

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

ТИНІТОВСЬКА ОКСАНА ІВАНІВНА

УДК 616.322-002.2-036.12-089.87-085.375-078.73

**КЛІНІКО–ІМУНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
МУКОЗАЛЬНОЇ ІМУНІЗАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ
ТА ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТОНЗИЛЕКТОМІЇ**

14.01.19 – оториноларингологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ-2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
академік НАМН України
Заболотний Дмитро Ілліч,
ДУ «Інститут отоларингології
ім. проф. О. С. Коломійченка
НАМН України», директор інституту

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
Дєєва Юлія Валеріївна,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
завідувачка кафедри оториноларингології

Захист відбудеться «28» листопада 2019 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03680, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3 і на сайті Інституту <http://www.iol.com.ua/>

Автореферат розіслано «25» жовтня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук



В. І. Луценко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Хронічний тонзиліт займає одне з перших місць в структурі загальної захворюваності ЛОР-органів (О. Ф. Мельников і співавт., 2017; К. Є. Ямпольська, 2017). Крім того, питання клініки та імунології хронічних тонзилітів є надзвичайно важливим, бо водночас із хронічним тонзилітом пов'язане виникнення багатьох органно-системних ускладнень (Ч. Андронаки і співавт., 2016), і незважаючи на чисельні праці багатьох вчених, дане питання й досі викликає чимало дискусій (В. В. Кішук і співавт., 2016; 2018; Д. І. Заболотний, 2017; 2018).

Зважаючи на те, що піднебінні мигдалики відіграють важливу роль у забезпеченні місцевого та системного імунітету організму, актуальним залишається питання вибору лікувальної тактики пацієнтів з захворюваннями мигдаликів та профілактика, де ефективною виявилась імунопрофілактика у вигляді вакцинації бактеріальними антигенами (О. Г. Гарюк, 2015; С. М. Пухлик і співавт., 2018; А. В. Цимар і співавт., 2018).

Проте, ефективність самої вакцинації пацієнтів часто напряму є пов'язана зі станом реактивності організму, адже кожна вакцина має свою імуномодулюючу активність і може викликати як активацію, так і супресію окремих ланок імунної системи. Також, є дані про те, що ефективність мукозальних вакцин залежить як від складу, так і від способу введення (В. В. Чоп'як, 2011).

Таким чином, високі показники захворюваності населення на хронічний тонзиліт, дискусії щодо лікування, складні механізми взаємодії макро- і мікроорганізмів - все це зумовило інтерес до розробки нових підходів до лікування, і профілактики хворих на хронічний тонзиліт (С. Б. Безшапочний, 2013; Ю. В. Деєва, 2015; Ф. Д. Евчев, 2018; J. Palm et al., 2017; Jürgen Palm, 2017).

Необхідність вирішення вищевказаних питань визначила актуальність дослідження щодо з'ясування змін стану лімфоцитарного кільця до та після мукозальної імунізації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, в рамках науково-дослідної роботи відділу запальних захворювань ЛОР-органів і лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інституту отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»: «Клініко-імунологічне дослідження стану противірусних чинників локального та системного імунітету в умовах норми, інфекційно-запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, при різних станах структур лімфаденоїдного глоткового кільця та застосуванні нових імунокоректорів». Реєстраційний номер 0117U000124. Дисертант є виконавцем фрагменту виконаного дослідження.

Мета роботи. Підвищити ефективність лікування і профілактики хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії шляхом застосування мукозальних вакцин загальної та місцевої дії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу запальних захворювань ротоглотки у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії і контрольної групи;
2. Визначити стан мукозального імунітету ротоглотки у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії;
3. Вивчити ефективність вакцинації в хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії, після застосування мукозальних вакцин загальної та місцевої дії;
4. Розробити нові лікувально-профілактичні підходи до застосування мукозальних вакцин у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії.

Об'єкт дослідження: хронічний тонзиліт.

Предмет дослідження: зміни клінічного стану, імунологічні дослідження біологічного матеріалу (ротоглоткового секрету та сироватки периферичної крові) та бактеріологічне дослідження ротоглоткового секрету, в пацієнтів з різним станом структур лімфоглоткового кільця після застосування мукозальних вакцин.

Методи дослідження: клініко-інструментальні, лабораторні, імунологічні, бактеріологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів:

Отримані в роботі дані розширюють та доповнюють уявлення про стан мукозального імунітету, факторів неспецифічної резистентності у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії; визначають особливості імунодіагностики у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії.

Доведено, що як при хронічному тонзиліті, так і після тонзилектомії статус локального імунітету знаходиться в стані гіпоергії, де найбільш значимо знижується гуморальна компонента захисту у вигляді достовірного зниження (в 1,5-2 рази, $p < 0,05$) рівня секреторного IgA в ротоглотковому секреті та протівірусного чинника – α -інтерферону, порівняно з контрольною групою.

Вперше доведено, що встановлені чинники прозапальної спрямованості, такі як IgG та інтерлейкін-1 β , при їх підвищеній концентрації (IgG в 3 рази, інтерлейкін-1 β більше 2,5 рази, $p < 0,05$) в ротоглотковому секреті - є маркерами ймовірного загострення запального процесу слизової оболонки глотки досліджуваних груп пацієнтів.

Показано, що антимікробний гуморальний системний імунітет за даними реакції нейтралізації стрептолізину-О є в стані високого рівня напруженості: у хворих на хронічний тонзиліт у 35%, а в пацієнтів після тонзилектомії у 90% обстежених.

В умовах експерименту *in vitro* в культурах клітин мигдаликів було встановлено, що як вакцина локальної - Респіброн, так і системної дії - ОМ-85 достовірно знижували продукцію прозапального цитокіну - ІЛ-1 β , не впливали на продукцію ІЛ-10 (протизапальний цитокін). По відношенню продукції цитокинів Th-1 лімфоцитами (IFN- γ) і Th-2 - (ІЛ-4) показано різновекторні напрями дії - Респіброн достовірно підтримував продукцію ІЛ-4, тоді як ОМ-85 - IFN- γ .

