

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

ГЕРИЧ Олеся Михайлівна

УДК 615.278.4:616.211-002:616.322

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ
ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОЛІПОЗНИЙ
РИНОСИНУСИТ ІЗ ГРИБКОВОЮ СЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ**

14.01.19 – оториноларингологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Попович Василь Іванович,
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет» МОЗ України, кафедра
оториноларингології та офтальмології з курсом
хірургії голови та шиї, завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Науменко Олександр Миколайович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри оториноларингології

доктор медичних наук, професор

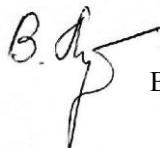
Пухлік Сергій Михайлович,
Одеський національний медичний
університет МОЗ України, завідувач кафедри
оториноларингології

Захист відбудеться «03» квітня 2017 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна,3.

З дисертацією можна буде ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна,3.

Автореферат розісланий «01» березня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук



В.І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема поліпозного риносинуситу (ПРС), з огляду на її медичну та соціальну значимість, не тільки не втратила своєї актуальності, але й набула окремого напрямку в медичній науці по оцінці питань патогенезу та створенню патогенетично обґрунтованих технологій ефективної терапії цього захворювання (Д.І. Заболотний і співавт., 2006; С.Б. Безшапочний і співавт., 2013; А.В. Лупир, 2015). Не дивлячись на велику кількість запропонованих методів консервативного та хірургічного лікування поліпозного риносинуситу, тенденції до зменшення захворюваності не спостерігається (О.М. Науменко і співавт., 2012).

Незважаючи на велику кількість етіологічних факторів розвитку ПРС, це захворювання в кожному випадку має основний патогенетичний механізм, який підтримує персистування хронічного запального процесу в слизовій оболонці порожнини носа та навколоносових пазух (Ю.А. Гасюк, 2013; С.М. Пухлік, 2010; С.Л. Трофименко, 2010; С. Vachert, 2015). В останні роки особлива роль у виникненні поліпозу відводиться грибковій флорі. Вона розцінюється як першопричина запального, в тому числі і поліпозного, процесу (С.М. Пухлік, 2008; С.В. Царев, 2010; К.Е. Nuls, 2015).

Відомо, що грибкові антигени можуть змінювати тип і характер імунної відповіді, і цим суттєво знижувати повноцінну імунну відповідь на умовно-патогенну мікрофлору і структуру слизової оболонки порожнини носа (Г.Н. Дранник, 2010; І.С. Зарицька, 2010; Л.В. Ковальчук і співавт., 2011; Robson, 2007). Даних про роль грибкової сенсibiliзації в підтриманні хронічного поліпозного процесу в носовій порожнині в науковій літературі на сьогоднішній день недостатньо для формування науково-обґрунтованих висновків, а тим більше практичних рекомендацій для клінічного застосування. Грибкова сенсibiliзація не завжди вчасно діагностується і враховується в якості етіологічного фактору захворювання, що є причиною недостатньої ефективності лікування. В зв'язку з цим дослідження, спрямовані на визначення впливу грибкової сенсibiliзації на перебіг хронічних запальних захворювань порожнини носа поліпозного характеру і розробку на цій основі ефективних технологій лікування, є актуальними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано в межах плану наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету та є фрагментом міжкафедральної комплексної теми «Клініко-рентгено-морфологічні паралелі в оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики при запальних захворюваннях дихальних шляхів» (№ держреєстрації 0113U008224).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією шляхом проведення алергенспецифічної імунотерапії грибковими алергенами.

Завдання дослідження.

1. Вивчити особливості перебігу поліпозного риносинуситу на фоні грибової сенсibilізації.
2. Дати оцінку стану чинників системного імунітету у хворих на поліпозний риносинусит із сенсibilізацією до грибів.
3. Дослідити патогенетичні фактори впливу грибової сенсibilізації на базові параметри імунітету *in vitro*.
4. Розробити методiku лікування пацієнтів з назальним поліпозом на фоні грибової сенсibilізації та оцінити її ефективність.
5. Визначити динамічні зміни клінічного перебігу та імунологічних показників після лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибовою сенсibilізацією.

Об'єкт дослідження: поліпозний риносинусит, грибова сенсibilізація.

Предмет дослідження: клінічний стан хворих, рентгенологічні показники, показники сироваткових рівнів специфічних та загального IgE, цитокінів – інтерлейкінів 1 β , 10, фактора некрозу пухлин (ФНО- α), α і γ – інтерферонів до та після лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд), алергологічні (прик-тест водно-сольовим екстрактом алергену «Алергени плісняви і дріжджових грибів» (D-ALmycoprick-test) (*Alternaria*, *Aspergillus niger*, *Penicillium*, *Monilia*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Candida*), визначення специфічних IgE до грибів), інструментальні (ендоскопія носової порожнини, спіральна комп'ютерна томографія навколоносових пазух), імунологічні (показники системного імунітету, клітинні та гуморальні фактори) та експериментальні дослідження *in vitro*, статистична обробка отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів.

Отримано нові наукові дані про клінічний перебіг ПРС на фоні грибової сенсibilізації, який у порівнянні з групою без сенсibilізації, характеризується більш тривалим анамнезом захворювання (>5 років) (62,2% проти 17,1%, ($p<0,05$); більшою частотою загострень (41,02% проти 33,33%, ($p<0,05$); посиленням тяжкості клінічного перебігу захворювання за VAS у 1,2 рази ($p<0,05$); субтотального чи тотального ураження навколоносових пазух поліпозним процесом (61,1% проти 25,7%, ($p<0,05$).

Вперше в експерименті *in vitro* встановлено, що клітини крові хворих на ПРС із грибовою сенсibilізацією під дією грибкових алергенів можуть продукувати медіатори, що знижують захисний потенціал імуніцитів, зокрема, активність цитолітичних клітин аlogenних мигдаликів у 2,6 рази, активність фагоцитів – у 2 рази ($p<0,05$).

Вперше у хворих на ПРС із сенсibilізацією до грибів у порівнянні з групою без сенсibilізації встановлено підвищення у сироватці крові рівня реакіну IgG4 ($p<0,001$), підвищення рівня специфічних IgE-антитіл до грибкових антигенів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Botrytis* у 2 і більше

рази ($p < 0,02$), зниження рівня С4-компонента комплементу сироватки крові у 2,45 рази ($p < 0,05$), підвищення вмісту прозапального ІЛ-1 β ($p < 0,02$), протизапального цитокіну ІЛ-10, та γ -інтерферону ($p < 0,05$).

