

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

ЛУПИР АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616.216-002.2-006.5-031.81-092-085.371

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
БАКТЕРІАЛЬНОЇ АУТОВАКЦИНИ У
ПРОТИРЕЦИДИВНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
ПОЛІПОЗНИЙ РИНОСИНУСИТ**

14.01.19 – оториноларингологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Мінін Юрій Вікторович,

ДУ «Інститут отоларингології

імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України»,

провідний науковий співробітник відділу

запальних захворювань ЛОР-органів

доктор медичних наук, професор

Васильєв Валерій Михайлович,

Національний медичний університет

імені О. О. Богомольця МОЗ України,

професор кафедри оториноларингології

доктор медичних наук

Волянський Андрій Юрійович,

Харківська медична академія

післядипломної освіти МОЗ України,

завідувач кафедри клінічної імунології та мікробіології

Захист відбудеться «__» _____ 2017 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий «____» _____ 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



В. І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Поліпозний риносинусит (ПРС) є однією зі складних проблем сучасної ринології. Це захворювання відноситься до найрозповсюджених і постійно зростаючих в загальній структурі патології ЛОР органів (Козлов В. С., Савлевич Е. Л., 2015; We J. et al., 2015). Воно має істотну питому вагу серед людей працездатного віку, призводить до розвитку захворювань дихальних шляхів і внутрішніх органів (Гасюк Ю. А., 2013; Aksoy F. et al., 2014). Крім того, запропоновані методи протирецидивної терапії ПРС недостатньо ефективні, зокрема, недостатньо поліпшують якість життя пацієнтів (Chung J. H., 2015; Hull V. P. et al., 2017).

До цього часу основним методом лікування хворих на ПРС залишається хірургічний (DeConde A. S. et al., 2016). Однак він не гарантує відсутність рецидивів захворювання. Тому багато вчених шукають і розробляють нові засоби та методи протирецидивної терапії. Існує велика кількість методик із застосуванням різних фізичних факторів, антибактеріальних, гіпосенсибілізуючих, судинозвужуючих, гіпотензивних та сечогінних препаратів, ферментів, сорбентів, імуномодуляторів, гормональних препаратів як місцевої, так і системної дії (Vazifehka S. et al., 2016; Hashemian F. et al., 2016; Head K. et al., 2016; Lasso A. et al., 2016 тощо).

Механізми утворення і рецидивування поліпів носа пов'язані з багатьма факторами, які залишаються не з'ясованими до кінця і зараз (Li Q. C. et al., 2016). На сьогоднішній день існує понад десяток теорій розвитку поліпів. Найбільш визнаною є запальна теорія, теорія суперантигенів, які перекликаються з узагальненими теоріями етіопатогенезу поліпозу носа, висунутими J. M. Bernstein, та гіпотезами інших дослідників.

Згідно запальній теорії, яку було запропоновано ще на початку минулого століття, поліпоз порожнини носа є реакцією на хронічне запалення, що призводить до гіперплазії та гіпертрофії слизової оболонки, тобто назальний поліпоз є кінцевою стадією хронічного запального процесу (Мельников О. Ф. и др., 2013; Matsuwaki Y. et al., 2013).

Важливим аспектом запального генезу ПРС є роль мікробних суперантигенів, які спроможні активувати специфічні ланки імунітету без попереднього процесингу антигенпрезентуючими клітинами, це обумовлює одночасну активацію великої кількості Т-хелперів і призводить до каскаду імунореактивних та в кінці-кінців проліферативних змін (Ou J., 2014; Mruwat R. et al., 2015).

Основоположним фактором, який запускає та підтримує хронічне запалення, є мікрофлора верхніх дихальних шляхів, що підтверджується раніше проведеними дослідженнями. Усе різноманіття гіпотез хронічного ПРС базується на наявності тригерного фактора інфекційного генезу (бактерій, грибів, вірусів), у результаті якого страждає місцева імунна відповідь у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів. Надлишкова продукція інтерлейкінів (ІЛ) 5, та 8, ростових факторів; еозинофільна інфільтрація тканин, локальний синтез загального імуноглобуліну (Іg) Е здатні викликати тривале повільно перебігаюче хронічне запалення з руйнуванням тканини, ремоделюванням слизової оболонки й утворенням поліпів (Туровский А. Б. и др., 2014; Wang M. et al., 2015). Головний еозинофільний білок, що виділяється з гранул еозинофілів, впливає і на електролітний обмін епітеліальних клітин, блокуючи

натрієві насоси й підсилюючи вихід іонів хлору з клітини. У результаті розвивається інтерстиціальний набряк, що також сприяє росту поліпів. Незважаючи на складність патофізіологічних механізмів і широке коло етіологічних факторів, багато дослідників вважають, що одним з головних моментів поліпоутворення є мікробна алергія (Шуляк М. А., 2013; Ху М., 2015).

З огляду на все вищевказане, актуальною є проблема протирецидивного лікування ПРС, патофізіологічні механізми якого перебігають із активною участю імунологічних, нейровегетативних і нейроендокринних зрушень.

Дотепер немає стандарту для лікування ПРС, який спроможний повністю забезпечити видужання й запобігти рецидивуванню ПН. Пошук нових підходів до лікування ПРС є актуальним не тільки через часті рецидиви, але й через велику поширеність цього захворювання. Нові досягнення медицини полегшують лікування й дозволяють домогтися кращих результатів. Сучасні знання про патогенез запалення слизової оболонки досить переконливо доводять розмаїтість форм запалення, що може перебігати з утворенням поліпів, але по своїй суті відрізнятися за імуноморфологічною картиною, клінічним перебігом та за характером відповіді місцевих тканин і всього організму на хірургічний і медикаментозний вплив.

Враховуючи те, що, згідно найбільш визнаної запальної теорії з урахуванням гіпотези про роль бактеріального суперантигену, дане захворювання є проявом імунного запалення, у розвитку якого провідну роль відіграють мікроорганізми, становить інтерес використання вакцинації бактеріальною аутовакциною у протирецидивному лікуванні ПРС, що є найбільш етіологічно обґрунтованим. Тим більше, що цей принцип лікування відповідає сучасним уявленням про виникнення імунного запалення, яке визначається морфофункціональною організацією слизової оболонки носу та приносних пазух (ПНП) і станом власної імунної системи слизових оболонок (Wong J. S. et al., 2015).

Таким чином, недостатня ефективність лікування ПРС при наявності суперечливих даних щодо мікробіоценозів, невизначеність клініко-лабораторних та патогенетичних особливостей цього захворювання і відсутність адекватних схем лікування та профілактики рецидивів визначає необхідність подальшого дослідження нових патогенетичних методів лікування. Перспективи щодо їх застосування й визначають актуальність нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано у відповідності з комплексним планом Харківського національного медичного університету та науково-дослідною роботою кафедри оториноларингології за темами: «Можливості використання імуномодулюючих комплексів у реабілітації хворих з патологією ЛОР-органів.» (державний реєстраційний № 0103U004541), «Медикаментозні та немедикаментозні фактори в реабілітації хворих з ЛОР-патологією та асоційованих з нею соматичних захворювань» (державний реєстраційний № 0108U005253). Здобувач є безпосереднім виконавцем фрагментів зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета роботи — оптимізація протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу шляхом патогенетичного обґрунтування застосування у ньому бактеріальної аутовакцини.

Завдання дослідження.

Для досягнення цієї мети необхідно вирішити такі задачі:

1. Провести клінічне дослідження поліпозного ринусинуситу з визначенням особливостей його перебігу.
2. Здійснити поглиблене вивчення мікробіоценозів слизової оболонки порожнини носу та ротоглотки у хворих на поліпозний риносинусит як фактора, що сприяє виникненню рецидиву захворювання.
3. Дослідити імунологічні показники у хворих з поліпозним риносинуситом і основні загальноморфологічні, імуногістохімічні та біохімічні характеристики поліпозної тканини.
4. З'ясувати в експерименті ефективність впливу інактивованої корпускулярної бактеріальної аутовакцини на показники імунологічної реактивності у порівнянні з лізатом мікроорганізмів.
5. Обґрунтувати ефективність використання аутовакцини у протирецидивному лікуванні хворих на ПРС шляхом оцінки динаміки патоморфологічних та біохімічних змін поліпозної тканини.
6. Розробити оригінальну методику комплексного лікування ПРС із використанням аутовакцини з метою запобігання рецидивування й дослідити вплив запропонованого способу лікування на клінічні, фізіологічні, імунологічні показники та характеристики зміни мікробіоценозів слизової оболонки носу і ротоглотки.
7. Провести порівняльне дослідження ефективності комбінованого лікування ПРС із застосуванням, на фоні стандартної терапії, аутовакцини за різними схемами введення, топічного кортикостероїду у вперше виявлених пацієнтів та у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання, як у найближчому, так і у віддаленому періодах після лікування.

Об'єкт дослідження – поліпозний риносинусит.

Предмет дослідження – ретроспективна та проспективна характеристика поліпозного риносинуситу; мікробіоценоз слизової оболонки порожнини носу; морфологічні, імуногістохімічні та біохімічні особливості поліпів; стан місцевого та загального імунітету у хворих на поліпозний риносинусит; імунні реакції в умовах застосування бактеріальної аутовакцини в експерименті; комплекс змін (морфологічних, імуноморфологічних та біохімічних) поліпозної тканини при дії бактеріальної аутовакцини; клінічні, мікробіологічні, фізіологічні показники, стан місцевого та загального імунітету і показники рецидивування поліпозу в найближчому та віддаленому періодах після комплексного лікування пацієнтів з ПРС із застосуванням бактеріальної аутовакцини за різними схемами, стандартного лікування та ендоназального введення топічного кортикостероїдного препарату.

Методи дослідження – суцільний та вибіркового методи спостереження із застосуванням серійного, типологічного, механічного, медико-соціологічного, клінічного, бібліографічного та інших методів збору інформації; загальноклінічні та інструментальні методи дослідження, лабораторні (мікробіологічні, імунологічні, біохімічні, цитологічні, гістоморфологічні, імуноморфологічні) та методи статистичного аналізу результатів отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проспективного

рандомізованого контрольованого дослідження надано клініко-патогенетичне та статистичне обґрунтування концепції підвищення ефективності лікування хворих на ПРС за рахунок імунокорекції патологічних змін методом доопераційного проведення вакцинації інактивованою корпускулярною бактеріальною аутовакциною.

Новітнім досягненням дослідження стали виявлені шляхом системної оцінки в динаміці лікування із застосуванням бактеріальної аутовакциною зміни місцевого імунітету (вмісту секреторного Ig A, лактоферину, ІФН- γ , Ig G у ротоглотковому секреті) та загального імунітету (параметрів гіперчутливості на мікробні антигени, функціональної активності Т-лімфоцитів, питомої ваги В-лімфоцитів, рівнів Ig M, Ig G, Ig A, ЦК, концентрації ІЛ-1 β , рівня ІФН- γ).

В контексті мікробіологічної теорії розвитку поліпів носу уперше показано, що при ПРС в епітелії поліпозної тканини у великій щільності експресуються TLR2, які стимулюються грам-позитивними бактеріями (*S. aureus* тощо) та TLR4, які стимулюються ліпополісахаридами грам-негативних мікроорганізмів (зокрема, *K. pneumoniae*). Підвищення щільності TLR2 та TLR4 асоційовано з активацією Т-лімфоцитів хелперів, збільшенням продукції Ig E та еозинофілії, що лежить в основі гіперреактивності епітеліальної тканини носу та росту поліпів.

Вперше деталізовано місцеві морфологічні особливості імунного запалення при ПРС, що полягають у залученні чисельних еозинофілів і Т-лімфоцитів із супресивною та цитотоксичною функцією, носіїв HLA-Dr антигену та плазматичних клітин-продуцентів Ig M, Ig G, Ig E, при цьому у поліпозній тканині відбувається переключення гліколізу на анаеробний шлях, що обумовлює зміну активності ферментів і призводить до енергодефіцитних та дисметаболічних явищ. Застосування ж бактеріальної аутовакцини супроводжується значним зниженням активності ключових ферментів гліколізу — гексокінази, фосфофруктокінази та лактатдегідрогенази, що свідчить про поліпшення тканинного метаболізму та підсилення лімфоплазмоцитарно-макрофагальної інфільтрації зі зростаючою активністю Т-хелперів та макрофагів, плазмоцитарною трансформацією В-лімфоцитів в клітини-продуценти Ig M, Ig G та носії HLA-Dr.

Уперше доведено більш виражений імуномодулюючий вплив інактивованої корпускулярної бактеріальної аутовакцини на фенотипічні та функціональні властивості алогенних лімфоцитів піднебінних мигдаликів, фактори клітинного і гуморального імунітету у експерименті порівняно з лізатом мікроорганізмів.

Вперше застосування інактивованої бактеріальної аутовакцини знайшло фундаментальне обґрунтування саме у періоді перед проведенням хірургічного втручання, базуючись на встановленій сенсibiliзації хворих на ПРС до антигенів мікробних збудників (переважно *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pyogenes*) та виявленому видовому складі мікрофлори слизової оболонки носу, характері відхилень в імунному статусі, клінічних проявах, фізіологічних показниках, імуногістохімічній та біохімічній картинах поліпозної тканини під впливом комбінованого лікування з використанням бактеріальної аутовакцини, а також у порівнянні із застосуванням топічного кортикостероїду, стандартної терапії.

Знайшло подальший розвиток визначення значимості видового складу мікрофлори порожнини носу у розвитку продуктивного хронічного процесу при ПРС

і, базуючись на цьому, експериментальним шляхом оцінено характер імуномодулюючого впливу мікробних препаратів з переважанням імуномодулюючої дії інактивованої аутовакцини. Використання бактеріальної аутовакцини за розробленою методикою призводить до санації слизової оболонки порожнини носу з перевагою нормомікрофлори над умовно-патогенною мікрофлорою що сприяє поліпшенню функції носового дихання, нюхової функції, зменшення скарг хворих на ПРС. Доведено гіпосенсибілізуючу дію аутовакцини щодо до мікробних алергенів за зниженням рівню специфічного Ig E.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано, розроблено і апробовано нову концепцію протирецидивного лікування, засновану на застосуванні інактивованої бактеріальної корпускулярної вакцини у протирецидивному лікуванні пацієнтів з ПРС, уточнено конкретну переважну схему її застосування.

Винайдено шляхи підвищення ефективності протирецидивного лікування хворих на ПРС при використанні нової методики комбінованого лікування за допомогою бактеріальної аутовакцини у комплексі з хірургічним втручанням, що підвищує ефективність (за даними клінічних, імунологічних, мікробіологічних, імуноморфогістохімічних та біохімічних показників) лікування та сприяє попередженню рецидивування поліпозу, нормалізації патологічних змін (Пат. 58378 Україна, МПК7 А61В10/00. Спосіб лікування хворих на поліпозний риносинусит / Заболотний Д. І., Лупир А. В., Журавльов А. С.; власник патенту Харківський національний медичний університет. – № 2002129905; заявл. 10.12.02; опубл. 15.07.03, Бюл. № 7). Запропонований метод протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу не викликає ускладнень та будь-яких реакцій чи розладів як під час його проведення, так і у віддаленому періоді.

З метою визначення показань до застосування бактеріальної аутовакцини запропоновано конкретні критерії доцільності вивчення мікробіоценозів слизової оболонки порожнини носу, системних та місцевих імунологічних показників перед оперативним лікуванням у контингенті пацієнтів із частими ГРЗ, переохолодженнями, слизово-гнійними виділеннями із носу, однобічним характером поліпозу, відсутністю чіткого алергологічного анамнезу та еозінофілії.

Запропоновано засіб прогностичної оцінки ефективності аутовакцини із застосуванням розробленого протоколу, який враховує клінічні, мікробіологічні, імунологічні, патоморфологічні дані.

