

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

**МАЗУР ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 616.216.1.-002.2.-07-08:616.379-008.64

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГНІЙНОГО  
ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО СИНУСИТУ У ХВОРИХ  
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-го ТИПУ**

**14.01.19. – оториноларингологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на базі ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук,  
**Заболотна Діана Дмитрівна**  
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.  
О.С. Коломійченка НАМН України»,  
провідний науковий співробітник

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Кіщук Василь Васильович**  
Вінницький національний медичний  
університет імені М. І. Пирогова МОЗ  
України, завідувач кафедри  
оториноларингології

доктор медичних наук, професор  
**Лайко Андрій Афанасійович**  
Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П.Л.Шупика  
МОЗ України, професор кафедри дитячої  
оториноларингології, аудіології та  
фоніатрії

Захист відбудеться «12» жовтня 2018 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

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

Автореферат розісланий «7» вересня 2018 р.

**Учений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради**  
**доктор медичних наук**



**В.І. Луценко**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гострі та хронічні запальні процеси у приносних пазухах є одними з найбільш поширених захворювань в ЛОР-практиці. Кількість людей з цією патологією невідомо зростає, що пов'язано з погіршенням екологічної ситуації, послабленням місцевого і загального імунітету, збільшенням випадків алергічних проявів, розвитком антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів (В.В. Кішук, К.А. Лобко, Я.П. Грицун та ін. 2015; Завалий, 2014, В.Т. Пальчун, 2010, А.С.Лопатин, 2010; С.В. Бельмер, 2007; F.A. Stressmann et al., 2011; S. Lewenza et al., 2010; M. Cohen et al., 2009). Незважаючи на значну кількість різноманітних засобів і методів лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, навіть при комплексному їх використанні частіше досягається фаза ремісії, ніж стійке одужання (А.А. Лайко, Д.І. Заболотний, А.Л. Косаковський, О.Ю.Бредун, 2007; Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников, Н.А. Пелешенко, 2008). Це захворювання небезпечно орбітальними та внутрішньочерепними ускладненнями, що особливо актуально в плані прогнозу для хворих на важку супутню патологію, зокрема цукровий діабет.

При лікуванні хронічних гнійних запальних захворювань приносних пазух, зокрема хронічного гнійного верхньощелепного синуситу, потрібно забезпечити не тільки ефективний вплив на збудників, але й адекватно корегувати імунологічну реактивність макроорганізму та відновити мікробіоценоз слизових оболонок верхніх дихальних шляхів та кишківника.

В останні роки набуло поширення використання пробіотичних препаратів в лікуванні хронічних неспецифічних запальних захворювань. Доведено, що відновлення природного мікробіоценозу має імуностимулюючу дію, яка посилює компенсаторні механізми імунологічного захисту організму.

Таким чином, актуальність обраної дисертаційної теми визначалася високим рівнем захворюваності на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, частими його рецидивами, низькою ефективністю консервативного лікування, несприятливим клінічним перебігом з виникненням орбітальних та внутрішньочерепних ускладнень, особливо у хворих на цукровий діабет 1-го типу. Отже, існує необхідність пошуку і наукового обґрунтування нових можливостей застосування пробіотичних препаратів в комплексному лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт курсу отоларингології Буковинського державного медичного університету на теми: “Оптимізація методів лікування хворих з ендотоксикозами в практиці інтенсивної терапії” (№ держреєстрації 0110U003079) та “Клінічне та експериментальне обґрунтування оптимізації методів лікування екзо- та ендотоксикозів” (№ держреєстрації 0115U002767), в реалізації яких дисертант є співвиконавцем.

**Мета дослідження.** Покращення ефективності лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у хворих на цукровий діабет 1-го типу шляхом корекції мікробіоценозу товстої кишки.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гнійного гаймориту у хворих на цукровий діабет 1-го типу.
2. Вивчити якісний та кількісний склад мікробіоти вмісту верхньощелепних пазух у хворих на хронічний гнійний гайморит з визначенням провідних збудників.
3. Вивчити видовий склад і популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки у хворих на цукровий діабет 1-го типу.
4. Визначити показники стану мікробіоценозу верхньощелепних пазух та товстої кишки при хронічних гнійних синуситах у хворих на цукровий діабет 1-го типу.
5. Вивчити показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, клітинної та гуморальної ланок системного імунітету при хронічному гнійному гаймориті на фоні цукрового діабету 1-го типу.
6. Вивчити та апробувати ефективність системного застосування пробіотика в комплексному лікуванні хронічного гнійного гаймориту у хворих на цукровий діабет 1-го типу на основі клінічних даних і результатів клініко-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних досліджень.

**Об'єкт дослідження:** хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

**Предмет дослідження:** ексудат з верхньощелепних пазух хворих із загостренням хронічного гнійного верхньощелепного синуситу, вмісту порожнини товстої кишки, периферична венозна кров, показники неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту, клітинної та гуморальної ланок системного імунітету.

**Методи дослідження:**

1. Клініко-інструментальні; 2. Рентгенологічні; 3. Бактеріологічні; 4. Біохімічні;
5. Імунологічні; 6. Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.

**Наукова новизна.** Вперше за результатами клініко-лабораторних досліджень визначено особливості перебігу хронічного гнійного верхньощелепного синуситу (ХГВС) з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу, які характеризуються вираженими явищами дисбіозу слизових оболонок носа, приносних пазух і товстої кишки, змінами рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та молекул середньої маси (МСМ) периферичної крові, зсувами в клітинній та гуморальній ланках системного імунітету. Доповнено наукові дані про клініко-лабораторні особливості перебігу, нові перспективи лікування даної поєднаної патології. Визначено порівняльні особливості ефективності клінічного перебігу як ХГВС з ЦД 1-го типу, так і ХГВС без супутньої патології. У хворих на ХГВС із ЦД 1-го типу наростали ознаки інтоксикації за ЛІІ, який достовірно перевищував показник хворих на ХГВС без ЦД - на 15,3%. Такі зміни досліджуваного показника корелюються зі змінами рівня МСМ ( $0,53 \pm 0,04$  ум.о.) ( $P < 0,001$ ) і дозволяють припустити, що інтоксикація при ХГВС на фоні ЦД 1-го типу носить ендogenous характер внаслідок поєднання вираженого гнійного запального процесу з метаболічним впливом ЦД 1-го типу.

Доведено, що при ХГВС з ЦД 1-го типу середнього ступеню важкості у всіх хворих формується кишковий дисбіоз, основним чином II (78%) та III ступеню (22%), при ХГВС без супутньої патології у більшості (16) хворих (80%) також

формується дисбіоз кишківника I ступеню, в 4 хворих (20%) без дисбіотичних змін ( $P < 0,05$ ).

В результаті проведеного комплексного дослідження, прослідковано позитивну динаміку змін клінічних, бактеріологічних, імунологічних показників, рівня МСМ та ЛПІ периферичної крові та встановлено високу клінічну ефективність при включенні в схему комплексного лікування даної поєднаної патології мультипробіотичного препарату на основі біфідо-, лакто-, оцтово- та пропіоновокислих бактерій. До проведення комплексної терапії дисбіоз, основним чином II-III ступеня, був встановлений у 40 (100%) хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу, після проведеної терапії із застосуванням пробіотика – у 10 (25%) пацієнтів. Після проведеної комплексної терапії ХГВС з ЦД 1-го типу із включенням пробіотика у частини хворих залишався дисбіоз у I-II ступеню ( $P < 0,05$ ). У основній підгрупі хворих, які отримували пробіотик в кінці лікування відзначалося вірогідне зниження МСМ ( $0,39 \pm 0,03$  ум.о.). Лікування хворих основної і контрольної груп сприяло вірогідному зниженню абсолютного рівня лейкоцитів, зниженню рівня ЦК відносно їх показників до лікування, спостерігалось вірогідне зниження спонтанного НСТ-тесту при вірогідному зростанні індукованого НСТ порівняно з контрольною групою. Отримані дані свідчать про високу ефективність комплексної терапії із застосуванням мультипробіотичного препарату не тільки за рахунок безпосереднього впливу на умовно патогенну мікрофлору, а й за рахунок зниження показників ендогенної інтоксикації та стимуляції факторів неспецифічної резистентності, що дозволяє рекомендувати його до більш широкого застосування.