Доказана висока ефективність пероральної АСИТ грибковими алергенами у комплексному лікуванні хворих на ПРС із грибковою сенсibiliзацією при оцінці її ефективності у найближчий (3, 6 міс.), та віддалений період (12 міс.) за результатами аналізу скарг, динаміки імунологічних показників, комп'ютерно-томографічної картини та результатів клінічного обстеження.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано в комплексній терапії хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією проведення пероральної алергенспецифічної імунотерапії грибковими алергенами, що забезпечує більш повну, статистично достовірну редукцію клінічних симптомів та поліпшення імунологічних показників протягом одного року спостереження, у порівнянні із пацієнтами, що отримують традиційне лікування. Використання динамічного комп'ютерно-томографічного контролю в діагностичному процесі для аналізу динаміки регресії поліпів (патент на винахід № 68530 від 26.03.2012 р. „Спосіб оцінки ефективності лікування поліпозного риносинуситу з прогнозуванням подальшої тактики та об'єму оперативного втручання”). Позитивний клінічний ефект через 6 міс. після проведення АСИТ відмічено у 85,7% хворих, з них відмінні і добрі результати лікування спостерігалися у 78,6% обстежених, задовільні – у 7,1% пацієнтів. Через 12 міс після проведення АСИТ відмінні і добрі результати відмічено у 86,1% хворих, задовільні – у 13,8%, що свідчить про стійкий ефект від проведеного лікування.

Отримані в ході роботи позитивні результати можуть бути рекомендовані до застосування в практичній діяльності лікарів отоларингологів, алергологів усіх рівнів організації надання медичної допомоги населенню, в навчальному процесі при підготовці лікарів.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано інформаційні ресурси з досліджуваної проблеми, виконано патентно-інформаційний пошук. Проведено підбір хворих, формування груп, динамічне спостереження за хворими та аналіз отриманих результатів. Автором самостійно проведено всі клінічні обстеження, лікування хворих, освоєно необхідні методи лабораторних та інструментальних досліджень. Дисертантом здійснено статистичний аналіз, співставлено отримані результати з літературними, сформульовано висновки та узагальнення, написано усі розділи дисертації, здійснено висвітлення здобутків на наукових форумах та періодичних виданнях.

Впровадження результатів досліджень. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувально-діагностичну роботу відділення алергології Обласної клінічної лікарні та відділення мікрохірургії ЛОР-органів центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська.

Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи доповідались та обговорювались на традиційних наукових конференціях Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів:

- щорічній традиційній весняній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей», 20-21 травня 2013 р. (м. Севастополь, АР Крим);

- щорічній традиційній осінній конференції «Новітні технології в діагностиці та лікуванні хронічних запальних та онкологічних захворювань ЛОР-органів», 30 вересня – 1 жовтня 2013 р. (м. Львів);

- щорічній традиційній осінній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних та онкологічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха», 22-23 вересня 2014 р. (м. Київ);

- XII з'їзді оториноларингологів України. 18-20 травня 2015 р. (м. Львів).

Результати проведених досліджень обговорювались на засіданнях Вченої Ради ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».

Публікації. Матеріали дисертації висвітлені в 11 друкованих наукових працях, з них 4 статті у фахових наукових виданнях України, 1 – у фаховому іноземному виданні, 5 тез доповідей у матеріалах наукових та науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на винахід.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 167 сторінках машинопису, вона складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, заключення, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 21 таблицею, 10 рисунками. Список використаних літературних джерел містить 240 найменувань, із них кирилицею – 186, латиною – 54.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. При виконанні дисертаційної роботи обстежено 125 хворих на поліпозний риносинусит. Серед обстежених хворих було 66 (52,8%) чоловіків і 59 (47,2%) жінок, середній вік становив $45,7 \pm 0,85$ років. Проведенням прик-тестування грибковими алергенами у 90 пацієнтів діагностовано грибкову сенсibiliзацію, серед них було 47 чоловіків (52,22%) віком від 24 до 57 років та 43 жінки (47,78%) віком від 20 до 55 років, які склали 1-у клінічну групу дослідження (Г1). До 2-ї клінічної групи (Г2) увійшли 35 хворих на ПРС без доведеної грибкової сенсibiliзації. Серед пацієнтів Г2 було 19 чоловіків та 16 жінок віком від 20 до 55 років. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб з

нормальною риноскопичною картиною.

Комплексне обстеження хворих включало клінічні (дані скарг, анамнезу, огляду ЛОР-органів), рентгенологічні (спіральна комп'ютерна томографія навколоносових пазух), алергологічні (прик-тест грибковими алергенами, визначення специфічних IgE-антитіл до грибів), лабораторні методи дослідження (визначення загального IgE і IgG₄ в сироватці крові, вміст цитокінів в сироватці крові – інтерлейкінів 1 β , 10, фактору некрозу пухлин (ФНО- α), α - і γ -інтерферонів, визначення фактору гальмування міграції лейкоцитів крові (LIF), дослідження рівня лактоферину (LF), визначення C4-компонента комплекменту).

Патогенетичні фактори впливу грибової сенсibiliзації на базові параметри імунітету *in vitro* вивчали за фагоцитарним показником, визначенні функціональної активності цитотоксичних клітин мигдаликів (ПЦК), визначенням цитокінів в культурі клітин глоткового мигдалика (інтерлейкіну-4 і γ -інтерферону). Схема досліджень полягала в наступному. Клітини крові хворих ПРС з наявністю сенсibiliзації до грибкових алергенів культивували з 1000 PNU/мл відповідних алергенів, визначали активність фагоцитозу в латексному тесті по фагоцитарному показнику. Функціональну активність тонзилоцитів визначали за цитолітичною активністю клітин мигдаликів щодо еритроцитів курчат, які слугували мішенями. Контролями були суміші клітин, культивовані в аналогічних умовах без алергену (K1) і та ж кількість алергену в середовищі 199 без клітин (K2). Крім того, в надосаді визначали співвідношення цитокінів: інтерлейкіну-4 і γ -інтерферону, які визначають вектор розвитку імунної відповіді у співвідношенні Th1/Th2 лімфоцитів.

Для вивчення ефективності проведеної терапії хворих на ПРС 1-ї групи після клініко-імунологічного обстеження було розподілено на 2 підгрупи – Г1а та Г1б. Пацієнти підгрупи Г1а (22 жінки та 14 чоловіків) поряд з основним (базовим) лікуванням отримували пероральну алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) грибковими алергенами. Оцінка ефективності терапії проводилась через 3, 6 та 12 міс лікування. Пацієнти підгрупи 1б (Г1б) отримували базове лікування ПРС згідно протоколу №181 від 24.03.2009 («Протокол надання медичної допомоги хворим з хронічним синуситом»), яке включало: інтраназальні кортикостероїди, іригаційну терапію, антигістамінні засоби. Оцінка ефективності терапії проводилась через 3 та 6 місяців.

Висновки про ефективність терапії робилися на основі порівняльного аналізу суб'єктивних і об'єктивних показників захворювання, а саме: вираженість основних симптомів захворювання оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (VAS), що передбачала суб'єктивну оцінку загальної тяжкості у балах (від 0 до 10).

