

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ**

**ім. проф. О.С.КОЛОМІЙЧЕНКА**

Калуцький Ігор В'ячеславович

УДК 616.216.-002.3-085.28

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ГНІЙНИМ  
ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ СИНУЇТОМ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ  
ТІОТРИАЗОЛІНУ**

14.01.19 – оториноларингологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті, м.Чернівці

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор,  
член-кореспондент АМН України  
**Дмитро Ілліч Заболотний,**  
Інститут отоларингології  
ім.проф.О.С.Коломійченка АМН України,  
директор.

**Офіційні опоненти:**

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

доктор медичних наук, професор **Пухлик Сергій Михайлович,**  
Одеський державний медичний університет МОЗ України,  
завідувач кафедри оториноларингології.

**Провідна установа:**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, кафедра  
оториноларингології, МОЗ України, м.Київ.

Захист дисертації відбудеться 10 березня 2006р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в Інституті отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка Академії медичних наук України за адресою: 03057, Україна, м.Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка АМН України за адресою: 03057, Україна, м.Київ, вул. Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий 9 лютого 2006 року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук

Т.А. Шидловська

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Гострі та хронічні запальні процеси в біляносових пазухах (БНП) є одним з найбільш поширених захворювань в

ЛОР-практиці. Кількість людей з цією патологією невідомо зростає, що пов'язано з погіршенням екологічної ситуації, послабленням місцевого і загального імунітету, збільшенням випадків алергічних проявів, розвитком антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів (С.Б.Безшапочний, В.В.Лобурець, 2001; Ю.В. Мітін та співавт., 2001; Г.Э.Тимен и соавт., 2003). В патологічний процес найчастіше залучається верхньощелепна пазуха, нерідко гострі процеси переходять у хронічні, які в більшості випадків мають тривалий, рецидивуючий характер. Незважаючи на значну кількість різноманітних засобів і методів лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (ХГВС), навіть при комплексному їх використанні, частіше досягається фаза ремісії, ніж стійке видужування (С.Б.Безшапочний та співавт., 1999; Д.І.Заболотний та співавт., 2003).

В даний час стає все більш загальноновизнаним той факт, що розвиток запальних захворювань БНП відбувається внаслідок імунологічної недостатності загального і, особливо, місцевого характеру. Патогенетично виправдано застосування засобів, які стимулюють функції імунної системи. Все більшого застосування отримує локальна імунофармакотерапія, в якій основним напрямком є використання препаратів з найменшою кількістю негативних впливів і великим спектром терапевтичної дії на структурні основи імунітету слизової оболонки (О.Ф.Мельников и соавт., 2003). В зв'язку з цим пошук ефективних препаратів для локальної імуномодуляції та успішної терапії осіб із запальними захворюваннями біляносових пазух залишається актуальним завданням експериментальної та клінічної оториноларингології.

В останні роки в Україні синтезований препарат "Тіотриазолін", який має виражені властивості мембранокоректора з гепатотропними та імуномодулюючими властивостями при загальному застосуванні (Н.А.Волошин и соавт., 1998; В.І.Троян та співавт., 1999).

Тіотриазолін використовується у різних галузях практичної медицини (кардіології, гастроентерології, стоматології, офтальмології). Однак цей препарат поки що не знайшов належного місця в терапії запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі. Тому ми звернули увагу на вивчення можливостей нормалізації імунологічного дисбалансу у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит за допомогою тіотриазоліну.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи курсу ЛОР-хвороб Буковинського державного медичного університету на тему: "Оптимізація діагностики і лікування хронічних запальних процесів біляносових пазух з урахуванням порушень мікроекології слизової оболонки пазух та системи імунітету" (№ держреєстрації 0100U005007) в реалізації якої дисертант є співвиконавцем.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит за допомогою місцевого та загального застосування тіотриазоліну.

**Завдання дослідження.**

1. Дати клініко-імунологічну оцінку стану організму хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.
2. Вивчити видовий склад, популяційний рівень мікрофлори та показники фібринолізу та протеолізу в ексудаті із БНП у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

3. Експериментально обґрунтувати застосування тіотриазоліну у хворих на хронічний верхньощелепний синусит.

4. Розробити спосіб комплексного консервативного лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит з місцевим та загальним використанням тіотриазоліну.

5. Оцінити клінічну ефективність місцевого і загального використання тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на хронічний верхньощелепний синусит на основі клінічних даних і результатів імунобіохімічних та мікробіологічних досліджень.

Об'єкт дослідження: хронічні гнійно-запальні процеси у верхньощелепних пазухах та вплив тіотриазоліну на перебіг хвороби.

Предмет дослідження: ротоглотковий секрет, ексудат з верхньощелепних пазух хворих із загостренням хронічного гнійного верхньощелепного синуситу, периферична венозна кров.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, імунологічні, біохімічні, мікробіологічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит визначено підвищений вміст антитіл до мікробних антигенів стафілококу і стрептококу, підвищений рівень Ig E, що свідчить про недостатність елімінації антигену і пролонгації антигенної стимуляції.