#### **Теоретичне і практичне значення отриманих результатів.**

Встановлено, що перебіг хронічного гнійного верхньощелепного синуситу з цукровим діабетом 1-го типу супроводжується дисбіозом, що обґрунтовує необхідність оцінки стану порушення мікробіоценозу слизових оболонок у хворих з даною патологією.

На підставі отриманих даних розроблений і запропонований новий патогенетично обґрунтований, високоефективний метод використання мультипробіотичного препарату в лікуванні загострення хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у хворих на цукровий діабет 1-го типу (патент № 114982 від 27.03.2017р.), який в зв'язку з простотою застосування і відсутністю побічної дії може широко використовуватись в клінічній практиці. Рекомендовано використовувати на фоні базисної терапії – по 1 флакону / саше 1 раз на день протягом 14 днів, що підвищує клінічну та мікробіологічну ефективність лікування даної ускладненої патології. Препарат отримав реєстраційний номер і дозвіл МОЗ України на застосування для лікування хворих з кишковими інфекціями та для профілактики і корекції порушеного мікробіоценозу кишківника у новонароджених. Розроблена методика загального застосування мультипробіотика в комплексній терапії хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу дозволяє скоротити терміни лікування, покращити віддалені результати за клініко-лабораторними даними та зменшити частоту рецидивів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувально-діагностичну роботу ЛОР-відділення ОКЛ та КМУ «Міська поліклініка №1»

м.Чернівці, ЛОР-відділення Івано-Франківської ОКЛ, отоларингологічного відділення комунального закладу Тернопільської обласної ради «Тернопільська університетська лікарня», ЛОР-відділень Сторожинецької та Кіцманської центральних районних лікарень Чернівецької області. Теоретичні положення та практичні дані використовуються в педагогічному процесі кафедри дитячої хірургії та отоларингології, кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, кафедри мікробіології і вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», а також впроваджені в у навчальний процес кафедри оториноларингології та офтальмології з курсом хірургії голови і шиї Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського та кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, про що свідчать відповідні акти впроваджень.

**Особистий внесок здобувача:** вибір теми наукового дослідження, планування роботи, постановка мети, завдань дослідження, аналіз та обговорення одержаних результатів дослідження були здійснені дисертантом разом з науковим керівником роботи. Автором самостійно проведено повне обстеження, лікування та динамічне спостереження 78 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (ХГВС) з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу, розроблена, обґрунтована можливість використання пробіотичного препарату на основі лакто-, біфідо-, оцтово- та пропіоновокислих бактерій у клініці, як спосіб удосконалення комплексного лікування хворих із загостренням ХГВС з ЦД 1-го типу, який перебігає на фоні різного ступеню дисбіотичних процесів. Виконана клініко-лабораторна частина роботи – забір патологічного матеріалу (вміст ексудату верхньощелепних пазух; вміст порожнини товстої кишки; кров). Вивчені та узагальнені проведені мікробіологічні, біохімічні та імунологічні дослідження. Автором проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз літератури за темою дисертації, самостійно проведено статистичну обробку матеріалу, аналіз і наукову інтерпретацію отриманих даних, розроблено висновки та практичні рекомендації, підготовлені матеріали для публікацій у фаховій та періодичній науковій літературі, написані всі розділи дисертації та автореферат.

**Апробація результатів роботи:** основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертації доповідались та обговорювались на наукових форумах різних рівнів: на 95-й, 96-й та 97-й підсумкових конференціях професорсько-викладацького персоналу ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2014, 2015, 2016); засіданнях Чернівецького обласного науково-практичного товариства отоларингологів (Чернівці, 2014-2016), науково-практичній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань ВДШ та вуха» (Київ, 22-23 вересня 2014р.) та «Новітні технології в діагностиці та лікуванні запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів» (Одеса, 16-17 травня 2016р.).

**Структура та обсяг дисертації.** Робота оформлена на 242 сторінках машинописного тексту та складається із титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, що відображають результати власних досліджень автора, аналіз та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних 394 літературних джерел (263 з них кирилицею, 131 - латиницею). Робота ілюстрована 32 таблицями та 6 рисунками.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 20 друкованих наукових праць, з них 8 статей в наукових виданнях, що індексуються міжнародними наукометричними базами та 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 3 тези у матеріалах науково-практичних видань конференцій, патент на корисну модель та 4 раціоналізаторські пропозиції. Публікації відповідають вимогам та повністю відображають матеріал дисертації.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи досліджень.** Матеріали, які представлені у даній роботі, були отримані при обстеженні 78 хворих в стадії загострення хронічного гнійного верхньощелепного синуситу (ХГВС) на фоні цукрового діабету (ЦД) 1-го типу віком від 18 до 42 років та 20 хворих на ХГВС без ЦД, що перебували на стаціонарному лікуванні в ЛОР-відділенні обласної клінічної лікарні. Відносно до лікувальної тактики хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу були поділені на основну (40 хворих) і контрольну (38 хворих) групи. У всіх 78 обстежених хворих на ХГВС ЦД 1-го ендокринологами верифіковано ЦД 1-го типу середнього ступеню важкості. Пацієнтам основної групи проводилось стандартне комплексне консервативне лікування з використанням мультипробіотичного препарату. Хворі контрольної групи отримували аналогічне лікування, окрім пробіотика. Групу порівняння склали 20 хворих на ХГВС в стадії загострення без супутньої патології. Для клініко-імунологічних, лабораторних та мікробіологічних досліджень було залучено 10 практично здорових донорів.

Клінічні та лабораторні дослідження проводились на базі ЛОР-відділення ОКУ «Обласна клінічна лікарня», в імунологічній лабораторії обласного діагностичного центру, приватній медичній лабораторії «Сінево», а також в лабораторії кафедри мікробіології та вірусології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»(БДМУ).

Були використані наступні методи: 1. Клініко-інструментальні (загальний та оториноларингологічний огляд, визначення функцій носа); 2. Рентгенологічні (рентгенографія приносових пазух (ППН), КТ); 3. Бактеріологічні (оцінка стану мікробіоценозу слизових оболонок носа, приносових пазух і товстої кишки); 4. Біохімічні (визначення рівня молекул середньої маси); 5. Імунологічні: а) Лейкоцитарна формула крові: абсолютна та відносна кількість субпопуляції Т- і В-лімфоцитів, а також лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ); б) Фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ), НСТ-тест; в) Концентрація сироваткового імуноглобуліну, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). 6. Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження. В основі клінічного обстеження був

правильний відбір хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу та контроль ефективності запропонованого методу лікування. Обстеження хворих проводили до початку та в кінці лікування, а також у віддалені терміни – через 6 місяців після лікування.

При виконанні роботи було передбачено дотримання правил безпеки пацієнтів, збереження їх прав, а також морально-етичних норм у відповідності із загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

В клінічних дослідженнях використано мультипробіотичний препарат (концентрована симбіонтна асоціація живих клітин пробіотичних бактерій, КУО/мл, не менше: *Lactobacillus* і *Lactococcus*  $1,0 \times 10^9$ , *Propionibacterium*  $3,0 \times 10^7$ , *Bifidobacterium*  $1,0 \times 10^8$ , оцтовокислі бактерії  $1,0 \times 10^5$ ), що отримав реєстраційний номер і дозвіл МОЗ України на застосування для лікування хворих з кишковими інфекціями та для профілактики і корекції порушеного мікробіоценозу кишківника у новонароджених ( №UA 10146/01/01; наказ № 763 МОЗ України від 22.10.2009р.).

