

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

ШИЯН СЕРГІЙ ПЕТРОВИЧ

УДК 616.216-002-006-08.001.8

**КЛІНІКО-БІОХІМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ
ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПОЛІПОЗНІ РИНОСИНУСИТИ**

14.01.19 – оториноларингологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі оториноларингології
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор
Мітін Юрій Володимирович,
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
кафедра оториноларингології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Гарюк Григорій Іванович,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ
України, завідувач кафедри оториноларингології та дитячої
отоларингології

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

Захист відбудеться «18» вересня 2015 р. о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в Державній установі «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий «11» серпня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



В. І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Питання пошуку нових терапевтичних підходів у лікуванні поліпозного риносинуситу (ПРС) на сьогодні обумовлено поширеністю цього захворювання серед загальної популяції населення (0,5–4,3 %) та важкістю клінічного перебігу з високою ймовірністю ускладнень. Показано, що із бронхіальною астмою це ЛОР-захворювання поєднується у 7–15 % випадків, а індивідуальною аспіриновою непереносимістю – сягає 96 % [С. Б. Безшапочний та ін., 2008; Г. И. Гарюк и др., 2009; Ю. А. Гасюк, 2013; Д. І. Заболотний та ін., 2006; А. В. Лупир, 2011; В. І. Попович та ін. 2006; J. R. Pleis, 2008]. Ця патологія характеризується доброякісною поліпозною трансформацією, переважно мукозального епітелію біляносових пазух (БНП) передніх клітин гратчастого лабіринту, в результаті хронічного запального процесу слизової оболонки носа та БНП [С. Л. Трофименко, 2010; J. Hsu, 2011].

До етіологічно значимих факторів формування назального поліпозу на сьогодні відносять порушення метаболізму арахідонової кислоти, вроджені та набуті вади мукоциліарної системи, персистуючі інфекції слизової оболонки пазух носа та БНП, алергічне запалення та дисфункція мукозального імунітету [О. В. Войтович та ін., 2013]. Проте визнано, що найбільш пріоритетним патогенетичним чинником у розвитку цього ЛОР-захворювання є інфекційно-запальні процеси у слизовій оболонці носа, які характеризуються переважно еозинофільною інфільтрацією та супроводжуються неспецифічною активацією процесів ліпопероксидації та окисним стресом (ОС).

Внаслідок ОС за загальними клітинними механізмами відбувається окисна трансформація біомолекулярних структур, мембранна дестабілізація, порушення міжклітинної комунікації, зміна сигнально-рецепторних функцій, ініціація механізмів транскрипції прозапальних та ростових факторів, що створює підґрунтя до розвитку тканинної дисфункції та її трансформації. Компенсаторним механізмом у цих процесах є антиоксидантний (АО) захист, недостатність якого, внаслідок неконтрольованої та тривалої активації ВРО, призводить до посилення ОС на тлі чого посилюються тканинні розлади [Z. W. Ye et al., 2014].

Незважаючи на відсутність єдиного погляду на етіологію назального поліпу, з'являються поодинокі дослідження, в яких показано роль цитотоксичних продуктів вільнорадикального окислення (ВРО) (альдегідів, лейкотрієнів та простогландинів), АО вітамінного пулу та різних ланок системи АО-захисту [M. Mrowicka et al., 2015]. Це привертає увагу щодо більш детального вивчення особливостей як місцевих, так і системних розладів ВРО у патогенезі ПРС для виявлення основних точок прикладання при розробці та підборі терапевтичних схем для цього типу ЛОР-захворювання, оскільки сучасні комплексні підходи не забезпечують стійкість лікувального ефекту в повній мірі.

Тому, комплексна оцінка процесів ліпопероксидації та АО-захисту на місцевому та організменному рівнях дозволить сформувати більш чіткі уявлення стосовно патобіохімічних особливостей патогенезу ПРС для удосконалення комплексних підходів, направлених на цілеспрямовану, патогенетично обґрунтовану корекцію гомеостатичних порушень при даному захворюванні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця за темою «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань вуха та верхніх дихальних шляхів» (№ держреєстрації 0113U007334).

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування поліпозного риносинуситу шляхом застосуванням антиоксидантної терапії з урахуванням змін процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в поліпозній тканині та крові.

Завдання дослідження:

1. Визначити типи поліпів у хворих на хронічний поліпозний риносинусит на підставі загально-клінічних, клініко-лабораторних та гістологічних досліджень хірургічного матеріалу, отриманого після поліпотомії та оцінити їх поширеність в структурі основної групи дослідження.

2. Встановити зміни процесів ліпопероксидації та функціонування системи антиоксидантного захисту у хворих на поліпозний риносинусит.

3. Проаналізувати динаміку змін показників ліпопероксидації та системи антиоксидантного захисту у хворих після поліпотомії на різних етапах післяопераційного лікування.

4. Обґрунтувати доцільність антиоксидантної терапії для удосконалення та оптимізації лікувальних підходів у комплексній терапії хворих з поліпозним риносинуситом.

5. Оцінити ефективність застосування цілеспрямованих антиоксидантних препаратів для запобігання клініко-біохімічних проявів поліпозного риносинуситу.

Об'єкт дослідження – поліпозний риносинусит.

Предмет дослідження – метаболічні процеси в системах перекисного окислення ліпідів та АО-захисту при поліпозному риносинуситі у поліпах та крові хворих до та після оперативного втручання на фоні комплексної антиоксидантної терапії.

Методи дослідження. Клініко-лабораторні: загально-клінічні, інструментальні, цитогістологічні. Біохімічні: визначення вмісту прикінцевих продуктів ліпопероксидації: продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) та 4-гідроксिनонеталів (4-NHE), активності супероксиддисмутази (Zn/CuСОД), каталази (Е-КАТ), вмісту глутатіону відновленого (ГВ) та церулоплазміну (ЦП) периферичної крові (ПК) та поліпозної тканини, розрахування фактору стану антиоксидантної системи ($\Phi_{АОС}$). Статистичні: дескриптивний, порівняльний, кореляційно-регресивний аналізи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що у хворих з поліпозним риносинуситом особливості розладів процесів ліпопероксидації та компенсаторної ефективності низькомолекулярної, міжклітинної і ферментативної ланок системи АО-захисту у поліпозній тканині та у ПК залежать від цитогістологічного різновиду поліпу.

Знайдено, що у 89,8 % хворих клінічні прояви ПРС у вигляді хронічного однічного, двобічного поліпозного етмоїдиту й гаймороетмоїдиту та антрохоанального поліпозу пов'язуються із еозинофільною інфільтрацією поліпів та

із збільшенням рівня ТБК-АП та 4-HNE, активацією Е-КАТ, зниженням рівня інтегрального $\Phi_{\text{АОС}}$ крові ($p < 0,05$) на тлі гіперпродукції 4-HNE ($p < 0,05$), підвищеної активності Zn/CuСОД ($p < 0,05$) і Е-КАТ ($p < 0,001$) та збільшення рівня інтегрального $\Phi_{\text{АОС}}$ ($p < 0,05$) у поліпозній тканині відносно рівнів цих показників при нейтрофільній інфільтрації. При цьому активність Е-КАТ та рівень ЦП крові значимо корелює із рівнем 4-HNE поліпозної тканини.

Встановлено, що гіперпродукція ТБК-АП ($p < 0,005$) та 4-HNE ($p < 0,001$), яка асоційована із недостатністю Е-КАТ ($p < 0,008$) та АО потенціалом крові патогенетично розрізняє хворих з поліпозом та гіпертрофією слизової оболонки носа на етапі післяопераційної базової терапії, що визначає глибину гомеостатичних розладів при цій нозології та неефективність її лікування.

Знижений рівень АО-захисту ($p < 0,01$) у крові на тлі активації Zn/CuСОД, збільшення рівнів ГВ, ЦП та ТБК-АП ($p < 0,001$) у хворих на 27–30 добу після поліпотомії у 15,9 % випадків призводить до рецидиву ПРС на 12-й місяць.