За результатами риноендоскопічного обстеження оцінювали поширеність поліпозного процесу згідно рекомендацій І.Б. Солдатова

(1997), на основі якого виділяли 4 ступені поширеності поліпозного процесу: I ступінь – поліпи не візуалізуються; II ступінь – поліпи візуалізуються в середньому носовому ході; III ступінь – поліпи візуалізуються за межами середніх носових ходів; IV ступінь – поліпи в загальному носовому ході.

Вираженість ураження навколососових пазух оцінювали на основі аналізу результатів спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) за рекомендацією С.З. Піскунова, Г.З. Піскунова (2002), на основі якого виділяли 4 стадії вираженості ураження: I стадія – пристінкове потовщення слизової оболонки навколососових пазух; II стадія – одиничні поліпи в порожнині пазухи; III стадія – ураження навколососових пазух на 2/3 об'єму пазухи; IV стадія – тотальне ураження навколососових пазух.

Результати проведеного лікування (АСІТ) оцінювали за 4-бальною шкалою, де відмінні результати (4 бали) – повна ремісія захворювання протягом періоду спостереження (6-12 міс); добрі (3 бали) – загострення захворювання 1-2 рази на рік, в легкій формі і знімаються симптоматичною терапією; задовільні (2 бали) – кількість загострень не зменшувалася, але загальне самопочуття стає значно кращим, ніж до імунотерапії; незадовільні (1 бал) – лікування припинено через відсутність ефекту або на введення алергену у хворого постійно відбувається погіршення симптомів захворювання.

Всі кількісні дані клінічних обстежень перевірили на тип розподілу. Оскільки переважно всі відповідали закону нормального розподілу Гауса, то для представлення центральної тенденції вибрали інтервал $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка), а для оцінки достовірності різниці даних у групах порівняння – параметричний метод Ст'юдента (t-тест). Для обробки якісних даних використовували обчислення частоти ознаки на 100 обстежених. Достовірність різниці в даних груп порівняння для таких результатів проводили за допомогою критерію відповідності Хі-квадрат (χ^2).

Всі кількісні дані імунологічних показників перевірили на тип розподілу. Оскільки переважно всі відрізнялися від нормального розподілу, тому типові значення представляли інтервалом Me (LQ-NQ) – медіанне значення (нижній квартиль – верхній квартиль) від 25 до 75%, а для оцінки достовірності використовували непараметричні критерії: U – критерій Манн-Уїтні (для незалежних сукупностей) і критерій Вілкоксона для залежних (до і після лікування).

Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене клінічне обстеження 120 хворих на ПРС дозволило визначити, що тривалість перебігу захворювання склала від 1 до 17 років. Найбільша кількість хворих на ПРС із грибковою сенсibiliзацією хворіли протягом 5-10 років, що було достовірно вищим порівняно з пацієнтами без сенсibiliзації (43,33%, проти

17,14%; $p < 0,05$; $\chi^2 = 29,42$; $p < 0,05$) (табл. 1). У 74% хворих у минулому виконувалися поліпотомії носа, у 35% виконано більше 3 хірургічних втручань. Встановлено, що зі збільшенням тривалості захворювання у пацієнтів групи Г-1 зростає середня кількість загострень на рік у 1,29 рази у порівнянні з пацієнтами з меншим терміном захворювання (до 5 років, $p < 0,05$).

При вивченні особливостей перебігу ПРС на фоні грибової сенсибілізації виявлено, що найбільша кількість пацієнтів скаржилися на гіпосмію (93,33%), приступи чхання (84,44%), порушення носового дихання (82,22%), а більше 2/3 пацієнтів скаржилися на підвищену втомлюваність та наявність кон'юнктивальних симптомів.

Серед хворих 2-ї групи спостерігали іншу картину. Так, найбільша кількість пацієнтів скаржилися на порушення носового дихання та гіпосмію (62,86% і 60,00%, відповідно). 25% пацієнтів цієї групи скаржилися на наявність кон'юнктивальних симптомів, 50% обстежених висловлювали скарги на підвищену втомлюваність та приступи чхання, третина пацієнтів – на виділення з порожнини носа. Отже, в середньому кількість хворих, які скаржились на порушення основних функцій носа при ПРС із грибовою сенсибілізацією (Г-1 група) була у 1,7 рази більшою, ніж у хворих без сенсибілізації (Г2) (67,7%, проти 38,7%, ($p < 0,05$)). Середнє значення вираженості та тяжкості симптомів за VAS у пацієнтів 1-ї групи становило $6,18 \pm 0,21$ бали і було достовірно більшим за такий показник в 2-й групі ($4,84 \pm 0,23$ бали) ($p < 0,05$).

Таблиця 1
Тривалість захворювання і частота загострень у хворих на ПРС

Групи пацієнтів		Тривалість захворювання, n (%)					
		до 1 року	1-3 роки	3-5 років	5-10 років	більше 10 років	
Г-1	n=90	-	10 (11,11)	24 (26,66)	39 (43,33)	17 (18,88)	
	Загострення	n, (%)	-	3 (30,00)	8 (33,33)	16 (41,02)*	9 (52,94)
		M±m ¹	-	0,99±0,02	1,21±0,05	1,49±0,07	1,68±0,09
Г-2	n=35	5(14,28)	7 (20,00)	17 (48,57)	6 (17,14)		
	Загострення	n, (%)	-	2 (28,57)	4 (23,52)	2 (33,33)	
		M±m ¹	-	0,77±0,05*	0,99±0,06*	1,27±0,08*	

Примітки:

¹ – середня кількість загострень за один рік

• – достовірність різниці показників у порівнянні із пацієнтами Г1: • - $p < 0,05$.

* - достовірність різниці показників у порівнянні із пацієнтами Г2: * - $p < 0,05$.

За результатами риноендоскопічного обстеження у пацієнтів на ПРС, ускладненим грибовою сенсибілізацією, було знайдено достовірно більшу кількість осіб, які мали IV, найважчу стадію поширеності поліпозного процесу,

та достовірно меншу кількість осіб, які мали II стадію поширеності поліпозного процесу у порівнянні з хворими на ПРС без грибової сенсibilізації (55,56% проти 5,71%, $p < 0,05$) та (7,77% проти 74,29%, ($p < 0,05$)). Достовірність різниці в групах порівняння за критерієм $\chi^2=39,00$ ($p < 0,001$).

Аналіз результатів СКТ навколоносових пазух показав, що 61,1% хворих на ПРС з грибовою сенсibilізацією мали III та IV стадії вираженості ураження навколоносових пазух у порівнянні з групою пацієнтів без грибової сенсibilізації (25,7%, ($p < 0,05$)). Достовірність різниці в групах порівняння за критерієм $\chi^2=9,04$ ($p < 0,05$).