Впровадження результатів дослідження в практику Запропоновані методики використання протирецидивної терапії ПРС та дослідження змін імунного статусу, мікрофлори порожнини носа, клінічних і біохімічних проявів у ході лікування впроваджено на базі комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня № 30», державного закладу «Дорожня клінічна лікарня станції Харків СТГО «Південна залізниця», центральних районних лікарень Харківської області.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційне дослідження є особистою науковою працею автора. Ним проаналізовано вітчизняну та зарубіжну літературу з даної проблеми, самостійно обґрунтовано мету і програму дослідження,

сформульовано методологію його проведення. Автор особисто проводив відбір хворих з ПРС для дослідження, повністю здійснював їх обстеження та лікування і динамічне спостереження. Здобувач особисто проводив забір матеріалу для мікробіологічних та лабораторних досліджень, брав участь у проведенні експериментів на тваринах. Самостійно проводив статистичну обробку матеріалу, аналіз і узагальнення результатів дослідження. Дисертантом особисто сформульовано висновки та практичні рекомендації для впровадження в практику охорони здоров'я, написано й оформлено дисертацію.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації було викладено й обговорено на міжнародному, національному, галузевому та регіональному рівнях, зокрема: на XXIV міжнародному конгресі міжнародної академії патології (Амстердам, 2002); на міжнародній конференції «Сучасні технології діагностики та лікування захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха» (Київ, 2004); на II національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації на тему «Сучасні досягнення клінічної імунології й алергології» (Київ–Миргород, 2007); на X, XI та XII з'їздах оториноларингологів України (Судак, 2005, 2010; Львів, 2015); на щорічних конференціях Українського наукового медичного товариства оториноларингологів (Чернівці, 2002; Дніпропетровськ, 2003, 2015; Київ, 2004, 2009, 2011; Харків, 2004; Місхор, 2006, 2007; Черкаси, 2008; Ялта, 2008; Севастополь 2009, 2013; Полтава, 2014; Одеса, 2016); на засіданнях Харківського обласного наукового медичного товариства оториноларингологів (2002–2016); на науково-практичній конференції «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2002, 2004).

Публікації. За результатами дослідження опубліковано 39 наукових праць, у тому числі 23 публікації у фахових виданнях, внесених до переліку наукових спеціалізованих видань, затверджених ДАК МОН України, з них 6 статей у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, одноосібно 12, та 15 публікацій в тезах доповідей наукових з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій; отримано 1 деклараційний патент України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 362 сторінках машинописного тексту і складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних позначень, основної частини, списку використаних джерел, який містить 381 посилання, у тому числі 145 кирилицею та 236 – латиницею, додатку. Роботу ілюстровано 50 таблицями та 44 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Проспективне когортне контрольоване дослідження проводилося на базі ЛОР-клініки Харківського національного медичного університету, комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова протягом 2000–2016 років і включало експериментальну та клінічну частини.

Вік осіб, що обстежувалися, складав від 18 до 77 років. Гендерна характеристика у всіх груп, що порівнювалися, була подібною. Контрольна група включала 20 практично здорових осіб.

На першому етапі після вивчення анамнезу та скарг із загального контингенту хворих на ПРС було відібрано пацієнтів переважно з частими інфекційно-запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів (з яким пов'язаний розвиток захворювання), відсутністю чіткого алергологічного анамнезу та еозинофілії крові для поглибленого клініко-інструментального, імунологічного та мікробіологічного дослідження. Відібрано 300 пацієнтів з умовно-патогенними збудниками гнійно-запальних захворювань *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pyogenes* тощо, у яких була підвищена концентрація антитіл до антигенів клебсієли, протеїну А золотистого стафілококу та стрептолізину-О гемолітичного стрептококу, підвищені рівні специфічних Ig E до протеїну А *S. aureus* та ліпополісахариду *K. pneumoniae*, знижена продукція фактора гальмування міграції лейкоцитів (ФГМЛ) до мікробних антигенів. В дослідження також входили пацієнти зі слизово-гнійними виділеннями з носу та одностороннім поліпозом. Пацієнтів з аспіриновою триадою та з atopічною бронхіальною астмою в дослідження не включали.

На другому етапі у 180 пацієнтів з інфекційно-запальною формою захворювання, які повністю пройшли все обстеження, було вивчено та проаналізовано лікувальну дію на ПРС бактеріальної аутовакцини у різних поєднаннях її з поліпоетмоїдотомією (ПЕТ). Було досліджено вплив на ПРС аутовакцини (вакцинації та ревакцинації) до хірургічного втручання, після хірургічного втручання та вакцинації до ПЕТ і ревакцинації після неї у двох груп пацієнтів: тих, що отримують лікування щодо ПРС уперше та повторно.

Після встановлення найбільш ефективного метода лікування аутовакциною (вакцинації та ревакцинації) саме до хірургічного втручання, на третьому етапі було порівняно вплив на процес перебігу ПРС аутовакцини (вакцинації з ревакцинацією, здійснених до хірургічного втручання) та дію топічного кортикостероїдного препарату й стандартної терапії після поліпоетмоїдотомії у контингенті 180 пацієнтів. Ці аспекти вивчено і у групах пацієнтів, яким лікування проводили первинно та повторно. Наприкінці другого етапу дослідили залежність динаміки рецидивування ПРС від схеми лікування за клініко-інструментальними показниками у пацієнтів, що лікуються вперше та повторно.

Стандартне лікування полягало у поліпоетмоїдотомії; при розповсюдженні процесу у інші приносіві пазухи — комбіноване втручання. Проводили за показаннями корекцію супутньої патології порожнини носа (викривлення носової перегородки, вазомоторного риніту). В усіх випадках призначали антибактеріальну терапію — цефтриаксон внутрішньовенно 1 раз на день у дозі 2,0 г тощо (згідно Наказу МОЗ України від 24.03.2009 № 181).

Усіх пацієнтів було розподілено за методикою лікування на п'ять груп.

Сформована перша група з 60 хворих (по 30 пацієнтів вперше виявлених та хворих з рецидивуючим перебігом захворювання) курс бактеріальної аутовакцини отримувала в два етапи: в доопераційному періоді — вакцинація, після поліпоетмоїдотомії — ревакцинація на фоні стандартної терапії.

До другої групи віднесено 60 пацієнтів (30 осіб, що лікуються вперше та 30 — повторно), яким на фоні стандартної терапії курс бактеріальної аутовакцини проводили в післяопераційному періоді (вакцинацію та ревакцинацію). Ревакцинація

здійснювалася через 20–25 днів після вакцинації.

Третю групу сформували 60 хворих (по 30 пацієнтів вперше виявлених та хворих з рецидивуючим перебігом захворювання), яким здійснювали вакцинопрофілактику (вакцинацію та ревакцинацію) згідно авторській методиці, зареєстрованій у деклараційному патенті України на винахід (Пат. 58378 Україна, МПК7 А61В10/00. Спосіб лікування хворих на поліпозний риносинусит / Заболотний Д. І., Лупир А. В., Журавльов А. С. ; власник патенту Харківський національний медичний університет. – № 2002129905 ; заявл. 10.12.02 ; опубл. 15.07.03, Бюл. № 7.), потім проподили поліпоектомію через 20–25 днів по закінченні курсу ревакцинації на фоні стандартної терапії.

Досліджена нами четверта група пацієнтів (60 осіб: по 30 пацієнтів вперше виявлених та хворих з рецидивуючим перебігом захворювання), на додаток до стандартного лікування, як післяопераційну терапію отримувала топічний кортикостероїдний препарат флютиказону пропіонат протягом 3 місяців по 2 уприскування 2 рази на день (Penttilä M., 2000), що узгоджується з положеннями сучасних галузевих стандартів (EPOS, 2012; Наказ МОЗУ від 24.03.2009 № 181).

Особи п'ятої групи в післяопераційному періоді отримували стандартне лікування — 60 обстежених, з яких по 30 осіб первинно та повторно лікованих.

Усі групи були зіставлюваними за антроподографічними показниками та вихідною клінічною характеристикою.

З метою прогнозування ефективності застосування ІКВ проведено інтегральний багатомірний статистичний аналіз клінічних, патоморфологічних, імунологічних, біохімічних, мікробіологічних даних.

Усім пацієнтам проводилося загальноприйняте клінічне обстеження згідно Наказу МОЗ України від 24.03.2009 № 181 «Протокол надання медичної допомоги хворим з поліпозним риносинуситом»: вивчалися скарги, загальний стан, перенесені у минулому захворювання, алергологічний анамнез, характер лікування, що проводилося раніше; за показаннями хворих було проконсультовано суміжними спеціалістами. Проведено клінічні дослідження крові та сечі, спеціальні інструментальні методи обстеження (отоскопію, риноскопію, фарингоскопію, ендоскопію порожнини носа); пальпацію та перкусію над ураженими синусами; рентгенографію ПНП проводили за стандартною методикою у носо-підборідочній проекції, комп'ютерну томографію ПНП.

За необхідності виконували діагностичну пункцію верхньощелепних синусів за класичною методикою голкою Куліковського крізь нижній носовий хід з попередньою анемізацією 0,1 % розчином адреналіну та апплікаційною анестезією слизової оболонки нижнього носового ходу 10,0 % розчином лідокаїну.

Весь об'єм клініко-інструментальних обстежень виконано на базі комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова.

Використовувався метод кількісного визначення порогу нюхових відчуттів Ельсберга-Леві у модифікації Медведовського М. С. (1975).

Якісне визначення нюхової функції виконувалося за допомогою набору пахучих ароматичних речовин ольфактивної та тригемінальної дії настіянки

валеріани, м'яти, 0,5 % оцтової кислоти, розчину амонію 40 %.

Визначення стану носового дихання здійснювалося за допомогою рідинного U-подібного ринопневмометра (Филатов В. Ф., Арделян Е. Л., 1975).

Кількісне риноцитологічне дослідження проводилося за допомогою мазків-відбитків зі слизової оболонки носових раковин.

Вивчення транспортної функції слизової оболонки носу проводилося за допомогою сахаринового тесту.

Ендоскопічне дослідження порожнини носа виконувалося за допомогою ендоскопічної апаратури «ЭЛЕПС» (Росія). Результати ендоскопічного дослідження порожнини носа нами оцінювалися згідно з методикою, використаною Г.І. Гарюком та К.Е. Арнольдї (2009 р.): індекс поліпозу було встановлено для кожної з половин носу за шкалою від «0» до «3» балів.

Імунологічна характеристика хворих проводилась за: кількісною оцінкою та функціональною активністю імунокомпетентних клітин крові; вмістом Ig A, M, G та рівнем ЦЖК у сироватці крові; загальними титрами антитіл до мікробних антигенів; вмістом маркерних цитокінів Th1 та Th2-лімфоцитів (ІЛ-1, 2, 6, 10, інтерферону- γ (ІФН- γ)) у крові хворих; визначенням специфічних IgE до протеїну А *S.aureus* та ЛПС *K.pneumoniae*; ФГМЛ до мікробних антигенів, визначення функціональної активності природних цитотоксичних кілерів (ПЦК), концентрації С3 та С4 компонентів компліменту, антитіл до антигенів аллогенної сполучної тканини. Також визначали гуморальні фактори місцевого імунітету у ротоглотковому секреті (sIgA, mIgA, IgG, лактоферин та ІФН- γ). Хворі на ПРС імунологічно були обстежені двічі – до початку лікування та після його закінчення. Після проведеного лікування вивчали динаміку змін тих показників системного імунітету, які за вихідними даними мали найбільші відхилення серед хворих ПРС у порівнянні з контролем.

Мікробіологічне дослідження матеріалу з носової порожнини та ротоглотки хворих на ПРС проводили засіванням матеріалу на відповідні живильні середовища. Визначення кількості життєздатних мікроорганізмів проводили шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць у відповідній кількості посівного матеріалу. Ідентифікацію виділених культур бактерій здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями. Якісний і кількісний склад мікрофлори біотопів порожнини носу та ротоглотки визначали в 5 етапів: до лікування, через 7–10 діб, через місяць, рік та три роки.

Загально-морфологічний аналіз тканини поліпів проведений з використанням гістологічних фарбувань гематоксилін-еозином, пікрофуксином по Ван Гізону на сполучну тканину, по Реґо на фібрин, по Фельгену-Россенбеку на ДНК, по Браше на РНК, по Данієллі на сумарні білки, а також ШИК-реакцією на нейтральні глікозаміноглікани. Імуногістохімічні дослідження проводили на парафінових зрізах, товщиною 5,0–6,0 мкм, непрямым методом Кунса за методикою Brosnan за допомогою моноклональних антитіл (МКА). Імунні клітини диференціювали за допомогою МКА до: LT8 (CD8), LT4 (CD4), LT3 (CD3), LT19 (CD19), LNK16 (CD16), HLA-Dr, IgM, IgG, IgE- продуцентів. Колагени типували МКА до колагенів I, III, IV типів. Експресію toll-рецепторів (TLR) на клітинах вивчали за допомогою МКА до TLR2 та TLR4.

Біохімічне дослідження проводили за оцінкою протікання реакцій гліколізу в тканині поліпів шляхом виявлення активності ферментів, лімітуючих швидкість гліколізу: гексокінази, фосфофруктокінази, лактатдегідрогенази та дослідження активності креатинфосфокінази (КФК), ферменту, що приймає участь в регуляції процесів енергообміну.

З метою визначення імуномодулюючих впливів двох вакцинуючих препаратів (лізату 19 мікроорганізмів (ЛМ) та інактивованої корпускулярної вакцини (ІКВ) з агарових культур 6 мікроорганізмів) проведені експериментальні дослідження в умовах *in vitro* та *in vivo*. Загальними компонентами для обох вакцин були - *S.aureus*, *K.pneumoniae*, *S.pyogenes*. Матеріалом для досліджень *in vitro* служили клітини піднебінних мигдалин хворих хронічним тонзилітом. Після обробки препаратами вакцин у вихідній суспензії вивчали відносний вміст лімфоцитів - CD4+-клітин, CD20+, активованих (Т- та В-) клітин - CD25+, ПЦК – CD56+. Функціональну активність клітин оцінювали за рівнем природної клітинної цитотоксичності та активності фагоцитозу. Окрім того, досліджували вплив вакцин на антитілоутворення в культурі клітин. Підтвердженням можливих імуномодулюючих впливів вакцин являються і дослідження, що проведені в умовах *in vivo* на лабораторних щурах лінії WAG. Дослідження здійснені на 27 тваринах, із яких 7 служили контролем. Вивчали наступні складові імунної відповіді: загальну кількість лейкоцитів, еозинофілів у периферичній крові, число лімфоцитів, що мають рецептор до Fc-фрагменту імуноглобулінів, активність фагоцитозу, продукцію IgG, IgM та IgE, титри антитіл до антигенів стафілококу та клебсієли, рівень антистрептолізину-О.

Ефективність проведеного лікування визначали за таким комплексом показників: відновленням функції носового дихання, покращенням клінічних, мікробіологічних та імунологічних показників резистентності організму пацієнта, показників ендоскопічної картини порожнини носа (розміру поліпів та змін у порожнині носа) і відсутністю рецидиву захворювання як у ранньому, так і у віддаленому періодах.

Результати проведених досліджень підлягали статистичній обробці за допомогою параметричного критерію Ст'юдента та методу кутового перетворення Фішера. Порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу Вальда А. у модифікації Гублера Є. В. дозволив визначити діагностичну цінність, прогностичне значення і силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти. Розраховували наступні показники діагностичної цінності: чутливість (відношення істинно позитивних (П) до суми істинно позитивних та помилково негативних (ПН) результатів), специфічність (відношення істинно негативних (Н) до суми істинно негативних та помилково позитивних (ПН) результатів), позитивну передбачувальну цінність (відношення істинно позитивних (П) до суми істинно позитивних та ПН результатів), негативну передбачувальну цінність — відношення Н до суми Н та ПН.

Статистично вірогідними вважали результати за $p < 0,05$.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Access, Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-

551-3027986-27852), усі обчислення здійснювали засобами Stadia-6 (номер ліцензії 1218, версія «Prof») Statsoft Statistica 8.0 (номер ліцензії STA862D175437Q).