Встановлено, що прийом обох мукозальних вакцин, як у хворих на хронічний тонзиліт, так і пацієнтів після тонзилектомії в ранньому періоді достовірно знижував вміст прозапального цитокіну ІЛ-1 β , не впливав на рівні ІЛ-10 та секреторного ІgА. ОМ-85 більш достовірно знижував кількість прозапальних клітин в ротоглотковому секреті як у хворих на хронічний тонзиліт, так і пацієнтів після тонзилектомії.

Виявлена вірогідність підвищення (більше 1,6 рази, $p < 0,05$) рівня загального ІgЕ в крові хворих на хронічний тонзиліт під дією вакцини Респіброн. Під дією ОМ-85 – змін не спостерігалось. ОМ-85 більш ефективно впливав на рівень транзиторної флори в ротоглотковому секреті хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії, не змінюючи при цьому кількісного складу резидентної флори ротоглотки, що може розглядатись як позитивний вплив на умовно-патогенну флору.

Отримано достовірні клінічні дані про те, що після прийому мукозальних вакцин в 3 рази ($p < 0,05$) зменшувались звернення хворих на хронічний тонзиліт з приводу загострень хронічного фарингіту, а пацієнтів після тонзилектомії - хронічного фарингіту та хронічного ларингіту (у 2-3 рази). Встановлено також зменшення (на 75%) кількості випадків гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів, як в хворих на хронічний тонзиліт, так і пацієнтів після тонзилектомії.

Імунологічні дослідження проведені у віддаленому періоді (через 6 міс.) після прийому даних вакцин, показали достатньо стійкий позитивний результат за вмістом ІgЕ та γ -інтерферону в крові та секреторного ІgА в ротоглотковому секреті в пацієнтів обох груп. Підтверджені попередні дані про те, що підвищення у віддаленому періоді рівня прозапального цитокіну в ротоглотковому секреті може вказувати на ймовірність загострень запалення слизової оболонки глотки і потребує профілактичних та лікувальних заходів.

Практичне значення отриманих результатів.

Вирішено актуальне науково-практичне завдання оториноларингології – покращення клініко-імунологічного стану хворих на хронічний тонзиліт та

пацієнтів після тонзилектомії шляхом обґрунтованого застосування мукозальних вакцин локальної та системної дії.

Встановлені сучасні клініко-імунологічні критерії оцінки клінічного та імунологічного стану у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії. Отримані результати наукової роботи вказують на доцільність призначення мукозальних вакцин хворим на хронічний тонзиліт та пацієнтам після тонзилектомії.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес курсу оториноларингології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; кафедри оториноларингології з офтальмологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава; кафедри оториноларингології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистим самостійним дослідженням автора, що втілює оригінальні наукові ідеї. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз джерел наукової літератури, здійснено загальноклінічне обстеження пацієнтів, лікування і спостереження хворих, збір біологічного матеріалу. Автором особисто проведено систематизацію матеріалу, аналіз результатів клініко-інструментальних, лабораторних, імунологічних, бактеріологічних досліджень, інтерпретацію та статистичну обробку отриманих результатів, оформлено дисертаційну роботу, сформульовано висновки та практичні рекомендації, зроблено впровадження отриманих даних в навчальний процес. Дисертант підготував до друку тексти статей і тез з викладенням основних результатів досліджень; доповіді на конференціях, з'їздах, конгресах. У статтях, написаних у співавторстві, реалізовані ідеї дисертанта.

Апробація результатів дисертації. Результати наукового дослідження апробовано на XII з'їзді оториноларингологів України (м. Львів, 2015); Щорічній традиційній весняній конференції українського наукового медичного товариства лікарів оториноларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (м. Одеса, 2018); на XVIII Міжнародному конгресі молодих науковців в галузі медицини (м. Познань, Польща, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, з них 3 статті в іноземних виданнях та виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України та 10 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель. У даних публікаціях знайшли відображення всі основні положення дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 174 сторінках машинописного тексту і складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів, що відображають результати власних

досліджень автора, обговорення результатів досліджень та їх аналіз, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 288 посилань (у тому числі 234 кирилицею та 54 латиницею), додатків. Роботу ілюстровано 23 таблицями та 20 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань були проведені клінічні обстеження та лабораторні дослідження 150 осіб, віком від 18 до 40 років, з них чоловіки - 71 пацієнт, жінки - 79 пацієнтів. Нами було сформовано три групи пацієнтів:

Перша група - пацієнти хворі на хронічний тонзиліт (ХТ). Дана група складала 62 пацієнти. В свою чергу вона поділялась на дві підгрупи: до 1-ї увійшов 31 пацієнт, які приймали мукозальну вакцину - Респіброн, до 2-ї увійшов 31 пацієнт, вони приймали - ОМ-85 (Бронхо-Ваксом).

Другу групу склали пацієнти, яким була проведена тонзилектомія (ТЕ), термін після ТЕ складав до 2 років. До неї увійшло 58 пацієнтів. Дана група також поділялась на дві підгрупи: 1-а підгрупа складала 29 пацієнтів, які приймали - Респіброн, до 2-ї також увійшло 29 пацієнтів, які приймали - ОМ-85.

Третя – контрольна група (КГ), практично здорові особи, без патології верхніх дихальних шляхів та системної органної патології. Дана група складала - 30 пацієнтів.