Наступним кроком в роботі було визначення гуморальної та клітинної сенсibilізації до грибкових алергенів. Проведення обстеження хворих на наявність специфічних IgE-реактивів *Alternaria*, *Aspergillus niger*, *Penicillium*, *Monilia*, *Botrytis* виявило підвищену гіперчутливість в 2 і більше рази у сироватці крові хворих на ПРС з сенсibilізацією до грибів у порівнянні з групою контролю ($p < 0,02$), тоді як в групі хворих на ПРС без сенсibilізації до грибів збільшення специфічної дегрануляції мало характер тенденції лише до деяких грибкових алергенів (*Alternaria* і *Penicillium*) (рис. 1).

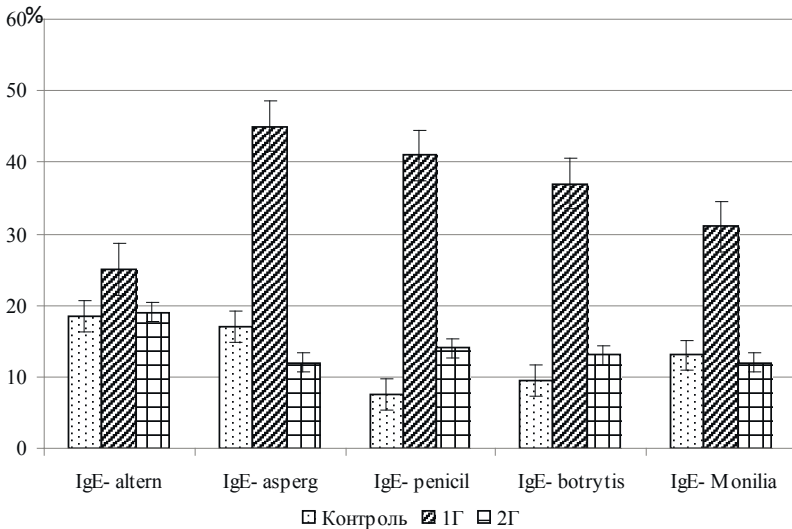


Рис. 1. Середній вміст IgE-антитіл до грибкових алергенів у сироватці крові хворих на ПРС і групи контролю

Значно виражена IgE-сенсibilізація на грибкові алергени у хворих на ПРС може мати патогенетичне значення, особливо у підтримці хронічного запалення та загострень захворювання. При риносинуситах різної етіології є як загальні, так і властиві кожній формі відмінності в цитокіновому і імуноглобуліновому профілі, що може бути використано для

диференціальної імунодіагностики захворювання і при оцінці ефективності лікувальних заходів.

Статистично достовірне збільшення загального IgE Me 125,1 (102,3; 190,8 МО/мл.) та IgG4 Me 0,61 (0,56; 0,7 г/л) у сироватці крові хворих на ПРС із супутньою сенсibiliзацією до грибів у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$) може слугувати маркером стану активації імунної системи у такої категорії пацієнтів.

Визначення рівня LIF в сироватці крові пацієнтів обох груп не виявило статистичних відмінностей у порівнянні з контролем.

При визначенні в сироватці крові вроджених гуморальних факторів імунітету виявлено, що вміст лактоферину в сироватці крові хворих на ПРС як з наявністю грибкової сенсibiliзації, так і без неї, істотно не відрізнявся від таких показників у пацієнтів контрольної групи. Рівень C4 компонента комплементу у пацієнтів 1-ї групи був достовірно нижчим (Me 140 (125; 161 нг/мл)) у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи та здоровими донорами ($p < 0,05$). З прозапальних цитокінів тільки рівень IL-1 β був достовірно підвищеним в обох групах хворих на ПРС у порівнянні з контролем ($p < 0,02$), а рівень ФНП- α достовірно не змінювався порівняно з контролем, хоча і мав тенденцію до збільшення в обох групах хворих. Достовірно підвищення рівня протизапального цитокіну IL-10 (Me 6,8 (2,5-10,7)) було виявлено тільки у хворих на ПРС на фоні ГС у порівнянні з контролем ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ПРС із наявністю грибкової сенсibiliзації є відмінності у вмісті деяких факторів гуморального імунітету в порівнянні з групою хворих на ПРС без сенсibiliзації до грибів. Насамперед це стосується вмісту C4-компонента комплементу, концентрація якого в сироватці крові хворих на ПРС із сенсibiliзацією до грибів знижена ($p < 0,05$), що може пояснювати участь даної протеази в реакціях алергії. Важливою відмінністю у вмісті досліджуваних параметрів гуморального системного імунітету може бути підвищення рівня протизапального цитокіну IL-10 і регуляторного γ -інтерферону ($p < 0,05$). З урахуванням існуючих поглядів на межеві взаємовідносини в системі інтерлейкінів, трактування отриманих результатів не може бути однозначним, однак можна припустити, що підвищені рівні зазначених цитокінів обумовлені вираженим запальним процесом у слизовій оболонці порожнини носа (IL-1 β , IL10) і алергічним компонентом (γ -інтерферон), в тому числі і грибковою сенсibiliзацією, що узгоджується з дослідженнями у хворих з риносинуситами, у яких грибкова сенсibiliзація виявилась провідним патогенетичним фактором у генезі запального процесу в слизовій оболонці порожнини носа, а також з даними інших авторів, де визначалася роль грибів у розвитку запальної патології дихальних шляхів.

Проведені експериментальні дослідження *in vitro* з визначення впливу факторів сенсibiliзації грибковими алергенами на неспецифічні захисні механізми імунітету показали, що додавання 0,05 і 0,1 мл супернатанту

в досліді до фагоцитуючих клітин мигдаликів істотно не відрізнялося від контролю, тоді як при додаванні великих (0,2 мл) кількостей надосадової рідини після культивування з алергенами грибів відзначалося виражене зниження числа фагоцитів (від $44,5 \pm 1,91$ до $21,5 \pm 1,72$, відповідно; $p < 0,05$), що свідчить про порушення в системі неспецифічного клітинного імунітету (рис. 2-3). Дослідження впливу надосадків в досліді і контролі на визначення цитолітичної активності клітин глоткового мигдалику показало, що при всіх концентраціях супернатанту з дослідної серії була тенденція до зниження рівня відсотку деструкції клітин-мішеней. Найбільш достовірні зміни відзначено при використанні супернатанту в кількості 0,2 мл на пробу від $12,0 \pm 0,75$ до $4,5 \pm 1,23$, відповідно (рис. 2-3).

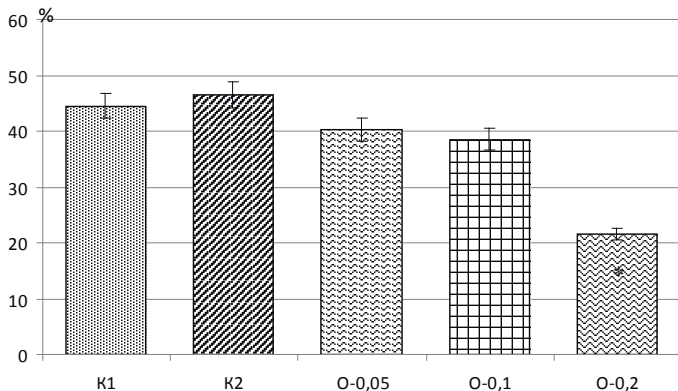


Рис. 2. Фагоцитарна активність клітин мигдаликів

Позначення: * - достовірність відмінностей по відношенню до контролю (K1) ($p < 0,05$).