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналізуючи вікову структуру та давність захворювання у відібраних нами пацієнтів визначено, що більшість обстежених відносяться до вікової групи 36–55 років, які хворіють від 2 до 4 років. Серед захворювань, що найчастіше супроводжують ПРС, особливе місце займають викривлення носової перегородки. Щодо основних вірогідних причин захворювання, у більшості пацієнтів мали місце часті гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), викривлення носової перегородки та переохолодження. У понад чверті пацієнтів причини не з'ясовані. При цьому, значна кількість пацієнтів була не спроможна вказати причину виникнення захворювання (26,7 %), що свідчить про необхідність проведення поглибленого дослідження етіопатогенезу ПРС. Характеризуючи основні скарги, які визначають обстежені нами хворі, встановлено, що перші місця займають: виділення з носа (100,0 %), постійні або періодичні головні болі (93,3 %), утруднене носове дихання (85,0 %) і підвищена стомлюваність та дратівливість (80,7 %). При цьому багато пацієнтів скаржаться на відсутність (30,3 %) та зниження (63,7 %) нюху і повну відсутність носового дихання (35,0 %). Результати проведеного КТ дослідження ПНП свідчать, що у хворих переважають пристінкове потовщення слизової оболонки — 39,3 % і гомогенне затемнення — 34,7 % ($p < 0,05$).

У пацієнтів до лікування в порожнині носу та ротоглотці висівалися такі представники нормофлори: *Neisseria spp.* (*N. sicca*, *N. subflava*, *N. elongata*), *B. catarrhalis*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.* (*S. salivarius*, *S. mutans*), *Staphylococcus spp.* (плазмокоагулазонегативні), *Enterococcus spp.*; та умовно-патогенної мікрофлори: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та інші представники сімейства *Enterobacteriaceae*, *C. albicans*. Серед вилучених умовно-патогенних мікроорганізмів найбільш часто та з більшим популяційним рівнем зустрічалися: *S. aureus* (у 60,0 % хворих), група інших ентеробактерій (26,7 %), *C. albicans* (25,0 %), *S. pyogenes* (20,7 %), *K. pneumoniae* (18,3 %).

В мазках-відбитках та у периферичній крові переважна кількість еозинофілів зустрічається в межах норми.

Проведені дослідження стану імунітету показали, що у хворих на ПРС спостерігалися менші показники відносної кількості Т-лімфоцитів у периферичній крові у порівнянні з контролем. Визначення серед популяції Т-лімфоцитів CD4+ та CD8+ клітин не виявило достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Кількість В-лімфоцитів була значно більшою у хворих на ПРС (у 3 рази), що передбачає імовірну мікробну причину цієї патології.

Важливим інтегральним показником системного імунітету, що відображає функцію гуморального імунітету, являється вміст імуноглобулінів різних класів у сироватці крові. У хворих на ПРС має місце низький вміст IgA та підвищений вміст IgM, що може вказувати на дію антигенного стимулу, певно, мікробного характеру. Зниження вмісту IgA у сироватці крові розглядається як сприяючий фактор для розвитку інфекційно-запальних процесів у дихальних шляхах.

Було досліджено рівень антитіл до антигенів мікробів, що найчастіше висіваються з поверхні слизової оболонки носу (стафілококу та клебсієли) та ротоглотки (гемолітичних стрептококів). У хворих на ПРС концентрація антитіл до цих збудників була підвищеною (рис. 1).

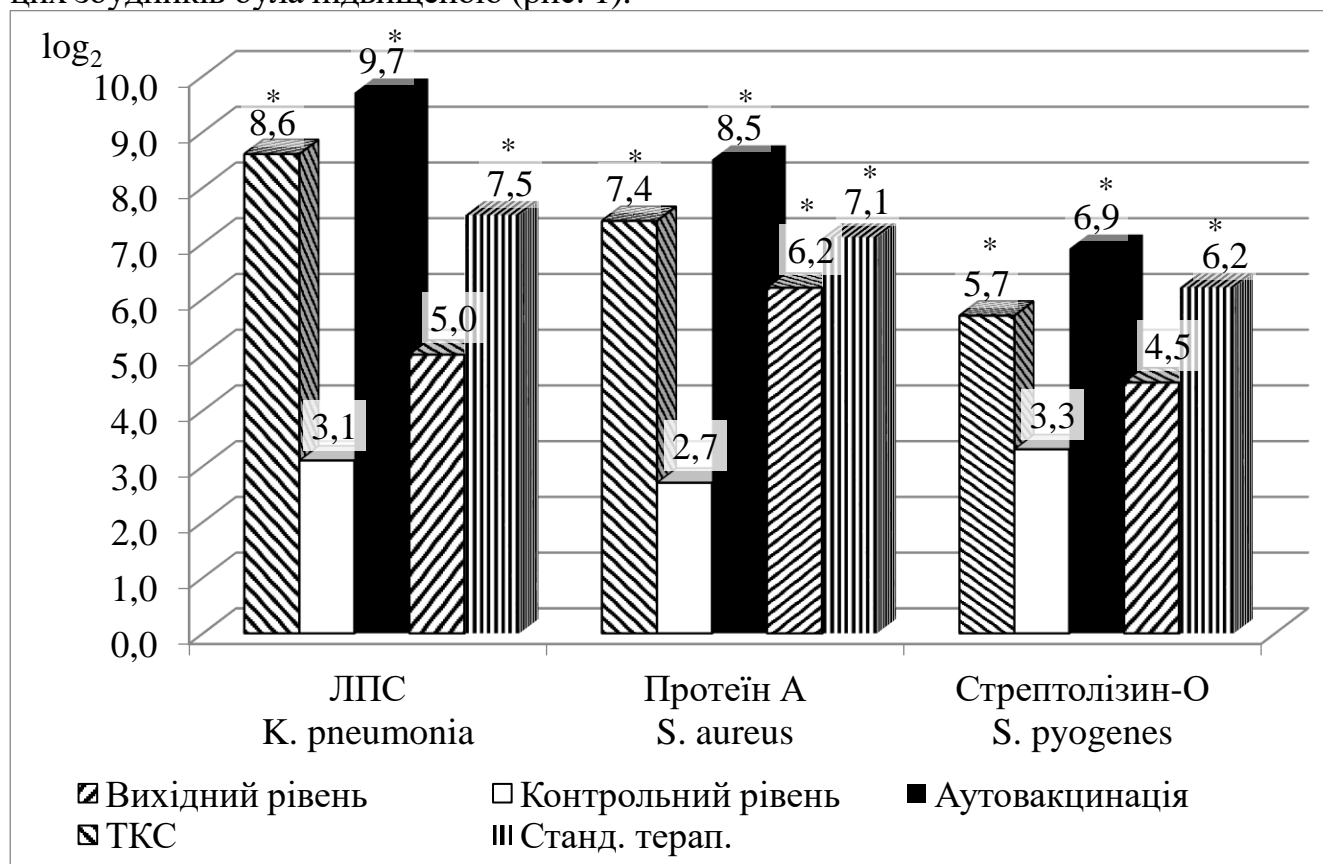


Рис. 1. Вміст антитіл до мікробних агентів у сироватці крові хворих на ПРС
Примітка. * — відмінність відносно контролю вірогідна, $p < 0,05$.

Дослідження сенсibiliзації до мікробних антигенів *S. aureus* та *K. pneumoniae* за IgE показало, що серед хворих на ПРС 1/3 мають стан IgE-гіперчутливості до цих антигенів.

Дослідження реакцій клітинного типу проводилося за рівнем продукції лімфоцитами цитокінів, зокрема ФГМЛ. У практично здорових людей не виявляється підвищеної чутливості лейкоцитів до антигенів патогенних мікроорганізмів та при контакті з ними вони не продукують біологічно активних речовин типу ФГМЛ. Індекс гальмування міграції лейкоцитів в відношенні *S. pyogenes* у здорових складав 1,2; у хворих був знижений у 2 рази – 0,62; в відношенні *S. aureus* у здорових індекс складав 0,95; у хворих – 0,55; в відношенні *K. pneumoniae* у здорових – 1,0; у хворих – 0,9. Це свідчить, що лейкоцити хворих реагували на усі використані антигени, хоча достовірно гальмування міграції відмічено тільки при застосуванні супернатантів, отриманих при культивуванні лейкоцитів хворих з антигенами *S. pyogenes* та *S. aureus*. Отже, при ПРС має місце сенсibiliзація організму до інфекційних антигенів у вигляді гіперчутливості клітинного типу.

Було виявлене достовірно збільшення крупномолекулярних ЦК (до 90 одиниць оптичної щільності) в крові у хворих на ПРС ($p < 0,05$). Але не дивлячись на достовірні

відмінності у вмісті ЦІК між групами контролю та хворих на ПРС, середні величини вкладаються у поняття середньостатистичної норми.

Результати дослідження вмісту про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-10, ІЛ-6) і регуляторних цитокінів – ІЛ-2 та ІНФ- γ вказують, що індикаторне значення для визначення цитокінового статусу хворих мають ІЛ-1 та ІНФ- γ . Рівень ІЛ-1 був достовірно підвищений у хворих на ПРС (11,2 пг/мл проти 40,5 пг/мл показників контрольної групи ($p < 0,05$), а ІНФ- γ знижений (82,5 пг/мл проти 30,5 пг/мл відповідно ($p < 0,05$)). Коливання у концентраціях ІЛ-10, ІЛ-6 та ІЛ-2 були недостовірними.

Нами було проведено дослідження факторів місцевого імунітету у хворих на ПРС. При цьому визначалися найбільш важливі захисні фактори ротоглоткового секрету (РГС), такі як вміст IgG, секреторної та мономірної форм IgA, рівня лактоферину та ІФН γ . Вміст ведучого гуморального фактору захисту слизової оболонки, яким є sIgA, знижено у хворих на ПРС (0,45 г/л) в порівнянні з групою контролю (1,55 г/л); вміст mIgA було завищеним (0,18 г/л), хоча і вкладалося у межі норми; рівень IgG був суттєво підвищений (0,45 г/л), що може розглядатися у аспекті посилення активності місцевих протизапальних факторів. Вміст лактоферину, як одного із захисних протимікробних факторів, у хворих на ПРС був значно зниженим у порівнянні з контролем (0,65 мкг/мл проти 8,6 мкг/мл, $p < 0,05$). При дослідженні рівня ІФН- γ у РГС було виявлено, що його концентрація суттєво знижена у хворих на ПРС до початку лікування у порівнянні з контролем: 11,2 пг/мл – у хворих на ПРС, 29,5 пг/мл – в контролі, $p < 0,05$.

Гістологічне, гістохімічне і імуноморфологічне дослідження поліпозної тканини дозволило описати молоді, зрілі й старі поліпи, маючи на увазі їх розвиток в процесі перебігу імунного запалення. Виявлено, що імунне запалення протікає з підвищеною кількістю еозинофілів, CD8⁺ клітин, а також носіїв HLA-Dr- антигену і плазматичних клітин з Ig M, G, E. В молодих поліпах серед імунокомпентентних клітин стромі домінують Т-лімфоцити — переважно CD8⁺ клітини. В-популяція лімфоцитів малочисельна, серед плазмобластів домінують клітини з рецепторами до IgE, рідше зустрічаються клітини-продуценти IgM, IgG. Виявляються поодинокі клітини-носії HLA-Dr-антигену. На епітелії молодих поліпів експресія TLR2 визначалася більш ніж на половині клітин та TLR4 на третині клітин у великій щільності. Зрілі поліпи характеризуються вираженою лімфо-плазмоцитарно-макрофагальною інфільтрацією стромі. Домінуючою популяцією залишається Т-лімфоцитарна, з ще більшим дефіцитом CD4⁺ і відносним збільшенням CD8⁺ клітин. На фоні невеликої кількості В-лімфоцитів збільшена популяція клітин-продуцентів як IgM і IgG, так і IgE. При цьому домінація клітин-продуцентів IgE зберігається, рівно як і дефіцит ланки природних кілерів (CD16⁺). Збільшуються кількість клітин-носіїв HLA-Dr-антигена. Встановлено, що на епітелії зрілого поліпа експресія TLR2 визначалася на 48 \pm 1,7 % клітин та TLR4 на 25 \pm 0,8 % клітин також у високій щільності, як у молодих поліпах. В стромі старих поліпів збільшується популяція CD4⁺ і відносно зменшується популяція CD8⁺ клітин. Збільшується кількості В-лімфоцитів, при цьому серед клітин-продуцентів Ig частіш виявляються клітини з поверхневим антигеном до IgE. Макрофагальна популяція збільшується, переважно в стромі поліпа. Досить часто відмічаються клітини-носії HLA-Dr-антигена. Кількість TLR2 та TLR4 позитивних

клітин в епітелії була менша, ніж в молодих та зрілих поліпах. Щільність експресії TLR2 та TLR4 була висока.

Продукція колагену в стромі поліпів залежить від ступеня їх зрілості. В стромі молодих поліпів переважає колаген III типу, в зрілих — інтерстиціальні колагени I і III типів, в старих поліпах переважає колаген I типу. В базальній мембрані виявляється колаген IV типу, в старих поліпах, крім того, — колаген III типу, що вказує на наявність склеротичного процесу.

При біохімічному дослідженні поліпозної тканини встановлено, що для неї характерні енергодефіцитні і дисметаболичні явища, обумовлені зміною активності ферментів, лімітуючих швидкість гліколізу і пулу метаболітів внаслідок гіпоксії. В поліпозній тканині висока активність ключових ферментів гліколізу: гексокінази і фосфофруктокінази, а також лактатдегідрогенази. Гліколіз перебігає по анаеробному шляху. В тканині поліпів домінують процеси, які супроводжуються використанням АТФ, активність ключових ферментів збільшується, що призводить до інтенсифікації процесу гліколізу і до посиленої продукції АТФ в анаеробних умовах. Також спостерігається зміна енергетичного обміну — висока активність КФК. Тобто для поліпозної тканини характерний КФК-шлях ресинтезу АТФ — максимально ефективний в умовах гіпоксії.

Враховуючи те, що ПРС є проявом імунного запалення, у розвитку якого провідну роль відіграють мікроорганізми, становить інтерес поєднання хірургічного видалення поліпів із впливом на місцевий та загальний імунний статус хворих імуномодулюючими бактеріальними препаратами. Цей принцип лікування відповідає сучасним уявленням виникнення імунного запалення, яке визначається морфофункціональною організацією слизової оболонки, обумовленою існуванням автономної імунної системи. З метою підвищення результативності протирецидивного лікування хворих на ПРС нами вирішено застосувати бактеріальну аутовакцину. Проведення вакцинації на дохірургічному етапі дозволяє сформувати у пацієнта специфічний імунітет та активізувати як специфічну, так і неспецифічну резистентність. Застосування такого методу лікування дозволяє підготувати хворого до імуносупресорної дії хірургічного втручання та попереджувати рецидивуючий перебіг ПРС.

Були проведені експериментальні дослідження щодо порівняння імуномодулюючої активності ЛМ з найбільш часто вегетуючих бактерій на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів та ІКВ, отриманої із штамів мікроорганізмів від хворих на ПРС. В дослідженнях *in vitro* при вивченні впливу на фагоцитарну активність клітин піднебінних мигдаликів хворих хронічним тонзилітом встановлено, що обидва бактеріальні препарати помітно стимулювали її. Цей ефект знаходився в інтервалі розведень від 10,0 до 50,0 мкг/мл по білку. Дослідження дії на активність ПЦК виявило двократне достовірне підвищення активності цих клітин при дії ЛМ в концентрації 20,0 мкг/мл (12,2 % в вихідному стані і 24,6 % під впливом препарату); вектор впливу ІКВ також був направлений в сторону збільшення активності ПЦК. Дія вакцин на відносний вміст клітин, експресуючих CD4, CD20, CD25 і CD56 у мигдаликах виявила достовірний вплив ЛМ і ІКВ в розведенні 10,0 мкг/мл на підвищення CD56+ клітин. Число клітин з фенотипом CD25+ також збільшувалось

під дією ЛМ в інтервалах розведень від 10,0 до 50,0 мкг/мл, тоді як під впливом ІКВ – при концентрації білка 10,0 мкг/мл.