Групам пацієнтів хворих на ХТ і після ТЕ, в якості терапії призначали мукозальні вакцини загальної дії - ОМ-85 та місцевої дії - Респіброн; які приймали згідно з рекомендаціями виробника, протягом 3 місяців. Після кожного етапу збору матеріалу: до вакцинації, через 10 днів, через 6 місяців – в досліджуваних групах проводили клініко-інструментальні обстеження (крім загальноклінічних обстежень користувались бальною шкалою, запропонованою Д. І. Заболотним та співавт., 2012, де визначали: ступінь гіперемії дужок; наявність казеозно-гнійного детриту в лакунах; розміри мигдаликів; стан регіонарних лімфовузлів; кількість загострень за рік; наявність супутніх захворювань; проводилась термометрія тіла при загостренні хронічного тонзиліту); імунологічні дослідження (визначення загального IgE в сироватці крові; вмісту цитокинів в сироватці крові та ротоглотковому секреті (РС): інтерлейкінів-1 β , -10, -4, вміст α - і γ -інтерферонів; визначення сироваткових імуноглобулінів класів: М, G, А та секреторного імуноглобуліну класу А в РС; визначення клітинного складу РС: епітеліальних клітин, нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів, еозинофілів (відповідно до рекомендацій О. Ф. Мельникова і співавт., 2013); бактеріологічне дослідження ротоглоткового секрету (для визначення кількісного і якісного складу мікрофлори); статистичні методи (результати кількісних показників розраховали за методом кутового перетворення Фішера; для порівняння середніх величин з гаусівським розподілом застосовано t-критерій Стюдента; при негаусівському розподілі - у

групах використовували непараметричні критерії «U» Манна-Уїтні та «Т» Вілкоксона, які розраховували за допомогою пакету програмного забезпечення для біометричних досліджень WinPEPI. Порівняння відносних показників здійснено за допомогою - χ^2 тесту (Chi-square test).

Результати досліджень та їх аналіз.

На основі проведених обстежень хворих на хронічний тонзиліт і пацієнтів після тонзилектомії, що ґрунтувались на зборі: скарг пацієнтів, анамнезу захворювання та життя, перед застосуванням мукозальних вакцин, було отримано наступні результати, що наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Кількісна характеристика скарг пацієнтів хворих на ХТ і після ТЕ

Скарги пацієнтів	КГ		ХТ		ТЕ	
	абс. к-сть	% (95 % ДІ)	абс. к-сть	% (95% ДІ)	абс. к-сть	% (95% ДІ)
Першіння в горлі	0	0,0 (0,0-3,2)	25	40,3** (28,5-52,7)	55	94,8** (87,7-99,0)
Болі в горлі	0	0,0 (0,0-3,2)	20	32,25** (21,3-44,3)	5	8,6 (2,8-17,1)
Неприємний запах з рота	0	0,0 (0,0-3,2)	19	30,6** (19,9-42,6)	0	0,0 (0,0-1,6)
Патологічний вміст в лакунах ПМ	0	0,0 (0,0-3,2)	20	32,25** (21,3-44,3)	0	0,0 (0,0-1,6)
Підвищена втомлюваність та відчуття слабкості	0	0,0 (0,0-3,2)	59	95,2** (88,5-99,1)	15	25,8 * (15,5-37,8)
Підвищення температури тіла до 37,1-37,2°C	0	0,0 (0,0-3,2)	58	93,5** (86,2-98,3)	13	22,41 * (11,9-33,2)
Збільшення регіонарних лімфовузлів	0	0,0 (0,0-3,2)	19	30,6 ** (19,9-42,6)	5	8,6 (2,8-17,1)

Примітка. Достовірна різниця із показниками КГ: *-($p < 0,05$); **-($p < 0,01$).

Аналізуючи отримані дані, ми спостерігали, що в пацієнтів після ТЕ, по відношенню до КГ, було достовірне зростання таких скарг, як першіння в горлі

($p < 0,01$), а також підвищена втомлюваність і температура тіла до $37,1- 37,2^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$). У хворих на ХТ спостерігалось достовірне зростання по відношенню до КГ, таких скарг, як: першіння і болі в горлі, неприємний запах з рота, патологічний вміст в лакунах піднебінних мигдаликів (ПМ), підвищена втомлюваність та температура тіла до $37,1- 37,2^{\circ}\text{C}$; а також збільшення регіонарних лімфовузлів ($p < 0,01$).

Проводячи клінічне обстеження пацієнтів до проведення вакцинації були отримані дані, що наведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Дані клінічного обстеження пацієнтів з різним станом структур лімфоглоткового кільця

Клінічні дані	Пацієнти					
	КГ		ХТ		ТЕ	
	абс. к-сть	% (95 % ДІ)	абс. к-сть	% (95 % ДІ)	абс. к-сть	% (95 % ДІ)
Зміни розміру ПМ	0	0,0 (0,0-3,2)	25	40,3** (28,5-52,7)	0	0,0 (0,0-1,6)
Застійна гіперемія та валикоподібне потовщення країв ПД	0	0,0 (0,0-3,2)	41	66,1** (54,0-77,3)	0	0,0 (0,0-1,6)
Рубцеві спайки між ПД та ПМ	0	0,0 (0,0-3,2)	20	32,3 ** (21,3-44,3)	0	0,0 (0,0-1,6)
Патологічний вміст в лакунах ПМ	0	0,0 (0,0-3,2)	20	32,25** (21,3-44,3)	0	0,0 (0,0-1,6)
Застійна гіперемія СО ЗСГ	0	0,0 (0,0-3,2)	23	37,1** (25,6-49,4)	34	58,6** (45,8-70,9)
Гіпертрофія бічних валиків глотки	0	0,0 (0,0-3,2)	21	33,8 ** (22,7-46,0)	31	53,4** (40,6-66,0)
Гіпертрофія СО лімфоїдних гранул ЗСГ	0	0,0 (0,0-3,2)	5	8,1 (2,6-16,1)	0	0,0 (0,0-1,6)
Субатрофія СО ЗСГ	0	0,0 (0,0-3,2)	15	24,2 ** (14,4-35,5)	30	51,7** (38,9-64,4)
Атрофія СО ЗСГ	0	0,0 (0,0-3,2)	10	16,1* (8,1-26,2)	25	43,1** (30,7-55,9)
Збільшення лімфовузлів	0	0,0 (0,0-3,2)	19	30,6** (19,9-42,6)	5	8,6 (2,8-17,1)
Примітка. Достовірна різниця із показниками КГ: *-($p < 0,05$); **-($p < 0,01$).						