#### **Результати власних досліджень та їх аналіз.**

Досліджуваний контингент склали 78 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (ХГВС) з цукровим діабетом (ЦД)1-го типу середнього ступеню важкості в стадії загострення. Загострення одnobічного ХГВС було діагностовано у 12 (15,4%) пацієнтів, двобічний ХГВС визначено у 66 (84,6%) хворих на ЦД 1-го типу.

Клінічні прояви при загостренні ХГВС з ЦД 1-го типу були такі: гнійні або слизово-гнійні виділення – у 75 (96,2%), головний біль дифузний чи локалізований – у 75 (96,2%), болючість при пальпації передньої стінки враженої верхньощелепної пазухи – у 58 (74,4%), значне утруднення носового дихання – у 55 (75,3%), гіпосмія – у 23 (29,5%), погіршення сну – у 47 (60,3%), зниження працездатності – у 43 (55,1%), загальна слабкість – у 66 (84,6%), підвищення температури тіла до субфебрильної – у 49 (62,8%), слизово-гнійний вміст у–у 63 (80,8%) і гнійний вміст – у 15 (19,2%) в промивній рідині. Рівень глюкози в крові пацієнтів варіював у межах 8,0–11,7 ммоль/л.

У хворих на ХГВС без супутньої патології головний біль спостерігався у 16 хворих (80%), болючість при пальпації передньої стінки верхньощелепної пазухи – у 12 хворих (60%), значне утруднення носового дихання – у 11 хворих (55%), гіпосмія – у 4 (20%), погіршення сну – у 8 (40%), зниження працездатності – у 11 хворих (55%), загальна слабкість – у 9 (45%), підвищення температури тіла до субфебрильної – у 3 хворих (15%), гнійний вміст в промивній рідині гайморової пазухи був у 18 хворих (90%), а слизово-гнійний – у 2 (10%). В постановці діагнозу враховували дані діагностично-лікувальних пункцій, рентгенографії ППН і КТ.

Тривалість перебування в стаціонарі хворих на ХГВС на тлі ЦД 1-го типу становила  $11,3 \pm 1,5$  доби, проти  $10,5 \pm 1,2$  у хворих групи порівняння. При надходженні в стаціонар 23% хворих мали місце ускладнення, у хворих групи порівняння (ХГВС без ЦД) – 8% ( $P < 0,05$ ).



У крові хворих відбувалося зростання числа лейкоцитів ( $9,2 \pm 0,65 \times 10^9/\text{л}$ ) на фоні збільшення відносного і абсолютного числа паличкоядерних ( $6,0 \pm 0,31 \%$ ;  $0,55 \pm 0,032 \times 10^9/\text{л}$ ) і сегментоядерних ( $64,0 \pm 1,21 \%$ ;  $5,89 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ ) нейтрофілів. Зниження відносного вмісту лімфоцитів у крові ( $22,5 \pm 1,27 \%$ ), зазначене у 91,8 % хворих, не супроводжувалося зменшенням їх абсолютної кількості ( $(1,9 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л}$ ). У 95,4 % обстежених реєстрували різке підвищення ШОЕ (22-35 мм/год).

При оцінці імунного статусу хворих було виявлено, що захворювання перебігає на тлі зниження вмісту в крові CD3+ - і CD4+ - клітин, підвищення частки CD25+ - та CD19+ - клітин. При дослідженні сироватки крові хворих було встановлено, що тенденцію до підвищення концентрації IgG та підвищення вмісту в крові ЦІК. Крім того, показники фагоцитарної активності у хворих були значно нижчими ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових. Показник спонтанного НСТ-тесту у них був в 1,6 разів вище, а індукованого НСТ-тесту - в 1,2 рази нижче, ніж в нормі.

Відповідно показник метаболічного резерву фагоцитів у хворих був значно слабшим (індекс  $1,23 \pm 0,17$ ), ніж у здорових осіб (індекс  $2,42 \pm 0,21$ ). Отримані дані свідчать про те, що хронічний гнійний синусит у хворих на ЦД 1-го типу перебігає на фоні виражених змін в імунному статусі із залученням усіх ланок імунітету. У хворих на ХГВС із ЦД 1-го типу наростали ознаки інтоксикації за лейкоцитарним індексом інтоксикації (ЛІІ), який достовірно перевищував показник хворих на ХГВС без ЦД - на 15,3%. Такі зміни досліджуваного показника корелюються зі змінами рівня МСМ (табл.1.).

Таблиця 1.

Рівень МСМ у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу

Показники	Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (n=78)		Хворі на ХГВС без супутньої патології n=20	Здорові донори n=10
	Основна група (лікування з пробіотиком) n=40	Контрольна група (лікування без пробіотика) n=38		
Рівень МСМ	$0,53 \pm 0,04$ ум.о. ( $p < 0,001$ )	$0,51 \pm 0,02$ ум.о. ( $p < 0,001$ )	$0,33 \pm 0,02$ ум.о.	$0,31 \pm 0,02$ ум.о.

Дані особливості змін, дозволяють припустити, що інтоксикація при ХГВС на фоні ЦД 1-го типу носить ендogenous характер внаслідок поєднання гнійного запалення з метаболічним впливом цукрового діабету.

У хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу у вмісті гайморових пазух настає елімінація автохтонних облигатних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *S.mutans*, *L.lactis* та сформований дефіцит представників індигенної (*S.salivarus*, *S.sanguis*, *S.mitis*, *M.luteus*) мікробіоти. Кількість лактобацил зменшується на 52,75%, *S.salivarus* на 56,05%, *S.sanguis* – на 86,17%, *S.mitis* – на 45,33%, *M.luteus* – на 25,35%, а бактерії, що контамінують вміст гайморових пазух (*S.pneumoniae*, *E.coli*) досяють помірного (*E.coli*) і високого (*S.pneumoniae*) популяційного рівня (від  $4,33 \pm 0,14$  до  $5,69 \pm 0,09$  lg КУО\мл).

За індексом постійності та індексом домінування Бергера-Паркера домінуючими збудниками хронічного запального процесу у верхньощелепних пазухах є *S. pneumoniae* (32%), *H. influenzae* (26%), *M. catarrhalis* (24%). Інші бактерії (*S. pyogenes* (10%), *S. aureus* (6%), *E. coli Hly<sup>+</sup>* (2%), *B. fragilis* (1%) ) є додатковими збудниками.

У хворих на ХГВС із ЦД 1-го типу, суттєво знижується на 87,5% виявлення найважливіших у товстокишковому мікробіоценозі біфідобактерій, зменшується елімінація із порожнини товстої кишки пептострептококів - у 3,81 рази, ентерококів - 7,33 разів. Спостерігається тенденція до зниження виявлених у біотопі лактобактерій на 30,64%, ентеробактерій роду *Pantotea* у 2,5 рази, на фоні зростання кількості умовно патогенних анаеробних бактерій роду *Clostridium* у 12,61 разів, *P.niger* - у 6,15 разів, факультативних анаеробних та аеробних ентеротоксигенних ешерихій на 62,02%, ентеропатогенних ешерихій у 13,19 разів, а також умовно патогенних протеїв у 4,05 разів, стафілококів у 2,22 рази та дріжджоподібних грибів роду *Candida* в 11,09 разів. Результати мікробіологічного дослідження вмісту товстої кишки у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу представлені в табл.2.

Таблиця 2.