Вивчення впливу препаратів мікробних вакцин на гуморальну імунну відповідь в культурі клітин показало, що обидва препарати стимулювали антигілогенез. Кількість клітин, які продукують IgG, збільшилася в 1,5 рази в порівнянні з контролем і в 2 рази у порівнянні з вихідним рівнем. Стимуляція клітин мигдаликів ЛМ та ІКВ призводила також до збільшення утворення антитіл до стрептолізину-О. Середній вихідний титр антистрептолізину О в культурі клітин дорівнював «0», при культивуванні без антигену – 1:2,5; при культивуванні з вакцинами середні дані склали для ЛМ – 1:4; для ІКВ – 1:5,4. При використанні ІКВ динаміка наростання й рівень антитіл в культурі були вище, ніж при дії ЛМ, що свідчить про більш виражений стимулюючий ефект ІКВ на клітини імунологічної пам'яті у відношенні антигенів гемолітичного стрептококу.

Дослідження факторів вродженого імунітету *in vivo* при імунізації щурів показало, що ІКВ сприяла більш вираженому збільшенню числа лейкоцитів в крові, ніж ЛМ, а також підсилювала фагоцитарну активність цих клітин. Кількість еозинофілів в периферичній крові тварин при імунізації аутовакцинами суттєво не змінювалась. В той же час імунізація тварин ЛМ супроводжувалась більш ефективним підвищенням числа FcR⁺ – клітин і активності ПЦК. Аглютинуючі антитіла до антигенів стафілококу і клебсієли в більш високих титрах виявлялись після імунізації ІКВ, що вказує на її більш виражені імуногенні властивості в плані формування гуморального імунітету, ніж у ЛМ.

Наступний етап нашої роботи полягав у вивченні можливих змін в поліпозній тканині хворих під впливом бактеріальної аутовакцини. Після вакцинації відзначаються явища розриву ядра з формуванням апоптозних тілець. У субепітеліальному інфільтраті і в стромі поліпу виявляється багато плазмоцитів з великим вмістом РНК в цитоплазмі, посилюється інтенсивність лімфо-плазмоцитарно-макрофагальної інфільтрації. При цьому переважаючою популяцією залишається Т-лімфоцитарна, у складі якої переважають CD8⁺ лімфоцити, проте частіше, ніж до лікування, відзначаються CD4⁺ клітини. Хелперно-супресорне відношення (CD4/CD8) складає 0,50±0,02.

Другою особливістю є посилення плазмоцитарної реакції з збільшенням клітин-продуцентів IgM та IgG, тоді як клітини-носії поверхневого антигену IgE зустрічаються рідше. Звертає увагу відносне збільшення CD16⁺, переважно в стромі поліпів. Достатньо часто зустрічаються клітини-носії HLA-Dr-антигену

Колагеноутворення в поліпах після лікування практично не змінюється в порівнянні з таким до лікування і залежить від ступеня зрілості поліпів. Виявлені після вакцинації особливості поліпозної тканини свідчать про посилення імунної запальної реакції в поліпі з перспективою швидшого її завершення. На тлі введення аутовакцини спостерігається відносне збільшення макрофагів в стромі поліпів. Зменшення популяції клітин-продуцентів IgE, можливо, обумовлене зменшенням кількості еозинофілів, відмічене нами при лікуванні аутовакциною. Було встановлено, що після вакцинації кількість TLR позитивних клітин збільшувалася (TLR2 до 76 % та TLR4 до 58 %) в порівнянні з контролем (TLR2 — 15 % та TLR4 — 10 %) та їх

кількістю до лікування (TLR2 — 48 % та TLR4 — 25 %), що свідчить про активний процес поглинання та знищення мікроорганізмів. Після ревакцинації кількість цих рецепторів значно зменшувалася (TLR2 до 22 % та TLR4 до 16 %), що пов'язано із суттєвим зменшенням патогенних мікроорганізмів на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів. Таким чином, використання бактеріальної вакцини для лікування ПРС обумовлює активізацію імунної реакції організму, імовірно, на епітелій поліпів, який несе «чужі» антигени, що може бути окремим проявом загальної активізації антибактеріальних імунних процесів.

У хворих в тканині поліпу після вакцинації відмічається значне зниження активності гексокінази (на 42,9 %), фосфофруктокінази (на 45,1 %) та лактатдегідрогенази (на 17,4 %) у порівнянні з активністю цих ферментів до лікування. Але активність ключових ферментів гліколізу не знижується до рівня активності контрольної групи. Активність КФК в поліпозній тканині хворих після проведеного лікування в порівнянні з активністю фермента в контрольній групі підвищена. Таким чином, після проведеного лікування аутовакциною у хворих в поліпозній тканині відбувається переключення гліколізу з анаеробного шляху на аеробний шлях з утворенням великої кількості енергії в вигляді АТФ.

На наступному етапі нашої роботи були визначені основні аспекти перебігу ПРС при введенні бактеріальної аутовакцини у різних поєднаннях з поліпоетмоїдотомією. Досліджено та проаналізовано імунологічні показники периферичної крові та встановлено нормалізацію вмісту нейтрофілів при всіх схемах вакцинації, що свідчить про протизапальний ефект від дії аутовакцини. Виявлено відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів, ПЦК та рівнів імуноглобулінів усіх класів до контрольних значень у хворих на ПРС при усіх схемах вакцинації та встановлено найкращі результати у пацієнтів, яким введення аутовакцини проводили до поліпоетмоїдотомії. Відзначалося найбільш значне підвищення рівня Ig G, особливо у групі вперше виявлених хворих при аутовакцинації до поліпоетмоїдотомії.

При визначенні рівнів антитіл в сироватці крові хворих до основних мікробних антигенів (*S. aureus*, *S. pyogenes* та *K. pneumoniae*), встановлено, що при введенні аутовакцини до хірургічного втручання титри антитіл знижувалися до початкового рівня, а у хворих, які лікувалися аутовакциною після поліпоетмоїдотомії, рівні титрів антитіл значно підвищувались (див. рис. 1). При цьому констатовано, що відновлення рівнів антитіл до вищевказаних мікробних антигенів відбувалося продуктивніше у групі пацієнтів, які лікуються первинно, та у групі хворих з проведенням аутовакцинації до хірургічного втручання.

При дослідженні динаміки зміни рівнів специфічних Ig E до антигенів *S. aureus* і *K. pneumoniae* під дією різних схем введення вакцини встановлено, що вірогідно, максимально виражену десенсибілізуючу дію у відношенні обох антигенів надає введення аутовакцини до хірургічного втручання. При цьому кращі показники спостерігалися при дослідженні групи вперше виявлених хворих.

Досліджуючи утворення ФГМЛ лімфоцитами обстежених, констатовано, що до лікування при контакті з мікробними алергенами більшість з них реагували на антигени стафілококу і стрептококу. Про виражену сенсибілізацію до антигену свідчить зниження індексу гальмування, а наближення його до норми підтверджує

десенсибілізуючий ефект лікування (найбільший ефект нами отримано при використанні аутовакцинації до хірургічного втручання).

При лікуванні аутовакциною за усіма схемами введення відбувається зниження рівнів ЦК, особливо при використанні аутовакцинації до хірургічного втручання. За динамікою вмісту ІЛ-1 β та ІФН- γ в крові встановлено кращий нормалізуючий ефект при використанні в доопераційному періоді аутовакцини (рис. 2).

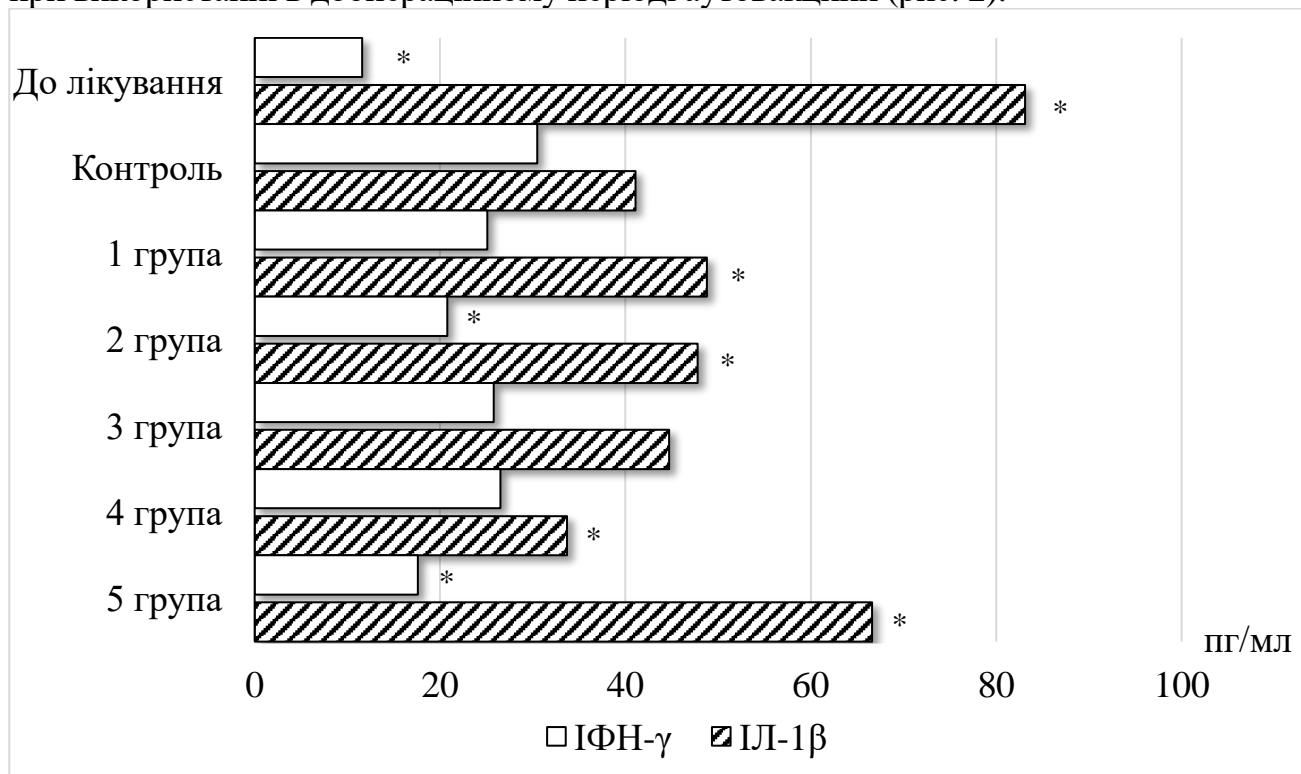


Рис. 2. Рівні інтерлейкіну 1 β та інтерферону- γ в сироватці крові хворих на поліпозний риносинусит при різних схемах лікування

Примітка. * — відмінність відносно контролю вірогідна, $p < 0,05$.

При дослідженні показників місцевого імунітету у хворих на ПРС на вихідному рівні встановлено зниження вмісту sIgA. Найбільш позитивну динаміку відновлення концентрації sIgA в РГС встановлено при застосуванні аутовакцинації до поліпоетмоїдотомії.

Ті ж тенденції відзначалися і за динамікою рівнів лактоферину в РГС хворих на ПРС. Спостерігалось достовірне зниження концентрації ІФН- γ до початку лікування - 11,2 пг/мл (в контролі - 29,5 пг/мл). Найбільша стимуляція його продукції до 25,0 пг/мл відзначалася при використанні аутовакцини до хірургічного лікування. При усіх схемах введення аутовакцини найкраща стимуляція продукції ІФН- γ відзначалася у первинно-лікованих пацієнтів. Аналізуючи вищевказане, за даними дослідження процесу корекції стану імунної системи при різних схемах аутовакцинації констатовано, що активація захисних гуморальних факторів імунітету в РГС найбільш доцільна аутовакциною на доопераційному етапі, особливо у пацієнтів, що вперше починають лікування.

Вивчено та проаналізовано динаміку видового і чисельного складу біоценозу мікрофлори носа та глотки хворих на ПРС в залежності від схеми введення

аутовакцини. Найкращі показники зменшення кількості видів та щільності росту умовно-патогенних збудників виявлені при використанні аутовакцини до оперативного втручання. На першому тижні після аутовакцинації у первинно та повторно лікованих пацієнтів констатовано повну елімінацію інших ентеробактерій ($p < 0,01$), зменшення *S. aureus* ($p < 0,05$). Через місяць істотних змін не було. Віддалені результати (через рік та три роки після аутовакцинації) характеризувалися мікробною картиною майже вихідного рівня. Так, у первинних та повторних пацієнтів через рік мали місце поява інших ентеробактерій ($p < 0,01$), *Stomatococcus mucilaginosus* ($p < 0,01$). У повторно лікованих пацієнтів зареєстровано появу *P. aeruginosa* ($p < 0,01$). Відбувалася й зміна кількісного складу індигенної мікрофлори первинних та повторно лікованих пацієнтів. Через тиждень висівали в меншій частоті: *B. catarrhalis*. ($p < 0,01$), *Enterococcus spp.* ($p < 0,05$). Через місяць констатовувалися елімінація *Corynebacterium spp.* ($p < 0,01$) та збільшення *B. catarrhalis* ($p < 0,05$). В динаміці одного року констатовувалося збільшення *B. catarrhalis* ($p < 0,05$) у первинно лікованих пацієнтів. Через три роки від лікування серед повторно лікованих пацієнтів знову висіяно *Corynebacterium spp.* ($p < 0,05$).

Також було проведено дослідження основних характеристик перебігу ПРС за клінічними показниками при використанні аутовакцини та констатовано, що кращі результати отримані нами при введенні аутовакцини на доопераційному етапі й у хворих, які розпочинали лікування аутовакциною відразу після встановлення діагнозу ПРС. Так, за динамікою зміни скарг під впливом лікування аутовакциною визначено, що головний біль зник у 76,7 % первинних хворих та у 86,7 % повторних; на стомлюваність і дратівливість перестали скаржитись 56,7 % первинних та 63,3 % повторно-лікованих пацієнтів; 53,3 % первинних обстежених й 60,0 % ($p < 0,05$) повторних хворих перестали відчувати закладеність носа.

Ефективність лікування при використанні аутовакцини за різними схемами її введення ми дослідили також за допомогою зміни КТ та ринологічної картини у обстежених хворих. Встановлено, що після проведеного лікування за усіма схемами відбувалася нормалізація ринологічної картини. З часом у динаміці в деякій частині досліджених спостерігалось повернення симптоматики ПРС. Більша кількість первинних пацієнтів через рік після лікування мала набряк слизової оболонки носа - 37,8 %, її гіперемію та наявність слизових виділень – 33,3 % і 36,7 % ($p < 0,05$) відповідно. У повторних пацієнтів через рік частіше спостерігалися в цілому набряк слизової оболонки носа 46,7 % ($p < 0,05$), її гіперемія та слизові виділення – 36,7 % ($p < 0,05$) в обох випадках. При цьому, пацієнтів зі збільшенням в об'ємі носових раковин збільшилося до 31,1 % ($p < 0,05$) та до 34,4 % ($p < 0,05$) у первинно- та повторно-лікованих відповідно. Через три роки після аутовакцинації в цілому набряк слизової оболонки носа відмічали 44,4 % первинних та 51,1 % повторних обстежених; її гіперемію та наявність слизових виділень – 25,6 % і 50,0 % первинних та 31,1 % і 50,0 % ($p < 0,05$) відповідно повторних хворих. Пацієнтів же зі збільшенням в об'ємі носових раковин побільшало до 44,4 % (первинні пацієнти) та до 52,2 % (повторні хворі). За даними КТ через рік після лікування гомогенне затемнення констатовувалося у 22,2 % первинних пацієнтів та у 28,9 % повторних, пристінкове потовщення слизової оболонки – у 25,6 % первинних досліджених та у 24,4 % повторно-лікованих.

Через три роки відмічалось збільшення кількості хворих з гомогенним затемненням (у 35,6 % первинних пацієнтів та у 42,2 % повторних), а пристінкового потовщення слизової оболонки було у 16,7 % первинних хворих та у 13,3 % повторно-лікованих. Аналіз показників ринологічної картини та даних КТ у динаміці дозволив нам констатувати кращий ефект після використання аутовакцини до поліпоетмоїдотомії. При порівнянні групи первинно- та повторно лікованих констатовано кращі результати у первинній групі.