Встановлено, що наявність запального процесу інфекційного характеру підтверджується високим вмістом цитокіну прозапальної дії інтерлейкіну-1 $\beta$  в сироватці крові і, особливо, в ексудатах з верхньощелепних пазух у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

Виявлено, що імуномодуючий спектр тіотриазоліну має велику широту позитивного впливу на фенотипічні і функціональні характеристики клітин імунітету хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

Вперше експериментально обґрунтовано застосування тіотриазоліну у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, відмічено активуючий його вплив в концентрації 10 мкг/мл на кількість клітин з фенотипами CD2<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> та на цитолітичну і фагоцитарну функції клітин периферичної крові.

Запропоновано спосіб удосконалення консервативного лікування хворих із загостренням хронічного гнійного верхньощелепного синуситу шляхом місцевого і загального застосування тіотриазоліну.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано лікувальну суміш для введення у верхньощелепні пазухи, яка містить тіотриазолін і його комбінацію з антибіотиками широкого спектру дії.

Розроблені методики місцевого застосування тіотриазоліну в комплексній терапії хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, які дозволять скоротити кількість пункцій уражених пазух у середньому на 2, та скоротити термін лікування в середньому на 2-3 дні.

Запропоновані імунологічні критерії оцінки ефективності лікування та прогнозування стійкості ремісії.

Розроблені практичні рекомендації щодо використання тіотриазоліну в лікуванні хворих із загостренням хронічного гнійного верхньощелепного синуситу.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Комплексне лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із застосуванням тіотриазоліну проводиться у відділенні запальних захворювань ВДШ Інституту отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка АМН України, ЛОР-центрі ОКЛ, ЛОР-відділенні 2-ї клінічної міської лікарні, ЛОР-кабінетах поліклінік м.Чернівці. Теоретичні положення роботи

використовуються у навчальному процесі на кафедрі дитячої хірургії, ЛОР-хвороб та стоматології Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант під керівництвом наукового керівника створив методологічну основу роботи, адекватну поставленій меті та завданням дисертації. Персонально проаналізував наукову літературу та дані патентно-інформаційного пошуку з вказаної проблеми. Автор безпосередньо проводив обстеження, лікування, динамічне спостереження за хворими, розробив спосіб удосконалення консервативного лікування хворих із загостренням хронічного гнійного верхньощелепного синуситу при місцевому і загальному застосуванні тіотриазоліну. Експериментальні, імунологічні дослідження виконані на базі лабораторії патофізіології та імунології (зав. – проф. О.Ф.Мельников) Інституту отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка АМН України; біохімічні та мікробіологічні – лабораторії кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. І.Й.Сидорчук) Буковинського державного медичного університету. Автор самостійно провів статистичну обробку, аналіз і наукову інтерпретацію отриманих даних, розробив висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи доповідались та обговорювались на 72-й та 73-й підсумкових студентських наукових конференціях Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 1998, 1999), Всеукраїнському конкурсі студентських наукових робіт (Вінниця, 1999), засіданнях Чернівецького обласного науково-практичного товариства оториноларингологів (Чернівці, 2002-2004), науково-практичних конференціях Українського наукового товариства оториноларингологів: Чернівці, травень 2002р.; Луганськ, вересень 2002р.; Донецьк, вересень 2003р.; II міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів та молодих вчених (Чернівці, квітень 2005р).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових науково-практичних виданнях, внесених до переліку ВАК України; 2 тези у матеріалах конференцій. Отримано 1 патент України на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 158 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 38 таблицями та 16 рисунками. Список використаних джерел містить 267 найменувань, у тому числі 80 іноземних.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Представлені матеріали даної роботи були отримані при обстеженні та лікуванні 111 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит в стадії загострення, які були поділені на дві однорідні групи за статтю, віком, соматичним станом та давністю захворювання. Пацієнтам першої (основної) групи проводилось наступне лікування: пункції та промивання уражених верхньощелепних пазух фізіологічним розчином, введенням в їх порожнину розчину антибіотика та 1% розчину тіотриазоліну, парентеральне введення 2,5% розчину тіотриазоліну, застосування судинозвужуючих та антисептичних крапель в ніс, фізіотерапевтичні процедури, а також пероральне або парентеральне призначення антибактеріальних і антигістамінних препаратів. Хворі другої (контрольної) групи отримували зазначене вище лікування, окрім

тіотриазоліну. Крім того, для клініко-імунологічних досліджень було залучено 17 практично здорових донорів.

Комплекс клінічних обстежень складався з вивчення скарг, збору анамнезу, детального огляду ЛОР-органів, рентгенографії БНП (при необхідності – контрасної рентгенографії біляносових пазух у двох проекціях), діагностичних пункцій верхньощелепних пазух, при яких вивчався об'єм пазухи і патологічний вміст, загального аналізу крові та сечі.

Обстеження хворих проводили до початку, на протязі та в кінці лікування, а також у віддалені строки – через 12 місяців.