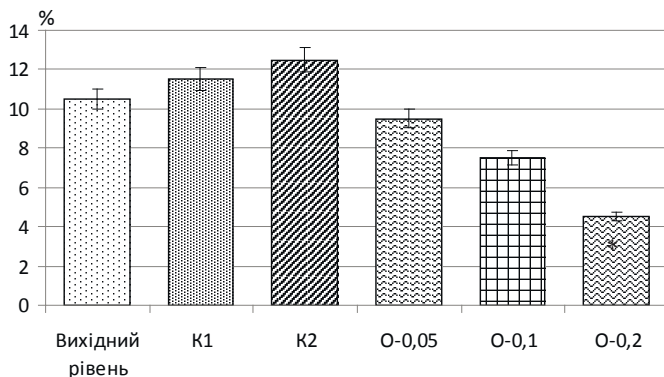


Рис. 3. Цитолітична активність клітин мигдаликів

Позначення: * - достовірність відмінностей по відношенню до контролю (K1) ($p < 0,05$).

Визначення цитокінів в культурі клітин глоткового мигдалику після додавання контрольних і дослідних супернатантів показало, що при додаванні супернатантів з групи контролів (K1 і K2) не відбувалося істотної зміни в продукції інтерлейкіну-4 і γ -інтерферону в порівнянні з культурою без додавання (вихідний рівень продукції). При додаванні супернатантів з дослідних культур в обсягах 0,05 та 0,1 мл відзначалася тенденція до зниження тільки інтерферону- γ , а при додаванні супернатантів в обсязі 0,2 мл достовірно збільшувалася продукція інтерлейкіну-4 і знижувалася продукція інтерферону- γ (рис.4).

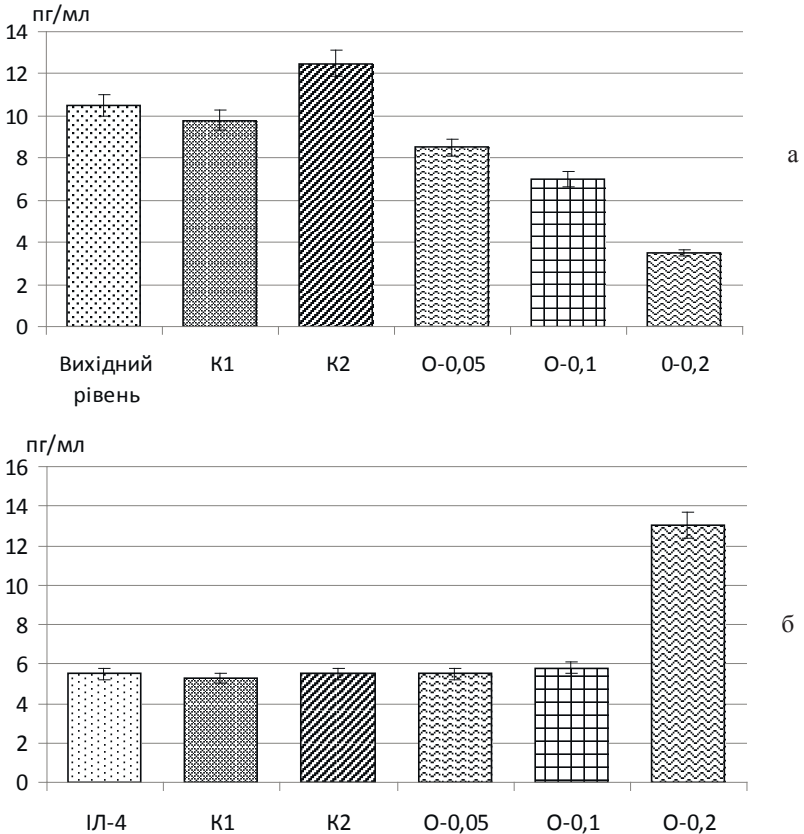


Рис. 4. Визначення γ - інтерферону (а), ІЛ (б) в культурі клітин мигдаликів

Позначення: * - достовірність відмінностей по відношенню до контролю (K1) ($p < 0,05$).

Враховуючи сучасні погляди на регуляторну природу вказаних

цитокінів, можна припустити, що в результаті взаємодії алергену і сенсibilізованої клітини формується активність Th2-лімфоцитів, внаслідок чого відбувається підвищення рівня інтерлейкіну-4 та зниження γ -інтерферону. Оскільки активація природних цитолітичних клітин значною мірою пов'язана із впливом інтерферонів, то зниження цитолітичного клітинного потенціалу під дією «дослідних» супернатантів може бути обумовлено недостатньою продукцією саме інтерферонів, що можна розглядати як один з можливих механізмів негативного впливу грибової сенсibilізації.

Після обстеження проводилося лікування в залежності від виявленої сенсibilізації пероральним гліцериновим розчином екстракту алергену «H-AL mico per os» – суміш плісняви зовнішньої (*Alternaria*, *Monilia*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Fusarium*), або суміш плісняви побутової (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Mucor*).

Проведення комплексу лікувальних заходів у пацієнтів на ПРС дозволило констатувати певні рівні ефективності застосованих схем терапії. Так, через 3 міс лікування у пацієнтів обох груп відзначалася позитивна динаміка суб'єктивних відчуттів і клінічної картини. Кількість осіб з порушенням носового дихання в групі Г1а склала 58,33%, в групі Г1б – 42,59% проти 82,22% – до лікування; через 6 міс застосування пероральної АСІТ кількість осіб з порушенням носового дихання в групі Г1а зменшилась до 25,00% в порівнянні з початком лікування, що було достовірно меншим, ніж в групі Г1б (29,62%) ($p < 0,05$). Аналогічні позитивні зрушення після застосування АСІТ було зафіксовано по відношенню до скарг на порушення нюху. Так, через 3 міс лікування кількість осіб зі скаргами на гіпосмію в групі Г1а склала 86,11%, в групі Г1б – 83,33% (проти 93,33% – до лікування); через 6 міс лікування кількість хворих зі скаргами на гіпосмію в групі Г1а зменшилась до 41,67% (в групі Г1б – 79,63%; $p < 0,05$). Середнє значення вираженості симптомів захворювання за шкалою VAS через 3 міс. лікування у хворих групи Г1а становило $4,77 \pm 0,21$ бали проти $6,19 \pm 0,21$ до лікування, а через 6 міс. – $3,29 \pm 0,22$, що у 1,8 рази менше, ніж до лікування та у 1,4 рази менше, ніж у пацієнтів групи Г-1б, які отримували базове лікування ($p < 0,05$).