Після проведеного лікування в цілому спостерігалось значне покращення функції носового дихання та нюхового аналізатору і рухової активності миготливого епітелію. Так, ступінь порушення функції носового дихання на рівні 15–25 мм водн. ст. та 0–15 мм водн. ст. не відзначалася ні в жодного з первинних пацієнтів, а серед повторних спостерігалася на рівні 15–25 мм водн. ст. у 33,3 %. Відсоток хворих з III та IV ступенем порушення функції нюхового аналізатору знизився до 13,3 % і 6,7 % відповідно серед повторної групи; а серед первинних пацієнтів відзначалися лише хворі з III ступенем (10,0 %). Кількість пацієнтів з нормальною функцією рухової активності миготливого епітелію підвищилася до 36,7 % серед первинно-обстежених та до 20,0 % серед повторної групи; хворих зі значними порушеннями поменшало до 6,7 % — первинні та до 23,3 % — повторні пацієнти (II ступінь) та до 3,3 % — первинні хворі й до 10,0 % — повторні (III ступінь).

Враховуючи неоднаковий рівень впливу різних схем вакцинації на процес перебігу ПРС нами встановлено, що максимальний ефект від лікування досягається при використанні аутовакцини до поліпоетмоїдотомії. Встановлено, що через рік та три роки після застосування цієї схеми лікування кількість обстежених, які мали порушення функції носового дихання на рівні 15–25 мм водн. ст. — не змінилася у первинно-лікованих пацієнтів та відбулося їх збільшення на 10,0 % у повторній групі. При цьому, кількість хворих з порушенням функції носового дихання 0–15 мм водн. ст. та з порушенням функції нюхового аналізатору III–IV ступеня й нормальним функціонуванням рухової активності миготливого епітелію та порушенням II ступеня залишилися без змін у первинній та повторній групах. Через рік відсоток хворих з нормальним функціонуванням нюхового аналізатору збільшився на 10,0 % ($p < 0,05$) у первинних пацієнтів й зменшився на 10,0 % у повторній групі. Через три роки пацієнтів з порушенням функції нюхового аналізатору III ступеня у порівнянні з показниками, що відзначалися через рік побільшало на 10,0 %; а з нормальним функціонуванням нюхового аналізатору і рухової активності миготливого епітелію не змінилося (первинні пацієнти); кількість же повторно-лікованих пацієнтів з порушенням функції нюхового аналізатору III ступеня через три роки залишилася без змін; а з нормальним функціонуванням нюхового аналізатору і рухової активності миготливого епітелію зменшилося на 10,0 % у повторної групи. Також ми спостерігали збільшення відсотку первинних обстежених, які мали III ступінь порушення функціонування миготливого епітелію на 10,0 % через три роки (через рік змін не відбувалося, як не відзначилося й змін через рік та три роки у повторних пацієнтів).

Встановивши найбільш позитивний вплив на процес перебігу ПРС аутовакцинації до проведення поліпоетмоїдотомії, було проведено порівняння

ефективності цього метода лікування з застосуванням ТКС та стандартного лікування (як у первинно-обстежених так і повторно-лікованих хворих). Під дією усіх видів проведеної терапії знизився рівень вмісту нейтрофілів та В-лімфоцитів (з високих цифр, які відзначалися до початку лікування) до нормальних показників. Спостерігалось відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів та ПЦК, особливо у первинних хворих, яким проводили вакцинацію. Використання аутовакцинації призвело до вірогідного зниження вмісту ЦК у обстежених хворих з 90 (вихідний рівень) до 50 одиниць оптичної щільності.

При дослідженні концентрації Ig сироватки встановлено, що при усіх використаних нами схемах лікування відбулося відновлення рівня Ig усіх класів до показників контрольної групи. Звертає на себе увагу збільшення рівня IgA та підвищений рівень IgG після використання аутовакцини (особливо у групі первинно-лікованих пацієнтів), що є цілком закономірним процесом при вакцинації. Проведено визначення рівня антитіл до мікробних антигенів (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*), яке дозволило нам встановити, що в сироватці крові хворих на ПРС, у яких використовували ТКС відзначалася тенденція до зниження рівнів антитіл; у пацієнтів, яким надавалася стандартна терапія, титри антитіл майже не відрізнялися від вихідних рівнів; у хворих, яким проведена вакцинація, рівні титрів захистних антитіл підвищувалися, особливо ці тенденції відзначалися в групі первинно-лікованих пацієнтів (див. рис. 1).

Дослідженням рівня специфічних IgE по відношенню до антигенів *S. aureus* та *K. pneumoniae* встановлено, що вірогідною вираженою десенсибілізуючою дією у відношенні обох антигенів володіє ТКС, потім бактеріальна аутовакцина та стандартне лікування. Кращий десенсибілізуючий ефект встановлено при всіх методиках протирецидивної терапії у групах пацієнтів що проходили лікування вперше. Досліджуючи утворення ФГМЛ клітинами крові обстежених, констатовано, що рівень сенсибілізації до мікробних антигенів практично не змінювався у випадку стандартної терапії. Найбільший десенсибілізуючий ефект при ПРС нами встановлено при використанні аутовакцинації - індекс ФГМЛ підвищився до контрольного рівня (1,0 – ЛПС; 0,95 - протеїн-А; 1,2 – стрептолізін-О) та ТКС (індекс ФГМЛ: 0,9 – ЛПС; 0,9 - протеїн-А; 0,95 – стрептолізін-О).

При дослідженні впливу різних схем лікування на вміст ІЛ-1 і ІФН- γ в крові встановлено, що найкращий нормалізуючий ефект було досягнуто при використанні ТКС та аутовакцини.

Вивчаючи вплив різних лікувальних схем на стан гуморальних факторів імунітету в РГС виявлено позитивну динаміку в концентрації sIgA та IgG при усіх схемах лікування. Найбільший ефект спостерігався при введенні аутовакцини (sIgA підвищувався з 0,45 г/л до 1,4 г/л, ($p < 0,05$)) та застосуванні ТКС (з 0,45 г/л до 1,1 г/л, $p < 0,05$), а вихідний рівень IgG знижувався з 0,45 г/л до контрольного (0 г/л) в обох випадках. Вихідний рівень лактоферину (0,65 мкг/мл) в РГС був знижений у порівнянні з контрольним (8,6 мкг/мл) і вірогідно відновлювався лише у хворих, які отримували бактеріальну аутовакцину (6,0 мкг/мл), рис. 3. Рівень ІФН- γ в РГС був суттєво знижений до початку лікування – середнє значення у хворих на ПРС 11,2 пг/мл (первинно-ліковані) та 10,80 пг/мл (повторно-ліковані); в контролі 29,5 пг/мл.

Встановлено кращу стимуляцію продукції ІФН- γ при використанні бактеріальної аутовакцини (25,0 пг/мл – первинно-ліковані та 21,0 пг/мл – повторно-ліковані). Таким чином, показники системного та місцевого імунітету мають найбільшу ступінь нормалізації при лікуванні хворих на ПРС бактеріальною аутовакциною. Кращі результати нормалізації показників імунітету спостерігаються у групі первинно-лікованих пацієнтів.

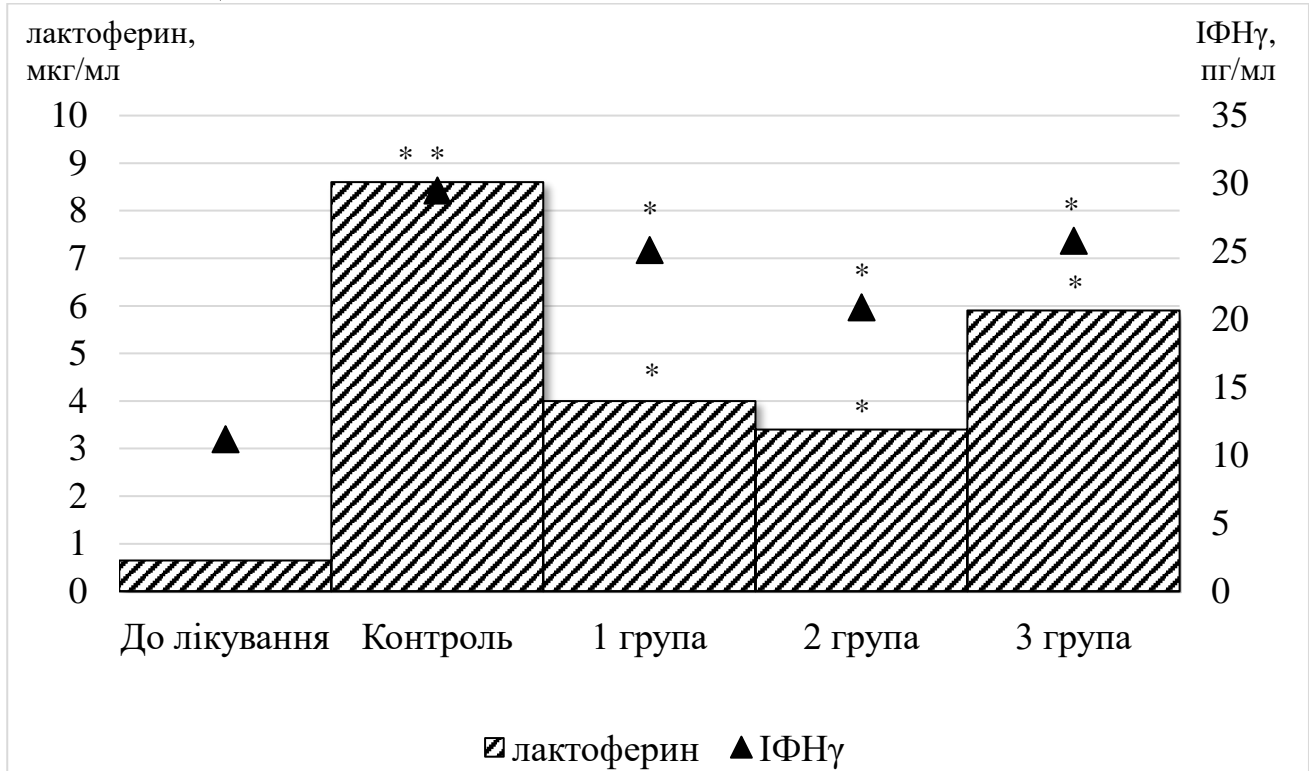


Рис. 3. Вміст лактоферину та ІФН γ в ротоглотковому секреті при лікуванні пацієнтів із поліпозним риносинуситом з урахуванням схеми аутовакцинації

Примітка. * — відмінність відносно контролю вірогідна, $p < 0,05$.

Було вивчено характер реагування мікрофлори у хворих на проведення лікування аутовакциною, ТКС та стандартної терапії. Після лікування вакциною спостерігали зменшення частоти виділення *S. aureus* та *C. albicans* в 2,3 рази, *K. pneumoniae* в 2,5 рази та елімінацію групи інших ентеробактерій. Через місяць виявлено деяке підвищення частоти виділення *S. aureus* та *K. pneumoniae* та зменшення *S. pyogenes*. Віддалені результати (через рік та три роки після аутовакцинації) характеризувалися зменшенням частоти виділення *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* та *C. albicans* в порівнянні з вихідним рівнем. Частота виділення *S. aureus* збільшувалася, але була значно нижче вихідного рівня в 1,6 разів. Захисна функція автохтонної мікрофлори в цілому не порушилася. У віддаленому періоді спостерігалось відновлення нормальних співвідношень представників груп індигенної флори.

Стандартна терапія вибірково впливала на частоту вилучення мікробів. Через тиждень після лікування спостерігалось зниження *S. aureus* та *K. pneumoniae* в 1,6 разів, *S. pyogenes* та інших ентеробактерій в 1,5 та збільшення виділення *C. albicans* в 1,2 рази. Через місяць у хворих відбулася елімінація групи інших ентеробактерій,

збільшення частоти виділення *C. albicans* (з 20,0 % до 33,3 %) та незначне збільшення *S. aureus*, *K. pneumoniae* та *S. pyogenes*. Через рік відбулося зменшення *C. albicans* (з 33,3 % до 20 %), збільшення *S. aureus* до 40,0 %, а *K. pneumoniae* та *S. pyogenes* — до вихідного рівня. Через три роки встановлено повернення кількості *S. aureus*, *K. pneumoniae* та *S. pyogenes* до вихідного рівня, поява інших ентеробактерій (10,0 %), рівень *C. albicans* не змінився (20,0 %), але був вище вихідного. Встановлено зниження частоти виділення та популяційного рівня індигенної мікрофлори, що є несприятливим для хворих. Через тиждень після лікування висівали в меншій кількості нормофлору: *Neisseria spp.* (повна елімінація з 16,7 %); *B. catarrhalis* (у 2,6 рази з 43,3 % до 16,7 %) та *Staphylococcus spp.* (плазмонегативні) — з 90,0 % до 66,7 %. Через місяць після лікування констатували ще більше зменшення групи *Staphylococcus spp.* (плазмонегативні) — з 66,7 % до 56,7 %, але вже відбулося збільшення мікроорганізмів групи *B. catarrhalis* (у 2,4 рази з 16,7 % до 40,0 %) й поява мікроорганізмів *Neisseria spp.* — 16,7 %. Через рік після лікування рівень індигенної мікрофлори знаходився майже на вихідному рівні з динамікою подальшої нормалізації.

Через тиждень після лікування ТКС, встановлено незначне зменшення *S. aureus* (з 60,0 % до 50,0 %) та *S. pyogenes* (з 30,0 % до 26,6 %), зменшення інших ентеробактерій в 1,8 разів, незначне збільшення *K. pneumoniae* (з 13,3 % до 16,7 %). Через місяць встановлено значне підвищення *S. aureus* (до 73,3 %) та *S. pyogenes* (з 30,0 % до 26,6 %), повернення інших ентеробактерій до вихідного рівня, незначне зменшення *S. pyogenes* (до 23,3 %), *K. pneumoniae* не змінилася. Через рік кількість *S. aureus* зменшилася до 56,7 %, *K. pneumoniae* до 13,3 %, інших ентеробактерій до 20,0 %, *S. pyogenes* збільшився до 30,0 %. Через три роки після лікування кількість *S. aureus* була 53,3 %, а *K. pneumoniae*, *S. pyogenes* та інші ентеробактерії повернулися до вихідних рівнів. *C. albicans* реагувала на лікування ТКС збільшенням частоти виділення з 36,6 % до 40,0 % через тиждень після лікування та до 43,3 % через місяць; в подальшому через рік відбувалося незначне зниження її кількості (до 36,7 %), а через три роки спостерігалось відновлення до 40,0 %. Мікроорганізми індигенних груп реагували на ТКС зниженням частоти виділення та популяційного рівня через тиждень після лікування, та відновленням цих показників протягом року.

Порівнюючи вплив різних методів лікування на мікробіоценоз порожнини носу та ротоглотки хворих через тиждень після лікування визначено, що максимальне зниження частоти висівання та популяційного рівня умовно-патогенних мікроорганізмів спостерігалось у пацієнтів, які отримували бактеріальну аутовакцину в порівнянні зі стандартною терапією та застосуванням ТКС. При цьому слід звернути увагу на те, що показники індигенної мікрофлори при використанні аутовакцини практично не змінювалися. Через місяць найбільш стабільний лікувальний ефект ми спостерігали у групі хворих після аутовакцинації, особливо у порівнянні з групою, яка отримувала ТКС, після дії якого констатовано досить високий відсоток висівання і значний кількісний рівень умовно-патогенних мікроорганізмів. Через рік та три роки стійкого ефекту від лікування ТКС та стандартного лікування не встановлено, а вакцинація дає досить стійкий ефект зменшення частоти виділення умовно-патогенної мікрофлори у віддаленому періоді. Слід констатувати, що у повторно-лікованих

пацієнтів спостерігався до лікування більший відсоток висівання умовно-патогенної мікрофлори та ці мікроорганізми менше реагували на проведене лікування за усіма схемами.