Застосування АО препаратів у комплексній терапії хворих після поліпотомії на 27–30 добу призводить до стабілізації рівнів 4-HNE ($p < 0,001$), ГВ – ($p < 0,0001$), активності Е-КАТ ($p < 0,05$) та $\Phi_{\text{АОС}}$ ($p < 0,001$) у ПК, що підвищило ефективність базової терапії препаратом на основі мометазону фууроату та знизило вірогідність виникнення рецидиву поліпозу на 20 % відносно групи пацієнтів із базовою терапією.

Застосування препаратів з АО дією у комплексній терапії хворих на хронічний ПРС призводить до гальмування процесів ліпопероксидації, сприяє поліпшенню компенсаторного низькомолекулярного, зовнішньоклітинного та ферментативного АО-захисту протягом 12-ти місячного терміну лікування та суттєво знижує вірогідність відновлення процесів поліпозного переродження назальних тканин, що зумовлює необхідність включення цих препаратів в терапевтичну схему післяопераційних хворих на ПРС.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дозволили оцінити значення біохімічних порушень процесів ліпопероксидації та низькомолекулярної, міжклітинної та ферментативної ланок АО-захисту у патогенезі ПРС як на тканинному, так і організменному рівнях при урахуванні змін вмісту прикінцевих продуктів ліпопероксидації з карбонільними групами та рівнів ЦП, ГВ, активності АО ферментів та інтегрального $\Phi_{\text{АОС}}$.

Визначення рівнів ТБК-АП, 4-HNE, активності Zn/CuСОД у ПК та розрахунок значення $\Phi_{\text{АОС}}$ дозволять поліпшити диференційну діагностику ПРС, а за активністю Е-КАТ та рівнем ЦП крові можна судити про інтенсивність поліпозної трансформації.

Використання комплексу біохімічних показників – 4-HNE, Е-КАТ, ЦП та розрахункового $\Phi_{\text{АОС}}$ дозволять спрогнозувати ефективність терапевтичних схем на етапі післяопераційного лікування хворих на ПРС.

Застосування курсу препаратів з АО дією дозволило підвищити ефективність базового лікування, що знизило виникнення рецидивів ПРС на дванадцятий місяць після поліпотомії на 20 %.

За результатами роботи розроблено спосіб визначення патогенетичного чинника у виникненні поліпозних риносинуситів (патент України на корисну модель № 98009 від 10.04.2015 р. «Спосіб визначення патогенетичного чинника у виникненні поліпозних риносинуситів»).

Впровадження результатів дослідження. Результати проведених досліджень впроваджені в роботі кафедри оториноларингології НМУ імені О. О. Богомольця та у клінічну практику ЛОР – відділення Олександрівської клінічної лікарні (м. Київ). Крім того, результати цього дослідження використовуються в науково-педагогічному процесі при викладанні основ оториноларингології студентам, лікарям-інтернам, клінічним ординаторам на кафедрі оториноларингології НМУ імені О. О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто виконані науково-інформаційні дослідження, обґрунтовано актуальність та необхідність досліджень, визначено мету та поставлені задачі, обґрунтовано і відібрано клініко-лабораторні, інструментальні, цитогістологічні, біохімічні та статистичні дослідження. Здійснено клінічний огляд, проведені хірургічні маніпуляції та післяопераційне спостереження протягом шести місяців 98 хворих на ПРС. Проведена статистична обробка, інтерпретація результатів дослідження та співставлення їх з літературними даними. Сформульовані висновки та практичні рекомендації, розроблено дизайн рукопису та ілюстративний матеріал дисертації, а також підготовлені матеріали до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені на Проблемній комісії «Оториноларингологія» МОЗ та НАМН України (03.06.2011 року, протокол № 3). Результати дисертаційних досліджень оприлюднено на: Щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів «Діагностика та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів» (Одеса, 16–17 травня 2011 р.), Конференції молодих вчених «Хронічні захворювання голови та шиї» (Київ, 15 квітня 2011 р.), Щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів «Сучасні методи діагностики і лікування хронічних запальних захворювань ЛОР-органів» (АР Крим, Судак, 11 жовтня, 2012 р.), Конференції молодих вчених «Хронічні захворювання голови та шиї» (Київ, 23 квітня 2012 р.), Конференції молодих вчених «Хронічні захворювання щелепно-лицевої ділянки» (Київ, 22 березня 2012 р.), Щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів «Діагностика та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів» (Івано-Франківськ, 12 жовтня, 2012 р.), Щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів «Діагностика та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів» (АР Крим, Севастополь, 20 травня, 2013 р.), Щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів «Діагностика та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів» (Львів, 20 вересня, 2013 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 статей у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України, 1 у закордонному профільному виданні, 10 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 129 сторінках машинопису. Складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень та трьох глав власних досліджень, заключення, висновків, списку літератури, що включає в себе 157 найменувань джерел: 60 вітчизняних та 97 закордонних авторів. Робота ілюстрована 15 таблицями, 21 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. В дисертаційній роботі представлені результати комплексного обстеження 98 пацієнтів (70 чоловіків та 28 жінок) з хронічним ПРС у вигляді хронічного одnobічного, двобічного поліпозного етмоїдиту й гаймороетмоїдиту та антрохоанального поліпозу (основна група), віком у межах (25–40) років, які вперше поступали на планове хірургічне лікування у відділення оториноларингології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва.

Верифікацію ПРС (J33.8 за МКХ-10) проводили на підставі збору даних анамнезу, скарг, даних інструментальних, клініко-лабораторних та цитогістологічних методів дослідження.

Для відокремлення патогенетичних ознак хронічного ПРС набрано репрезентативну групу порівняння із 30 хворих (20 чоловіків та 10 жінок), віком (23–35) років з гіпертрофічним ринітом (ГР) з викривленням носової перегородки та дисфункцією носового дихання (J34.2 за МКХ-10).

До контрольної групи увійшли 13 практично здорових осіб (9 чоловіків та 4 жінки), віком (27–44) років, з урахуванням вікової відповідності щодо основної та групи порівняння та інших вимог Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC) [Л. Л. Громашевська, 2001], без ЛОР-патології, фармацевтичного, алергологічного анамнезу та аутоімунних захворювань, у яких клінічні та біохімічні показники крові були в межах норми.

Всім пацієнтам основної групи в залежності від характеру, локалізації та поширеності поліпозної трансформації були проведені: двобічна носова поліпотомія, двобічна поліпоетмоїдогайморотомія/поліпоетмоїдотомія, видалення хоанального та антрохоанального поліпа під відеоендоскопічним забезпеченням; у пацієнтів групи порівняння – конхотомія, септопластика з приводу корекції нижніх носових раковин (гіпертрофічного риніту).

У післяопераційних (п/о) хворих основної та групи порівняння проведено реабілітаційний терапевтичний курс антимікробними та знеболюючими препаратами протягом 5 діб, а пацієнтам після поліпотомії додатково призначалась 12-ти місячна терапія (з перервою в один місяць) інтраназальними кортикостероїдними препаратами з основною діючою речовиною – мометазон фуроат (по 2 спреї в ніс 2 рази на добу).

З метою оцінки ефективності АО терапії у комплексному лікуванні хронічного ПРС 34 пацієнтам (47,2 %) основної та 11 (44,0 %) – групи порівняння додатково був призначений курс препаратів з АО дією – Кверцетину, (по 250 мг 3 рази на добу протягом 12) та Цитофлавіну (по 2 пігулки 2 рази на добу – 1 місяць, через місяць

протягом року), дія яких направлена на стабілізацію процесів ліпопероксидації, клітинних мембран, білкового синтезу та енергетичного обміну.

Гістологічні дослідження назального біоптату проводились світловою мікроскопією зрізів препаратів, (товщина 3–5 мкм), забарвленими гематоксиліном і еозином за Массоном під збільшенням 10×90 та результати оброблялись за допомогою програмного забезпечення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина).

Біохімічні дослідження стану процесів ліпопероксидації та ефективності АО-захисту у всіх пацієнтів основної та групи порівняння проводились у назальних біоптатах, отриманих під час оперативного втручання та у периферичній крові (ПК) – на етапі постановки діагнозу та тричі: на 3–5 добу, 27–30 добу та на 12 місяць після операції у 72 пацієнтів (73,4 % від усіх прооперованих).