Результати ендоскопічного обстеження показали, що після лікування поліпи не візуалізувались у 5,88% пацієнтів групи Г1б (базова терапія) і у 22,22% – групи Г1а (АСІТ), що було у 3,7 рази більшим ($p < 0,05$). Також звертає на себе увагу той факт, що IV стадію поширеності поліпозного процесу при обстеженні через 6 міс було діагностовано у 27,78% обстежених групи Г1б та тільки у 16,67% – групи Г1а ($p < 0,05$).

Оцінка поширеності поліпозного процесу за даними СКТ у пацієнтів груп Г1а і Г1б показало, що серед хворих на ПРС, які отримували АСІТ, через 6 міс лікування достовірно збільшилася кількість пацієнтів з I стадією поширеності поліпозного процесу (38,89% проти 15,56% до лікування;

$p < 0,05$), що, відповідно, пов'язано із достовірним зменшенням пацієнтів, у яких на початку лікування було діагностовано III стадію поширеності поліпозного процесу (11,11% проти 38,89% до лікування, $p < 0,05$). Також необхідно відмітити, що кількість осіб, які отримували АСІТ і у яких було діагностовано II стадію поширеності поліпозного процесу, хоча і не відрізнялася достовірно від такої, що була на початку лікування, проте була статистично меншою за кількість осіб з II стадією поширеності поліпів у групі хворих на ПРС, які не отримували специфічної імунотерапії (16,67% проти 44,44%; $p < 0,05$).

Оцінка результатів лікування за 4-бальною шкалою через 6 міс проведення АСІТ показала у 85,7% хворих позитивні результати лікування, з них відмінні і добрі результати спостерігалися у 78,6% обстежених, задовільні – у 7,1% пацієнтів. Через 12 міс проведення АСІТ відмінні і добрі результати відмічено у 86,1% хворих, загострення захворювання були 1-2 рази на рік, перебігали в легкій формі і знімалися симптоматичною терапією, покращення показників суб'єктивної оцінки вираженості симптомів у 1,06 рази у порівнянні з такою в термін спостереження 6 міс., риноскопичної картини (кількість пацієнтів групи Г1а, у яких була діагностована III стадія поліпозного процесу через 12 міс. зменшилася на 11,1%), зменшення об'єму базової терапії. Задовільні результати лікування визначались у 13,8% хворих, у яких кількість загострень не зменшилася, але загальне самопочуття стало значно кращим, ніж до специфічної імунотерапії, що свідчить про стійкий ефект після проведеного лікування.

Для підтвердження клінічних спостережень та висновків щодо ефективності лікування хворих на ПРС сенсibilізацією до грибів за різними схемами було проведено визначення деяких алергологічних та імунологічних параметрів. Дані про зміни рівня реактивів, С4-компоненту комплементу у хворих на ПРС із сенсibilізацією після проведення АСІТ показали, що виражена тенденція до «нормалізації» рівня всіх показників відмічена при обох підходах до лікування. Проте, при проведенні лікування хворих на ПРС із сенсibilізацією до грибів методом АСІТ має місце достовірне зниження рівня загального IgE Me38 (21; 90 МО/мл) у порівнянні із контролем ($p < 0,05$), Концентрація IgG4 мала достовірну тенденцію до збільшення після застосування, як базової терапії, так і при проведенні АСІТ, а концентрація С4 знижувалась тільки при проведенні АСІТ ($p < 0,05$). Дослідження вмісту прозапального цитокіну – ІЛ-1 β , рівень якого був значно підвищеним у хворих на ПРС, показало, що він суттєво знизився ($p < 0,01$) при проведенні як АСІТ, так і фармакотерапії. При дослідженні рівнів протівірусного чинника і регуляторного фактора – інтерферону- γ у хворих на ПРС з сенсibilізацією до грибів було встановлено, що рівень його знизився нижче рівня у здорових донорів, а при проведенні фармакотерапії наблизився до контрольних значень. Суттєве зниження рівня інтерферону- γ може бути обумовлено стимуляцією під дією алерговакцинації при АСІТ

Th2-хелперів та підсиленої продукції інтерлейкіну-4, який є антагоністом інтерферону.

Наступним було оцінено вплив АСИТ та фармакотерапії хворих на ПРС із сенсibilізацією до грибів на рівень специфічної сенсibilізації до грибкових алергенів. Отримані результати вказують на те, що в інтегральному плані більш ефективним щодо зниження їх рівня при лікуванні є АСИТ ($p < 0,02$) (рис. 5).

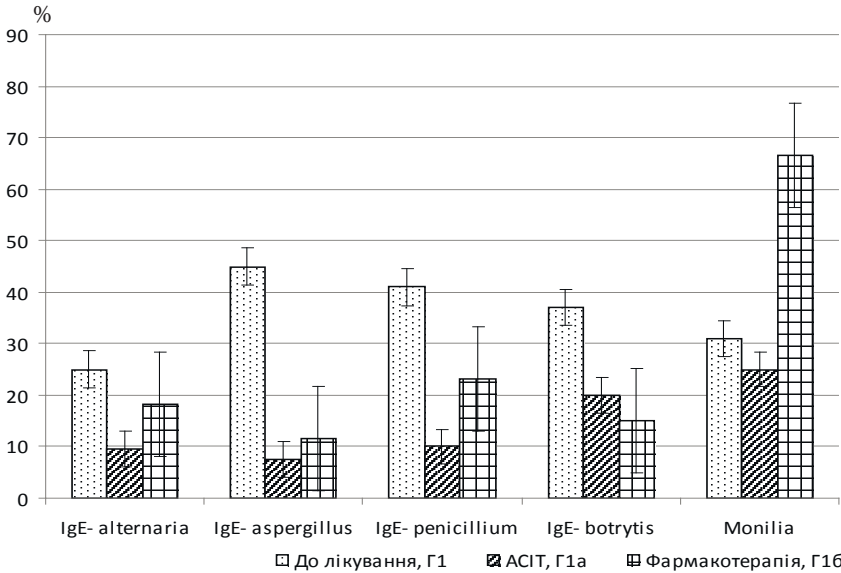


Рис. 5. Концентрація реагнів (Е-класу) в сироватці крові, після лікування хворих на ПРС із грибковою сенсibilізацією.

Проведені імунологічні дослідження свідчать про те, що в обох групах хворих (Г1а і Г1б) достовірно знижується рівень прозапальних цитокінів, що вказує на зниження неспецифічного запалення в носовій порожнині, але виражена тенденція до «нормалізації» рівня всіх показників відмічена у групі, яка разом із традиційним лікуванням отримувала пероральну АСИТ грибковими алергенами, що доведено зниженням сенсibilізації організму, яке проявлялося зниженням загального IgE та специфічних IgE-антитіл до всіх використаних грибкових алергенів.