**Результати мікробіологічного дослідження вмісту товстої кишки  
у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу**

Мікроорганізми	Норма	Кількість хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу з відповідними порушеннями мікрофлори (n=78)	Кількість хворих на ХГВС без супутньої патології з відповідними порушеннями мікрофлори (n=20)
Лактобактерії	$10^8$	64 ( $<10^6$ )	9 ( $<10^6$ )
Умовнопатогенні мікроорганізми	до $10^4$	55 ( $> 10^4$ )	6 ( $> 10^4$ )
Біфідобактерії	$10^8$ і $>$	49 ( $<10^8$ )	9 ( $<10^8$ )
Загальна кількість кишкової палички	$10^6$ - $2 \times 10^8$	58 ( $<10^6$ - $2 \times 10^8$ )	3 ( $<10^6$ - $2 \times 10^8$ )
Стафілококи	До $10^4$	18 ( $>10^4$ )	3 ( $>10^4$ )
Кишкова паличка зі слабо вираженими ферментативними якостями ( <i>E.coli Lac<sup>-</sup></i> )	До 10%	31	4
Гемолізуюча кишкова паличка, в % ( <i>E.coli Hly<sup>+</sup></i> )	0	12	1
Гриби роду <i>Candida</i>	До $10^3$	18 ( $>10^3$ )	2 ( $>10^3$ )

Результати мікробіологічного дослідження демонструють, що для товстокишкового мікробіоценозу хворих на ХГВС на тлі ЦД 1-го типу є характерним виражений дефіцит автохтонних облигатних фізіологічно корисних біфідобактерій та лактобактерій. Так, популяційний рівень біфідобактерій знижується на 51,04%, лактобактерій – на 23,46%. Разом з тим, кількість анаеробних грамнегативних бактероїдів та аеробних непатогенних кишкових паличок достовірно збільшується у вмісті порожнини товстої кишки (на 17,59% та 21,49% відповідно). Отримані результати дозволяють стверджувати, що при ХГВС з ЦД 1-го типу середнього ступеню важкості у всіх хворих формується кишковий дисбіоз, основним чином II (78%) та III ступеню (22%) за рахунок елімінації та вираженого дефіциту автохтонних життєвокорисних бактерій, що негативно впливає на його перебіг. При ХГВС без супутньої патології у більшості (16) хворих (80%) також формується дисбіоз кишківника I ступеню, а в 4 хворих (20%) дисбіозу не виявлено ( $P < 0,05$ ).

Ефективність лікування оцінювали за даними об'єктивного огляду, рентгенологічних, імунологічного, біохімічного та мікробіологічного методів дослідження.

Динаміку суб'єктивних і об'єктивних ознак хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу до та після пробіотикотерапії показано в табл.3. та табл.4.

Таблиця 3.

**Динаміка суб'єктивних даних хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу до та після лікування з пробіотиком**

Скарги	Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (n=78)	
	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=38)
<b>До лікування</b>		
Погіршення носового дихання	40 (100,0%)	38 (100,0%)
Виділення з носа	40 (100,0%)	38 (100,0%)
Головний біль	27 (67,5%)	27(71,1%)
Біль в проекції гайморової пазухи	32 (80,0 %)	27 (71,1%)
Зниження працездатності	19 (47,5%)	23 (60,5%)
Підвищення температури	15 (37,5%)	12 (31,5%)
Погіршення нюху	19 (47,5%)	15 (39,5%)
<b>Після лікування (12-14 доба)</b>		
Погіршення носового дихання	8 (20,0%)*,**	15 (39,5%)*
Виділення з носа	8 (20,0%)*	10 (26,3%)*
Головний біль	2 (5,0%)*	3 (7,9%)*
Біль в проекції гайморової пазухи	1 (2,5%)*	2 (5,3%)*
Зниження працездатності	3 (7,5%)*,**	8 (21,1%)*
Підвищення температури	-,**	-*
Погіршення нюху	5 (12,5%)*	5 (13,2%)*
<b>Після лікування через 6 місяців</b>		

Погіршення носового дихання	11 (27,5%)*	15 (39,5%)*
Виділення з носа	5 (12,5%)*,**	15 (39,5%)*
Головний біль	3 (7,5%)*	7 (18,4%)*
Біль в проекції гайморової пазухи	-,**	1 (2,6%)*
Зниження працездатності	3 (7,5%)*,**	6 (15,8%)*
Підвищення температури	-,*	2 (5,3%)*
Погіршення нюху	1 (2,5%)*	1 (2,6%)*

Примітки: \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з показниками до лікування; \*\* -  $p < 0,05$  при порівнянні з показниками після лікування між основною і контрольною групами.

Таблиця 4.

**Динаміка об'єктивних даних у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу  
до та після пробіотикотерапії**

Ознаки об'єктивного оториноларингологічного дослідження		Хворі на ХГВС з ЦД 1 типу (n=78)	
		Основна група (n=40)	Контрольна група (n=38)
<b>До лікування</b>			
Стан носового дихання	не затруднене	-	-
	помірно затруднене	5 (12,5%)	4 (10,5%)
	значно затруднене	24 (60,0%)	19 (50,0%)
	практично відсутнє	11 (27,5%)	15 (39,5%)
Слизова оболонка порожнини носа	блідо-рожева	-	-
	застійно гіперемована	40 (100,0%)	38 (100,0%)
	помірно набрякша	29 (72,5%)	23 (60,5%)
	значно набрякша	11 (27,5%)	15 (39,5%)
Характер вмісту в носових ходах	гнійний	5 (12,5%)	4 (10,5%)
	слизово-гнійний	21 (52,5%)	23 (60,5%)
	слизовий	13 (32,5%)	11 (28,9%)
<b>Після лікування (14 доба)</b>			
Стан носового дихання	не затруднене	32 (80,0%)*,**	23 (60,5%)*
	помірно затруднене	8 (20,0%)*,**	15 (39,5%)*
	значно затруднене	-,*	-,*
	практично відсутнє	-,*	-,*
Слизова оболонка порожнини носа	блідо-рожева	21 (52,5%)*,**	11 (28,9%)*
	застійно гіперемована	19 (47,5%)*,**	27 (71,1%)*
	помірно набрякша	5 (12,5%)*	8 (21,1%)*
	значно набрякша	3 (7,5%)*,**	8 (21,1%)*
Характер вмісту в носових ходах	гнійний	-,*	4 (10,5%)
	слизово-гнійний	3 (7,5%)*,**	8 (21,1%)*
	слизовий	5 (12,5%)*	4 (10,5%)*
<b>Після лікування (6 місяців)</b>			
Стан носового дихання	не затруднене	32 (80,0%)*,**	15 (39,5%)*
	помірно затруднене	8 (20,0%)*,**	23 (60,5%)*

	значно затруднене	-*	-*
	практично відсутнє	-*	-*
Слизова оболонка порожнини носа	блідо-рожева	21 (52,5%)*,**	15 (39,5%)*
	застійно гіперемована	19 (47,5%)*	23 (60,5%)*
	помірно набрякша	5 (12,5%)*,**	15 (39,5%)*
	значно набрякша	3 (7,5%)*	4 (10,5%)*
Характер вмісту в носових ходах	гнійний	-*,**	-*
	слизово-гнійний	-*,**	11 (28,9%)*
	слизовий	5 (12,5%)*	8 (21,1%)*

*Примітки:* \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з показниками до лікування; \*\* -  $p < 0,05$  при порівнянні з показниками після лікування між основною і контрольною групами.

Аналізуючи клінічні результати можна відмітити, що найбільш ефективним виявилось комплексне лікування хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу із системним застосуванням мультипробіотичного препарату. Тривалість лікування хворих, яким застосовували загальне лікування з включенням пробіотика ( $10,4 \pm 1,1$  доби) зменшувалась в 1,2 рази порівняно з тривалістю лікування в контрольній групі ( $12,5 \pm 1,2$  доби) ( $P < 0,05$ ). Значне покращення спостерігалось у 22 (55%) з 40 хворих. Нижчий відсоток «значного покращення» відмічався в контрольній групі хворих, які отримували тільки стандартне лікування – в 11 з 38 (28,4%) хворих (рис.1).