Стан процесів ліпопероксидації досліджувався за вмістом вторинних та прикінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – рівнем ліпідних похідних з карбонільними групами у сироватці крові, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК–АП) [В. П. Гаврилов и др., 1987] та 4-гідроксинонелалів (4-HNE), рівень яких визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартного набору Kit ELISA (MyBioSource, США).

Функціонування систем АО-захисту оцінювалось за рівнем еритроцитарних тіолів – ГВ [М. Е. Anderson et al., 1985], активністю еритроцитарних Zn/CuСОД [Н. Р. Misra, I. Fridovich, 1972] і Е–КАТ [М. А. Королюк и др., 1988], а також вмісту ЦП [В. С. Камышников и др., 2000]. Функціональний стан АО-захисту характеризувався за рівнем інтегрального фактора ($\Phi_{АОС}$) [С. Чевари и др., 1990].

Статистичну обробку даних проводили з використанням статистичних пакетів Statistica 8.0 StatSoft. Inc. 1998–2007 pp. з використанням дескриптивного, порівняльного, кореляційно-регресивного аналізів.

Патогенетичні ознаки та цитогістологічні особливості поліпів у хворих на поліпозний риносинусит. Виявлено, що у обстежених хворих ПРС мав хронічний перебіг та клінічно проявлявся у 38,8 % випадків у вигляді двобічного поліпозного етмоїдиту, у 30,6 % – двобічного поліпозного гаймороетмоїдиту, у 20,4 % – одnobічного поліпозного етмоїдиту, у 10,2 % – одnobічного антрохоанального поліпозу. Поліпозна трансформація мукозального епітелію відбувалась на фоні хронічного запалення синусів БНП.

В результаті цитогістологічного дослідження назальних біоптатів зафіксовані виражені ознаки набряку, морфологічної перебудови за рахунок заміщення війчастих клітин бокаловидними, склерозування, фібриноїдного некрозу, розростання грануляційної тканини та дрібних тонкостінних судин.

У 89,8 % (у 66,3 % у чоловіків та у 23,4 % у жінок) від загальної кількості обстежених назальні поліпи були інфільтровані як виключно еозинофілами, так і еозинофілами у поєднанні з лімфоїдними клітинами. Причому 32,7 % з усіх обстежених мали хронічний двобічний еозинофільний поліпозний етмоїдит.

Нейтрофільна інфільтрація назальних поліпів фіксувалась лише у 10,2 % випадків, що дозволило розділити усіх досліджених на дві підгрупи в залежності від патогістологічного різновиду поліпу (рис. 1).

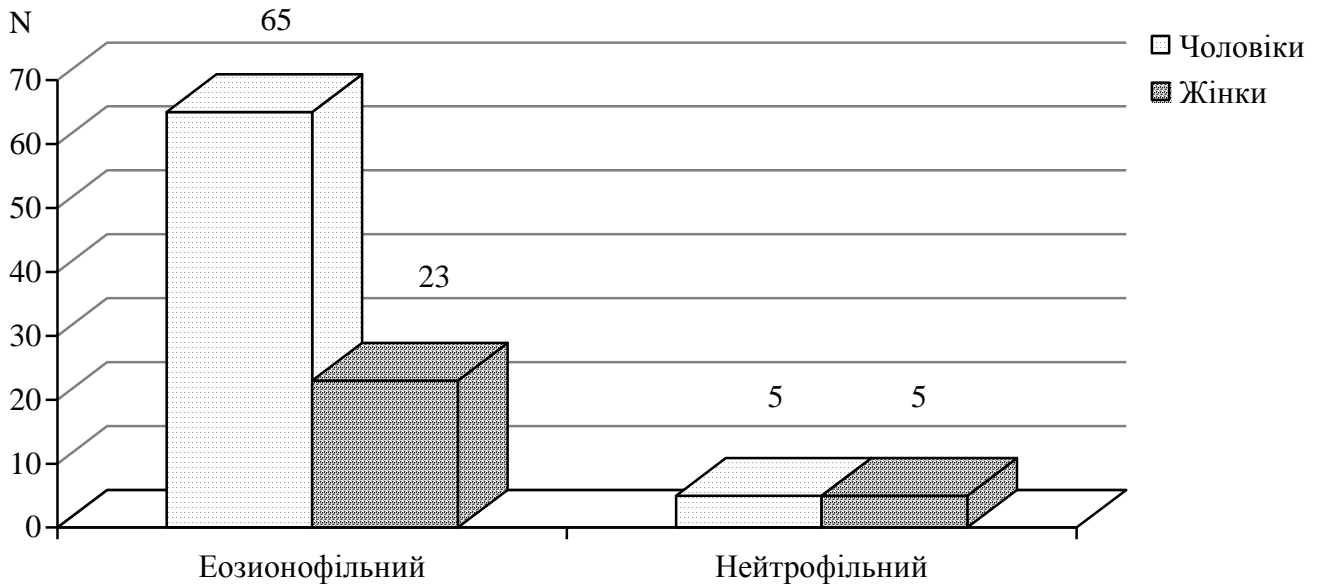


Рис. 1. Структура основної групи дослідження за патогістологічним типом поліпу та статтю: підгрупа I з еозинофільною та змішаною інфільтрацією поліпа, підгрупа II – з нейтрофільною

Стан окисно-відновлювального гомеостазу у назальних поліпах та периферичній крові хірургічних хворих на поліпозний риносинусит. За даними біохімічних досліджень стану процесів ліпопероксидації знайдені статистично значимі зміни рівнів окислених ліпідів з карбонільними групами – ТБК-АП та 4-HNE у ПК усіх хворих на хронічний ПРС відносно контролю та групи порівняння. Причому у хворих з еозинофільним типом назальних поліпів рівень цих продуктів у ПК був найвищим відносно контрольної ($p_k < 0,01$; $p_k < 0,001$), групи порівняння ($p_n < 0,001$; $p_n < 0,01$) та хворих з нейтрофільним поліпозом ($p_{II} < 0,05$; $p_{II} < 0,05$) відповідно. У назальних поліпах у них фіксувався лише збільшений рівень 4-HNE, як відносно групи порівняння ($p_n < 0,001$), так і групи з нейтрофільним типом поліпів ($p_{II} < 0,05$), що є свідченням інтенсифікації процесів ліпопероксидації з накопиченням карбонільних ліпідних структур. Останні здатні до окисної деструкції біомолекулярних структур, зокрема ДНК, порушення міжклітинної комунікації, стимуляції нейтрофільного хемотаксису, агрегації тромбоцитів та експресії численних прозапальних та проапоптотичних генів, що призводить до стійкої дисфункції та посилення трансформації мукозального епітелію [L. M. Sayre et al., 2006]. Тому збільшений рівень 4-HNE може розглядатися як один з патогенетичних факторів еозинофільного ПРС та характеризувати глибину й інтенсивність поліпозної трансформації.

Вираженість поліпозного процесу у слизовій оболонці пазух носа залежить не тільки від локальних деструктивних процесів, але й резервного захисного потенціалу організму в цілому. В цьому сенсі багаторівневий АО-захист є неспецифічним, але достатньо чутливим індикатором адекватного реагування гомеостатичних систем на активацію місцевих прооксидантних стимулів.

При дослідженні стану міжклітинної, низькомолекулярної та ферментативної ланок системи АО-захисту виявлено, що усі хворі з назальним поліпозом, не

залежно від його типу мають зміни характерні для недостатності АО потенціалу на тлі ознак запалювальної реакції в організмі. Причому суттєвіші зміни знайдені у групі хворих з еозинофільним ПРС, які мали низький рівень ГВ ($p_k < 0,001$) та збільшену активність Е-КАТ ($p_k < 0,05$) щодо контролю. Невід'ємною ознакою глибини гомеостатичних розладів, що відрізняло цих хворих від таких з нейтрофільним поліпозом були: млява активація Zn/CuСОД, збільшена активність Е-КАТ та знижений рівня АО потенціалу крові ($\Phi_{АОС}$) ($p_{II} < 0,05$), що, за підходами щодо оцінки скоординованості роботи АО ензимів [Ф. Х. Мурадян та ін., 2003], вказувало на порушення координації ензиматичної складової АО-захисту, яке підтверджувалось відсутністю кореляційних зав'язків ($r_s = 0,133$; $p = 0,218$) між цими ферментами, ніж у групі порівняння, у яких активність Zn/CuСОД та Е-КАТ у крові корелювали на рівні ($r_s = 0,465$; $p = 0,009$), а у підгрупі II – ($r_s = 0,518$; $p = 0,035$).