Окрім вищевказаного, нами було встановлено динаміку перебігу патогномонічних проявів ПРС за клініко-інструментальними показниками у пацієнтів в залежності від способу лікування. Так, дослідивши зміни основних скарг у хворих, в цілому після лікування за усіма схемами спостерігалось вірогідне зменшення головного болю, закладеності носу, стомлюваності та дратівливості. Через рік у первинних пацієнтів, яким проведено курс аутовакцини, прояви головного болю та закладеності носа не змінилися. При використанні ТКС і стандартної терапії через рік головний біль повернувся до 30,0 % ($p < 0,05$) — первинні пацієнти та до 26,7 % ($p < 0,05$) у повторних обстежених (ТКС) й до 33,4 % ($p < 0,05$) — первинні хворі та до 36,7 % ($p < 0,05$) — повторні (стандартна терапія). Підвищена стомлюваність і дратівливість при використанні ТКС відмічалася частіше на 22,2 %; $p < 0,05$ (первинні пацієнти) та на 30,0 %; $p < 0,05$ (повторні хворі), при лікуванні антибіотиками — на 33,4 %; $p < 0,05$ у первинних та повторних обстежених. Закладеність носа при використанні ТКС почастишала на 13,4 % та 16,6 % відповідно у первинних та повторно-лікованих пацієнтів ($p < 0,05$) й на 20,0 % як у первинних, так і у повторних хворих при стандартній терапії ($p < 0,05$). Через три роки пацієнти, які лікувалися аутовакциною мали скарги на головний біль й стомлюваність на 20,0 % (первинні хворі) та на 20,0 % й на 13,4 % (повторно ліковані) відповідно частіше у порівнянні з показниками, що відзначалися через рік після лікування, закладеність же носа почастишала на 10,0 % в обох групах. Через три роки закладеність носа при застосуванні ТКС почастишала на 13,3 % й 16,7 % у первинних та повторних хворих відповідно і на 13,4 % – при лікуванні антибіотиками.

Динаміка перебігу ПРС за різними схемами лікування вивчалася також за ринологічною картиною та зміною даних КТ. Встановлено, що після лікування за усіма методами відбувалася нормалізація ринологічної картини. З часом у динаміці в деякої частини досліджених відзначалося повернення симптоматики ПРС. Через рік після лікуванні аутовакциною спостерігалось збільшення відсотку обстежених з гіперемією слизової оболонки носа (на 23,3 % — первинна група та на 16,7 % ($p < 0,05$) — повторна) і збільшенням в об'ємі носових раковин (на 10,0 % у первинно-лікованих; у повторних — змін не спостерігалось). При використанні ТКС через рік ми спостерігали збільшення кількості обстежених з набряком на 33,4% у первинних пацієнтів та на 33,3 % ($p < 0,05$) у повторно лікованих. Після стандартної терапії спостерігалось підвищення кількості пацієнтів з набряком на 20,0 % ($p < 0,05$) (первинні хворі) й на 16,7 % ($p < 0,05$) (повторна група).

Через три роки після лікуванні аутовакциною спостерігається відмінність у порівнянні з показниками, що встановлені через рік зі зменшення чисельності контингенту з гіперемією на 20,0 % ($p < 0,05$) (первинні) та на 23,4 % (повторні). Після лікування ТКС і антибіотиками через три роки ми спостерігали збільшення відсотку пацієнтів з відхиленнями від нормальної ринологічної картини. Так, при застосуванні ТКС, хворих з набряком слизової оболонки поменшало на 10,0 %; $p < 0,05$.

За показниками КТ, після проведеного комплексного лікування за усіма

схемами спостерігалось зменшення кількості хворих з гомогенним затемненням та потовщенням слизової оболонки ПНП. При використанні ТКС ми спостерігали збільшення кількості обстежених з гомогенним затемненням слизової оболонки на 10,0 %; $p < 0,05$. При використанні стандартної терапії через рік кількість пацієнтів з пристінковим потовщенням слизової оболонки збільшилася на 13,3 %. Через три роки після лікування спостерігалася негативна тенденція з незначним подальшим збільшенням кількості хворих з гомогенним затемненням та пристінковим потовщенням слизової оболонки ПНП. За динамікою зміни картини КТ в катамнезі констатовано кращу дію аутовакцини, потім — ТКС та стандартної терапії. Серед впливу вищевказаних механізмів кращі результати відмічаються у хворих, що розпочали лікування вперше.

Після лікування за всіма схемами у більшості хворих спостерігалось покращення функції носового дихання та нюхового аналізатору і рухової активності миготливого епітелію. В катамнезі після нашого втручання у деяких хворих спостерігалось повернення симптоматики ПРС. Через рік, при використанні аутовакцини відмічено збільшення відсотку пацієнтів з порушенням носового дихання на рівні 15–25 мм водн. ст. у 10,0 % повторно-обстежених. Констатовано збільшення на 10,0 %; $p < 0,05$ первинних хворих й зменшення також на 10,0 % повторних пацієнтів з нормальним функціонуванням нюхового аналізатору. Що стосується хворих з порушенням рухової активності миготливого епітелію, то серед первинної групи їх кількість не змінилася, а серед повторної - їх кількість збільшилася на 10,0 % лише у пацієнтів з III ступенем порушення. При використанні ТКС через рік спостерігалось збільшення відсотку обстежених з порушенням носового дихання на рівні 15–25 та 0–15 мм водн. ст. на 20,0 % і 10,0 % відповідно первинні та на 20,0 % в обох випадках серед повторних. Відсоток хворих, які мали порушення функції нюхового аналізатору III та IV ступеня через рік при використанні ТКС не змінився у первинних та збільшився на 10,0 % в обох випадках у повторних. Окрім цього зменшилася кількість пацієнтів з нормальним функціонуванням нюхового аналізатору на 10,0 %. Кількість хворих з порушенням рухової активності миготливого епітелію II та III ступеня збільшилася на 20,0 % і 30,0 % (первинні) та на 10,0 % й 20,0 % (повторні). Також ми спостерігали зниження відсотку хворих з нормальним функціонуванням рухової активності миготливого епітелію на 20,0 %. При стандартній терапії спостерігалось збільшення відсотку хворих з порушенням носового дихання на рівні 15–25 та 0–15 мм водн. ст. на 30,0 % ($p < 0,05$) і 20,0 % ($p < 0,05$) відповідно у первинних та на 20,0 % і 10,0 % у повторних ($p < 0,05$). Кількість хворих, які мали порушення функції нюхового аналізатору III та IV ступеня збільшилася на 10,0 % у первинної групи і відповідно на 20,0 % ($p < 0,05$) і 10,0 % (повторна група). Зменшилася кількість пацієнтів, які мали нормальне функціонування нюхового аналізатору на 20,0 % й 10,0 % (відповідно первинні та повторні пацієнти). Відсоток хворих з порушенням рухової активності миготливого епітелію II та III ступеня підвищився на 10,0 % і 30,0 % відповідно (первинна група) та на 30,0 % (III ступінь у повторній групі). Визначено зниження на 10,0 % кількості пацієнтів з нормальним функціонуванням миготливого епітелію.

Через три роки після використання аутовакцини у первинній групі було

виявлено лише підвищення кількості хворих, що мали III ступінь порушення функції нюхового аналізатору на 10,0 %. Серед повторної групи визначали зміни у пацієнтів, що мали порушення носового дихання на рівні 15–25 мм водн. ст. (збільшення на 10,0 %), та нормальне функціонування нюхового аналізатору й миготливого епітелію (відповідно зменшення на 10,0 %). Після лікування ТКС констатовано збільшення відсотку хворих з порушенням функції носового дихання 0–15 мм водн. ст. ($p < 0,05$), пацієнтів з III ступенем порушення як функціонування нюхового аналізатору так і миготливого епітелію на 10,0 %. При стандартній терапії спостерігалася така динаміка: збільшення на 10,0 % обстежених, які мали порушення функції носового дихання 0–15 мм водн. ст. ($p < 0,05$) та нюхового аналізатору IV ступеню; збільшення на 20,0 % повторних пацієнтів, які мали III ступінь порушення рухової активності миготливого епітелію та зменшення на 20,0 % ($p < 0,05$) з II ступенем й порушенням функції носового дихання на рівні 15–25 мм водн. ст. у повторно-лікованих.

Виявлено, що у групі хворих з рецидивуючим перебігом ПРС до початку нашого лікування повернення поліпозу виявлялося у значного відсотку обстежених (78,7 %) на першому році після останнього лікування, у 16,7 % — протягом від одного до трьох років, а більш ніж три роки безрецидивного періоду мали лише 4,7 % хворих. Встановлено, що при використанні аутовакцини до поліпоетоміотомії у групі вперше виявлених хворих рецидив поліпозу в період до одного року спостерігався у 26,7 % обстежених; при лікуванні ТКС — у 60,0 %, а при використанні стандартної терапії — у 63,3 % пацієнтів. Виникнення рецидиву в період від одного року до трьох при використанні аутовакцини виявлялося у 53,3 %, при лікуванні антибіотиками - у 33,3 %, при лікуванні ТКС — у 30,0 % хворих. Пацієнтів, що не мали рецидиву в період три та більше років, при лікуванні аутовакциною було 23,3 %, при лікуванні ТКС — 10,0 %. Така ж сама тенденція стабілізації досягнутого ефекту і краща дія аутовакцини у порівнянні з ТКС та стандартної терапії спостерігалася нами і у групі повторно лікованих хворих. При використанні аутовакцини у повторно лікованих пацієнтів рецидив в період до одного року відзначався у 33,3 % хворих; при лікуванні ТКС — у 73,3 %; при стандартній терапії — у 83,3 %. Після аутовакцинації в період один-три роки рецидив спостерігався у 16,7 % обстежених, як і при стандартній терапії, а при дії ТКС — на рівні 23,3 %. Після використання аутовакцини у 16,7 % обстежених визначалося повернення поліпозу у період більше трьох років. При цьому, у пацієнтів, лікованих стандартно, не було жодного з ремісією в період три роки та більше. Доведено, що вірогідно ($p < 0,05$) при лікуванні аутовакциною кращий ефект спостерігався у групі вперше виявлених у порівнянні з рецидивуючими хворими. Вплив стандартної терапії та ТКС також встановив кращу дію у вперше виявлених пацієнтів: рецидиви до року відзначали менше на 20,0 % (стандартна терапія) та 13,3 % (ТКС); рецидивний період від року до трьох відмічався частіше у групі вперше виявлених пацієнтів (на 16,6 % – стандартна терапія та на 10,0 % – ТКС).

Таким чином, порівнюючи різні схеми протирецидивної терапії, констатовано, що кращі результати в досягненні стійкого терапевтичного ефекту отримані нами при лікуванні аутовакциною до хірургічного втручання у порівнянні з ТКС та стандартної терапії. Більш стійкий протирецидивний ефект спостерігався у вперше-виявлених хворих.

До початку лікування у групі вперше виявлених пацієнтів спостерігалася переважна більшість хворих, що мали три бали поліпозу, як і у групі рецидивуючих хворих. При цьому спостерігалася також велика кількість пацієнтів з двома та одним балом поліпозу.

Після лікування спостерігали відсутність поліпозу (нуль балів) у хворих усіх груп (як вперше виявлені, так і повторні). Через рік та три роки нами відзначалася досить негативна динаміка у всіх групах хворих, але краща картина була у групі вперше виявлених пацієнтів.

Після застосування бактеріальної аутовакцини спостерігався кращий ефект порівняно до інших схем лікування ПРС. У хворих, що отримували аутовакцину до хірургічного втручання, через рік після лікування спостерігалася менше пацієнтів, що мали три бали поліпозу: зростання відбулося на 3,3 % (у вперше виявлених хворих) та на 12,0 % (у рецидивуючих пацієнтів) у порівнянні з пацієнтами, що отримували аутовакцину до та після хірургічного втручання (на 5,0 % у вперше виявлених і на 15,0 % у рецидивуючих пацієнтів); та обстеженими з лікуванням вакциною після хірургічного втручання (на 7,7 % — вперше виявлені хворі та на 15,0 % — повторні пацієнти). Що стосується пацієнтів, які отримали стандартну терапію та ТКС, то вони мали збільшення відсотку обстежених з трьома балами через рік на 11,7 % (при стандартній терапії й лікуванні ТКС однаково у вперше виявлених) та на 16,7 % (стандартно ліковані рецидивуючі пацієнти); а у лікованих ТКС — на 13,4 % при повторному зверненні. Таким чином, краще всього проявила себе аутовакцина, використана до поліпоектомії як у вперше виявлених, так і рецидивуючих пацієнтів: збільшення пацієнтів з трьома балами у групі вперше-виявлених хворих, що лікувалися вакциною до поліпоектомії відбулося менше на 3,4 % (по відношенню до аутовакцинації до та після поліпоектомії); на 4,3 % (по відношенню до аутовакцинації після поліпоектомії); на 8,4 % (у порівнянні зі стандартною терапією й ТКС). У групі повторно лікованих ці показники були такими: збільшення відсотку хворих, що мали три бали та лікувалися вакциною до хірургічного втручання було меншим на 3,3 % порівнюючи з аутовакцинацією до та після поліпоектомії й з дією вакцини після поліпоектомії; на 5,0 % по відношенню до стандартного лікування; на 4,6 % — по відношенню до лікування ТКС. Якщо ж порівняти групи вперше виявлених та повторно лікованих хворих, то можна констатувати кращий вплив первинного лікування. Так, пацієнтів у групі вперше виявлених обстежених побільшало значно менше через рік після лікування, ніж у повторно лікованих: на 8,4 % після лікування аутовакциною до поліпоектомії; на 10,0 % при вакцинації до та після поліпоектомії; також на 7,3 % — вакцинація після поліпоектомії; при стандартному лікуванні — на 5,0 % й при лікуванні ТКС — менше на 1,7 % у групі вперше виявлених у порівнянні з повторно лікованими. Така ж характеристика спостерігалася нами й у групі хворих, що мали два, один та нуль балів поліпозу.

Оцінено кількість рецидивів у 10-річній динаміці після проведеного лікування.

Проаналізовано анамнестичні відомості щодо виконаних хірургічних втручань з приводу рецидиву ПРС протягом 10 років. У 1 лікувальній групі як серед первинно, так і повторно лікованих переважали пацієнти з одним хірургічним втручанням

порівняно з контингентом осіб, що перенесли 3 чи 4 і більше операцій ($p < 0,01$). У 2 лікувальній групі серед уперше виявлених пацієнтів вірогідну відмінність виявлено між чисельністю пацієнтів, яких оперували одноразово і три ($p < 0,01$) й чотири та більше разів ($p < 0,01$), два рази ($p < 0,05$); серед повторно лікованих відмінність встановлено щодо тих, кого оперували чотири й більше разів ($p < 0,01$) чи тричі ($p < 0,05$). У 3 лікувальній групі вірогідно більше було пацієнтів, яких оперовано не більше одного разу, порівняно з будь-яким іншим контингентом за частотою операцій ($p < 0,01$) і зовсім не виявлено осіб, у яких операцію здійснено 4 і більше разів як у первинно виявлених, так і повторних пацієнтів. У 4 лікувальній групі тенденція повністю аналогічна до описаної у 2 лікувальній групі. Ситуація у 5 лікувальній групі кардинальним чином відрізнялася: пацієнтів з одноразово проведеним хірургічним втручанням було найменше. Серед уперше діагностованих пацієнтів цей показник вірогідно відрізнявся відносно чисельності осіб, яких було прооперовано тричі ($p < 0,01$) і двічі ($p < 0,05$). Серед повторно лікованих кількість прооперованих одноразово пацієнтів вірогідно була меншою відносно будь-якого іншого контингенту ($p < 0,01$).

Охарактеризовано обсяг проведених оперативних втручань. У всіх лікувальних групах серед первинно лікованих переважали пацієнти з операціями в об'ємі тільки ПЕТ порівняно з контингентом осіб, що ПЕТ з гайморотомією ($p < 0,05$), фронтотомією, сфенотомією ($p < 0,01$). Серед повторно лікованих у 1 та 2 лікувальних групах такої відмінності не встановлено.