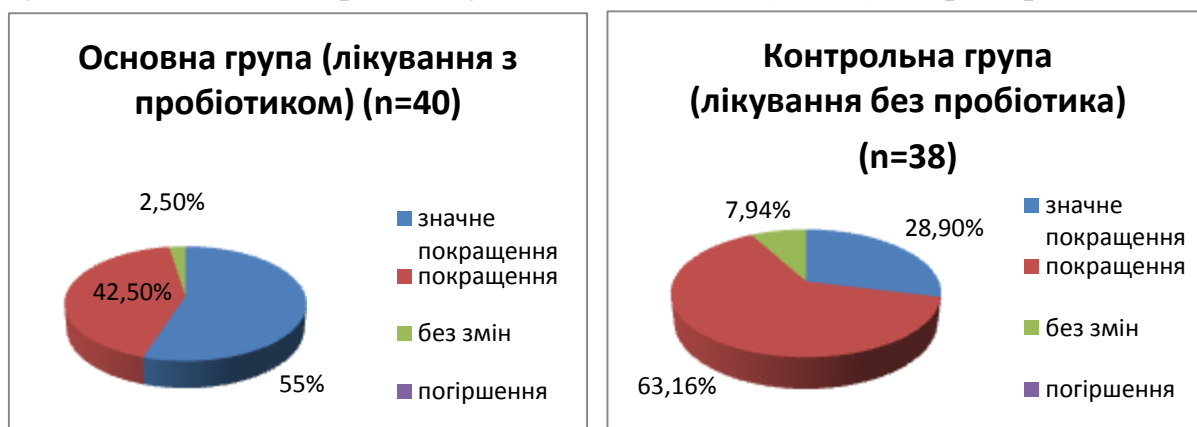


Рис.1. Безпосередні результати лікування хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу.

Через 6 міс. після лікування був проведений повторний огляд хворих: у 8 (21%) пацієнтів контрольної групи протягом цього періоду відмічались загострення, в той час як у хворих основної групи тільки у 2 (5%). Спостерігалось також збільшення скарг на погіршення носового дихання, особливо в контрольній – 15 (39,5%) осіб та 11 (27,5%) - в основній групах, тоді як одразу після проведеного лікування ці показники склали 26,3% (10 хворих) в контрольній і 20% (8 хворих) - в основній групі.

Проведене комплексне лікування хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу із включенням пробіотика сприяло покращенню мікробіоценозу у порожнині товстої кишки (табл.5.).

Таблиця 5.

**Результати мікробіологічного дослідження вмісту товстої кишки у хворих на ХГВС з ЦД 1 - го типу до та після лікування з пробіотиком**

Висіяні мікроорганізми	Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (основна група) (n=40)		Хворі на ХГВС з ЦД 1-го типу (контрольна група) (n=38)	
	До лікування	Після лікування	до лікування	Після лікування
	кількість випадків			
Заг. к-ть кишк палички ( $<10^6$ - $2 \times 10^8$ )	25	5	24	18
Умовно патоген. мікроорганізми ( $>10^4$ )	27	6	28	14
Гемоліз. кишкова паличка ( <i>E.coli</i> Hly <sup>+</sup> )	5	0	8	4
Стафілококи ( $>10^4$ )	9	0	8	4
Кишкова паличка зі слабо вир. фермент. якостями ( <i>E.coli</i> Lac <sup>-</sup> )	13	3	19	11
Біфідобактерії ( $<10^8$ )	22	3	24	20
Гриби роду <i>Candida</i> ( $>10^3$ )	7	0	7	4
Лактобактерії ( $<10^6$ )	32	5	30	13

Лікування ХГВС у хворих з ЦД 1-го типу із застосуванням пробіотика сприяє зростанню популяційного рівня найважливіших у складі товстокишкового мікробіоценозу людини бактерій роду *Bifidobacterium* на 29,19%, *Lactobacillus* – на 16,08%, що призвело до порушення їх ККД у 3,22 і 2,09 рази відповідно, а роль цих бактерій у формуванні мікробіоценозу біотопу зросла у 4,8 та у 3,5 рази відповідно.

До проведення комплексної терапії дисбіоз, основним чином II-III ступеня, був встановлений у 40 (100%) хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу, після проведеної терапії із застосуванням пробіотика – у 10 (25%) пацієнтів. Після проведеної комплексної терапії із включенням пробіотика у частини хворих залишався дисбіоз у I-II ступеню (P<0,05).

Зміни рівня молекул середньої маси у хворих основної і контрольної груп до та після лікування наведені в табл.6.

Таблиця 6.

**Рівень МСМ у хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу до та після пробіотикотерапії**

Показник	Основна група до лікування (n=40)	Основна група після лікування (n=40)	Контрольна група до лікування (n=38)	Контрольна група після лікування (n=38)
Рівень МСМ	0,53±0,04 ум.о.	0,39±0,03 ум.о. *	0,51±0,04 ум.о.	0,47±0,06 ум.о.

*Примітки:* \* - p<0,05 при порівнянні з показниками до лікування; \*\* - p<0,05 при порівнянні з показниками після лікування між основною і контрольною групами.

Істотної різниці між рівнем МСМ у хворих обох груп не було ( $p > 0,05$ ). У основній підгрупі хворих, які отримували пробіотик на 12-14 день лікування відзначалося вірогідне зниження МСМ ( $0,39 \pm 0,03$  ум.о.).

Результати дослідження впливу мультипробіотика на досліджувані параметри імунної резистентності хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу наведені в табл. 7.

Таблиця 7.

**Показники імунного статусу хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит в стадії загострення з цукровим діабетом 1-го типу**

Показники крові	Хворі на ХГВС з ЦД 1 типу (основна група) (n=40)		Хворі на ХГВС з ЦД 1 типу ( контрольна група) (n=38)	
	до лікування	після лікування з пробіотиком	до лікування	після лікування без пробіотика
Лейкоцити, абс. ч./л	$9,2 \pm 0,65^*, **$	$6,7 \pm 0,54^*$	$9,12 \pm 0,44$	$7,2 \pm 0,41^*$
Лімфоцити, % абс ч./л ( $\times 10^9$ )	$22,54 \pm 1,27$ $2,07 \pm 0,18$	$25,52 \pm 1,32^*$ $1,7 \pm 0,18$	$21,88 \pm 1,33$ $1,9 \pm 0,24$	$26,92 \pm 1,42^*$ $1,93 \pm 0,24$
Нейтрофіли паличкоядерні, % абс ч./л ( $\times 10^9$ )	$6,0 \pm 0,31$ $0,55 \pm 0,032$	$2,5 \pm 0,35^*, **$ $0,16 \pm 0,032^*, **$	$6,2 \pm 0,23$ $0,60 \pm 0,014$	$3,6 \pm 0,21$ $0,25 \pm 0,014^*, **$
Нейтрофіли сегментоядерні, % абс ч./л ( $\times 10^9$ )	$64,0 \pm 1,21$ $5,89 \pm 0,16$	$58,0 \pm 1,08$ $3,88 \pm 0,16^*, **$	$64,2 \pm 1,20$ $5,84 \pm 0,24$	$59,1 \pm 1,02$ $4,25 \pm 0,24^*, **$
Моноцити, % абс ч./л ( $\times 10^9$ )	$6,3 \pm 0,69$ $0,58 \pm 0,064$	$6,9 \pm 0,69$ $0,46 \pm 0,03^*$	$6,32 \pm 0,53$ $0,56 \pm 0,042$	$6,7 \pm 0,53$ $0,48 \pm 0,042^*$
Т-лімфоцити, CD3+, %	$49,1 \pm 2,14$	$56,5 \pm 1,79^*$	$49,3 \pm 2,14$	$54,1 \pm 2,12^*$
CD4+, %	$29,1 \pm 2,87$	$35,1 \pm 2,99^*, **$	$29,7 \pm 2,19$	$31,7 \pm 2,12^*, **$
CD8+, %	$20,5 \pm 1,34$	$20,9 \pm 1,56$	$19,9 \pm 1,36$	$20,1 \pm 1,36$
CD25+, %	$12,2 \pm 1,31$	$6,9 \pm 1,31^*, **$	$12,5 \pm 1,54$	$11,6 \pm 1,41^*, **$
CD19-кл., %	$26,7 \pm 1,53$	$24,7 \pm 1,65$	$26,3 \pm 1,55$	$25,7 \pm 1,82$
Ig A, г/л	$1,4 \pm 0,17$	$1,7 \pm 0,12$	$1,6 \pm 0,19$	$1,7 \pm 0,13$
Ig M, г/л	$1,6 \pm 0,19$	$1,7 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,14$	$1,7 \pm 0,16$
Ig G, г/л	$15,2 \pm 1,17$	$16,9 \pm 1,19$	$16,4 \pm 1,48$	$16,5 \pm 1,45$
ЦІК заг., г/л	$2,31 \pm 0,11$	$1,45 \pm 0,12^*, **$	$2,13 \pm 0,17$	$1,78 \pm 0,19^*, **$
ФІ, %	$44,7 \pm 2,23$	$57,8 \pm 3,42^*, **$	$42,4 \pm 2,21$	$52,4 \pm 3,27^*, **$