Імунологічні дослідження включали: визначення кількості основних імунокомпетентних клітин; виявлення відносного вмісту великих грануловмісних лімфоцитів; дослідження рівня імуноглобулінів А, D, G, M в сироватці крові, Ig A і SIg A в ротоглотковому секреті та ексудатах з верхньощелепних пазух, Ig G в ротоглотковому секреті; визначення числа фагоцитуючих клітин крові; загального Ig E в сироватці крові; визначення рівня цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10) в сироватці крові та ексудатах з верхньощелепних пазух; вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові; функціональної активності НК клітин крові; визначення функціональної активності лімфоцитів крові за ІВЛ (індекс взаємодії лімфоцитів); фагоцитарної активності клітин крові *in vitro*, виявлення в сироватці крові рівня антистрептолізину-О та рівня антитіл до антигенів протеїну А стафілококу; визначення продукції фактора гальмування міграції лейкоцитів клітинами крові хворих на ХГВС; визначення чутливості Т-лімфоцитів і ПЦК (природні цитотоксичні клітини) до імуномодуляторів *in vitro*.

Біохімічні дослідження включали визначення фібринолітичної та протеолітичної активності промивної рідини з верхньощелепних пазух.

Мікробіологічні дослідження були спрямовані на визначення видового складу та популяційного рівня мікрофлори ексудату, а також кількість життєздатних мікроорганізмів (колоній утворюючих мікробів) в 1 мл ексудату із біляносових пазух.

Вважається, що активуючий вплив імуномодулюючих препаратів, що досліджуються, на клітини імунітету *in vitro* може бути основою для їх використання в клінічних умовах при наявності хронічних інфекційно-запальних процесів, що супроводжуються імунодефіцитом (Г.Н.Дранник и соавт., 1994; Д.И.Заболотный и соавт., 2001; Oheling et al, 1998). Нами був апробований вітчизняний синтетичний сірковмісний препарат “Тіотриазолін”, який має кардіо- і гепатопротекторні властивості, певний імуномодулюючий вплив на окремі клітини імунітету, а саме на НК (В.И.Троян и соавт., 1999). Враховуючи широкий спектр мембранокоригуючих властивостей тіотриазоліну, можна вважати, що імуномодулюючі властивості цього засобу можуть проявлятися у відношенні широкого спектру імунокомпетентних клітин, як за фенотипічними, так і функціональними характеристиками, як це було виявлено для препаратів групи імідазолу (Д.Н.Лазарева, С.К.Алехин, 1985).

У зв'язку з відхиленнями в системі імунітету у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт, дію препарату було досліджено в культурі клітин *in vitro* у відношенні фенотипічних характеристик наступних груп клітин, досліджених методом МКАТ:

- зміни числа клітин з фенотипом CD2 (Т-лімфоцити);
- клітин з фенотипом CD 56 (NK);
- клітин з фенотипом CD 19 (В-лімфоцити);
- клітин з фенотипом CD 25 (активовані клітини).

Для порівняння були використані препарати тимусу – тималін і його синтетичний аналог тимоген, а також дібазол як представник іншої хімічної групи. Всі препарати, включаючи тіотриазолін, використовували в двох кінцевих концентраціях: 10 і 100 мкг/кг.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Обстежено та проліковано 111 хворих на ХГВС в стадії загострення віком від 15 до 68 років. З них 69 чоловіків та 42 жінки.

У всіх хворих збір анамнезу обов'язково включав виявлення наступних моментів: давність захворювання, кількість загострень на рік, характер проведеного раніше лікування.

Давність хвороби до 1 року відзначалась у 6(5,4%) пацієнтів, упродовж 1-3 років – у 29(23,4%), 7-9 років – у 34(30,6%) і більше 10 років – у 16(14,4%). Частота загострень ХГВС серед обстежених хворих становила 1-2 рази на рік у 54(48,7%) осіб, 3-4 рази на рік – у 34(30,6%) і більше 4 разів на рік – у 23(20,7%).

Клінічно загострення ХГВС проявлялось місцевими та загальними симптомами. Скарги хворих на ХГВС в стадії загострення викладено в табл. 1.

Таблиця 1

## Скарги хворих на ХГВС в стадії загострення

Скарги	Кількість пацієнтів (n=111)
Слизово-гнійні виділення з носа	53 (47,7%)
Гнійні виділення з носа	49 (44,1%)
Головний біль	104 (39,7%)
Біль в проекції верхньощелепної пазухи	93 (83,8%)
Значне утруднення носового дихання	55 (49,5%)
Відсутність носового дихання	13 (11,7%)
Гіпосмія	29 (26,1%)
Погіршення сну	47 (42,3%)
Зниження працездатності	53 (47,7%)
Загальна слабкість	96 (86,5%)
Підвищення температури тіла	42 (37,8%)

При передній риноскопії майже у всіх хворих була виявлена типова картина гнійного синуїту: гіперемія та інфільтрація слизової оболонки порожнини носа (переважно в ділянці середнього носового ходу і нижньої носової раковини) – у 111(100%); гнійні чи слизово-гнійні виділення в середньому носовому ході та на дні порожнини носа – у 108(97,3%).

В постановці діагнозу враховували дані рентгенологічного обстеження. Рентгенографія БНП в прямій проекції проводилась всім пацієнтам на момент звернення. Інтенсивне гомогенне зниження пневматизації верхньощелепних пазух було у 32(28,8%) хворих на ХГВС, негомогенне зниження прозорості – у 54(48,7%), горизонтальний рівень рідини – у 11(9,9%), пристінкове потовщення слизової оболонки пазухи – у 14(12,6%).