Отримані результати під час клінічного спостереження, виявили, що в хворих на ХТ, було достовірне зростання таких клінічних проявів, як: зміна розмірів ПМ, застійної гіперемії та валикоподібного потовщення країв піднебінних дужок (ПД), рубцевих спайок між ПД та ПМ, патологічного вмісту в лакунах ПМ, застійної гіперемії слизової оболонки глотки (СО) та гіпертрофії бічних валиків глотки, субатрофії СО задньої стінки глотки (ЗСГ), збільшення регіонарних лімфовузлів ($p < 0,01$), і атрофії СО ЗСГ ($p < 0,05$), в порівнянні з КГ осіб. В пацієнтів після ТЕ, було достовірне зростання, в порівнянні з КГ, таких клінічних даних, як: застійна гіперемія СО глотки, гіпертрофія бічних валиків глотки, субатрофія та атрофія СО ЗСГ ($p < 0,01$).

У хворих на ХТ і пацієнтів після ТЕ було виявлено такі супутні захворювання: ендокардит, пієлонефрит, ревматоїдний артрит. Однак, достовірної різниці між показниками груп не було встановлено ($p > 0,05$).

В групі пацієнтів хворих на ХТ спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) збільшення звернень з такими захворюваннями, як хронічних фарингіт (у 40,3%) і гострих респіраторних захворювань (у 41,9%) протягом року. Пацієнти після ТЕ спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) зростання - хронічних фарингітів (у 94,8%), хронічних ларингітів (у 51,7%) та гострих респіраторних захворювань (65,5%).

При проведенні загального аналізу крові у хворих на ХТ, рівно, як в пацієнтів після ТЕ - не спостерігалось істотних змін, лише в поодиноких випадках було виявлено показники, близькі до верхньої межі норми.

При визначенні титрів антистрептолізину-О в сироватці крові досліджуваних груп пацієнтів було встановлено, що в пацієнтів після ТЕ частка осіб (в ранні терміни після оперативного втручання), у яких спостерігалось перевищення норми даного показника, була достовірно вищою ($p < 0,01$) у порівнянні з КГ.

Для визначення локального імунологічного статусу в РС пацієнтів всіх досліджуваних груп ми визначали концентрацію секреторної та мономерної форм IgA, IgG, вмісту прозапального цитокіна - IL-1 β і противірусного чинника - IFN- α . Визначення рівня sIgA - показало зниження його вмісту в РС у пацієнтів досліджуваних груп в порівнянні з КГ. Визначення IgG в РС показало, що його підвищений рівень виявлявся майже у половини (45%) обстежених пацієнтів хворих на ХТ і пацієнтів після ТЕ. Концентрація прозапального цитокіну - IL-1 β була підвищеною у хворих на ХТ (55%) та у пацієнтів після ТЕ (60%) у порівнянні з КГ, що свідчить про наявність запалення або «готовність» слизової до запалення.

При визначенні клітинного складу РС у пацієнтів досліджуваних груп до початку застосування мукозальних вакцин було встановлено, що середні значення відсотків епітеліоцитів, нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів достовірно між собою не відрізнялись ($p > 0,05$). Подальші дослідження показали, що в хворих на ХТ та пацієнтів після ТЕ при застосуванні обох

вакцин, різниці між показниками до та після вакцинації не було встановлено ($p > 0,05$).

Під час клініко-імунологічних досліджень було встановлено, що прийом обох мукозальних вакцин як у хворих на ХТ, так і пацієнтів після ТЕ знижували вміст прозапального цитокіну IL-1 β , не діючи на вміст його антагоністу - IL-10, що позитивно впливало на стан слизової оболонки ротоглотки. Крім того, ОМ-85 в дослідженнях *in vitro* був більш ефективним щодо впливу на регуляторні цитокіни: підвищував активність Th-1- хелперів (γ -інтерферон) та знижував активність Th-2- хелперів (IL-4). Отримані дані наведені в таблиці 3.

Таблиця 3.

Вплив мукозальних вакцин на продукцію *in vitro* клітинами піднебінних мигдаликів різних груп цитокінів

Група ХТ	Вміст цитокінів в супернатантах, пг/мл			
	Медіана (25% - 75%)			
	IL-1 β	IL-10	IL-4	IFN- γ
До вакцинації	28,5 (12-36)	4,3 (2-5)	17,5 (10-20)	60,5 (24-131)
Вакцинація Респіброном	14,2(12-17)*	3,3 (1-4)	26,5 (14-32)	36,5 (27-46)
Вакцинація ОМ-85	11,3 (9-12) *	3,9 (2-6)	10,5 (9-11) *	88,5 (64-98)

Примітка. * - достовірна різниця з показниками групи до вакцинації ($p < 0,05$).

Зміни вмісту загального IgE у сироватці крові пацієнтів хворих на хронічний тонзиліт та після тонзилектомії при застосуванні досліджуваних мукозальних вакцин подані в таблиці 4.

Таблиця 4.

Вплив мукозальних вакцин на вміст загального IgE в сироватці крові пацієнтів з різним станом структур лімфоцитарного кільця

Вакцина	Групи	Вміст загального IgE, МО/мл	
		Медіана (25% - 75%)	
		До вакцинації	Після вакцинації
Респіброн	ХТ	29,3 (16,0-100,0)	174,5 (43,7-194,4)*
	ТЕ	57,2 (28,2-100,7)	18,3 (7,7-62,1)
ОМ-85	ХТ	49,3 (16,8-164,8)	38,1 (28,0-142,5)
	ТЕ	33,4 (15,1-128,6)	40,3 (23,8-116,9)

Примітка. *-достовірна різниця між показниками груп до і після вакцинації ($p < 0,05$).

У хворих на ХТ, після застосування мукозальної вакцини Респіброну, спостерігалось достовірне зростання концентрації загального IgE ($p < 0,05$) в сироватці крові. Зростання рівня даного імуноглобуліну у хворих на ХТ при прийомі препарату, що містить бактеріальні антигени, може бути реалізовано за рахунок сенсibilізації до антигенів мікроорганізмів, що входять до складу препарату, що слід прийняти до уваги, якщо у пацієнтів є прояви алергії. Прийом ОМ-85 не впливав суттєво на рівень загального IgE.