По збільшенню активності Zn/CuСОД та Е-КАТ у поліпозній тканині група хворих з еозинофільним ПРС також відрізнялась від хворих з ГР ($p_{II} < 0,01$ та $p_{II} < 0,001$) та нейтрофільним ПРС ($p_{II} < 0,05$ та $p_{II} < 0,01$) відповідно. А найвищий рівень $\Phi_{АОС}$ у поліпах поряд з найнижчим його рівнем у крові у цих хворих, у порівнянні з усіма іншими групами дослідження, є ознакою декомпенсації АО механізмів організму на місцевий патогенетичний осередок, викликаною прозапальними механізмами, оскільки дискоординація ензиматичного ланцюга, виснаженість низькомолекулярного (ГВ) у супроводі накопичення цитотоксичних карбонільних ліпідів (4-HNE), асоціювались із збільшенням рівня ЦП, який може бути показовим маркером ОС та інтенсивності запальної реакції в організмі в цілому [С. А. Гусева и др., 2004].

Виявлені зміни свідчать про те, що хронічний ПРС еозинофільного типу, на відміну від нейтрофільного, обумовлюється не лише більш вираженими ознаками метаплазії назального епітелію та місцевим ОС, але й може бути безпосереднім наслідком вторинного імунодефіциту, який асоціюється із ендogenous інтоксикацією та пригніченням гуморального імунітету внаслідок недостатності мобілізації компенсаторних АО механізмів на рівні організму, що сприяє прологнації та поглибленню локальних деструктивних процесів [Н. А. Коляда, 2011; М. А. DeMarcantonio, J. K. Han, 2011].

На користь системності проявів хронічного ПРС еозинофільного типу свідчили дані кореляційного аналізу, які демонстрували появу статистично значимих зв'язків середньої сили у цих хворих між рівнями показників еритроцитарного та міжклітинного ензиматичного АО-захисту крові – Е-КАТ і ЦП та маркером ліпопероксидації – 4-HNE. (рис. 3).

Виявлені залежності, ймовірно, є доказом того, що при еозинофільній інфільтрації мукозального епітелію синусів БНП відбувається вивільнення переважно прозапальних та прооксидантних факторів, зокрема ліпідних, на тлі некомпенсованої персистенції місцевого інфекційно-запального подразника, що вимагає мобілізації системних детоксикаційних механізмів у відповідь на прооксидантні стимули.

При подальшій курації хворих на хронічний ПРС, виявлені порушення були враховані при розробці п/о терапевтичної тактики з метою підвищення лікувальної ефективності цієї патології.

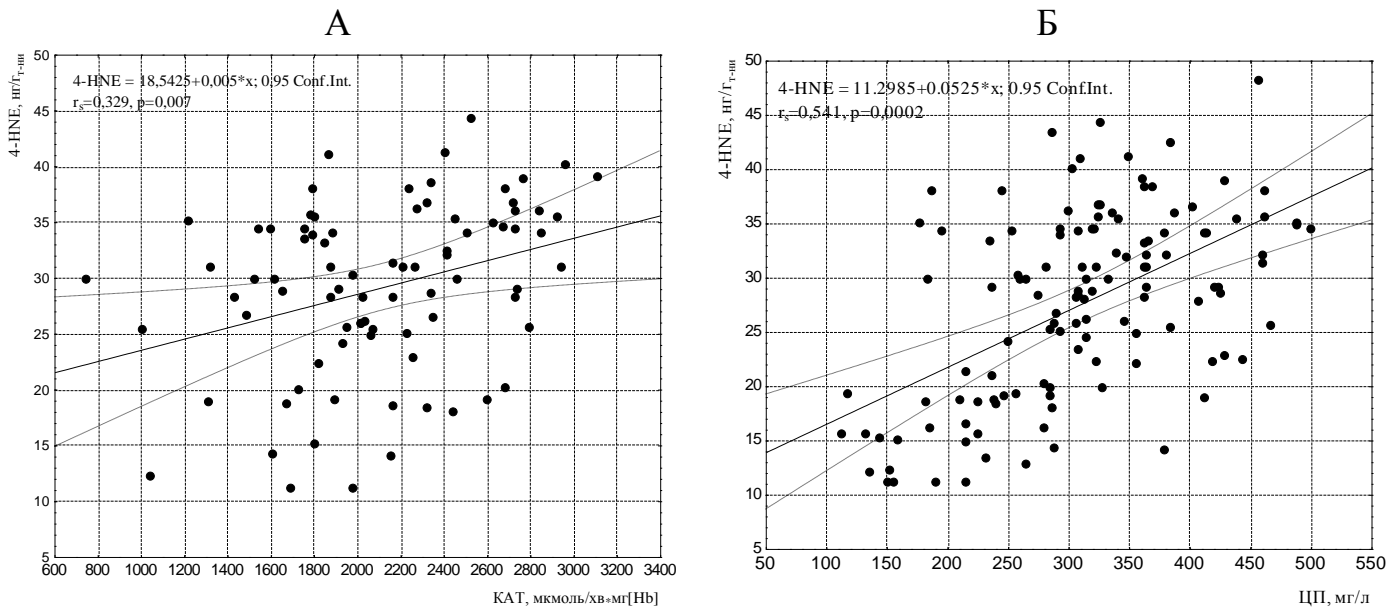


Рис. 3. Кореляційна залежність між активністю каталази еритроцитів ПК та вмістом 4-ННЕ поліпозної тканини (А) та рівнем церулоплазміна в ПК та вмістом 4-ННЕ поліпів (Б) у хворих з еозинофільним назальним поліпозом

Ефективність антиоксидантних препаратів у комплексній терапії післяопераційних хворих на поліпозний риносинусит

Домінуючим типом хірургічної операції, виконаної у пацієнтів з хронічним ПРС була двобічна носова поліпотомія – у 66 пацієнтів (68 % від усіх прооперованих). 18 пацієнтам з ГР групи порівняння була проведена конхотомія та септопластика.

Додатковий курс препаратів з АО дією у поєднанні із призначеною базовою терапією проходили ті пацієнти, яким проведено найбільш обширне хірургічне втручання – 34 пацієнта після двобічної поліпотомії та 11 пацієнтів після конхотомії у поєднанні із септопластикою.

Результати 12-ти місячного моніторингу п/о хворих на хронічний ПРС показали, що система АО-захисту відчутно реагувала на прооксидантні стимули, активація яких спостерігалась як на початкових стадіях п/о терапії, так і протягом всього лікувального періоду, демонструючи здатність організму протидіяти спробам реактивації патогенетичних механізмів ПРС.

Виявлено, що у п/о хворих основної та групи порівняння на 3–5 добу після оперативного втручання, незважаючи на застосування п/о реабілітаційної додаткової АО терапії, фіксувалось збільшення рівнів карбонільних ліпідів – ТБК-АП та 4-ННЕ відносно нормальних значень, що пояснюється впливом патогенетичних факторів, поєднаних з операційною травмою. Застосування препаратів з АО-дією у групі порівняння сприяло тенденції щодо нормалізації рівнів карбонільних ліпідів, а у хворих після поліпотомії ці препарати більш ефективно контролювали рівень 4-ННЕ, який був у них нижчим, ніж у хворих на фоні лише базової терапії ($p_{от} < 0,001$).

На 27–30 добу у всіх п/о хворих основної та групи порівняння на фоні додаткового застосування АО препаратів фіксувалась нормалізація вмісту ТБК-АП у крові, а у хворих після поліпотомії – і більш стабільного маркера тканинної деструкції – 4-ННЕ (рис. 4).