		**		
ФЧ	3,1±0,32	6,4±0,87*,* *	3,6±0,64	4,7±0,54*,**
НСТ –тест сп., %	18,9±1,91	13,7±1,78*, **	19,4±1,73	16,4±1,38*,**
НСТ-тест інд., %	23,4±2,16	27,4±2,34*, **	21,8±2,44	25,9±2,35*,**
Індекс НСТ інд./НСТсп.	1,23±0,17	2,03±0,12	1,12±0,22	1,57±0,31

*Примітки:* \* -  $p < 0,05$  при порівнянні з показниками до лікування; \*\* -  $p < 0,05$  при порівнянні з показниками після лікування між основною і контрольною групами.

Лікування хворих основної і контрольної груп сприяло вірогідному зниженню абсолютного рівня лейкоцитів відносно їх показників до лікування. Встановлено, що у периферичній крові хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу у основній групі, порівняно з контрольною, після лікування вірогідно знижується рівень ЦК, хоча даний показник продемонстрував тенденцію до нормалізації після лікування в обох групах. Дана тенденція змістовно корелює з покращенням функціональних показників фагоцитуючих клітин. Під впливом лікування в обох групах спостерігалось зростання ФЧ, однак, значно вираженіше, співставимо з показниками групи здорових донорів, у основній групі відносно контрольної. Спостерігається вірогідне зниження спонтанного НСТ-тесту при вірогідному зростанні індукованого НСТ, яке, закономірно, виражається збільшенням індексу НСТінд./НСТспонт., порівняно з контрольною групою.

Отримані результати лікування з системним використанням мультипробіотичного препарату у комплексній терапії хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу за клінічними, бактеріологічними, імунологічними показниками, змінами показника ЛП периферичної крові та рівнем МСМ показують високу клінічну ефективність його лікувальної дії в комплексному використанні не тільки за рахунок безпосереднього впливу на умовно патогенну мікрофлору, а й за рахунок зниження показників ендогенної інтоксикації та стимуляції факторів неспецифічної резистентності, що дозволяє рекомендувати його до більш широкого застосування.

### ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального наукового завдання сучасної оториноларингології в підвищенні ефективності лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, асоційований з цукровим діабетом 1-го типу на підставі встановленої ролі дисбіотичних порушень слизової оболонки товстої кишки та використання у цих хворих в комплексному лікуванні мультипробіотичного препарату на основі біфідо-, лакто-, оцтово- та пропіоновокислих бактерій.

1. Клінічний перебіг ХГВС у пацієнтів з ЦД 1-го типу, у порівнянні з ХГВС без супутньої патології, характеризується переважно двобічним ураженням (84,6%), тривалістю, інтенсивністю клінічних проявів, субфебрилітетом (62,8%), більш вираженою назальною обструкцією (98%), слизово-гнійним характером ексудату



- (80,8%), атиповою рентгенологічною картиною із залученням в процес інших ППН (60%), різким підвищенням ШОЕ (22-35мм/год) на фоні помірного зсуву вліво в лейкоцитарній формулі у 95,4% і розвитком ускладнень у 23% випадків, проти 8% у хворих групи порівняння ( $P < 0,05$ ).
2. За індексом постійності та індексом домінування Бергера-Паркера домінуючими збудниками хронічного запального процесу у верхньощелепних пазухах є *S. pneumoniae* (32%), *H. influenzae* (26%), *M. catarrhalis* (24%). Інші бактерії (*S. pyogenes* (10%), *S. aureus* (6%), *E. coli Hly<sup>+</sup>* (2%), *B. fragilis* (1%) ) є додатковими збудниками. Всі провідні збудники персистують у біотопі в асоціаціях, що необхідно враховувати при виборі етіотропного компонента лікування.
  3. У хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу, виявляються різноманітні клінічні та мікроекологічні порушення з боку слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, що поєднуються з дисбіотичними порушеннями товстої кишки: настає елімінація із біотопу мультифункціонально важливих у мікробіоценозі біфідобактерій, лактококів і *S. mutans*; суттєво знижується кількість фізіологічно корисних лактобактерій на 2 порядки, слинних стрептококів на 56,05%, *S. viridans* - на 25,17%, *S. sanguis* - на 86,17%, *S. mitis* - на 45,33%, *M. luteus* - 25,35%. На цьому фоні суттєво зростає кількість умовно патогенних превотел на 84,59%, фузобактерій - на 69,33%, піогенного стрептокока - на 50,5%, гемофільних бактерій - на 55,71%, мораксел - на 74,01%, дріжджоподібних грибів роду *Candida* - на 25,63% (від  $4,33 \pm 0,14$  до  $5,69 \pm 0,09$  Іг КУО/мл).
  4. У хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, що розвинувся на фоні цукрового діабету 1-го типу середньої тяжкості поглиблюється дисбіоз кишківника, основним чином до II-III ступеню, за рахунок дефіциту автохтонних облигатних біфідо- і лактобактерій та зростання популяційного рівня факультативних умовно патогенних анаеробних та аеробних мікроорганізмів ( $7,83 \pm 0,39$  -  $8,97 \pm 0,27$  Іг КУО/мл).
  5. Клінічний перебіг ХГВС з ЦД 1-го типу супроводжується змінами в імунному статусі, які характеризуються переважно дефіцитом Т-клітинної ланки системи імунітету та недостатністю факторів неспецифічної резистентності організму.
  6. У хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу, розвивається ендогенна інтоксикація, що підтверджується динамікою рівня молекул середньої маси ( $0,53 \pm 0,04$  ум.о. ( $P < 0,001$ )).
  7. Системне (пероральне) застосування мультипробіотичного препарату є ефективним у комплексному лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу, що підтверджується клінічними даними, відновленням біоценозу слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і товстої кишки, зменшенням проявів ендогенної інтоксикації та покращенням показників системного імунітету.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу, що перебігає на фоні дисбактеріозу товстої кишки, в складі

комплексного лікування рекомендується системне (пероральне) застосування мультипробіотичного препарату по 1x1 раз в день протягом 14 днів.