Дані про вміст sIgA в PC досліджуваних груп пацієнтів відображені на рис.1.

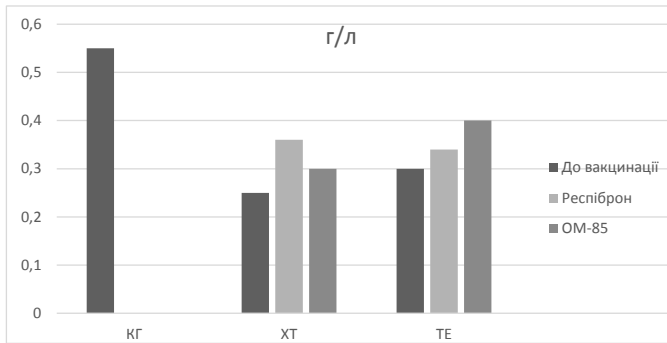


Рисунок 1. Вміст sIgA в PC обстежених груп при дії Респіброну і ОМ-85.

Обидві мукозальні вакцини не впливали на вміст секреторного імуноглобуліну класу А в PC, як у хворих на ХТ, так і пацієнтів після ТЕ.

В результаті проведених нами досліджень було встановлено, що в пацієнтів при різних станах структур лімфонодального кільця як до застосування, так і після прийому мукозальних вакцин, відмічались суттєві порушення в складі мікрофлори. Найчастіше в PC висівались такі види умовно-патогенних (транзиторних) мікроорганізмів: стрептококи - *S. pneumoniae*, *S. anginasus*, *S. pyogenes*; стафілококи - *S. aureus*, *S. haemolyticus*; а також - *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. Серед грибів найчастіше зустрічались гриби роду *Candida*.

Препарат ОМ-85 більш ефективно впливав на рівень транзиторної флори в PC хворих на ХТ і пацієнтів після ТЕ, не змінюючи при цьому кількісного складу резидентної флори ротоглотки, що може розглядатись як позитивний вплив на умовно - патогенну флору. Це говорить про те, що більше структур імунної системи залучалось при пероральному прийомі ОМ-85. В групах хворих на ХТ та пацієнтів після ТЕ, що приймали мукозальну вакцину Респіброн, позитивних змін у складі мікрофлори PC не було.

Отримані результати у групі хворих на ХТ, показали, що скарги на: першіння і біль в горлі; патологічний вміст в лакунах ПМ; підвищена втома та відчуття слабкості достовірно зменшувались ($p < 0,05$), спостерігалась

нормалізація температури тіла, після застосування як ОМ-85, так і Респіброну. Також, було достовірне зменшення ознак хронічного запалення ротоглотки ($p < 0,05$): застійної гіперемії та валікоподібного потовщення країв ПД, патологічного вмісту в лакунах ПМ, застійної гіперемії СО глотки; і зменшення регіонарних лімфовузлів ($p < 0,01$), порівняно з даними в групі до вакцинації. Після прийому обох мукозальних вакцин достовірно зменшувались в 3 рази ($p < 0,05$) звернення хворих на ХТ з приводу загострень хронічного фарингіту та гострих респіраторних захворювань - на 75%.

В пацієнтів після ТЕ застосування обох мукозальних вакцин супроводжувалось покращенням клінічного стану пацієнтів та достовірним зменшенням ознак хронічного запалення (в 2-3 рази, $p < 0,05$): застійної гіперемії слизової оболонки глотки та частоти звернень пацієнтів з хронічними фарингітами та хронічними ларингітами. Крім того, звертало на себе увагу значне зменшення кількості випадків гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів, оскільки їх кількість за рік спостережень після проведеної вакцинації бактеріальними антигенами зменшилась на 75%.

Хворі на ХТ і пацієнти після ТЕ, які застосовували обидві вакцини, відзначали зменшення на 75% кількості випадків гострих респіраторних захворювань протягом року спостережень, та тривалості перебігу самого захворювання з 10 - 12 днів, до 4 - 5 днів при ХТ та 4 - 6 днів після ТЕ.

Середня сума балів за клінічними показниками у хворих на ХТ у 1-й підгрупі склала 0,84 бали, а у 2-й підгрупі - 0,87 бали, що перевищувало отримані результати в КГ, де середня сума балів була рівна нулю. Проведене лікування із застосуванням мукозальних вакцин, в хворих на ХТ - дало позитивний ефект, що підтверджувалося зниженням у 3 і більше рази середньої суми балів встановленої за клінічними показниками.

Було встановлено, що рівень загального імуноглобуліну класу Е, який був підвищений при застосуванні Респіброну у хворих на ХТ після закінчення прийому вакцини у віддаленому періоді, через 6 місяців - «нормалізувався», і майже не відрізнявся від показників в КГ або при застосуванні препарату ОМ-85. Концентрація ІFN- γ в сироватці крові також не відрізнялась суттєво у хворих на ХТ і пацієнтів після ТЕ при застосуванні обох мукозальних вакцин. Рівень секреторного ІgА в РС хворих у віддаленому періоді був майже на рівні його вмісту в КГ, що дозволяє вважати стимуляцію цього захисного імуноглобуліну достатньою при застосуванні як локальної, так і системної мукозальної вакцини.

Імунологічні обстеження хворих на ХТ та пацієнтів після ТЕ, проведені у віддаленому періоді (через 6 міс.) після прийому обох мукозальних вакцин, показали достатньо стійкий позитивний результат за вмістом ІgЕ, γ -інтерферону в крові та секреторного ІgА в РС. У віддаленому періоді в РС хворих на ХТ мало місце достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня прозапального цитокіну (ІL-1 β) після прийому мукозальної вакцини Респіброну, тоді як в групі пацієнтів після ТЕ таке підвищення було при застосуванні обох вакцин. Це

може вказувати на «готовність» слизової оболонки до загострень і потребує профілактичних та лікувальних заходів.