Таким чином, проведені клініко-імунологічні дослідження по визначенню ефективності лікування хворих на ПРС із наявністю сенсibilізації показали, що застосування пероральної АСИТ в комплексному лікуванні хворих є більш ефективним як при клінічній оцінці, так і при імунологічному обстеженні на рівні показників системного характеру.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично узагальнена та вирішена актуальна задача оториноларингології: підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит на фоні сенсibilізації до грибкових алергенів шляхом урахування клініко-імунологічних особливостей перебігу та застосування алергенспецифічної імунотерапії у комплексному лікуванні хворих.

1. Поліпозний риносинусит із грибковою сенсibilізацією у 62,2% хворих характеризується тривалим анамнезом (>5 років); зростанням відносної частоти загострень зі збільшенням тривалості захворювання (у 1,29 рази; $p < 0,05$); посиленням тяжкості клінічного перебігу захворювання за VAS у 1,28 рази ($p < 0,05$) та субтотальним чи тотальним ураженням навколоносових пазух поліпозним процесом (у 60,8% хворих ($p < 0,05$)).

2. Доведено, що перебіг поліпозного риносинуситу із сенсibilізацією до грибів супроводжується достовірним підвищенням в сироватці крові реактиву IgE 125,1 (102,3; 190,8 МО/мл.) та IgG4 0,61 (0,56; 0,7 г/л.) ($p < 0,001$), рівня специфічних IgE-антитіл до грибкових антигенів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Botrytis* у 2 і більше рази ($p < 0,02$), зниженням рівня C4-компонента комплементу сироватки крові у 2,45 рази ($p < 0,05$), підвищенням вмістом прозапального IL-1 β ($p < 0,02$), протизапального цитокіну IL-10, та γ -інтерферону ($p < 0,05$).

3. Доведено, що сенсibilізовані імунокомпетентні клітини крові під дією грибкових алергенів *in vitro* продукують активні медіатори, що знижують захисний потенціал клітинного імунітету – фагоцитів і природних цитотоксичних клітин більш ніж у 2 рази ($p < 0,05$).

4. Застосування АСІТ у схемі лікування хворих на поліпозний риносинусит із сенсibilізацією до грибів забезпечило покращення клінічних показників: вираженість симптомів захворювання зменшилась у 1,8 рази ($p < 0,05$), зменшилась вираженість поліпозного процесу в носовій порожнині (у 1,6 рази ($p < 0,05$)) та приносових пазухах (у 2,7 рази ($p < 0,05$)), що сприяло позитивному клінічному ефекту через 6 міс після початку лікування у 85,7% хворих, із них відмінні і добрі результати лікування спостерігалися у 78,6%, задовільні – у 7,1%. Через 12 міс добрий ефект спостерігався у 86,1% хворих, задовільний – у 13,8%.

5. Застосування алергенспецифічної терапії у хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibilізацією призвело до покращення імунологічного стану пацієнтів у порівнянні з хворими, які отримували базову терапію, що супроводжувалося достовірним зменшенням рівня у сироватці крові IgE у 3,2 рази ($p < 0,005$), підвищенням рівня IgG4 ($p < 0,005$); зниженням рівня γ -інтерферону ($p < 0,001$) та зниженням рівня у сироватці крові титру специфічних IgE-антитіл до грибкових алергенів ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При наявності у пацієнтів тривалості анамнезу захворювання більше 5 років, загострення захворювання 2 і більше рази на рік, більш виражених скарг на порушення основних функцій носа, рекомендується дообстеження з метою виявлення грибкової сенсibiliзації.

2. Для діагностики грибкової сенсibiliзації рекомендується проводити шкірні проби з грибковими алергенами та визначення специфічних IgE до грибів, підвищення рівня яких є показанням до проведення АСІТ.

3. Ми рекомендуємо включити пероральну АСІТ грибковими алергенами в комплексне лікування хворих на ПРС із супутньою грибковою сенсibiliзацією, враховуючи її високу ефективність та безпечність.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Gerych O. Dynamics of the immunological and clinical parameters in patients with chronic polypoid rhinosinusitis in the course of specific immunotherapy using fungal antigens / O. Gerych // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – № 4(7). – С. 94-97.

Фахові видання рекомендовані МОН України:

2. Герич О. М. Клінічні особливості перебігу хронічного поліпозного риносинуситу у пацієнтів із грибковою сенсibiliзацією / О. М. Герич // Ринологія. – 2014. – №2. – С. 44-50.

3. Мельников О. Ф. Состояние факторов врожденного иммунитета, интерферонов про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных хроническим полипозным риносинуситом с наличием грибковой сенсibiliзации / О.Ф. Мельников, О. М. Герич, В. И. Попович // Ринологія. – 2015. – №1. – С. 6-10. *(Здобувачем проведено набір хворих, збір матеріалу, статистичну обробку матеріалу, оформлення статті до друку).*

4. Мельников О. Ф. Системная сенсibiliзация к грибковым алергенам у больных хроническим полипозным риносинуситом / О. Ф. Мельников, О. М. Герич // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – №6. – С. 77-80. *(Здобувачем проведено набір хворих, збір матеріалу, статистичну обробку матеріалу, оформлення статті до друку).*

5. Герич О. М. Комп'ютерно томографічна динамічна оцінка ефективності лікування хворих на хронічний поліпозний риносинусит / О. М. Герич, В. І. Попович, В. М. Рижик, П. Ф. Дудій // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – №6. – С. 49-54. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу, формулювання висновків, підготувала статтю до друку).*

Патенти України:

6. Пат. 68530 Україна, МПК (2006) А61В 6/03. Спосіб оцінки ефективності лікування поліпозного риносинуситу з прогнозуванням

подальшої тактики та об'єму оперативного втручання. / Рижик В.М., Дудій П.Ф., Попович В.І., Герич О.М.; заявник та патентовласник Ів.-Франківс. нац. мед. ун-т. – № u201111541; заявл. 29.09.2011; опубл. 26.03.2012, Бюл. № 6. *(Дисертантка є співавтором основної ідеї розробки способу, нею проведено патентний пошук).*

Інші видання та тези:

7. Мельников О. Ф. Сенсibiliзація к микробным и грибовым аллергенам как фактор снижения антиинфекционной резистентности / О. Ф. Мельников, А. В. Цимар, О. М. Герич, Т. В. Сидоренко // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – №3-с. – С.-113. *(Здобувачем проведено набір хворих, збір матеріалу, формулювання висновків.).*

8. Герич О. М. Клінічні особливості перебігу хронічного поліпозного риносинуситу у пацієнтів із грибковою сенсibiliзацією / О. М. Герич // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – №5-с. – С.- 29-30.