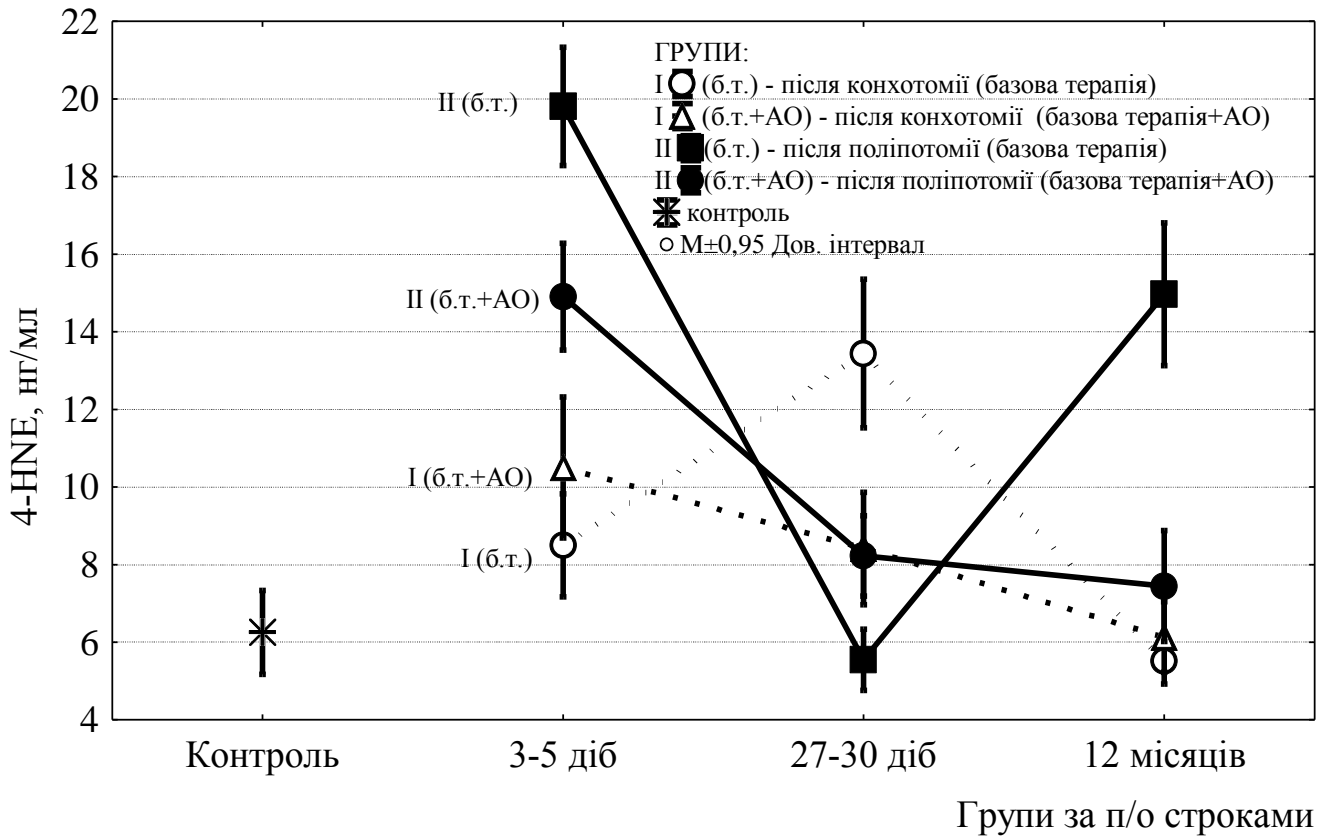


Рис. 4. Динаміка змін вмісту 4-HNE у хворих після конхотомії (I) та поліпотомії (II) на різних строках післяопераційної консервативної терапії в залежності від застосування терапевтичної схеми (бт – базова терапія; бт+АО – базова терапія у поєднанні з антиоксидантною) протягом 12-ти місячного спостереження

Переконливим доказом на користь ефективності додаткової АО терапії у гальмуванні процесів ліпопероксидації було те, що на 12 місяць від початку п/о реабілітаційного курсу на фоні лікування АО препаратами у крові п/о хворих було стабілізовано рівні ТБК-АП та 4-HNE, в той час як у пацієнтів, які лікувались лише інтраназальними глюкокортикоїдними препаратами, пул цих інтермедіатів у ПК значно зріс як відносно попереднього їх рівня (на 27–30 добу), так і щодо контролю ($p_k < 0,001$). Цьому передувало те, що у них на 27–30 добу вміст ТБК-АП у крові був значно високий ($p_k < 0,001$), що на фоні нормального 4-HNE може вказувати на реактивацію апластичних процесів в назальній тканині на тлі місцевого ОС та недостатності компенсаторних механізмів в організмі в цілому [M. Dagli et al., 2004].

Дослідження змін рівнів низькомолекулярної, міжклітинного та ензиматичного ланцюгів АО-захисту показало, що у прооперованих хворих, не залежно від виду оперативного втручання та нозології, у ранньому п/о періоді (3–5 дiб) відбувалась активація механізмів АО-захисту усіх рівнів, стимульована поєднаною дією патогенетичних, факторів операційної травми та, як наслідок, численних окислених продуктів ліпопероксидації. Це проявлялось у значному збільшенні рівнів ГВ ($p_k < 0,01$), який представляє первинну ланку АО-захисту, підвищенні активності еритроцитарних АО ензимів – Zn/CuСОД ($p_k < 0,001$) та

Е-КАТ ($p_k < 0,05$), а також у гіперпродукції міжклітинного АО – ЦП ($p_k < 0,0001$) відносно контрольних значень, що можна розглядати як неспецифічне компенсаторне реагування адаптаційних систем організму, зокрема окисно-відновлювального гомеостазу, яке направлено на енергетичне забезпечення реакцій бімолекулярної стабілізації, необхідне для регенерації травмованого осередку та репарації нативних функцій тканини [A. L. Rao et al., 2006]. Додаткове застосування АО засобів вже на цьому етапі у п/о хворих сприяло відновленню рівнів клітинних Zn/CuСОД ($p_{от} < 0,01$) та Е-КАТ ($p_{от} < 0,05$) у групі порівняння, та у групі після поліпоектомії ($p_{от} < 0,05$ та $p_{от} < 0,01$) відповідно, відносно хворих, які лікувались лише за традиційними, загальноприйнятими схемами, незважаючи на те, що в цей період зберігалися ознаки дії операційних та патогенетичних стрес-факторів, що підтверджувалась збільшенням у них вмістом ЦП ($p_k < 0,001$) та позначалось на зниженні рівня інтегрального показника стану системи АО-захисту – $\Phi_{АОС}$ ($p_k < 0,05$) відносно контрольних значень. Причому треба відмітити, що у хворих після поліпотомії гальмування процесів ліпопероксидації препаратами з АО дією сприяло нормальному функціонуванню Е-КАТ у рамках контрольних значень, що допомагало збереженню резервних можливостей цього ензиму за рахунок зниження ризику його пострасляційної модифікації окисленими карбонільними ліпідами, зокрема 4-HNE [C. M. Spickett, 2013].

На 27–30 добу п/о клінічні ознаки операційного стрес-фактору у всіх хворих основної та групи порівняння були знівельовані, що підтверджувалось ЛОР-оглядами. При цьому включення препаратів з АО дією до терапевтичних схем призводило до стабілізації окисно-відновлювального гомеостазу, зникнення ознак ліпопероксидації, ОС та запальної реакції, що виражалось у зниженні до контрольних значень рівня низькомолекулярного відновлювача продуктів ВРО – ГВ та зовнішньоклітинного АО – ЦП, а також у нормалізації активності клітинних Zn/CuСОД та Е-КАТ на цьому етапі лікування у всіх хворих, незалежно від складності та типу оперативного втручання. В той час у відповідних групах на фоні традиційного лікування на цих п/о строках зазначені показники залишалися на рівні, характерному для ОС, а у прооперованих хворих з приводу ПРС додатково фіксувалась дискоординація функціонування еритроцитарних Zn/CuСОД та Е-КАТ, яка проявлялась у стабільно високій активності Zn/CuСОД у 1,39 рази ($p=0,003$) щодо контролю на фоні падіння активності Е-КАТ у 1,40 разу ($p < 0,0001$) та рівня $\Phi_{АОС}$ – у 1,29 разу ($p=0,0009$) з моменту попереднього дослідження (3–5 діб п/о) до значень, які були нижче контрольних у 1,18 разу ($p_k=0,039$) та у 1,50 разу ($p_k=0,0003$) відповідно (рис. 5). На тлі стабільно високого рівня ТБК-АП ($p_k < 0,001$) щодо контролю, це може розглядатися як ознака хронічного ОС, що є небезпечним сигналом для подальших окисно-деструктивних змін, які можуть торкатися генетичної та стабільності клітинних білкових структур, що в подальшому стане умовою для стійкої тканинної дисфункції та створить умови скоріше для конкурентної клітинної проліферації, ніж для сумісного виживання [F. Vozkus et al., 2013].