Різноюнаправленість дії мукозальних вакцин по відношенню до прозапального цитокіну в групах із різним станом мигдаликів (ХТ і ТЕ) дозволяє зробити припущення про можливість використання мукозальних вакцин системної та локальної дії у процесах лікування та імунопрофілактики.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішене актуальне науково-практичне завдання сучасної оториноларингології - покращення клініко-імунологічного стану хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після проведеної тонзилектомії шляхом обґрунтованого застосування мукозальних вакцин локальної та системної дії.

1. У хворих на ХТ спостерігалось достовірне зростання по відношенню до КГ, таких скарг, як: першіння та болі в горлі, неприємний запах з рота, патологічний вміст в лакунах ПМ, підвищена втомлюваність, збільшення температури тіла до 37,1 - 37,2°C, збільшення регіонарних лімфовузлів ($p < 0,01$).

2. У пацієнтів після ТЕ, по відношенню до КГ, було достовірне зростання таких скарг, як першіння в горлі ($p < 0,01$), а також підвищена втомлюваність і температура тіла до 37,1 - 37,2°C ($p < 0,05$).

3. Визначення локального імунного статусу хворих на ХТ та пацієнтів після ТЕ за рівнем sIgA показало зниження вмісту даного імуноглобуліну в РС у пацієнтів досліджуваних груп в порівнянні з КГ, та підвищення у 45% обстежених рівня IgG. Концентрація прозапального цитокіну - IL-1 β була підвищеною у хворих на ХТ (55%) та у пацієнтів після ТЕ (60%) у порівнянні з КГ, що свідчить про наявність запалення або «готовність» слизової оболонки до загострення запального процесу.

4. Прийом обох мукозальних вакцин у хворих на ХТ і пацієнтів після ТЕ знижував продукцію прозапального цитокіну IL-1 β в 2 рази ($p < 0,05$), не діючи на вміст його антагоністу - IL-10, що є позитивним моментом. Респіброн більше підтримував продукцію IL-4, тоді як ОМ-85 - продукцію γ -інтерферону. Препарати не впливали на вміст секреторного IgA в РС обох груп, однак при застосуванні Респіброну в крові частки хворих на ХТ підвищувався рівень загального IgE.

5. Імунологічні обстеження проведені у хворих на ХТ і пацієнтів після ТЕ, у віддаленому періоді (через 6 міс.) після прийому обох мукозальних вакцин, визначили стійкий позитивний результат за вмістом IgE та γ -інтерферону в крові та секреторного IgA в РС. Підвищення у віддаленому періоді рівня прозапального цитокіну в РС може вказувати на «готовність» слизової оболонки до загострень і потребує профілактичних та лікувальних заходів.

6. Застосування обох мукозальних вакцин, дозволило достовірно зменшити ($p < 0,01$) кількість скарг пацієнтів та зменшити кількість звернень з приводу ХТ на 75%.

7. Препарат OM-85 більш ефективно впливав на рівень транзиторної флори в РС даних груп пацієнтів, не змінюючи при цьому кількісного складу резидентної флори ротоглотки, що може розглядатись як позитивний вплив на умовно-патогенну флору.

8. Перед застосуванням мукозальних вакцин у хворих на ХТ і пацієнтів після ТЕ необхідно проводити імунологічні обстеження з визначенням рівнів: IgG, IL-1 β , sIgA, загального IgE, IFN- α та цитологічного складу ротоглоткового секрету для вивчення локального імунітету та стану слизової оболонки ротоглотки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для вивчення стану локального імунітету у хворих на хронічний тонзиліт і пацієнтів після тонзилектомії необхідно визначити рівні секреторного імуноглобуліну А, α -інтерферону та цитологічного складу ротоглоткового секрету, як маркерів наявності локального імунодефіциту.

2. З діагностичною метою і для попередження загострень в слизовій оболонці ротоглотки при хронічному тонзиліті і після тонзилектомії, рекомендовано визначати рівні IL-1 β та IgG в ротоглотковому секреті, як маркерів загострення запального процесу слизової оболонки глотки.

3. Перед призначенням вакцини локальної дії необхідно проводити клініко-імунологічне обстеження на наявність алергії до мікробних антигенів та визначення рівня загального IgE.

СПИСОК ОПУБЛКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:

1. Иммунологические аспекты локальной иммуномодуляции мукозальной вакциной системного действия у больных хроническим тонзиллитом и после тонзиллэктомии / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный, О. И. Тынитовская, О. Г. Рыльская, А. Ю. Бредун, В. И. Левандовская // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2015. – № 2. – С. 30-34 (Index Copernicus). *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріали).*

2. Особенности локального иммунологического статуса у практически здоровых доноров, больных хроническим тонзиллитом и после тонзиллэктомии // О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный, О. Г. Рыльская, О. И. Тынитовская, А. Ю. Бредун, М. Д. Тимченко, М. Ю. Грицевич, А. П. Вахнина / Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2016. – № 3. – С. 33-37 (Index Copernicus). *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріали).*

3. Tynitovska O. I. Effect of mucosal vaccines on the cytokine spectrum of the oropharyngeal secretion in patients suffering from chronic tonsillitis and those after tonsillectomy / O. I. Tynitovska // Deutscher Wissenschaftsherold. – 2018. – N 3. – P. 12-14. (Index Copernicus).

Фахові видання рекомендовані МОН України:

4. Дослідження стану клітинного складу та імуноглобулінового спектру ротоглоткового секрету після застосування мукозальних вакцин у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії / Д. І. Заболотний, О. І. Тинітовська, В. І. Левандовська, І. В. Фараон, О. Ф. Мельников // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. - № 4. – С. 29-34. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

5. Тинітовська О. І. Оцінка клінічного стану пацієнтів хворих на хронічний тонзиліт після проведення імунотерапії у вигляді вакцинації бактеріальними антигенами / О. І. Тинітовська // Львівський медичний часопис. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 4-8.