Основним критерієм для встановлення діагнозу була діагностична пункція верхньощелепної пазухи. Патологічний вміст та зменшення об'єму верхньощелепних пазух, уражених запальним процесом, визначались у всіх 111 пацієнтів (100%). Пункції верхньощелепних пазух проводились усім 111 хворим на ХГВС з одно- та двобічним процесом, всього пропунктовано 182 синуса. Дані про об'єм пазух наведені в табл.2, про характер вмісту – в табл. 3.

Таблиця 2

Дані про об'єм пазух у хворих на ХГВС

Об'єм пазух	V=0-2см <sup>3</sup>	V=3-4см <sup>3</sup>	V=5-6см <sup>3</sup>
Кількість пункцій	41 (22,5%)	85 (46,7%)	56 (30,8%)

Таблиця 3

Результати діагностичних пункцій уражених пазух

Характер вмісту	Гнійний	Слизово-гнійний	Крихти гною
Кількість пункцій	67 (36,8%)	80 (44,0%)	35 (19,2%)

У 17(15,3%) хворих на ХГВС при надходженні до стаціонару відмічався помірний лейкоцитоз (від 8,8 до 10,5\*10<sup>9</sup>), що супроводжувався зсувом лейкоцитарної формули вліво, у 27(24,3%) була прискорена ШОЕ (від 15 до 28 мм/год). У 6(5,4%) виявлено зміни в загальному аналізі сечі (сліди білку і лейкоцити).

Важливим фактором в оцінці реактивності організму можуть бути як загальні параметри, включаючи кількісні параметри різних популяцій або активність ключових цитокінів, так і спеціальні, що розкривають більш глибокі механізми патогенезу захворювання та сприяють патогенетичному обґрунтуванню методів лікування. Імунологічні дослідження спрямовані на



вивчення стану механізмів резистентності, що включають як оцінку основних типів імунокомпетентних клітин за їхньою кількісною та функціональною характеристикою, так і клітин, що відносяться до чинників уродженого імунітету. Деякі дослідження пов'язані з визначенням факторів, що беруть участь у формуванні місцевого гуморального імунітету, як в ексудатах з верхньощелепних пазух, так і в ротоглотковому секреті, зокрема з дослідженням вмісту основного захисного імуноглобуліну слизових оболонок – секреторного Ig A.

У всіх хворих на ХГВС мали місце зміни в системному та місцевому імунітеті, імунологічних показників крові та ротоглоткового секрету. Так, відносний вміст Т-лімфоцитів суттєво не відрізнявся від контрольних значень, але абсолютна їх кількість була достовірно ( $p < 0,05$ ) більш низька ( $0,7 (0,4-1,3) \cdot 10^9/\text{л}$  у хворих на ХГВС і  $1,6 (1,1-1,9) \cdot 10^9/\text{л}$  у – донорів). Кількісна оцінка числа NK і фагоцитів проводилась цитохімічно і була репрезентована у відносному та абсолютному вмісті числа великих гранулярних лімфоцитів (ВГЛ), що є морфологічним еквівалентом NK. Кількість фагоцитуючих клітин оцінювали за фагоцитарними показниками відносного та абсолютного вмісту в крові нейтрофільних лейкоцитів і моноцитів. Виявлено зниження відносної і абсолютної кількості нейтрофілів та моноцитів, а також відносного і абсолютного вмісту в крові ВГЛ у хворих на ХГВС.

Рівень Ig G в сироватці крові був достовірно більший ( $p < 0,05$ ) у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит –  $16,8(12-20)$  г/л проти  $10,5(8-12)$  г/л у донорів.

Виявлено збільшення в 3 рази вмісту імуноглобуліну E в сироватці крові хворих на ХГВС порівняно з рівнем останнього в сироватці практично здорових донорів, що може свідчити про підвищення рівня негайної сенсibiliзації у хворих на ХГВС.

Встановлено, що найбільші титри антитіл виявлялись в сироватці хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит до протеїну A стафілококу  $9,2(1:64-1:1024)$ . Титри до стрептококового антигену – стрептолізину-O були меншими  $7,2(1:32-1:512)$ , ніж до стафілококового протеїну A, але достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою донорів –  $4,4(1:2-1:64)$ . Підвищені титри антитіл можуть свідчити про значне антигенне навантаження при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі з боку таких мікроорганізмів як стафілококи та стрептококи.

*Дослідження функціональної активності Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит показало, що вона у вигляді індексу взаємодії лімфоцитів (ІВЛ) є більш низькою, ніж в осіб групи донорів, тобто при ХГВС в період клінічної ремісії вже існує як кількісний, так і функціональний дефіцит Т-лімфоцитів. Також визначена тенденція до зменшення активності клітин-кілерів крові –  $10,4(5-20)\%$  в порівнянні з контрольними зразками –  $28,8(14-45)\%$  ( $p < 0,05$ ). Це вказує на те, що цей вид активності факторів неспецифічної резистентності, що забезпечує протипухлинний і антивірусний захист, є суттєво зниженим у хворих на ХГВС.*

Було виявлено, що кількість клітин, здатних до захвату чужорідних матеріалів при ХГВС, достовірно знижена ( $p < 0,05$ ):  $31,1(22-61)\%$  проти  $66,6(46-80)\%$ . Фагоцитарний індекс у хворих на ХГВС –  $3,5 (3-6)$  також

достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від аналогічного показника у практично здорових осіб – 6,8 (4,5-8). Це свідчить про те, що сумарний потенціал фагоцитозу у хворих на ХГВС знижений.

Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові хворих на ХГВС практично не відрізнявся від вмісту цього цитокіну в сироватці осіб групи донорів. Прозапальний ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ХГВС в сироватці крові – 13,5(7-20)пкг/мл більш, ніж в 2 рази перевищував цей показник у осіб групи донорів – 6,5(0-12)пкг/мл. Найбільш високий вміст ІЛ-1 $\beta$  був в осередку запалення – ексудаті з верхньощелепних пазух – 147(60-250)пкг/мл: показник концентрації цього цитокіну був в 10 разів більшим, ніж в сироватці крові хворих на ХГВС.

Вміст секреторної форми імуноглобуліну А у ротоглотковому секреті у хворих на ХГВС ( $0,52 \pm 0,05$ г/л) майже у 2 рази нижчий, ніж у практично здорових людей ( $1,1 \pm 0,1$ г/л ( $p < 0,001$ )), а мономерної форми Іg А у ротоглотковому секреті майже у 3 рази вищий, ніж у практично здорових донорів. Співвідношення секреторної та мономерної форм Іg А зменшується досить показово: від 5,5 (група донорів) до 0,86 (хворі на ХГВС). Вміст секреторної форми Іg А в ексудатах з верхньощелепних пазух при перших пункціях у хворих на ХГВС був в 2,5 рази нижчим ніж у ротоглотковому секреті – відповідно  $0,2 \pm 0,05$ г/л проти  $1,1 \pm 0,1$ г/л ( $p < 0,001$ ).

У ротоглотковому секреті хворих на ХГВС визначали значне збільшення концентрації імуноглобуліну класу G:  $0,9 \pm 0,1$ г/л проти  $0,1 \pm 0,02$ г/л у практично здорових осіб ( $p < 0,01$ ).

Результати виявлення видового складу мікрофлори ексудату з верхньощелепних пазух у хворих на ХГВС при первинному обстеженні (першій пункції пазухи) вказують, що константними мікроорганізмами в ексудаті є умовнопатогенні стафілококи, особливо золотистий, індекс постійності у якого складає 72,5%, часто зустрічаються псевдомонади (52,5%) та піогенний стрептокок (40%). Разом з тим, у 40 хворих на ХГВС із ексудату верхньощелепних пазух виділено та ідентифіковано 86 штамів умовнопатогенних мікроорганізмів, що вказує на етіологічну роль асоціацій умовнопатогенних мікроорганізмів. Результати вивчення та аналізу асоціацій мікроорганізмів, що персистують в ексудаті з верхньощелепних пазух у хворих на ХГВС, наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Асоціації мікроорганізмів в ексудаті верхньощелепних пазух у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит

Обстежено хворих	Виділено мікроорганізмів	В монокультурі	В асоціації мікроорганізмів, що складаються із	
			2 видів	3 видів
40	86	9	15	16
Відсоток		22,5	37,5	40,0

Найвищий популяційний рівень мікрофлори ексудату з верхньощелепних пазух у хворих на ХГВС, який перевищує критичні показники, встановлений у золотистого

стафілококу –  $3,51 \pm 0,11$  IgKYO/мл, стрептококу що зеленить –  $3,6$  IgKYO/мл, піогенного стрептококу –  $3,39 \pm 0,09$  IgKYO/мл, псевдомонад –  $3,07 \pm 0,17$  IgKYO/мл та ешерихій –  $3,08 \pm 0,09$  IgKYO/мл. Інші мікроорганізми, які виявляються в асоціаціях, є асоціантами і сприяють формуванню гнійного процесу провідним збудником.

Результати досліджень дії тіотриазоліну, а також (для порівняння) тимогену та дібазолу в культурі клітин *in vitro* у хворих на ХГВС показали, що рівень клітин з фенотипом CD2+ в популяції мононуклеарів крові хворих був нижчим –  $25,5(17-34)\%$ , ніж у практично здорових людей –  $48,1(33-62)\%$  ( $p < 0,01$ ). Препарати всіх хімічних груп, які використані в роботі в концентрації 100 мкг/мл, не впливали на зміни вихідних характеристик як практично здорових людей, так і хворих на ХГВС. В концентрації 10 мкг/мл найбільш ефективним був тимоген, який в культурі клітин збільшував число позитивних клітин з 25,5 до 51,4%, тіотриазолін до – 34,2%, а дібазол практично не змінював – 26,8%. При дослідженні впливу препаратів на клітини з фенотипом CD56+ (NK) всі використані засоби в концентрації 10 мкг/мл були здатні стимулювати активність природних кілерів в культурі клітин, при цьому активність тіотриазоліну співпадала з такою тимогена. При підвищенні концентрації речовин в 10 разів як тіотриазолін, так і тимоген активували NK клітини, проте рівень деструктивної здатності їх не досягав значень групи донорів (тіотриазолін – 12,6%, тимоген – 12,4%, у донорів – 33%). Даний факт можна розглядати як “необхідність” цієї популяції лімфоцитів у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит в стимулюючому впливі з боку диференціювальних факторів і імуномодуляторів, з однієї сторони, та здатність тіотриазоліну і тимогену чинити подібну дію в широкому діапазоні концентрацій – з іншої. Ці дані мають важливе значення для перспективи клінічного використання тіотриазоліну і тимогену, оскільки виключають ймовірність передозування препарату і знижують можливість негативних наслідків, з яких самим небажаним ефектом є імунодепресорний вплив на клітини імунітету.