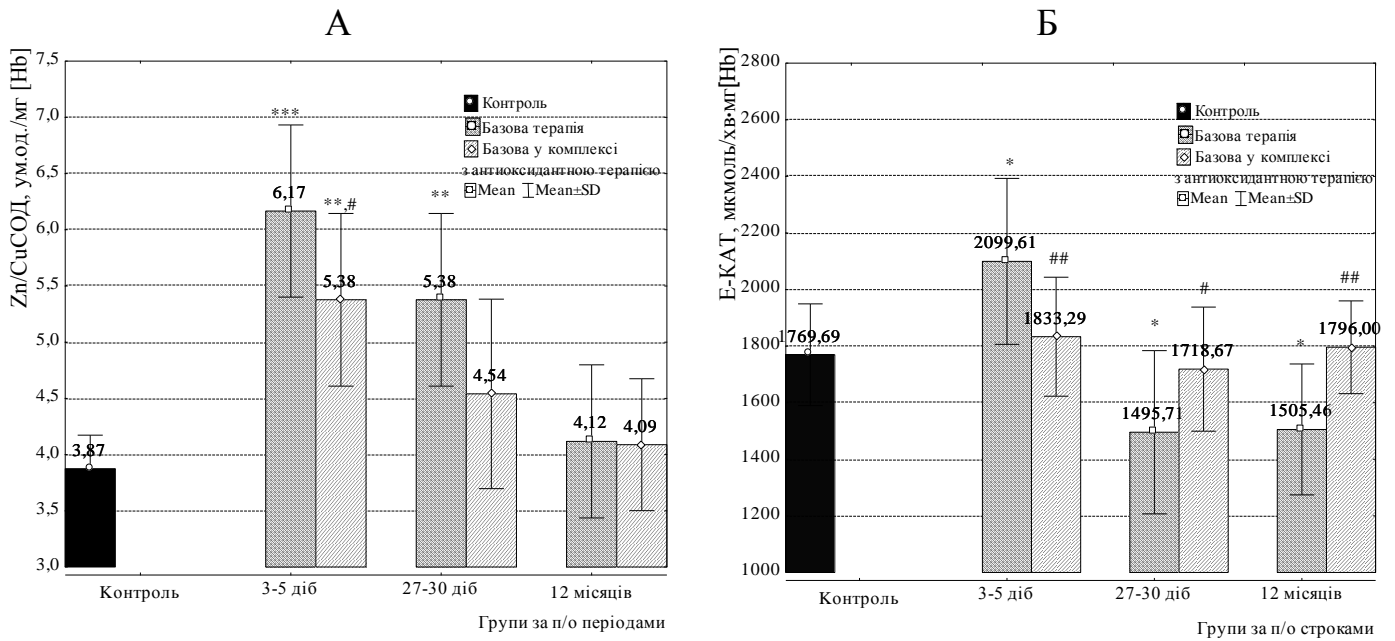


Рис. 5. Активність Zn/CuСОД (А) та E-KAT (Б) в еритроцитах ПК прооперованих хворих з приводу поліпозного риносинуситу (основна група) на різних етапах лікування в залежності від терапевтичної схеми: *, **, *** – різниця відносно контрольної групи ($p_k \leq 0,05$, $p_k \leq 0,01$, $p_k \leq 0,001$ відповідно) за Mann-Whitney U-test; #, ##, – різниця відносно групи хворих, які проходили базову терапію ($p_{от} \leq 0,05$, $p_{от} \leq 0,01$ відповідно) за Mann-Whitney U-test

На 12-й місяць спостереження у пацієнтів після поліпотомії, які лікувались лише інтраназальними стероїдними препаратами продовжували існувати ознаки порушення регуляції окисно-відновлювального гомеостазу, характерні для хронічного ОС. У них фіксувались зниження рівня ГВ ($p_k < 0,01$) і активності E-KAT ($p_k < 0,001$) відносно контролю, що на тлі збільшення рівня ЦП ($p_k < 0,001$) та білокмодифікуючих продуктів ліпопероксидації є свідченням компенсаторної недостатності АО-захисту в організмі в цілому. Це підтвердилось знайденим зниженим рівнем інтегрального $\Phi_{АОС}$ крові, як за контрольні значення, так за його рівень у всіх пацієнтів інших груп ($p < 0,01$) загалом (рис. 6).

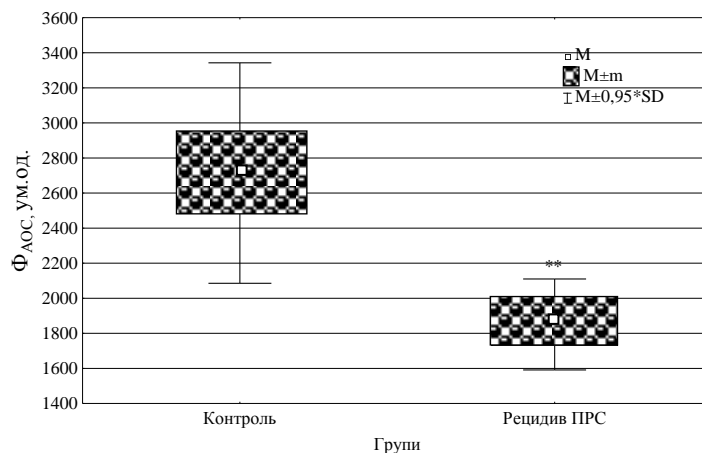


Рис. 6. Рівень інтегрального показника ефективності АО-захисту – $\Phi_{АОС}$ на фоні консервативного лікування у прооперованих хворих на 27–30 добу після поліпотомії, у яких на 12 місяць від початку лікування виявлені клінічні ознаки поліпозної трансформації: ** – різниця відносно контрольної групи ($p_k \leq 0,01$) за Mann-Whitney U-test

З них у 6 пацієнтів проявились клінічні ознаки рецидиву патогенетичних проявів ПРС проти одного з групи пацієнтів, яким до традиційної схеми були включені АО засоби, що у відсотковому відношенні склало 15,9 % від усіх досліджених пацієнтів відповідної групи. У крові у цих хворих фіксувалось збільшення рівня ТБК-АП, ГВ та активності Zn/CuСОД ($p_{\text{бт+АО}} < 0,001$) у супроводі активації прозапальної реакції, яка проявлялася збільшеним рівнем ЦП ($p_{\text{бт+АО}} < 0,001$) у порівнянні з такими пацієнтами з додатковою АО терапією. Це вказувало на залучення первинних ланок АО-захисту у відповідь на реактивацію патогенетично обумовлених прооксидантних стимулів, оскільки вищезгадані показники розглядаються як ранні маркери ОС [Z. W. Ye et al., 2014], а зафіксоване зниження $\Phi_{\text{АОС}}$ є попереджаючою відзнакою недостатності компенсаторних механізмів, зокрема АО-захисту, для протидії подальшій активації патогенетичних чинників ПРС на рівні організму. Це створює патобіохімічне підґрунтя для погіршення ефективності терапевтичних заходів у період п/о консервативного лікування інтраназальними глюкокортикоїдними препаратами, яке охоплює лише місцеві зрушення, та не враховує гомеостатичні особливості змін в організмі в цілому.

Тому, виявлені ознаки ОС на термінах 27–30 діб п/о у хворих з ПРС на фоні лише консервативного лікування інтраназальними стероїдами, які відзначались низькою активністю Е-КАТ та $\Phi_{\text{АОС}}$, свідчать про нестійкість ремісії ПРС та можуть розглядатися як один з ендогенних патогенетичних факторів маніфестації цього ЛОР-захворювання, оскільки вони передувати клінічним проявам рецидиву на 12 місяць від початку комплексного його лікування.