Тези:

6. Цимар А. В. Мікробіологія хронічного тонзилофарингіту / А. В. Цимар, О. І. Остапик (Тинітовська) // Матеріали 68-ї наук. студ. конф. з між нар. участю (Львів, 26-27 квітня 2007р.). – Львів, 2007. – С. 47-48. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

7. Тинітовська О. І. Визначення системи імунітету у пацієнтів із захворюваннями лімфоглоткового кільця / О. І. Тинітовська // Український науково - медичний молодіжний журнал. – 2014. - № 4(83). – С. 180.

8. Особености локального імунитета ротоглотки при вакцинації ОМ-85 при різних клінічних стаях структур лимфоглоточного кольца / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотний, О. И. Тынитовская, О. Г. Рылская // XII з'їзд оториноларингологів України (Львів, 18-20 травня 2015 р.). – Львів, 2015. – С. 96. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріали за даною проблемою, підготовлено доповідь).*

9. Цимар А. В. Клінічна оцінка застосування імуномодуючої терапії у хворих на хронічний тонзиліт / А. В. Цимар, О. І. Тинітовська // XII з'їзд оториноларингологів України (Львів, 18-20 травня 2015 р.). – Львів, 2015. – С. 153-154. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

10. Тинітовська О. І. Імунореабілітація хворих з хронічним тонзилітом / О. І. Тинітовська : матеріали Щорічної трад. весняної конф. Укр. наук. мед. товства лікарів-оторинол-гів «Фармакотерапія та хірургічні методи лікування захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей» (Запоріжжя, 15-16 травня 2017 р.) // Спец. випуск «Журналу вушних, носових і горлових хвороб». – 2017. - № 3-с. – С. 99-100.

11. Immunomodulation of mykosal vaccine OM- 85 in patients with chronic tonsillitis / O. F. Melnykov, D. I. Zabolotniy, O. G. Rylska, O. I. Tynitovska, V. I. Shmatko : наук.-практ.конф. з між нар. участю «Нові досягнення в імунології та алергології» (15-16 вересня 2017 р.) // Імунологія та алергологія : наука і практика. – 2017. – додаток № 1. – с. 13. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

12. Тинітовська О. І. Визначення клітинного складу секрету ротоглотки у хворих на рекурентний тонзиліт після застосування бактеріальних лізатів / О. І. Тинітовська, А. В. Цимар : матеріали Щорічної трад. осінньої конф. Укр. наук. мед. тов-ства лікарів-оторинол-гів з між. участю «Досягнення сучасної оторино-ларингології» (Київ, 2-3 жовтня 2017 р.) // Спец. випуск «Журналу вушних, носових і горлових хвороб». – 2017. - № 5-с. – С. 103. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).*

13. Особливості застосування мукозальних вакцин у хворих хронічними інфекційно-запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів / О. Ф. Мельников, Д. Д. Заболотна, І. В. Фараон, Б. Н. Биль, О. І. Тинітовська, Т. В. Смагіна : матеріали Щорічної трад. весняної конф. Укр. наук. мед. товариства лікарів-оторинол-гів з між нар. участю «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (Одеса, 14-15 травня 2018 р.) // Спец. випуск «Журналу вушних, носових і горлових хвороб». – 2018. - № 3-с. – С. 73. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріали за даною проблемою, підготовлено доповідь).*

14. Тинітовська О. І. Зміни системного гуморального та клітинного імунітету у пацієнтів з різними станами лімфоглоткового кільця після застосування мукозальних вакцин / О. І. Тинітовська : матеріали Щорічної трад. весняної конф. Укр. наук. мед. товариства лікарів-оторинол-гів з міжнар. участю «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (Одеса, 14-15 травня 2018 р.) // Спец. випуск «Журналу вушних, носових і горлових хвороб». – 2018. - № 3-с. – С. 124-125.

15. Tynitovska O. I. Comparison of immunological aspects of local and system immunomodulation with mucosal vaccines in patients with different states of the lymphocyte ring / O. I. Tynitovska, A. V. Cimarr // Materials of 18th International congress of Young Medical Scientists. – 2018. – Poznan, Poland. – P. 58-59. *(Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріали за даною проблемою, підготовлено доповідь).*

Патент:

16. Патент 106202 Україна МПК (2016) А61Р 11/00, А61К 39/00, А62К 45/00. Спосіб імунопрофілактики загострень хронічного тонзиліту / О. Ф. Мельников, Д. І. Заболотний, О. І. Тинітовська, О. Г. Рильська, М. Д. Тимченко; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України». -

№ u 201508387, заявл. 20.08.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8. (Дисертантом самостійно опрацьовано та узагальнено матеріал за даною проблемою).

АНОТАЦІЯ

Тинітовська О. І. Клініко-імунологічне дослідження ефективності мукозальної імунізації у хворих на хронічний тонзиліт та пацієнтів після тонзилектомії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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, 2019.

Дисертацію присвячено підвищенню ефективності мукозальної імунізації у хворих при різних станах лімфоглоткового кільця. Було доведено, що як у хворих на ХТ, так і пацієнтів після ТЕ статус локального імунітету знаходиться в стані гіпоергії, де найбільш значимо знижується гуморальна компонента захисту у вигляді зниження в 1,5-2 рази рівня секреторного IgA в РС та IFN- α . Встановлені чинники прозапальної спрямованості такі як IgG та IL-1 β , та при їх підвищеній концентрації в РС вони є маркерами загострення запального процесу слизової оболонки глотки.

Внаслідок застосування мукозальних вакцин пацієнти досліджуваних груп відзначали значне клінічне полегшення стану, що проявлялось достовірним ($p < 0,05$) зменшенням скарг та ознак хронічного запалення слизової оболонки ротоглотки. Отримано достовірні клінічні дані про те, що після прийому мукозальних вакцин в 3 рази ($p < 0,05$) зменшувались звернення хворих на ХТ з приводу загострень хронічного фарингіту, а пацієнтів після ТЕ - хронічного фарингіту та хронічного ларингіту (у 2-3 рази), та кількості випадків гострих респіраторних захворювань і тривалості перебігу самого захворювання (на 75%).

Ключові слова: хронічний тонзиліт, тонзилектомія, мукозальні вакцини, місцевий імунітет, лікування.