9. Зміниклінічного перебігу захворювання та імунологічних показників після лікування пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом на фоні грибкової сенсibiliзації / Попович В. І., Герич О. М., Мельников О. Ф., Василенко Т. Ю // Матеріали VII з'їзду отоларингологів України. – Львів, 2015. – С. 121-122. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

10. Мельников О. Ф. Сенсibiliзація к грибовым аллергенам у больных полипозным риносинуситом / О. Ф. Мельников, В. І. Попович, О. М. Герич // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – №3-с. – С.-181. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

11. Герич О. М. Иммунопатогенетическая роль грибковой гуморальной сенсibiliзации при хроническом полипозном риносинусите / О. М. Герич, О. Ф. Мельников, В. І. Попович // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – №5-с. – С.-49. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Герич О.М. «Клініко-імунологічні особливості перебігу та лікування хворих на поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією» – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена питанню підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит (ПРС) із грибковою сенсibiliзацією шляхом проведення алергенспецифічної імунотерапії грибковими алергенами. В дослідження були включені 125 хворих на ПРС та 10 практично здорових осіб. Клініко-лабораторними та інструментальними

дослідженнями встановлено особливості клінічного перебігу ПРС у хворих із супутньою грибковою сенсibiliзацією, дано оцінку стану чинників системного імунітету, визначено динамічні зміни клінічного перебігу та імунологічних показників після лікування хворих на хронічний поліпозний риносинусит із грибковою сенсibiliзацією.

Проведені клініко-імунологічні дослідження по визначенню ефективності підходів щодо лікування хворих на ПРС із наявністю сенсibiliзації показали, що застосування АСИТ в комплексному лікуванні хворих є більш ефективним як при клінічній оцінці, так і при імунологічному обстеженні на рівні показників системного характеру.

Ключові слова: поліпозний риносинусит, грибкова сенсibiliзація, специфічна імунотерапія.

АННОТАЦІЯ

Герич О.М. «Клинико-иммунологические особенности протекания и лечения больных полипозным риносинуситом с грибковой сенсibiliзацией» – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19–оториноларингология. ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.С. Коломийченка НАМН Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена вопросам повышения эффективности лечения больных полипозным риносинуситом (ПРС) с грибковой сенсibiliзацией путем проведения алергенспецифической иммунотерапии грибковыми алергенами. В исследовании были включены 125 больных ПРС и 10 пациентов контрольной группы. Использовались методы клинической отоларингологии, инструментально-диагностические подходы (жалобы, анамнез, объективное обследование, эндоскопия носовой полости, спиральная компьютерная томография околоносовых пазух). Методы современной алергодиагностики включали проведение прик-тестов с грибковыми алергенами, определение IgE-антител в сыворотке крови. Имунологические методы использовались для определения иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови, включая IgE и IgG4, про- и противовоспалительных цитокинов (1 и 10), интерлейкина-4 и гамма-интерферона. Экспериментальная часть исследования заключалась в определении возможных механизмов влияния грибковой сенсibiliзации на проявления активации супрессии гуморальных и клеточных факторов иммунитета в условиях *in vitro*.

Проведенное исследование позволило установить особенности клинического течения ПРС у больных с сопутствующей грибковой сенсibiliзацией, дать оценку состояния факторов системного иммунитета, определить динамические изменения клинического течения и иммунологических показателей после лечения у этой категории больных.

Включение алергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) в

комплексное лечение больных ПРС с грибковой сенсibilизацией сопровождается значительным улучшением клинического состояния больных по сравнению с проведением фармакотерапии. При этом выраженность симптомов заболевания уменьшается в 1,4 раза, уменьшилась выраженность полипозного процесса в носовой полости (в 1,6 раза) и околоносовых пазухах (в 2,7 раза ($p < 0,05$)), что способствовало позитивному клиническому эффекту через 6 мес. от начала лечения у 85,7% больных, из них отличные и хорошие результаты лечения отмечены у 78,6% обследованных, удовлетворительные – у 7,1%. Через 12 мес. хороший эффект лечения наблюдался у 86,1% больных, удовлетворительный – у 13,8%. Применение аллергенспецифической иммунотерапии привело к улучшению иммунологического состояния пациентов по сравнению с лицами, получавшими базовую терапию, что сопровождалось уменьшением уровня IgE в сыворотке крови, достоверным повышением уровня IgG4, уменьшением уровня IL- β ($p < 0,01$) и γ -интерферона ($p < 0,001$); уменьшением титра специфических IgE-антител к грибковым аллергенам ($p < 0,01$).

Ключевые слова: полипозный риносинусит, грибковая сенсibilизация, специфическая иммунотерапия.

SUMMARY

Gerych O.M. Clinicoimmunologic special aspects of disease and treatment of patients suffering from polypous rhinosinusitis combined with mycotic sensibilization. – Manuscript.

Thesis for a candidate's degree by speciality 14.01.19 – otorhinolaryngology. – SI "O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv, 2017.

The Dissertation is dedicated to the improvement of the effectiveness of treatment of patients suffering from polypous rhinosinusitis combined with severe mycotic sensibilization through the allergen specific immunotherapy with mycotic allergens. By the clinico-laboratorial methods and instrumental investigations the clinical features of the disease course in 125 patients diagnosed with rhino-sinusitis polyps combined with severe mycotic sensibilization were identified, the systemic immunity factors were evaluated, the dynamic transitions of a disease course and immunological profile after received treatment in patients diagnosed with rhino-sinusitis polyps combined with severe mycotic sensibilization were determined.

Performed clinico-immunological studies designed for determination of the effectiveness of the treatment of patients suffering from polypous rhinosinusitis combined with severe mycotic sensibilization has showed more efficiency of complex application of specific immunotherapy both in clinical judgement and in immunologic investigations use.

Keywords: polyps, rhino-sinusitis, polypous rhinosinusitis, specific immunotherapy.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І ПОЗНАЧЕНЬ

ПРС	– поліпозний риносинусит
АСІТ	– алерген специфічна імунотерапія
ГС	– грибкова сенсибілізація
ННП	– навколоносові пазухи
ІКС	– інтраназальні кортикостероїди
Ig	– імуноглобуліни
LIF	– фактор пригнічення лейкоцитів
ГНТ	– гіперчутливість негайного типу
ГСТ	– гіперчутливість сповільненого типу
IL-4	– інтерлейкін-4;
ІФА	– імуноферментний аналіз
IgE	– імуноглобулін E
IgG4	– імуноглобулін G4
ОЩ	– оптична щільність
ІНФ- γ	– інтерферон- γ
ІНФ- α	– інтерферон- α
LF	– лактоферин
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин- α
ФЧ	– фагоцитарне число
ФІ	– фагоциторний індекс
СКТ	– спіральна комп’ютерна томографія
VAS	– візуально-аналогова шкала
PNU/мл	– одиниці білкового азоту
ПЦК	– функціональна активність цитотоксичних клітин

Підписано до друку 22.02.2017 р. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам. №9
Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет».

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
видавців, виготовників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК № 2361 від 05.12.2005 р.
76018, м Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2