Проте додаткове застосування препаратів з АО-дією сприяло гальмуванню ОС, допомогло скорегувати порушення процесів ліпопероксидації, глутатіонової та ферментативної АО-регуляції та підтримати загальний АО-потенціал крові, що підвищило ефективність терапевтичної дії інтраназальних глюкокортикоїдних препаратів протягом післяопераційного 12-ти місячного консервативного лікування та сприяло зниженню рецидиву ПРС на 20 %.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретично-обґрунтовані нові дані стосовно змін процесів ліпопероксидації та ефективності АО-захисту у периферичній крові та поліпах у хворих на поліпозні риносинусити в залежності від цитогістологічного типу поліпів та доведено ефективність застосування препаратів з антиоксидантною дією на етапі післяопераційного комплексного лікування цього захворювання. Сформовано комплекс інформативних показників для характеристики глибини поліпозної трансформації та предикції рецидиву поліпозу.

1. Встановлено, що хворі на поліпозний риносинусит розрізняються за патогістологічним типом поліпів, які інфільтруються еозинофілами, нейтрофілами та у незначній кількості лімфоїдними клітинами та вираженістю запальної реакції епітелію синусів біляносових пазух. У 89,8 % випадків хронічний одnobічний, двобічний поліпозний етмоїдит й гаймороетмоїдит та антрохоанальний поліпоз супрооджується еозинофільною інфільтрацією поліпів.

2. Патогенетичною ознакою поліпозного риносинуситу є збільшення вмісту продуктів ліпопероксидації – ТБК-АП ($p < 0,005$) та 4-HNE ($p < 0,0001$), активація каталазного АО-захисту ($p < 0,01$) зниження рівня ГВ ($p < 0,0001$) у периферичній крові відносно норми, що асоціюється із підвищенням вмісту ГВ ($p < 0,001$), активності Zn/CuСОД ($p < 0,005$), Е-КАТ ($p < 0,002$) та рівня $\Phi_{АОС}$ ($p < 0,05$) у супроводі накопичення 4-HNE ($p < 0,0002$) у поліпозній тканині, ніж у назальному епітелії при гіпертрофічному риніті.

3. Еозинофільна інфільтрація поліпу, у порівнянні з нейтрофільною, характеризується посиленням патобіохімічних розладів, які полягають у гіперпродукції ТБК-АП й 4-HNE, збільшенні активності Е-КАТ еритроцитів та зниженні рівня інтегрального $\Phi_{АОС}$ крові ($p < 0,05$) на тлі підвищення вмісту 4-HNE ($p < 0,05$), підвищення активності рівня Zn/CuСОД ($p < 0,05$), Е-КАТ ($p < 0,001$) та інтегрального $\Phi_{АОС}$ ($p < 0,05$) у поліпозній тканині. При цьому активність Е-КАТ та рівень ЦП у периферичній крові корелює із вмістом 4-HNE у поліпозній тканині.

4. Знижений рівень каталазної активності ($p < 0,008$) та загального АО потенціалу крові ($p < 0,001$), що асоціюється із збільшеним вмістом карбонільних ліпідів – ТБК-АП ($p < 0,005$) та 4-HNE ($p < 0,001$) та підвищеним вмістом ЦП ($p < 0,001$) у периферичній крові, патогенетично розрізняє хворих з поліпозом та гіпертрофією слизової оболонки носа на 12 місяць після оперативного втручання, що визначає глибину гомеостатичних розладів на рівні організму та потребує цілеспрямованої корекції порушень в окремих ланках про- та антиоксиданного балансу.

5. Збільшення активності Zn/CuСОД, рівня ГВ, ЦП та ТБК-АП ($p < 0,001$) у супроводі зниження інтегрального $\Phi_{АОС}$ ($p < 0,01$) у хворих на 27–30 добу після поліпотомії у 15,9 % випадків передували клінічним проявам рецидиву поліпозного риносинуситу на дванадцятий місяць.

6. При проведенні курсу препаратів з АО дією у комплексній терапії хворих на поліпозний риносинусит після поліпотомії на 27–30 добу від початку лікування зафіксовано стабілізацію рівнів 4-HNE ($p < 0,001$), ГВ ($p < 0,0001$), активності Е-КАТ ($p < 0,05$) та значень $\Phi_{АОС}$ ($p < 0,001$) відносно пацієнтів, які проходили базову терапію, що сприяло зниженню виникнення рецидивів цього захворювання на дванадцятий місяць після поліпотомії на 20 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки особливостей патогенетичних розладів ПРС варто проводити комплексне дослідження інтенсивності процесів ліпопероксидації за рівнем прикінцевих продуктів ліпопероксидації – ТБК-АП та 4-HNE та ефективності АО-захисту за рівнями еритроцитарних ГВ, активністю ферментів Zn/CuСОД, Е-КАТ та значеннями інтегрального $\Phi_{АОС}$.

2. Показники ТБК-АП, 4-HNE, Zn/CuСОД та інтегральний $\Phi_{АОС}$ крові можуть використовуватися якості додаткових біохімічних критеріїв для поліпшення диференційної діагностики еозинофільного ПРС, а дослідження активності Е-КАТ та рівнів 4-HNE й ЦП можуть бути корисними для визначення інтенсивності назальної поліпозної трансформації, а також для прогнозу ефективності післяопераційного лікування хворих на ПРС.

3. З метою оптимізації терапевтичних підходів та корекції рецидивуючих клінічних проявів ПРС у супроводі біохімічних порушень варто призначати курсову терапію препаратів з АО дією у комплексному лікуванні хворих після поліпотомії для запобігання проявів ОС.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Shyian S. The study of oxidative homeostasis in patients with chronic polypoid rhinosinusitis / Shyian S. // Ukrainian scientific medical youth journal. – 2014. – № 4. – С. 56–58. *(Дисертантом самостійно опрацьовано біохімічні дані та оцінено роль ліпонпероксидації у формуванні поліпозного риносинуситу).*

Фахові наукові видання, затверджені МОН України:

2. Шиян С. П. Клініко-біохімічні особливості патогенезу поліпозних риносинуситів / С. П. Шиян, Ю. В. Мітін // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 3. – С. 117–119. *(Дисертантом самостійно опрацьовано клініко-біохімічні дані та оцінено роль окисного стресу у формуванні поліпозного риносинуситу).*

3. Шиян С. П. Назальний поліпоз / С. П. Шиян // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 190–192. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

4. Шиян С. П. Дослідження окисного гомеостазу у хворих на хронічний поліпозний риносинусит / С. П. Шиян // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – С. 221–224. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено дані стосовно особливостей змін окисно-відновлювального гомеостазу при хронічному поліпозному риносинуситі).*

5. Шиян С. П. Вплив посттравматичних змін архітекtonіки порожнини носа на частоту виникнення риносинуситів / С. П. Шиян, Ю. В. Мітін // Сімейна медицина. – 2010. – № 4. – С. 46–48 *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

Патент України:

6. Пат. 98009 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб визначення патогенетичного чинника у виникненні поліпозних риносинуситів / С. П. Шиян, Ю. В. Мітін. – № u201200081 ; заявл. 03.01.12 ; опубл. 10.04.15, Бюл. № 12. *(Дисертант брав участь у розробці способу визначення патобіохімічних факторів у формуванні поліпозного риносинуситу).*

Тези:

7. Шиян С. П. Особливості патогенезу та лікування поліпозних риносинуситів. / С. П. Шиян, Ю. В. Мітін // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. Спецвип. : тези наук. доп. Щорічної традиційної весняної конф. Укр. наук. мед. товариства оториноларингологів «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань ЛОР-органів», 21–22 трав. 2012 р. – К., 2012. – № 3-с. – С. 152–153. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

8. Шиян С. П. Особливості змін окисного гомеостазу у хворих з поліпозним риносинуситом / С. П. Шиян, Ю. В. Мітін // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. Спецвип. : тези наук. доп. Щорічної традиційної весняної конф. Укр. наук. мед. товариства оториноларингологів «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей», 20–21 трав. 2013 р. – К., 2013. – № 3-с. – С. 196–197. (*Дисертантом самостійно опрацьовано клініко-біохімічні дані та оцінено роль окисного стресу у формуванні поліпозного риносинуситу*).

АНОТАЦІЯ

Шиян С. П. Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозні риносинусити. – *Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України». – Київ, 2015.

