

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

**ГЕРИЧ Олеся Михайлівна**

УДК 615.278.4:616.211-002:616.322

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

Спеціальність 14.01.19 – оториноларингологія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
**Попович Василь Іванович**

Івано-Франківськ– 2017

## ЗМІСТ

<b>Перелік умовних позначень</b>	4
<b>Вступ</b>	5
<b>Розділ 1. Сучасні погляди щодо етіології, патогенезу, діагностики та лікування поліпозного риносинуситу на фоні грибової сенсibilізації (огляд літератури)</b>	12
1.1. Роль грибової сенсibilізації в етіології та патогенезі поліпозного риносинуситу	12
1.2. Імунологічні механізми розвитку грибової сенсibilізації	22
1.3. Діагностика грибової сенсibilізації у хворих на ПРС	25
1.4. Алергенспецифічна імунотерапія та її ефективність при сенсibilізації до різних алергенів	31
<b>Розділ 2. Об'єкт і методи досліджень</b>	38
2.1. Дизайн дослідження	38
2.2. Об'єкт дослідження	38
2.3. Методи дослідження	42
<b>Розділ 3. Результати клінічних спостережень і інструментально-лабораторних досліджень хворих на ПРС</b>	51
3.1. Особливості клінічних проявів у хворих на ПРС на фоні грибової сенсibilізації	53
3.2. Імунологічні аспекти в характеристиці хворих на поліпозний риносинусит на фоні грибової сенсibilізації	64
<b>Розділ 4. Алергенспецифічна імунотерапія пероральними формами грибових алергенів у пацієнтів на поліпозний риносинусит із грибовою сенсibilізацією</b>	81
4.1. Клінічна ефективність алергенспецифічної імунотерапії грибовими алергенами у хворих на ПРС із грибовою сенсibilізацією	82
4.2. Оцінка місцевих та загальних реакцій при проведенні АСІТ грибовими алергенами	97
4.3. Порівняльна оцінка ефективності проведеного лікування за результатами дослідження імунного статусу	97

<b>Розділ 5. Прогнозування подальшої тактики терапії хворих на поліпозний риносинусит за результатами оцінки даних спіральної комп'ютерної томографії</b>	103
<b>Аналіз та обговорення результатів досліджень</b>	112
<b>Висновки</b>	133
<b>Практичні рекомендації</b>	135
<b>Список літератури</b>	136
<b>Додатки</b>	166

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ПРС	– поліпозний риносинусит
АСІТ	– алергенспецифічна імунотерапія
ГС	– грибкова сенсибілізація
ННП	– навколоносові пазухи
ІКС	– інтраназальні кортикостероїди
Ig	– імуноглобуліни
LIF	– фактор пригнічення лейкоцитів
ГНТ	– гіперчутливість негайного типу
ГСТ	– гіперчутливість сповільненого типу
ІІ-4	– інтерлейкін-4;
ІФА	– імуноферментний аналіз;
IgE	– імуноглобулін E
IgG4	– імуноглобулін G4
ОЩ	– оптична щільність
ІНФ- $\gamma$	– інтерферон- $\gamma$
ФНП- $\alpha$	– фактор некрозу пухлин- $\alpha$
ФЧ	– фагоцитарне число
ФІ	– фагоцитарний індекс
СКТ	– спіральна комп'ютерна томографія
VAS	– візуально-аналогова шкала
ВНС	– вегетативної нервової системи
LF	– лактоферин
PNU/мл	– одиниці білкового азоту
ПЦК	– функціональна активність цитотоксичних клітин
ТБ	– тканинні базофіли

## ВСТУП

**Актуальність дослідження.** Проблема поліпозного риносинуситу (ПРС) є важливою з огляду на її медичну та соціальну значимість. Вона не тільки не втратила своєї актуальності, але й набула окремого напрямку в медичній науці по оцінці питань патогенезу та створенню патогенетично обґрунтованих технологій ефективної терапії цього захворювання [19, 44, 67, 103, 106, 198]. Про складність проблеми свідчать не тільки численні публікації, але і проведення великої кількості вітчизняних і міжнародних конференцій, консенсусів, присвячених цій проблемі [201]. Широка розповсюдженість ПРС у структурі захворювань ЛОР-органів, його зв'язок з бронхолегеневою патологією та тривалий перебіг ведуть до зниження працездатності, якості життя та інвалідизації хворих.

Проведені епідеміологічні та статистичні дослідження свідчать, що поширеність поліпозного риносинуситу в загальній популяції жителів Європи складає від 2 до 4%. За даними різних авторів, в Україні на риносинусити страждає до 10% населення. Разом з тим існують дані про те, що дане захворювання виявляється у 15-25% оториноларингологічних хворих [148]. Попри значну кількість досліджень, присвячених вивченню різних аспектів етіології, патогенезу, консервативного та хірургічного лікування поліпозного риносинуситу, тенденції до зменшення захворюваності не спостерігається [134]. Рівень поширеності риносинуситів у наш час не знижується, а навпаки, відмічається зростання кількості резистентних до лікування форм, внаслідок чого пошук нових методів протирецидивної терапії поліпозного риносинуситу залишається одним із пріоритетних напрямків сучасної оториноларингології [44].