Реєстрація відносного вмісту CD25+ клітин в популяції дозволила встановити, що найбільший активуючий вплив на лімфоцити був виявлений у тимогену і тіотриазоліну, при цьому як в концентрації 10 мкг/мл, так і 100 мкг/мл. При статистичному аналізі матеріалу по зміні активності NK під впливом різних концентрацій імуномодулюючих препаратів було виявлено, що в концентрації 10 мкг/мл практично всі вони посилювали прояви цитолітичної активності неспецифічних кілерів периферичної крові хворих на ХГВС більш, ніж в 3 рази. При збільшенні концентрації препаратів у 10 разів ефект активності цитолізу ксеногенних мішеней зберігався у тимогену (12,2%, у донорів – 5,5%) і тіотриазоліну (10,6%), що забезпечує статистичну різницю ( $p < 0,02$ ).

Ймовірна тенденція до збільшення числа фагоцитуючих клітин виявляється при дії всіх трьох досліджуваних препаратів в концентрації 10 мкг/мл. При концентрації 100 мкг/мл в порівнянні з вихідним рівнем не було відмічено змін числа клітин, здатних поглинати частинки латексу. При дії всіх досліджуваних препаратів збільшується фагоцитарний індекс, проте найбільш виражена ця активація була при концентрації речовин 10 мкг/мл. Результати лікування оцінювали на основі суб’єктивних показників та динаміки даних їх клініко-лабораторного обстеження відразу після проведеного лікування та через рік після нього.

Дані клінічного обстеження показали, що у хворих основної та контрольної груп інтенсивність суб’єктивних ознак запалення (утруднення носового дихання, головний біль, гіпоосмія, виділення з носа, погіршення сну) ставала менш вираженою вже після першого введення лікарських засобів в порожнину ураженої гнійно-запальним процесом верхньощелепної пазухи. Слід відзначити, що після введення в пазуху 1%

розчину тіотриазоліну сумісно з розчином антибіотика змінювався характер ексудату з гнійного на слизово-гнійний, зникав неприємний запах, гній ставав більш рідким та однорідним, чого не спостерігали при застосуванні розчину антибіотика з глюкокортикоїдами.

В таблиці 5 наведена порівняльна характеристика ефективності консервативного лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит у стадії загострення в основній та контрольній групах хворих.

Таблиця 5

Порівняльна характеристика ефективності лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит при застосуванні тіотриазоліну

Клінічні прояви	1-й день лікування		5-й день лікування		В кінці лікування	
	1	2	1	2	1	2
Суб'єктивні						
Головний біль	73 93,6%	31 93,9%	6 7,7%	4 12,1%	0	2 6,1%
Виділення з носа	71 91,0%	31 93,9%	6 7,7%	3 9,1%	0	0
Утруднення носового дихання	47 60,3%	21 63,6%	14 17,9%	8 24,2%	0	0
Гіпосмія	20 25,6%	9 27,3%	3 3,8%	3 9,1%	1 1,3%	2 6,1%
Об'єктивні						
Виділення у середньому носовому ході	76 97,4%	32 96,9%	6 7,7%	5 15,1%	0	0
Патологічний вміст в промивній рідині	78 100%	33 100%	47 60,3%	25 75,7%	0	0
Гіперемія слизової оболонки порожнини носа	78 100%	33 100%	23 29,5%	12 36,4%	0	0
Інфільтрація слизової оболонки порожнини носа	78 100%	33 100%	17 21,8%	10 30,3%	0	0

Примітка: 1 – основна група хворих; 2 – контрольна група.

Обов'язкова щоденна риноскопія дозволила спостерігати за зменшенням інтенсивності реактивних явищ у порожнині носа хворих обох груп. Так, на початку лікування гіперемія і інфільтрація слизової оболонки порожнини носа відмічались у всіх пацієнтів (100%). На 5-й день цей показник з більшою достовірністю зменшувався в основній групі, що вказує на виражену позитивну динаміку гнійно-запального процесу в пазухах у осіб, що отримували тіотриазолін.

Після перших лікувальних пункцій виділення у середньому носовому ході зникали майже у всіх обстежених, проте у 6 (7,7%) хворих основної групи і 5 (15,1%) – контрольної на 5-й день при передній риноскопії в середньому носовому ході були виділення слизово-гнійного характеру.

Найбільш демонстративним показником клінічної ефективності лікування хворих на ХГВС є кількість пункцій верхньощелепних синусів від початку лікування до їх санації.

Так, у хворих основної групи кількість пункцій становила  $5,4 \pm 1,0$ , порівняно з контрольною групою –  $6,8 \pm 1,6$ .