Дисертацію присвячено дослідженню ролі препаратів з антиоксидантною дією у підвищенні ефективності комплексного лікування хворих на хронічний ПРС шляхом стабілізації окисно-відновлювального гомеостазу. Охарактеризовані патогістологічні та особливості біохімічних змін процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у поліпозній тканині та периферичній крові при назальному поліпозі в залежності від його типу у хворих на момент постановки діагнозу та на різних етапах консервативного лікування протягом 12-ти місяців після оперативного втручання.

Вперше встановлено, що у хворих з поліпозним риносинуситом особливості розладів процесів ліпопероксидації та компенсаторної ефективності низькомолекулярної, міжклітинної і ферментативної ланок системи АО-захисту у поліпозній тканині та у ПК залежать від цитогістологічного різновиду поліпу. Знайдено, що у 89,8 % хворих клінічні прояви ПРС пов'язуються із еозинофільною інфільтрацією поліпів, що супроводжується збільшенням рівня ліпідкарбонільної фракції крові, активацією Е-КАТ, зниженням рівня АО потенціалу у крові за нормальні значення та збільшенням вмісту 4-HNE, активності Zn/CuСОД й Е-КАТ та рівня фактора АО-захисту у поліпозній тканині, ніж у пошкодженому назальному епітелії внаслідок гіпетрофічного риніту. При цьому активність Е-КАТ та рівень ЦП крові значимо корелює із рівнем 4-HNE поліпозної тканини. Виявлено, що знижений рівень АО-захисту у супроводі активації Zn/CuСОД, збільшення рівнів ГВ, ЦП та ТБК-АП у крові у хворих на 27–30 добу після поліпотомії у 15,9 % випадків передуює рецидиву ПРС на дванадцятий місяць.

Показано, що застосування курсу АО препаратів у комплексному лікуванні хворих після поліпотомії на 27–30 добу сприяє стабілізації пулу карбонільних ліпідів до фізіологічного рівня, відновленню вмісту ГВ, активності Е-КАТ та АО потенціалу в крові, що підвищує лікувальну ефективність інтраназальних стероїдів та знижує вірогідність виникнення рецидиву поліпозу на 20 % на 12-й місяць після поліпотомії.

Отримані результати можуть бути використані у медичній практиці з метою оптимізації клініко-діагностичних та терапевтичних підходів у лікуванні осіб з хронічними ПРС, що асоціюються з порушеннями вільнорадикального окислення.

Ключові слова: поліпозний риносинусит, окисно-відновлювальний гомеостаз, інтраназальні стероїди, препарати з антиоксидантною дією.

АННОТАЦІЯ

Шиян С. П. Клинико-биохимическое обоснование антиоксидантной терапии у больных с полипозными риносинуситами. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. – ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. С. Коломийченко НАМН Украины». – Киев, 2015.

Диссертация посвящена исследованию роли препаратов с антиоксидантным действием в повышении эффективности комплексного лечения больных с хроническим ПРС путем стабилизации окислительно-восстановительного гомеостаза. Охарактеризованы патогистологические, а также особенности изменений биохимических процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в полипозной ткани и периферической крови при назальном полипозе в зависимости от его типа у больных на момент постановки диагноза и на разных этапах консервативного лечения в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Впервые установлено, что у больных с полипозным риносинуситом особенности расстройств процессов липопероксидации и компенсаторной эффективности низкомолекулярной, внеклеточной и ферментативной звеньев системы АО-защиты в полипозной ткани и в ПК зависят от цитогистологической разновидности полипа. Обнаружено, что у 89,8 % больных клинические проявления ПРС связываются с эозинофильной инфильтрацией полипов, что сопровождается увеличением уровня липидкарбонильной фракции, активацией Е-КАТ, снижением уровня АО потенциала в крови относительно нормальных значений, а также увеличением содержания 4-ННЕ, активности Zn/CuСОД и Е-КАТ, уровня фактора АО-защиты – в полипозной ткани, нежели в поврежденном назальном эпителии вследствие гипертрофического ринита. При этом активность Е-КАТ и уровень ЦП крови значимо коррелирует с уровнем 4-ННЕ полипозной ткани. Обнаружено, что пониженный уровень АО-защиты в сопровождении с активацией Zn/CuСОД, повышением уровней ГВ, ЦП и ТБК-АП в крови у больных 27–30 сутки после полипотомии в 15,9 % случаев предшествует рецидивирующим клиническим проявлениям ПРС на двенадцатый месяц.

Показано, что применение курса АО препаратов в комплексной терапии после полипотомии на 27–30 сутки способствует стабилизации пула карбонильных липидов до физиологического уровня, восстановлению содержания ГВ, активности Е-КАТ и АО потенциала в крови, что повышает терапевтическую эффективность интраназальных стероидов и снижает вероятность возникновения рецидива полипоза на 20 % на 12-й месяц после полипотомии.

Полученные результаты могут быть использованы в медицинской практике с целью оптимизации клинико-диагностических и терапевтических подходов в лечении лиц с хроническими ПРС, который ассоциируется с нарушениями СРО.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, окислительно-восстановительный гомеостаз, интраназальные стероиды, препараты с антиоксидантным действием.

SUMMARY

Shiyan S. P. Clinical and biochemical study of antioxidant therapy in patients with polyposis rhinosinusitis. – Manuscript.

The thesis with the object of receipt of scientific degree of Doctor of Philosophy in Medicine in speciality 14.01.19 – Otorhinolaryngology. – SI «O. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Kyiv, 2015.

The thesis is devoted to clarification of the antioxidant drugs role in complex treatment efficiency improvement of patients with chronic nasal polyposis (NP) by stabilizing pro-/antioxidant disturbance. The nasal tissue histopathological features and biochemical changes in lipid peroxidation processes and antioxidant defense in peripheral blood are characterized in depend on the diagnosis type and different stages of conservative treatment during 12 month's term after surgical measure.

It is first shown, that lypoperoxidation disturbances and low-molecular, enzymatic and extracellular systems of antioxidant (AO)-defense compensator efficiency breach in polypoid tissue and peripheral blood of NP patients depend on the citohistological type of polyps. It is found, that in 89.8 % patients the clinical signs of NP associate with its eosinophilic infiltration, that complicated with elevation of carbonyl lipid fraction, erythrocytic catalase (E-CAT) enzymatic activity and AO protection decrease in blood against norm rate and increase 4-hydroxynonenal (4-HNE) level, erythrocytic superoxide dismutase (Zn/CuSOD) and E-CAT activity and factor of AO-defense in nasal polyps in compare to hypertrophic nasal epithelium. It is revealed, that decrease levels of AO-protection, which associates with increased activity of Zn/CuSOD on a ground of blood erythrocytic glutathione decrease level, thiobarbituric acid reactive substances (TBA-RS) accumulation in combination with elevated content of ceruloplasmin in 15.9 % patients on 27–30 days after polypectomy precede the NP clinical signs recurrence on 12-month.

Additional course of the AO in the treatment patients after polypectomy on 12 month helps to stabilize the lipid carbonyl pool to physiological level and restore the glutathione content, E-CAT activity and level of AO-defense capacity in blood, that improve therapeutic efficacy of intranasal steroid spray and reduces the likelihood of NP recurrence on 20 %.

Obtained results can be used in medical practice for optimization of clinico-diagnostic and therapeutic approaches in treatment of patients with NP, that associates with activation of free radical oxidation.

Key words: sinusitis, nasal polyps, antioxidants, lipid peroxidation.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АО	– антиоксидант(и)
АОС	– антиоксидантна система
БНП	– біляносові пазухи
ВР	– вільні радикали
ВРО	– вільнорадикальне окислення
ГВ	– глутатіон відновлений
ГР	– гіпертрофічний риніт
Е-КАТ	– каталаза еритроцитів
ІГКС	– інтраназальні глюкокортикостероїди
ОС	– окисний стрес
ПК	– периферична кров
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПРС	– поліпозний риносинусит
Zn/CuСОД	– цинк/мідна супероксиддисмутаза
ТБК–АП	– активні продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою
ум.од.	– умовна одиниця
Ф _{АОС}	– інтегральний фактор антиоксидантного стану
ЦП	– церулоплазмін
4-ННЕ	– 4-гідроксиноненаль