Аналогічні тенденції кращого терапевтичного ефекту аутовакцинації (більше всього, використаної до поліпоектомії) й в цілому інших методів лікування у групі вперше виявлених пацієнтів за даними рецидивування поліпозу встановлено за методикою Гарюка Г. І. та Арнольдї К. Е.

Таким чином, при з'ясуванні якості терапевтичного впливу окремих методик лікування за відсутністю рецидивування, ми констатували кращу дію аутовакцини до поліпоектомії у порівнянні з групами хворих, що отримували ТКС та стандартну терапію й більш вагоміші ефекти лікування у групі вперше виявлених пацієнтів у порівнянні з групою повторних хворих.

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного із критеріїв опрацьовано прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу після застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінки ефективності застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу проведено шляхом динамічного спостереження за пацієнтами.

За фактичного розвитку і прогресування ПРС його ризик оцінений як високий у 31,7 %, помилкове встановлення мінімального ризику мало місце в 1 випадку (1,7 %). Серед контингенту осіб, у яких не розвинувся рецидив ПРС, відсоток співпадіння оцінки ризику був 46,7 %, помилкове визначення високого ризику виявилось у 6,7 % спостережень. Оцінка параметрів прогностичної цінності протоколу показала такі значення: чутливості — 96,6 %, специфічності — 82,6 %, позитивної передбачувальної цінності — 87,5 %, негативної передбачувальної цінності — 95,0 %.

Результати проведеного статистичного аналізу надають статистичне обґрунтування розробленій концепції удосконалення протирецидивного лікування пацієнтів з поліпозним риносинуситом.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі надано патогенетичне обґрунтування застосуванню бактеріальної аутовакцини як нового наукового напрямку оптимізації протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу шляхом дослідження мікробіологічних особливостей слизової оболонки, морфологічних та біохімічних характеристик поліпів, системних імунозапальних показників та факторів місцевого імунітету.

1. У хворих на ПРС переважає давність анамнезу від 2 до 4 років (у 29,5 % пацієнтів, $\varphi \geq 2,3$, $p < 0,05$) на тлі супутньої патології бронхолегеневої системи (у 48,0 %, $\varphi \geq 2,7$, $p < 0,05$), викривлення носової перегородки (у 47,3 % хворих, $\varphi \geq 2,6$, $p < 0,05$). У ранговій структурі причин ПРС найвищі позиції займають інфекційно-запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (49,6 %).

2. На долікувальному етапі у хворих на ПРС у порожнині носу та ротоглотці серед умовно-патогенних мікроорганізмів як фактора, що сприяє виникненню рецидиву ПРС, найбільш частота з більшим популяційним рівнем зустрічаються: *S. aureus* (у 60,0 % хворих, $\varphi \geq 2,5$, $p < 0,05$), група інших ентеробактерій (26,7 %, $\varphi \geq 2,4$, $p < 0,05$), *C. albicans* (25,0 %, $\varphi \geq 2,3$, $p < 0,05$), *S. pyogenes* (20,7 %, $\varphi \geq 2,7$, $p < 0,05$), *K. pneumoniae* (18,3 %, $\varphi \geq 2,7$, $p < 0,05$). У третини хворих існує сенсibiliзація до мікробних алергенів, про що свідчить титр специфічного Ig E до антигенів *S. aureus* ($p < 0,05$ відносно контролю) та *K. pneumoniae* (в 11 разів частіше, ніж у контролі, $p < 0,01$).

3. Патогенетичне значення у розвитку ПРС мають зміни місцевого імунітету (зниження вмісту секреторного Ig A у 3,5 рази, $p < 0,05$; лактоферину — у 3 рази, $p < 0,05$; ІФН- γ — у 2,8 рази, $p < 0,05$ при значному зростанні Ig G у ротоглотковому секреті, $p < 0,01$ відносно здорових осіб) та загального імунітету із розвитком гіперчутливості на мікробні антигени на тлі зниження функціональної активності Т-лімфоцитів в 1,5 рази, $p < 0,05$; зростанням питомої ваги В-лімфоцитів у 2,7 разів, $p < 0,05$; Ig M у 2,5 разів, $p < 0,05$; Ig G у 1,5 рази, $p < 0,05$; зниження Ig A у 3,8 разів ($p < 0,01$); підвищення ЦК у 2,6 разів у межах середньостатистичної норми ($p < 0,05$); збільшення концентрації ІЛ-1 β у 2 рази ($p < 0,05$); зменшення рівня ІФН- γ у 2,7 разів ($p < 0,01$) відносно референтних значень.

4. У хворих на ПРС в епітелії поліпозної тканини у великій щільності експресуються TLR2, які стимулюються грам-позитивними бактеріями (у першу чергу *S. aureus*) та TLR4, які стимулюються ліпополісахаридами грам-негативних мікроорганізмів (*K. pneumoniae*). Підвищення щільності TLR2 та TLR4 асоційовано з активацією Т-лімфоцитів CD4+, збільшенням продукції Ig E та еозинофілії, що лежить в основі гіперреактивності епітеліальної тканини носу та стимуляції росту поліпів.

5. Місцевими морфологічними особливостями патогенезу імунного запалення

при ПРС є залучення великої кількості еозинофілів і Т-лімфоцитів із супресивною та цитотоксичною функцією, носіїв HLA-Dr антигену та плазматичних клітин-продуцентів Ig M, Ig G, Ig E. В поліпозній тканині відбувається переключення гліколізу на анаеробний шлях, що обумовлює зміну активності ферментів і призводить до енергодефіцитних та дисметаболических явищ.

6. Експериментальними дослідженнями *in vitro* та *in vivo* доведено більш виражений імуномодулюючий вплив інактивованої корпускулярної бактеріальної аутовакцини на фенотипічні та функціональні властивості алогенних лімфоцитів піднебінних мигдаликів, фактори клітинного і гуморального імунітету у експериментальних тварин у порівнянні з лізатом мікроорганізмів (ФП 58,2±5,8 проти 55,5±5,6 відповідно, $p<0,05$; титр антитіл до стрептолізину-О 5,4±0,5 проти 4,0±0,4 відповідно, $p<0,05$; лейкоцитоз 9,7±0,9 проти 8,2±0,8 відповідно, $p<0,05$; Рівень анти-стрептолізину-О, \log_2 1,85±0,2 проти 0,5±0,1 відповідно, $p<0,05$; антитіла до антигенів *S. aureus*, \log_2 6,5±0,7 проти 4,7±0,5 відповідно, $p<0,05$; антитіла до антигенів *K. pneumoniae*, \log_2 7,0±0,7 проти 5,0±0,5 відповідно, $p<0,05$).

7. У поліпозній тканині хворих на ПРС застосування бактеріальної аутовакцини супроводжується значним зниженням активності ключових ферментів гліколізу — гексокінази (на 42,9 %, $p<0,05$), фосфофруктокінази (на 45,1 %, $p<0,05$) та лактатдегідрогенази (на 17,4 %, $p<0,05$), що свідчить про поліпшення тканинного метаболізму та підсилення лімфоплазмочитарно-макрофагальної інфільтрації зі зростаючою активністю Т-хелперів та макрофагів, плазмочитарною трансформацією В-лімфоцитів в клітини-продуценти Ig M, Ig G та носії HLA-Dr.

8. Використання бактеріальної аутовакцини за розробленою методикою призводить до санації слизової оболонки порожнини носу з перевагою нормомікрофлори над умовно-патогенною мікрофлорою: зменшення виявлення *S. aureus*, *C. albicans* у 2,3 рази ($p<0,05$), *K. pneumoniae* в 2,5 рази ($p<0,05$), що призводить до поліпшення функції носового дихання, нюхової функції, зменшення скарг хворих на ПРС. При цьому констатовано кращий ефект запропонованої нами терапії у групі пацієнтів, які отримують лікування вперше ($\phi\geq 2,7$; $p<0,05$).

9. Позитивні зміни у мікробному пейзажі хворих при лікуванні аутовакциною перед хірургічним втручанням супроводжуються вираженою десенсибілізацією і зниженням рівнів специфічних Ig E до мікробних антигенів (до *S. aureus* у 1,5 рази, $p<0,05$; до *K. pneumoniae* у 2 рази, $p<0,05$), сприяють активації захисних факторів загального імунітету (відновленню функціональної активності Т-лімфоцитів у 1,6 разів, $p<0,05$; збільшенню рівня ІФН- γ у 2,3 рази, $p<0,05$; зниженню вмісту нейтрофілів у 1,3 рази, $p<0,05$; концентрації ІЛ-1 β у 1,8 разів, $p<0,05$ та популяції В-лімфоцитів у 1,75 разів, $p<0,05$, а також відновленню рівнів Ig A, Ig M, Ig G до контрольних значень) та місцевого імунного захисту (підвищення вмісту лактоферину у 9,2 разів $p<0,01$; ІФН- γ у 2,2 разів, $p<0,05$; секреторного Ig A у 3,1 разів, $p<0,05$ та зменшення Ig G до контрольного рівня, $p<0,01$).

10. Порівняно до інших схем лікування ПРС після застосування бактеріальної аутовакцини за запропонованою методикою визначено наявність кращого ефекту за більшою кількістю пацієнтів з безрецидивним періодом понад 3 роки: на 20,0 % порівняно з лікуванням протимікробними препаратами ($\phi=2,7$; $p<0,01$) та на 18,3 % —

із застосуванням ТКС ($\varphi=2,4$; $p<0,01$). При цьому доведено більшу ефективність аутовакцинації у групі хворих, що отримують лікування вперше: встановлено наявність більш пролонгованого терміну безрецидивного періоду у порівнянні з пацієнтами, що лікуються повторно — менше випадків рецидивування на першому році на 30,0 % ($\varphi=2,4$; $p<0,01$) та більший відсоток в період один–три роки на 33,6 % ($\varphi=2,8$; $p<0,01$). В 10-річному катамнезі метод демонструє більшу ефективність у порівнянні зі стандартним лікуванням та застосуванням ТКС за тривалістю ремісії, частотою рецидивів, кількістю операцій, КТ-даними.

11. За бальною шкалою після застосування бактеріальної аутовакцини спостерігався значно кращий ефект порівняно до інших схем лікування ПРС. Через рік відсутність поліпозу (0 балів) у вперше виявлених хворих визначено у 73,3 % пацієнтів, що на 33,3 % більше, ніж при застосуванні ТКС і на 30,0 % — відносно стандартної терапії ($\varphi\geq 3,2$; $p<0,01$). Три бали після аутовакцинації відзначали лише у 6,7 % хворих, що на 16,7 % менше, ніж після ТКС та стандартної терапії ($\varphi=2,2$; $p<0,05$). Через три роки відсутність рецидивів відзначали на 20,0 % більше у порівнянні зі стандартною терапією ($\varphi=2,5$; $p<0,01$) та на 16,7 % — з ТКС ($\varphi=2,2$; $p<0,05$). Поліпоз на рівні трьох балів був на 16,7 % менше у порівнянні зі стандартною терапією ($\varphi=2,2$; $p<0,05$) та на 13,4 % з ТКС ($\varphi=1,8$; $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практичній діяльності лікаря-оториноларинголога з метою визначення показань до застосування бактеріальної аутовакцини із загальної кількості хворих на ПРС слід виділяти пацієнтів із частими ГРЗ, переохолодженнями, слизово-гнійними виділеннями із носу, однобічним характером поліпозу, відсутністю чіткого алергологічного анамнезу та еозінофілії крові задля поглибленого дослідження перед оперативним лікуванням. Вищевказаним хворим необхідно проводити вивчення мікробіоценозів слизової оболонки порожнини носу, імунологічних показників системного та місцевого імунітету.

2. При наявності високого ступеня обсіменіння слизової оболонки порожнини носу *S.aureus*, *K. pneumoniae* та іншими умовно-патогенними бактеріями відразу після встановлення діагнозу поліпозного риносинуситу необхідно застосовувати бактеріальну аутовакцину до оперативного втручання по спеціальній схемі, згідно з якою передбачено одна вакцинація (вісім ін'єкцій з інтервалом 48 годин) та проведення ревакцинації (сім ін'єкцій). Ревакцинація проводиться через 20–25 днів після вакцинації, поліпоетмоїдотомію виконують через 20–25 днів після закінчення курсу ревакцинації.

3. З метою запобігання рецидивуванню ПРС рекомендовано проводити визначення характеристик мікробіоценозів з урахуванням обсіменіння, показників місцевого та загального імунітету, дослідження динаміки клініко-інструментальних показників через місяць та рік від проведеного лікування.

4. Прогностичну оцінку ефективності інактивованої бактеріальної корпускулярної вакцини у комплексному лікуванні пацієнтів з поліпозним риносинуситом рекомендовано проводити із застосуванням розробленого протоколу,

який враховує клінічні, мікробіологічні, імунологічні, патоморфологічні дані.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз:

1. Лупырь А. В. Балльная оценка рецидивирования полипоза при применении различных схем лечения больных полипозным риносинуситом / А. В. Лупырь // Альманах современной науки и образования. – 2015. – № 5 (95). – С. 116–123.

2. Лупырь А. В. Зависимость продолжительности безрецидивного периода от тактики лечения больных полипозным риносинуситом / А. В. Лупырь // Альманах современной науки и образования. – 2015. – № 6 (96). – С. 108–111.

3. Лупир А. В. Особливості деяких клініко-епідеміологічних показників у хворих на поліпозний риносинусит / А. В. Лупир // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – № 3. – С. 10–20.

4. Лупырь А. В. Изменение микробиоценоза полости носа и ротоглотки у больных полипозным риносинуситом после комплексного лечения бактериальной аутовакциной / А. В. Лупырь // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (21). – С. 21–27.

5. Лупырь А. В. Комплексная противорецидивная терапия полипозного риносинусита / А. В. Лупырь // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 87–98.

6. Лупырь А. В. Динамика жалоб у пациентов с полипозным риносинуситом при применении различных методов комплексного лечения / А. В. Лупырь // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 246–254.

Фахові видання:

7. Лупырь А. В. О механизме появления полипов носа и их развитии / А. В. Лупырь, Г. И. Губина-Вакулик // Ринология. – 2003. – № 2. – С. 18–21. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

8. Лупырь А. В. О возможности применения полибактериальной аутовакцины в противорецидивном лечении полипозного риносинусита / А. В. Лупырь, Г. И. Губина-Вакулик // Український медичний альманах. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 94–96. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

9. Лупырь А. В. Взаимосвязь морфо-функционального состояния эпителиального покрова параназальных полипов и особенностей лейкоцитарного инфильтрата стромы / А. В. Лупырь, Г. И. Губина-Вакулик // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 2. – С. 105–107.

10. Заболотный Д. И. Сравнительная оценка клеточных и гуморальных реакций иммунитета у экспериментальных животных при системной иммунизации различными микробными вакцинами / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников, А. В. Лупырь // Ринология. – 2005. – № 1. – С. 18–21. *(Особисто здобувачем)*

проведено планування експерименту, дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).

11. Лупырь А. В. Гуморальные факторы иммунитета секрета из ротовой части глотки у больных полипозным риносинуситом при различных схемах послеоперационного лечения / А. В. Лупырь, Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников // Ринологія. – 2005. – № 4. – С. 42–45. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

12. Цитокиновый и иммуноглобулиновые профили сыворотки крови при риносинуситах различной этиологии / О. Ф. Мельников, А. В. Лупырь, Т. В. Смагина, Д. Д. Заболотная, И. С. Зарицкая, М. Д. Тимченко // Ринологія. – 2006. – № 1. – С. 23–27. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

13. Заболотный Д. И. Особенности гуморального иммунитета при полипозном риносинусите / Д. И. Заболотный, А. В. Лупырь, О. Ф. Мельников // Ринологія. – 2006. – № 2. – С. 11–15. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

14. Лупырь А. В. Гистоиммунологическое строение полипозной ткани у больных полипозным риносинуситом / А. В. Лупырь, И. В. Сорокина // Ринологія. – 2006. – № 3. – С. 28–32. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

15. Лупырь А. В. Гистоиммунологические критерии лечения больных с полипами параназальных синусов с использованием полибактериальной аутовакцины / А. В. Лупырь // Ринологія. – 2007. – № 3. – С. 32–36.