2. Визначення ступеню дисбіотичних змін товстої кишки та рівня молекул середньої маси в сироватці крові хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, асоційований з цукровим діабетом 1-го типу може слугувати об'єктивним критерієм ефективності лікування.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

### ***Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:***

1. Мазур О.О. Якісний склад і популяційний рівень мікробіоти вмісту верхньощелепних пазух у хворих на хронічний гнійний синусит із цукровим діабетом 1 типу / О.О. Мазур, О.Г. Плаксивий, І.В. Калущкий, К.І. Яковець, В.Д. Павлюк, Кульчицька Т.Л. // Буковинський медичний вісник. - 2015. -Т.19, № 1 (73) - С. 100-104. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, збір матеріалу, дослідження, статистичний аналіз та наукова інтерпретація отриманих даних).*
2. Мазур О.О. Порушення таксономічного складу мікробіоти ротоглотки у хворих на цукровий діабет 1 типу поєднаний з хронічним гнійним гайморитом / О.О. Мазур // Журнал «Клінічна та експериментальна патологія» - 2015. - Т.ХІV, №1 (51) - С. 97-103.
3. Мазур О.О. Якісний і кількісний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, хворих на хронічний гнійний гайморит / О.О. Мазур, Н. В. Пашковська, С.А. Левицька, О.Г. Плаксивий, І.В. Калущкий, К.І. Яковець, О.Д. Сапунков // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2015. - № 2 (66) - С. 37-42. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, дослідження, статистичний аналіз отриманих даних).*
4. Мазур О.О. Таксономічний склад та популяційний рівень мікробіоти вмісту верхньощелепних пазух у хворих на хронічний гнійний синусит із цукровим діабетом типу 1 в залежності від віку / О.О. Мазур // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Т. XV, № 2 (56), Ч. 1 - С. 94 - 106.
5. Мазур О.О. Стан мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від віку та тривалості захворювання / О.О. Мазур, О.Г. Плаксивий, Н.В. Пашковська, І.О. Білоока // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. - № 3 (75) - С.19-24. *(Здобувачем проведено лікування хворих, дослідження, статистичний аналіз отриманих даних).*
6. Мазур О.О. Таксономічний склад та популяційний рівень мікробіоти вмісту верхньощелепних пазух у хворих на хронічний гнійний синусит із цукровим діабетом 1-го типу залежно від тяжкості його перебігу / О.О.Мазур, О.Г.Плаксивий, І.В. Калущкий, К.І. Яковець // Буковинський медичний вісник. - 2016.- Т.20, № 3 (79). - С. 110-119. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, лікування хворих, дослідження, статистичний аналіз отриманих даних).*
7. Мазур О.О. Стан мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на цукровий діабет 1-го типу залежно від тяжкості клінічного перебігу / О.О. Мазур, О.Г. Плаксивий, Н.В. Пашковська, І.О. Білоока // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2016. - № 5 (77). - С. 61-66. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, дослідження та спостереження, аналіз отриманих даних).*

8. Мазур О.А. Использование пробиотического препарата у пациентов с хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом с сахарным диабетом 1-го типа / О.О. Мазур, Д.Д.Заболотная, А.Г. Плаксивый., И.Й.Сидорчук // «Оториноларингология. Восточная Европа». - 2016. - № 3 (6). - С. 349-362. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, дослідження, статистичний аналіз та наукова інтерпретація отриманих даних).*

**Фахові видання, затверджені МОН України:**

9. Мазур О.О. Видовий склад і популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки у хворих на хронічний гнійний гайморит з цукровим діабетом 1 типу / О.О. Мазур, Н.В. Пашковська, О.Г. Плаксивий, Т.Г. Чифурко, І.В. Калущкий, О.Л. Геруш, Л.Д. Малкович // Журнал «Ринологія». – 2015. - №1. – С. 11-19. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, дослідження, статистичний аналіз отриманих даних).*

10. Мазур О.О. Роль асоціацій мікроорганізмів у розвитку хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. / О.О. Мазур // Журнал «Ринологія». - 2015. - № 3-4. - С.91-102.

11. Мазур О.О. Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у хворих на цукровий діабет 1-го типу / О.О. Мазур, Д.Д. Заболотна, Г.Д. Коваль, О.Г. Плаксивий, І.В. Калущкий // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2017. - №5 – с.39-50. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, збір матеріалу, клініко-лабораторні дослідження, статистичний аналіз та наукова інтерпретація отриманих даних).*

12. Мазур О.О. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу / О.О. Мазур, О.А.Оленович, О.Г.Плаксивий, І.В.Калущкий, К.І.Яковець, В.А.Богач // Буковинський медичний вісник. -2017.-Т.21, №1(81). - С. 76 -80. *(Здобувачем проведено лікування хворих, дослідження, статистичний аналіз отриманих даних).*

**Патенти України:**

13. Патент на корисну модель №114982 Україна МПК А61К 31/00. Спосіб лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з цукровим діабетом 1-го типу / Мазур О.О., Плаксивий О.Г., Калущкий І.В., Яковець К.І.; заявник і власник патенту ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». - № u 2016 10859; заявл. 28.10.2016; опубл. 27.03.2017, Бюл. №6. *(Здобувачем проведено аналіз результатів, підготовлено документацію заявки).*

**Раціоналізаторські пропозиції:**

14. Мазур О.О. Метод лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу із застосуванням пробиотичних препаратів в комплексній терапії. Рацпропозиція №101/16 від 16.09.2016р., автори: О.О.Мазур, О.Г.Плаксивий, І.В.Калущкий, К.І.Яковець. *(Здобувачем проведено лікування хворих, статистичний аналіз та наукова інтерпретація отриманих даних).*

15. Мазур О.О. Контроль ефективності лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу на основі динамічних змін інтегральних гематологічних показників та молекул середньої маси. Рацпропозиція №102/16 від 16.09.2016р., автори: О.О.Мазур, О.Г.Плаксивий, І.В.Калущкий,

К.І.Яковець. *(Здобувачем проведено лікування хворих, дослідження, статистичний аналіз отриманих даних).*

16. Мазур О.О. Оцінка адаптаційного і реактивного потенціалу хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу на основі інтегральних гематологічних індексів. Рацпропозиція №103/16 від 16.09.2016р., автори: О.О.Мазур, О.Г.Плаксивий, І.В.Калуцький, К.І.Яковець. *(Здобувачем проведено лікування хворих, аналіз отриманих даних).*

17. Мазур О.О. Оцінка ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу шляхом спектрофотометричного визначення молекул середньої маси. Рацпропозиція №104/16 від 16.09.2016р., автори: О.О.Мазур, О.Г.Плаксивий, І.В.Калуцький, К.І.Яковець. *(Здобувачем проведено лікування хворих, дослідження, аналіз отриманих даних).*

### **Тези:**

18. Мазур О.О. Микробиологическое обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом / О.О. Мазур, Д.Д. Заболотная // Наука и здравоохранение, спец.выпуск Международная научно-практическая конференция молодых ученых «Наука и здоровье», посвященная 75-летию Президента Ассоциации оториноларингологов Республики Казахстан, Академика НАН РК, д.мед.н, проф. Тулебаева Райса Кажкеновича. - 2016. - № 2. – С. 108 - 109. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, наукова інтерпретація отриманих даних).*

19. Мазур О.О. Якісний і кількісний склад мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, хворих на хронічний гнійний гайморит / О.О. Мазур, Н.В. Пашковська, С.А. Левицька, О.Г. Плаксивий, І.В. Калуцький, К.І. Яковець // Матеріали XII з'їзду отоларингологів України. - 2015. - С.91. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, статистичний аналіз отриманих даних).*

20. Мазур О.О. Корекція ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гнійний гайморит з цукровим діабетом 1 типу / О.О. Мазур, О.Г. Плаксивий, І.В. Калуцький, І.В. Геруш, І.Б. Квасницький // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2016. - № 3-С. – С.88-89. *(Здобувачем проведено обстеження та лікування хворих, статистичний аналіз отриманих даних).*

### **АНОТАЦІЯ**

**Мазур О.О. Діагностика і лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуситу у хворих на цукровий діабет 1-го типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.09.19. – оториноларингологія. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового питання отоларингології, яке полягає у вивченні клініко-лабораторних показників перебігу хронічного гнійного верхньощелепного синуситу (ХГВС) з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу та підвищенні ефективності комплексного лікування хворих з даною

поєднаною патологією шляхом клініко-лабораторного обґрунтування загального застосування мультипробіотичного препарату.