В результаті лікування у всіх пацієнтів настає елімінація в ексудаті епідермального стафілококу, стрептококу, що зеленить, умовнопатогенних ешерихій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*, а також у більшості хворих – золотистого стафілококу, піогенного стрептококу та псевдомонад. Характерним є те, що популяційний рівень персистуючих провідних збудників після лікування значно менший за критичний, тому ці бактерії не можуть викликати гнійно-запальний процес. Аналіз результатів досліджень ексудату з верхньощелепних пазух у хворих на ХГВС дозволив встановити його високу протеолітичну активність при перших пункціях. На початку лікування лізис низькомолекулярних (за азоколом) та високомолекулярних (за азоальбуміном) білкових сполук був майже однаковим і достовірно вищим ( $p < 0,01$ ) порівняно з лізисом колагену (за азоколом): відповідно  $1,882 \pm 0,273$  і  $1,802 \pm 0,266$  проти  $0,125 \pm 0,019$ . В процесі консервативного лікування усі показники протеолітичної активності зменшувались, проте достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення протеолізу мало місце у осіб основної групи.

Сумарна фібринолітична активність до лікування у обстежених обох груп становила  $0,43 \pm 0,11$  і складалась, більшою частиною, з неферментативної активності –  $0,24 \pm 0,05$  (55,8%), ферментативна ж активність складала  $0,19 \pm 0,05$  (44,2%). В процесі лікування відмічено достовірне ( $p < 0,01$ ) зменшення сумарної фібринолітичної активності до  $0,211 \pm 0,09$  у хворих контрольної групи і  $0,276 \pm 0,03$  – основної.

Результати дослідження вмісту інтерлейкіну-1 $\beta$  в ексудатах з верхньощелепних пазух на початку і в кінці лікування показали, що вміст інтерлейкіну-1 $\beta$ , концентрація якого при початкових стадіях загострення процесу була високою ( $147(60-250)$ пкг/мл) і в окремих осіб перебільшувала рівень цього цитокіну в сироватці крові майже у 10 раз, при проведенні лікування знижувалась і в останньому ексудаті у пацієнтів основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) була знижена ( $31,3(20-46)$ пкг/мл), проте рівень ІЛ-1 $\beta$  у осіб контрольної групи знижувався до  $63,2(49-73)$ пкг/мл.

Після лікування у хворих основної групи відмічалось суттєве підвищення в крові вмісту як CD2+, так і CD25+ - лімфоцитів, титри специфічних імуноглобулінів стрептококу та стафілококу після лікування достовірно зменшувались ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів основної групи ( $4,8 \pm 0,8$  та  $5,1 \pm 1,4$  відповідно), тобто наближались до показників практично здорових донорів, що може вказувати на позитивний вплив проведеної терапії.

Рівень загального Ig E у сироватці крові, після лікування знижувався більш достовірно у осіб основної групи –  $88,3 \pm 14,4$  ( $p < 0,01$ ), ніж контрольної –  $91,2 \pm 15,1$  ( $p < 0,05$ ) проти  $128,4 \pm 21,5$  до лікування.

Рівні фагоцитарного показника та фагоцитарного індексу у осіб основної групи після лікування наближались до показників поглинальної здатності нейтрофілів пацієнтів групи донорів, чого не спостерігалось після терапії у контрольній групі.

Для визначення впливу імуномодулятора тіотриазоліну і ефективності його дії на імунну систему хворих на ХГВС у віддаленому періоді (через 12 місяців після закінчення лікування) нами проведено ряд досліджень по визначенню деяких показників імунітету.

Рівень секреторного Ig A в ротоглотковому секреті хворих на ХГВС до початку лікування був нижчим, ніж у осіб контрольної групи, і наближався до нього після

закінчення терапії. Через 12 місяців після закінчення лікування у хворих основної групи рівень секреторного Ig A в ротоглотковому секреті був вищим ( $0,98 \pm 0,05$  г/л) за рівень, отриманий відразу після закінчення лікування ( $0,73 \pm 0,04$  г/л),  $p < 0,05$ . В контрольній групі концентрація цього імуноглобуліну в ротоглотковому секреті через 12 місяців після закінчення лікування була достовірно ( $p < 0,05$ ) більш низькою  $0,67 \pm 0,06$  г/л.

Вміст мономерної форми Ig A в ротоглотковому секреті після лікування у пацієнтів основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) знижувався ( $0,41 \pm 0,03$  г/л) і досягав найбільш низького рівня ( $0,24 \pm 0,02$  г/л), характерного для здорових людей, через рік після закінчення лікування, тоді як в контрольній групі вміст цього імуноглобуліну був високим ( $0,55 \pm 0,09$  г/л) і майже не змінювався в порівнянні з аналогічним показником до лікування.

Рівень прозапального імуноглобуліну G в ротоглотковому секреті у осіб основної групи знижувався майже у 2 рази тільки через рік після закінчення лікування, хоча показники його вмісту в ротоглотковому секреті залишались вищими за такі значення у групі практично здорових донорів. В контрольній групі рівень Ig G у віддаленому періоді майже не змінювався в порівнянні з хворими на ХГВС до лікування (рис. 1).