АННОТАЦИЯ

Тинитовская О. И. Клинико-иммунологическое исследование эффективности мукозальной иммунизации у больных хроническим тонзиллитом и пациентов после тонзилэктомии. - Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 - оториноларингология. - ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМН Украины», Киев, 2019.

Диссертация посвящена повышению эффективности мукозальной иммунизации у больных при различных состояниях лимфоглоточного кольца. Было доказано, что как у больных ХТ, так и после ТЕ, статус локального иммунитета находится в состоянии гипоэргии, где наиболее значимо снижается

гуморальный компонент защиты в виде снижения в 1,5-2 раза уровня секреторного IgA в РС и IFN- α . Установлены факторы провоспалительной направленности такие как IgG и IL-1 β , и при их повышенной концентрации в РС они являются маркерами обострения воспалительного процесса слизистой оболочки глотки.

В результате применения мукозальных вакцин пациенты исследуемых групп отмечали значительное клиническое облегчения состояния, что проявлялось достоверным ($p < 0,05$) уменьшением жалоб и признаков хронического воспаления слизистой оболочки ротоглотки. Получены достоверные клинические данные о том, что после приема мукозальных вакцин в 3 раза ($p < 0,05$) уменьшались обращения больных ХТ по поводу обострений хронического фарингита, а пациентов после ТЕ - хронического фарингита и хронического ларингита (в 2-3 раза), а также количества случаев острых респираторных заболеваний (на 75%).

Ключевые слова: хронический тонзиллит, тонзиллэктомия, мукозальные вакцины, местный иммунитет, лечение.

SUMMARY

Tynitovska O. I. Clinico-immunological investigation of the efficacy of mucosal immunization of patients with chronic tonsillitis and patients after tonsillectomy. – Qualifying scientific paper as a manuscript.

Dissertation for the academic degree of the candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.19 – otorhinolaryngology. – “O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology NAMS of Ukraine”, Kyiv, 2019.

The survey involved 150 patients aged from 18 to 40 years, those with chronic tonsillitis and patients after tonsillectomy (performed up to two years earlier), and the control group of patients. The subject of study in this survey was the clinical state of the patients, immunological study of biological material (oropharyngeal secretion and peripheral blood serum) and bacteriological examination of palatine tonsil mucous tunic swabs of patients with a varying state of the structure of pharyngeal lymphoid tissue ring after application of mucosal vaccines with different modes of administration.

It has been proved, that in case of both, chronic tonsillitis and after tonsillectomy the status of local immunity remains in the state of hypoergy, where the humoral component of protection is considerably reduced in the form of decrease by 1.5 – 2 times of the IgA secretory level in the oropharyngeal secretion and the antiviral factor - α -interferon.

For the first time factors have been established with the anti-inflammatory effect, such as IgG and interleukine-1 β , with their increased concentration (IgG by three times, interleukine-1 β by 2.5 times) in the oropharyngeal secretion of the said groups of patients under study. They are the markers of the inflammatory process in the pharynx mucous tunic. It has been shown, that antimicrobial humoral systemic

immunity, according to the results of streptolysin-O neutralization test, is in the state of the high level of tension: in 35% of patients with chronic tonsillitis and in 90% of the examined patients after tonsillectomy.

Under the conditions of the experiment in vitro it was established in the tonsils cell cultures that both, local effect vaccine Respibron, and systemic effect vaccine OM-85 reliably reduced production of the anti-inflammatory cytokine IL-1 β , had no effect on the production of IL-10 (anti-inflammatory cytokine). As to the production of cytokines Th-1 by lymphocytes (IFN- γ) and Th-2 (IL-4), there have been demonstrated differently vectored lines of action – Respibron reliably backed up the production of IL-4, while OM-85 backed up production of IFN- γ .

There has been determined the likelihood of the increase (by 1.6 times) of the level of total IgE in blood of patients with chronic tonsillitis under the effect of Respibron vaccine. This has not been observed when administering OM-85. OM-85 produced a more dramatic effect on the level of transient flora in oropharyngeal secretion of both, patients with chronic tonsillitis and patients after tonsillectomy without any effect on the quantitative composition of resident flora of oral cavity which can be considered as a positive influence on the opportunistic pathogenic flora.

There have been obtained clinical data that following the intake of mucosal vaccines the number of complaints of patients with chronic tonsillitis and patients after tonsillectomy connected with exacerbation of chronic pharyngitis declined by 3 times, and patients after tonsillectomy chronic pharyngitis and chronic laryngitis (by 2-3 times). There has also been established a reduction (by 75%) of incidence of acute respiratory diseases of upper respiratory tract in both, patients with chronic tonsillitis and patients after tonsillectomy.

It has been established that immunological survey of the patients of both groups conducted later (after 6 months) following intake of both vaccines showed a sufficiently stable positive result by the content of IgE and γ -interferon in blood and secretory IgA in oropharyngeal secretion. Preliminary data have been confirmed that an increase in the remote period of the level of cytokine in oropharyngeal secretion may indicates the “preparedness” of mucous tunic for exacerbation and requires preventive and curative measures.

Thus, this dissertation generalizes and resolves the scientific problem – determination of the state of mucosal immunity of patients with chronic tonsillitis and patients after tonsillectomy, and efficacy of the use of mucosal vaccines.

Key words: chronic tonsillitis, tonsillectomy, mucosal vaccines, local immunity, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДІ - довірчий інтервал
ЗСГ - задня стінка глотки
КГ - контрольна група
ПД - піднебінні дужки
ПМ - піднебінні мигдалики
РС - ротоглотковий секрет
СО - слизова оболонка
ТЕ - тонзилектомія
ХТ - хронічний тонзиліт
IFN - інтерферон
Ig - імуноглобулін
IL - інтерлейкін

Підписано до друку 18.10.2019.

Формат 60х90/16.

Папір офсетний. Друк цифровий.

Гарнітура Times New Roman.

Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим.

Надруковано в ТзОВ «ЗУКЦ»

79011, м. Львів, вул. Вітовського, 25/10

тел.: +38 (032) 297-06-76

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №408 від 09.04.2001