Проведено обстеження і лікування 78 хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу, 20 хворих на ЦД без супутньої патології та 10 умовно здорових осіб.

У хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу виявлені порушення мікробіоценозу слизової оболонки порожнини носа, приносівих пазух та товстої кишки, показників загального імунітету та ознаки вираженої ендогенної інтоксикації.

Розроблено метод лікування із загальним застосуванням мультипробіотичного препарату та доведено його ефективність в комплексному лікуванні хворих на ХГВС з ЦД 1-го типу.

Ключові слова: синусит, цукровий діабет, дисбіоз, слизові оболонки, мікробіоценоз, пробіотик, ендогенна інтоксикація.

#### **АННОТАЦІЯ**

***Мазур О.А. Диагностика и лечение хронического гнойного верхнечелюстного синусита у больных сахарным диабетом 1-го типа. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.***

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.09.19. - оториноларингология. - ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.С. Колосовича НАМН Украины», Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена решению актуального научного вопроса отоларингологии, который заключается в изучении клинико-лабораторных показателей течения хронического гнойного верхнечелюстного синусита (ХГВС) с сахарным диабетом (ЦД) 1-го типа и повышении эффективности комплексного лечения больных с данной сочетаной патологией путем клинико-лабораторного обоснования общего применения мультипробіотического препарата.

Проведено обследование и лечение 78 больных на ХГВС из ЦД 1-го типа, 20 больных на ЦД без сопутствующей патологии и 10 условно здоровых лиц.

У больных на ХГВС из ЦД 1-го типа выявленные нарушения микробиоценоза слизистой оболочки полости носа, придаточных пазух носа и толстой кишки, показателей общего иммунитета и признаки выраженной эндогенной интоксикации. Нарастали признаки интоксикации по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), который достоверно превышал показатель больных ХГВС без СД - на 15,3, и по уровню молекул средней массы (МСМ) ( $0,53 \pm 0,04$  ум.о.), которые позволяют предположить, что интоксикация при ХГВС на фоне СД 1-го типа носит эндогенный характер вследствие сочетания выраженного гнойного воспалительного процесса с метаболическим влиянием СД 1-го типа.

Доказано, что при ХГВС с СД 1-го типа средней степени тяжести у всех больных формируется кишечный дисбиоз, основным образом II степени (78%) и III степени (22%), при ХГВС без сопутствующей патологии у большинства (16) больных (80 %) также формируется дисбиоз кишечника I степени, и только у 4 больных (20%) дисбиотических изменений не выявлено ( $P < 0,05$ ).

В результате проведенного комплексного исследования, прослежено положительную динамику изменений клинических, бактериологических, иммунологических показателей, уровня МСМ и ЛИИ периферической крови и

установлено высокую клиническую эффективность при включении в схему комплексного лечения данной сочетанной патологии мультипробиотического препарата на основе бифидо-, лакто-, уксусно - и пропионовокислых бактерий, не только за счет непосредственного влияния на условно патогенную микрофлору, но и за счет снижения показателей эндогенной интоксикации и стимуляции факторов неспецифической резистентности. К проведению комплексной терапии дисбиоз, основным образом II-III степени, был установлен в 40 (100%) больных ХГВС с СД 1-го типа, после проведенной терапии с применением пробиотика - у 10 (25%) пациентов. В основной подгруппе больных, получавших пробиотик отмечалось достоверное снижение МСМ ( $0,39 \pm 0,03$  ум.о.) в конце лечения. Лечение больных основной и контрольной групп способствовало достоверному снижению абсолютного уровня лейкоцитов, снижению уровня ЦИК относительно их показателей до лечения, наблюдалось достоверное снижение спонтанного НСТ-теста при вероятном росте индуцированного НСТ по сравнению с контрольной группой.

Разработан и апробирован метод лечения с общим применением мультипробиотического препарата и доказана его эффективность в комплексном лечении больных на ХГВС из ЦД 1-го типа.

Ключевые слова: синусит, сахарный диабет, дисбиоз, слизистые оболочки, микробиоценоз, пробиотик, эндогенная интоксикация.

#### SUMMARY

***O. O. Mazur. Diagnostics and treatment of chronic purulent maxillary sinusitis in patients suffering from type 1 diabetes mellitus. – Qualifying scientific work in the manuscript.***

The thesis to obtain the academic degree of Candidate of Medical Sciences on specialty 14.09.19. – otorhinolaryngology. – SI «O. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of Nation Academy of Medical Science of Ukraine», Kyiv, 2018.

The thesis deals with the solving a topical scientific issue of otorhinolaryngology concerning investigation of clinical-laboratory indices of chronic purulent maxillary sinusitis (CPMS) with type 1 diabetes mellitus and improvement of the efficacy of a comprehensive treatment of patients suffering from this pathology by means of clinical-laboratory substantiation to administer multiprobiotic.

78 patients suffering from CPMS with comorbid type 1 diabetes mellitus, 20 patients with diabetes mellitus without comorbid pathology, and 10 relatively healthy individuals have been examined and treated.

Microbiocenosis disorders of the nasale mucous membrane, paranasal sinuses and the colon, parameters of general immunity and signs of pronounced endogenic intoxication were found in patients suffering from CPMS and comorbid type 1 diabetes mellitus.

The method of treatment with general administration of multiprobiotic is elaborated and its efficacy in a comprehensive treatment of patients suffering from CPMS and type 1 diabetes mellitus is evidenced.

Key words: sinusitis, diabetes mellitus, dysbiosis, mucous membranes, microbiocenosis, probiotic, endogenic intoxication.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

БДМУ	Буковинський державний медичний університет
ВДШ	верхні дихальні шляхи
ВДНЗ	вищий державний навчальний заклад
ЕПКП	ентеропатогенні кишкові палочки
ІВРУ	індекс видового різноманіття Уїттекера
ІДБП	індекс домінування Бергера – Паркера
ІІ	індекс постійності
КЗ	коефіцієнт значущості
ККД	коефіцієнт кількісного домінування
КУО	колонієутворюючі одиниці
КТ	комп'ютерна томографія
КМУ	комунальна міська установа
ЛІ	лейкоцитарний індекс інтоксикації
МОЗ	міністерство охорони здоров'я
МСМ	молекули середньої маси
ОКЛ	обласна клінічна лікарня
<i>P<sub>i</sub></i>	показник зустрічання
ПР	популяційний рівень
ППН	приносіві пазухи
СО	слизова оболонка
НСТ - тест	спонтанний і стимульований пірогеналом тест відновлення розчинного нітросинього тетразолію
ФА	фагоцитарна активність
ФЧ	фагоцитарне число
ХГВС	хронічний гнійний верхньощелепний синусит
ЦІК	циркулюючі імунні комплекси
ЦД	цукровий діабет
ЧЗ	частота зустрічання

Формат 60x84/16. Ум.-друк. арк. 0,9. Папір офсетний.  
Підписано до друку 06.09.2018. Наклад 100 пр.  
Зам. №86-2018.

Віддруковано ФОП Лівак У.М.  
58018, м. Чернівці, вул. Головна 246/302. Тел.: 543474

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів  
видавничої продукції серії ІФ №28 від 14.11.2007 р.