Сучасні уявлення про патогенез ПРС доводять, що дана патологія є багатофакторною і викликана такими чинниками, як хронічний запальний процес слизової оболонки, в якому беруть участь різноманітні фактори зовнішнього середовища, такі як віруси, бактерії, гриби, а також ендогенні

чинники: порушення метаболізму арахідонової кислоти, анатомічні аномалії носової порожнини [187,196]. В.Я. Кунельська повідомляє, що у більшості осіб з тривалими, резистентними до лікування риносинуситами, причиною захворювання є саме грибкова інвазія. У 90% пацієнтів відмічається асоціація ПРС з грибковою флорою [226].

За останні роки відмічається ріст сенсibilізації до вірусних і, особливо, грибкових алергенів, які вегетують у дихальних шляхах [121]. Згідно з даними літератури, у 55% пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями дихальних шляхів має місце сенсibilізація до грибкових алергенів за моно- та політипом [12]. Значний ріст сенсibilізації до грибів пов'язаний, з одного боку, ятрогенними факторами – антибіотики і стероїдні гормони, а з іншого – погіршенням екологічних умов проживання людей та збільшення радіаційного навантаження [8]. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, грибковою інфекцією уражений кожний п'ятий мешканець планети [172].

Відомо, що грибкові антигени можуть змінювати тип і характер імунної відповіді і цим суттєво знижувати повноцінну імунну відповідь на умовно-патогенну мікрофлору, а також змінювати структуру слизової оболонки порожнини носа [58, 85, 229]. Даних про роль грибкової сенсibilізації в підтримці хронічного поліпозного процесу в носовій порожнині в науковій літературі на сьогоднішній день недостатньо для формування науково-обґрунтованих висновків, а тим більше практичних рекомендацій для клініки. Грибкова сенсibilізація не завжди вчасно діагностується і враховується в якості патогенетичного фактору захворювання, що є причиною недостатньої ефективності лікування. В зв'язку з цим можна вважати доречним проведення досліджень для визначення впливу грибкової сенсibilізації на перебіг хронічних запальних захворювань носової порожнини поліпозного характеру та розробки на цій основі ефективних технологій лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконано в межах плану наукових робіт Івано-

Франківського національного медичного університету та є фрагментом між-кафедральної комплексної теми «Клініко-рентгено-морфологічні паралелі в оптимізації діагностичної та терапевтичної тактики при запальних захворюваннях дихальних шляхів» (№ держреєстрації 0113U008224).

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

**Завдання дослідження.**

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

*Об'єкт дослідження:* поліпозний риносинусит, грибкова сенсibilізація.

*Предмет дослідження:* клінічний стан хворих, рентгенологічні показники, показники сироваткових рівнів специфічних та загального IgE, цитокінів – інтерлейкінів 1 $\beta$ , 10, фактора некрозу пухлин (ФНО- $\alpha$ ),  $\alpha$  и  $\gamma$  – інтерферонів до та після лікування.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд), алергологічні (прик-тест водно-сольовим екстрактом алергену

«Алергени плісняви і дріжджових грибів» (D-ALmycoprick-test) (*Alternaria*, *Aspergillus niger*, *Penicillium*, *Monilia*, *Botrytis*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Candida*), визначення специфічних IgE до грибів), інструментальні (ендоскопія носової порожнини, спіральна комп'ютерна томографія навколоносових пазух), імунологічні (показники системного імунітету, клітинні та гуморальні фактори) та експериментальні дослідження *in vitro*, статистична обробка отриманих даних.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Отримано нові наукові дані про клінічний перебіг ПРС на фоні грибової сенсibilізації, який у порівнянні з групою без сенсibilізації, характеризується більш тривалим анамнезом захворювання (>5 років) (62,2% проти 17,1%, ( $p<0,05$ ); більшою частотою загострень (41,02% проти 33,33%, ( $p<0,05$ ); посиленням тяжкості клінічного перебігу захворювання за VAS у 1,2 рази ( $p<0,05$ ); субтотального чи тотального ураження навколоносових пазух поліпозним процесом (60,8% проти 25,7%, ( $p<0,05$ ).

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

Вперше у хворих на ПРС із сенсibilізацією до грибів у порівнянні із групою без сенсibilізації встановлено підвищення у сироватці крові рівня реакіну IgG4 ( $p<0,001$ ), підвищення рівня специфічних IgE-антитіл до грибкових антигенів *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Botrytis* у 2 і більше рази ( $p<0,02$ ), зниження рівня C4-компонента комплексу сироватки крові у 2,45 рази ( $p<0,05$ ), підвищення вмісту прозапального ІЛ-1 $\beta$  ( $p<0,02$ ), проти-запального цитокіну ІЛ-10, та  $\gamma$ -інтерферону ( $p<0,05$ ).

Доказано високу ефективність пероральної АСІТ грибковими алергенами у комплексному лікуванні хворих на ПРС із грибовою сенсibilізацією.



єю при оцінці її ефективності у найближчий (3 та 6 міс.), і віддалений період (12 міс.) за результатами аналізу скарг, динаміки імунологічних показників, комп'ютерно-томографічної картини та результатів клінічного обстеження.

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

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

**Впровадження результатів досліджень.** Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувально-діагностичну роботу відділення алергології Обласної клінічної лікарні та Відділення мікрохірургії ЛОР-органів центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі кафедри оториноларингології

та офтальмології з курсом хірургії голови та шиї ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

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

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

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

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

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

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

Результати проведених досліджень обговорювались на засіданнях Вченої Ради ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний універси-

тет» та ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».

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