16. Исследование иммуномодулирующих свойств микробных аутовакцин в условиях in vitro / Д. И. Заболотный, А. В. Лупырь, О. Ф. Мельников, О. Г. Рыльская // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 5. – С. 28–32. *(Особисто здобувачем проведено планування експерименту, дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

17. Лупырь А. В. Активность креатинфосфокиназы в полипозной ткани у больных полипозным риносинуситом / А. В. Лупырь // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 5. – С. 116–117.

18. Лупырь А. В. Активность основных ферментов гликолиза (гексокиназы, фосфофруктокиназы, лактатдегидрогеназы) в полипозной ткани у больных полипозным риносинуситом / А. В. Лупырь // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 6. – С. 107–109.

19. Системные факторы иммунитета у больных полипозный риносинуситом при различных схемах послеоперационного лечения / Д. И. Заболотный, А. В. Лупырь, М. Г. Добриды, О. Ф. Мельников // Ринологія. – 2008. – № 1. – С. 3–9. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

20. Лупир А. В. Зміни мікробіоценозу хворих на поліпозний риносинусит після аутовакцинації / А. В. Лупир // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 1. – С. 46–51.

21. Лупир А. В. Вплив Фліксоназе на мікробний пейзаж хворих на поліпозний риносинусит після поліпоетоміотомії / А. В. Лупир // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 2. – С. 74–78.

22. Лупыр А. В. Динамика жалоб у больных полипозным риносинуситом под действием бактериальной аутовакцины / А. В. Лупыр // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2014. – № 6. – С. 69–77.

23. Лупир А.В. Прогностичні аспекти застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу/ А.В.Лупир // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 4. – С. 115–119.

Патенти:

24. Пат. 58378 А Україна, МПК А61В 17/24, А61К 39/02, А61Р 27/00. Спосіб лікування хворих на поліпозний риносинусит / Заболотний Д. І., Лупир А. В., Журавльов А. С. ; заявник та патентовласник Харківський державний медичний університет. – № 2002129905 ; заявл. 10.12.2002 ; опубл. 15.07.2003, Бюл. № 7. – 4 с. *(Особистий внесок дисертанта полягає в аналізі даних літератури, обстеженні хворих, формуванні формули винаходу).*

Тези:

25. Лупыр А. В. Клинико-морфологическое обоснование применения полибактериальной аутовакцины в комплексном лечении полипозного риносинусита / А. В. Лупыр, Г. И. Губина-Вакулик // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – № 3-с. – С. 123–124. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

26. Лупыр А. В. Варианты микроскопического строения полипов носа / А. В. Лупир, Е. В. Пуцина // Медицина третього тисячоліття: збірник тез конференції молодих вчених Харківського державного медичного університету, Харків, 17-18 січня 2002 р. / МОЗ України, Харківський державний медичний університет. – Харків, 2002. – С. 25. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

27. Hubyňa-Vaculyck G. I. Inflammatory polyps of the nose cavity: hyperproliferation and polypoidy of the epithelium / G. I. Hubyňa-Vaculyck, A. V. Lupyr / XXIV International Congress of the International Academy of Pathology, Amsterdam, Netherland, 5-10 October 2002 : abstracts. – Amsterdam, 2002. – Histopathology. Vol. 41, suppl. 1. – P. 199. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

28. Лупыр А. В. Эпителиально-стромальные отношения в параназальных полипах / А. В. Лупыр, Г. И. Губина-Вакулик, А. С. Журавлев // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3-с. – С. 59–60. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

29. Лупыр А. В. Активность некоторых ферментов гликолиза в полипозной ткани у больных полипозным риносинуситом / А. В. Лупыр, А. С. Журавлев, О. А. Наконечная // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 5-с. – С. 29.

30. Заболотный Д. И. Влияние микробных вакцин на основные реакции иммунитета экспериментальных животных при их системной иммунизации / Д. И. Заболотный, А. В. Лупырь, О. Ф. Мельников // X съезд оториноларингологов Украины, Судак, 23-25 мая 2005 г. / Украинское медицинское общество оториноларингологов [и др.]. – Судак, 2005. – С.27–28. *(Особисто здобувачем проведено планування експерименту, дослідження та статистичний аналіз отриманих даних).*

31. Лупырь А. В. Особенности гистоиммунологического строения полипов параназальных синусов / А. В. Лупырь, И. В. Сорокина // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 3-с. – С. 164–165.

32. Заболотный Д. И. Защитные факторы иммунитета периферической крови у больных полипозным риносинуситом при различных схемах противорецидивной терапии / Д. И. Заболотный, А. В. Лупырь, О. Ф. Мельников // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 3-с. – С. 46–47. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

33. Заболотный Д. И. Гуморальные факторы иммунитета ротоглоточного секрета у больных полипозным риносинуситом при различных схемах противорецидивного лечения / Д. И. Заболотный, А. В. Лупырь, О. Ф. Мельников // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – № 5-с. – С. 65–66. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

34. Лупир А.В. Зміни мікробного пейзажу хворих на поліпозний риносинусит після застосування «Фліксоназе» в післяопераційному періоді / А. В. Лупир, Г. М. Большакова // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 3-с. – С. 100–101. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

35. Заболотный Д. И. Динамика микробного пейзажу хворих на поліпозний риносинусит після автовакцинації / Д. И. Заболотный, А. В. Лупир, Г. М. Большакова // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. – № 5-с. – С. 80–81. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

36. Заболотный Д. И. Зміни мікробіоценозу хворих на поліпозний риносинусит після комплексного лікування / Д. И. Заболотный, А. В. Лупир, Г. М. Большакова // XI з'їзд оториноларингологів України, Судак, 17-19 травня 2010 р. : збірник статей / Українське наукове медичне товариство оториноларингологів [та ін.] ; редкол.: Д.І. Заболотний (відп. ред.) [та ін.]. – Судак, 2010. – С. 84. *(Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних).*

37. Взаимосвязь некоторых маркеров воспаления при полипозном риносинусите / А. С. Журавлев, А. В. Лупырь, Н. О. Шушляпина, Н. А. Юревич // XII з'їзд оториноларингологів України, 18-20 травня, 2015 р. / Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України [та ін.] ; редкол.: Д.І. Заболотний (відп. ред.) та ін.

– Львів : Вістка, 2015. – С. 48. (*Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистичний аналіз отриманих даних*).

38. Лупир А. В. Вплив проти рецидивного лікування на динаміку клінічних проявів у хворих на поліпозний риносинусит / А. В. Лупир, Н. О. Юревич, А. В. Дзиза // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – № 5-с. – С. 100–101. (*Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних*).

39. Лупырь А. В. Оценка эффективности комплексной противорецидивной терапии больных с полипозным риносинуситом / А. В. Лупырь, Н. А. Юревич // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2016. – № 3-с. – С. 87–88. (*Особисто дисертантом проведено відбір хворих, клінічні дослідження та лікування, статистичний аналіз отриманих даних*).

АНОТАЦІЯ

Лупир А. В. *Патогенетичне обґрунтування застосування бактеріальної аутовакцини у протирецидивному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит. – Рукопис.*

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

Дисертація присвячена патогенетичному обґрунтуванню застосування бактеріальної аутовакцини як нового наукового напрямку оптимізації протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу.

У роботі проаналізовано сучасні тенденції розвитку наукових досліджень у напрямку вивчення існуючих підходів, способів і прийомів лікування хворих на поліпозний риносинусит та доведено необхідність розробки й впровадження нових форм протирецидивного лікування при риносинуситах.

Проведено клініко-експериментальне дослідження особливостей перебігу поліпозного риносинуситу у пацієнтів з інфекційно-запальним варіантом захворювання. За допомогою імуноморфогістохімічного та мікробіологічного досліджень встановлено провідну роль мікробних асоціацій в патогенезі поліпозного риносинуситу при формуванні імунного запалення і визначено їх вплив на слизову оболонку порожнини носу та на показники місцевого та загального імунітету.

Експериментальними дослідженнями *in vitro* та *in vivo* доведено більш виражений імуномодулюючий вплив інактивованої корпускулярної бактеріальної аутовакцини у порівнянні з лізатом мікроорганізмів.

Встановлено сенсibilізацію хворих на поліпозний риносинусит до мікробних збудників хронічного риносинуситу, таких як *S. aureus*, *K. pneumoniae* та ін., і виявлено характер відхилень в імунному статусі, клінічних проявах та фізіологічних показниках, видовому складі мікрофлори слизової оболонки носу, імуногістохімічній та біохімічній картинах поліпозної тканини під впливом комбінованого лікування з використанням бактеріальної аутовакцини.

У порівнянні з існуючими методиками лікування визначено ефективність використання бактеріальної аутовакцини та доведено значимість видового складу

мікрофлори порожнини носу в розвитку продуктивного хронічного процесу при поліпозному риносинуситі. Також доведено гіпосенсибілізуючу дію аутовакцини в відношенні мікробних алергенів (зниження рівнів антитіл та специфічного IgE, кількості еозинофілів).

За результатами дослідження розроблено оригінальну авторську методику комбінованого лікування хворих на поліпозний риносинусит із застосуванням бактеріальної аутовакцини з доведенням її ефективності у порівнянні зі стандартною терапією та лікуванням топічним кортикостероїдним препаратом у відповідності з комплексною оцінкою клінічних, фізіологічних, інструментальних, мікробіологічних, імунологічних показників і відсутністю рецидивів в катамнезі. Доведено ефективність запропонованого методу лікування на процес перебігу поліпозного риносинуситу у вперше виявлених хворих. Розроблений прогностичний протокол дозволяє здійснити прогнозування ефективності застосування бактеріальної аутовакцини.

Таким чином, робота містить теоретичні основи, що спрямовані на вирішення проблеми підвищення ефективності лікування хворих на поліпозний риносинусит шляхом обґрунтування нового перспективного методу протирецидивного лікування.

Ключові слова: поліпозний риносинусит, бактеріальна аутовакцина, протирецидивна терапія, системний та місцевий імунитет, вперше виявлені пацієнти, повторно ліковані хворі, прогнозування.

АННОТАЦІЯ

Лупырь А. В. *Патогенетическое обоснование применения бактериальной аутовакцины в противорецидивном лечении больных полипозным риносинуситом. – Рукопись.*

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

Диссертация посвящена патогенетическому обоснованию применения бактериальной аутовакцины как нового научного направления оптимизации противорецидивной терапии полипозного риносинусита.

В работе проанализированы современные тенденции развития научных исследований в направлении изучения существующих подходов, способов и приемов лечения больных полипозным риносинуситом и доведена необходимость разработки и внедрения новых форм противорецидивного лечения при риносинуситах.

Проведено клинично-експериментальное исследование особенностей течения полипозного риносинусита у пациентов с инфекционно-воспалительным вариантом заболевания. С помощью иммуноморфогистохимического и микробиологического исследований установлена ведущая роль микробных ассоциаций в патогенезе полипозного риносинусита при формировании иммунного воспаления и определено их влияние на слизистую оболочку полости носа и на показатели местного и общего иммунитета.

Експериментальними дослідженнями *in vitro* і *in vivo* доказано більш виражене імуномодулююче впливання інактивованої корпускулярної бактеріальної аутовакцини в порівнянні з лизатом мікроорганізмів.

Установлена сенсibilизация больных полипозным риносинуситом к микробным возбудителям хронического риносинусита, таких как *S. aureus*, *K. pneumoniae* и др., и выявлен характер отклонений в иммунном статусе, клинических проявлениях и физиологических показателях, видовом составе микрофлоры слизистой оболочки носа, иммуногистохимической и биохимической картинах полипозной ткани под влиянием комбинированного лечения с использованием бактериальной аутовакцины.

В сравнении с существующими методиками лечения определена эффективность использования бактериальной аутовакцины и доказана значимость видового состава микрофлоры полости носа в развитии продуктивного хронического процесса при полипозном риносинусите. Также доказано гипосенсибилизирующее действие аутовакцины по отношению к микробным аллергенам (снижение уровней специфического IgE, количества эозинофилов).

По результатам исследования разработана оригинальная авторская методика комбинированного лечения пациентов с полипозным риносинуситом с применением бактериальной аутовакцины и доказана ее эффективность в сравнении со стандартной терапией и лечением топическим кортикостероидным препаратом в соответствии с комплексной оценкой клинических, физиологических, инструментальных, микробиологических, иммунологических показателей и отсутствия рецидивов в катамнезе. Доказана эффективность предложенного метода лечения в процессе течения полипозного риносинусита у впервые выявленных больных. Разработанный прогностический протокол позволяет осуществить прогнозирование эффективности.

Таким образом, работа содержит теоретические основы, направленные на решение проблемы повышения эффективности лечения больных полипозным риносинуситом путём обоснования нового перспективного метода противорецидивного лечения.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, бактериальная аутовакцина, протирецидивная терапия, системный и местный иммунитет, впервые выявленные пациенты, повторно леченные больные, прогнозирование.

SUMMARY

Lupyr A. V. *Pathogenetic substantiation of bacterial autovaccine use in anti-relapse therapy of patients with polypous rhinosinusitis. – Manuscript.*

Dissertation on competition of the scientific degree of doctor of medical sciences by speciality 14.01.19 – otorhinolaryngology. – SI "O. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine". – Kyiv, 2017.

The dissertation is dedicated to pathogenetic grounding of bacterial autovaccine use as novel scientific direction for optimization of anti-relapse therapy of polypous rhinosinusitis.

Modern tendencies of scientific researches have been studied in the direction of treatment of patients with polipous rhinosinusitis and the necessity of development and introduction of new forms of anti-relapse treatment in rhinosinusitis was proved.

Clinico-experimental research of peculiarities of the course of polipous rhinosinusitis has been conducted in patients with infectious-inflammatory variant of the disease. Using immunomorphohistochemical and microbiological investigations, a leading role of microbe

associations has been stated in the pathogenesis of polypous rhinosinusitis. During formation of immunological inflammation the influence of them on the nasal mucous membrane and parameters of local and general immunity has been revealed.

More intensive immunomodulatory action of inactivated corpuscular bacterial autovaccine has been proved in experimental researches in vitro and in vivo comparing with microorganisms lysate.

The sensibilization of patients with polypous rhinosinusitis to microbes *S. aureus*, *K. pneumoniae* etc. has been noted, the character of deviations in the immunity, clinical signs and physiological parameters, microflora structure, immunohistochemical and biochemical characteristics of polypous tissue have been studied under the action of combined treatment with use of bacterial autovaccine.

In comparison with known treatment methods the efficacy of bacterial autovaccine has been studied and the significance of nasal microflora structure in the development of productive chronic process in polypous rhinosinusitis has been stated. The hyposensibilization action of autovaccine against microbial antigens has been revealed (with decrease in titers of antibodies and specific immunoglobulin E).

The original author method of combined treatment of patients with polypous rhinosinusitis has been created with use of bacterial autovaccine with proving of its efficacy comparing with antibacterial therapy and treatment with topical corticosteroid preparation basing on complex evaluation of clinical, physiological, instrumental, microbiological, immunological parameters and absence of relapses in catamnesis. The exceptional efficacy of the method has been proved in primary-revealed patients. The developed prognostic protocol allows to objectivise the prognosis of efficacy of antibacterial autovaccine.

Thus, the dissertation includes the theoretical basics aimed on the solution of the problem of treatment efficacy improvement for patients with polypous rhinosinusitis by grounding the new perspective method of anti-relapse treatment.

Key words: polypous rhinosinusitis, bacterial autovaccine, anti-relapse treatment, systemic and local immunity, primary-revealed patients, repeatedly-treated patients, prognosis.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

КВ	інактивована корпускулярна вакцина
ІІ	інтерлейкін
ІФН-γ	інтерферон γ
КФК	креатинфосфокіназа
ЛМ	лізат мікроорганізмів
ЛПС	ліпополісахарид
ПНП	приносіві пазухи
ПРС	поліпозний риносинусит
ПЦК	природні цитотоксичні кілери
ТКС	топічний кортикостероїд
ЦК	циркулюючі імунні комплекси
Ig	імуноглобулін

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 1.9. Тир. 100 прим. Зам. 465-17
Підписано до друку 25.09.2017. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у ФОП Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп. 1, к. 19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.