, до операции относительный уровень CD3 +, CD4 + и CD8 +-лимфоцитов был соответственно на 30,96%, 16,29% и 1,29 % достоверно ниже, чем в контроле. У больных, подлежащих консервативному лечению такая разница составляла 27,07%, 10,9% и 0,85%, причем для CD8 +-лимфоцитов разница уже не была достоверной. Подобная динамика наблюдалась и при исчислении абсолютных показателей CD3 + и CD4 +-лимфоцитов.

Как хирургическое, так и консервативное лечение способствовали частичному восстановлению абсолютного и относительного количества исследуемых субпопуляций лимфоцитов. Так, через 10 дней после операции относительные уровни CD3+ и CD4+-лимфоцитов у прооперированных больных хотя и достоверно на 27,16% и 11,93% продолжали быть ниже контрольных значений, в то же время достоверно на 3,8% и 4,89% превышали дооперационный уровень. Что касается абсолютных уровней CD3+ и CD4+-лимфоцитов, то их динамика была аналогичной с динамикой относительных показателей. При повторном обследовании через 30 дней после оперативного вмешательства обнаружена предварительно динамика показателей субпопуляций лимфоцитов сохранялась.

У больных, которым проводилось консервативное лечение сразу после его завершения также отмечалось достоверное увеличение по сравнению с исходным уровнем как относительного (на 3,29%), так и абсолютного (на 6,5%) значения показателя CD3+-лимфоцитов с одновременным достоверным снижением относительного (на 2,85%) и абсолютного (на 31,1%) показателя CD19+-лимфоцитов. CD4+ и CD16+-лимфоциты также приобретали тенденцию к росту, однако и в дальнейшем по относительным показателям оставались достоверно ниже (на 9,63% и 1,04% соответственно) от контрольных цифр. При повторном обследовании через 20 дней (30 дней от начала лечения) регистрировалось нарастание уровней всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов.

Также установлено, что низкий уровень субпопуляций CD3+ и CD4+-лимфоцитов с одновременным высоким уровнем апоптоза и его соотношения с некрозом у больных хроническим тонзиллитом свидетельствует о выраженности патологического процесса в миндалинах, а восстановление этих уровней в процессе лечения может быть одним из критериев эффективности терапии.

Преобладание у пациентов после хирургического лечения результатов со снижением соотношения IFN- γ /IL-4, а у пациентов после консервативного лечения результатов с его повышением также дает основания считать, что повышение соотношения IFN- γ /IL-4 является благоприятным прогностическим признаком при консервативном лечении, а его снижение может свидетельствовать о высоком уровне алергизации, что в дальнейшем может привести к переходу простой формы хронического тонзиллита в токсико-аллергическую с соответствующей коррекцией тактики дальнейшего лечения.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, субпопуляции лимфоцитов, апоптоз, цитокины.

SUMMARY

M. I. Herasymiuk. Optimization of diagnosis and choice of treatment of patients with chronic tonsillitis by identifying the subpopulation composition of lymphocytes in the blood and tissue of the tonsils. - Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for a candidate's degree by specialty 14.01.19 - Otorhinolaryngology. - SI "O. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine ", Kyiv, 2018.

The thesis is dedicated to improving the diagnosis and treatment of patients with chronic tonsillitis by identifying the subpopulation composition of lymphocytes in the blood and its correlation with the level of apoptosis and necrosis and dynamics relationship of cytokines. When comparing the results obtained in the study of tonsils homogenate and peripheral blood is characterized by a noticeable decline in subpopulations of CD3 +, CD4 + and CD8 + -lymphocytes both in homogenate and in blood, though there is no significant quantitative differences in these tissues. Multiplicity of decrease in CD3 + and CD4 + -lymphocytes reached 2.5-3 times, the number of CD8 + -lymphocytes also decreased almost 2 times.

It was established that low subpopulations of CD3 + and CD4 + -lymphocytes while high levels of apoptosis and its relationship with necrosis in patients with chronic tonsillitis, indicates the severity of the pathological process in the tonsils, and the restore of these levels during the treatment may be one of the criteria for the effectiveness of therapy. Increasing the ratio of IFN- γ / IL-4 is a favorable prognostic sign at conservative treatment of chronic tonsillitis and its reduction indicates the progression of process.

The treatment, both surgery and conservative, contributed to the positive dynamics of these indicators approaching them to the control level, and more effective performance improvement was in patients with increased ratio of IFN- γ /IL-4 during the treatment.

Key words: chronic tonsillitis, subpopulations of lymphocytes, apoptosis, cytokines.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ПМ – піднебінні мигдалики

ХТ – хронічний тонзиліт

ЦК – цитокіни

IFN – інтерферони

Ig – імуноглобулін

IL – інтерлейкін

Підписано до друку 27.02.2018 р. формат 60×90/16.
Папір ксероксний. Гарнітура Times New Roman.
Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100 прим. Зам. 54.

Видавництво Державного вищого навчального закладу «Тернопільський
державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготувачів і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.