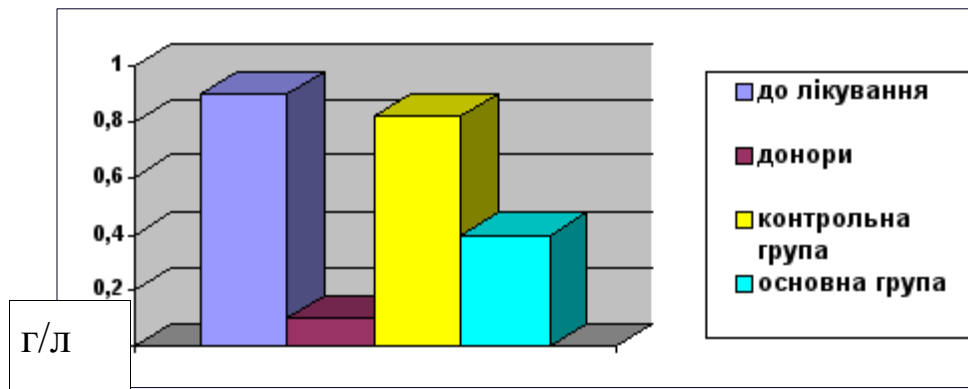


Рис. 1. Вміст імуноглобуліну G в ротоглотковому секреті у хворих на ХГВС до та після лікування у віддаленому періоді основної, контрольної груп та у практично здорових донорів

Вміст цитокінів в сироватці крові у хворих основної групи через 12 місяців після лікування були близькими до показників рівня цитокінів групи практично здорових донорів, тоді як у пацієнтів контрольної групи рівень інтерлейкіну  $1\beta$  був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж в групі практично здорових донорів при “нормальному” вмісті цитокіну – ІЛ-10 (рис 2).

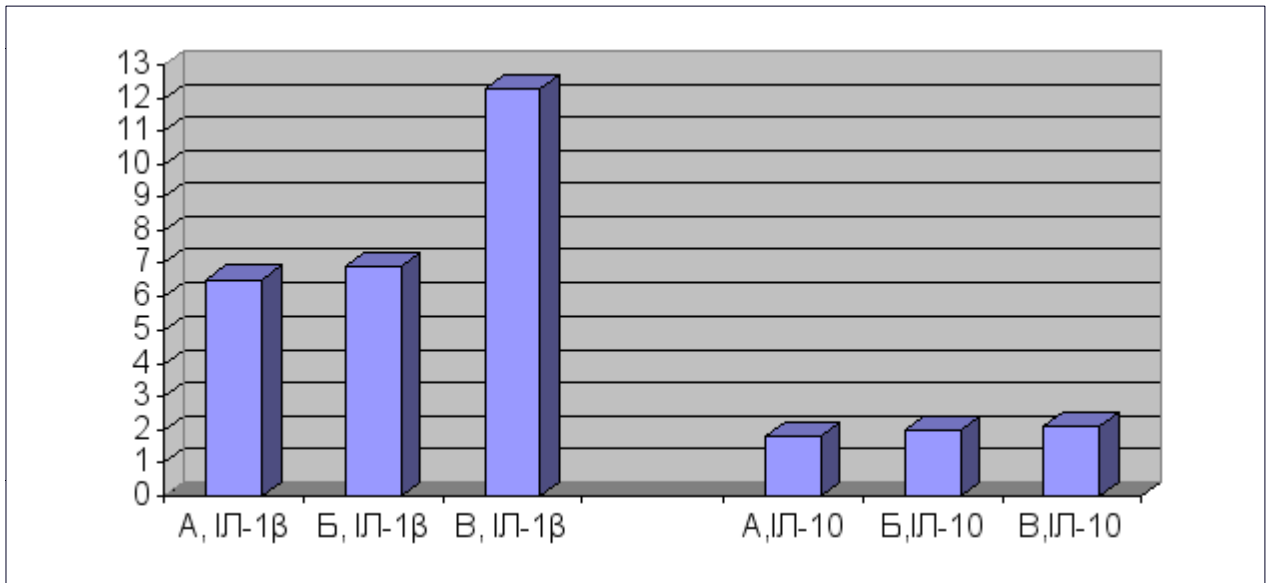


Рис.2. Вміст інтерлейкіну 1β і інтерлейкіну 10 в сироватці крові практично здорових донорів (А), хворих основної (Б) і контрольної (В) груп через 12 місяців після лікування.

Таким чином, проведені імунологічні дослідження місцевого та системного імунітету свідчать про позитивну динаміку у більшості обраних для вивчення показників. Ці дані можуть вказувати на імунопатогенетичні механізми розвитку цього захворювання та бути індикатором ефективності обраної терапії. Під час проведення та після закінчення консервативного лікування хворих на ХГВС в стадії загострення з місцевим та загальним застосуванням тіотриазоліну не спостерігалось ускладнень чи алергічних реакцій на дію препарату.

Обстеження хворих на ХГВС, проведені по закінченні лікування і через 12 місяців, показали позитивну динаміку параметрів місцевого і системного імунітету. Включення тіотриазоліну в комплексну терапію таких пацієнтів сприяло більш широкому спектру позитивних змін, повній “нормалізації” показників місцевого імунітету, а також стійкому клініко-імунологічному ефекту терапії хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено клініко-імунологічне підтвердження змін системного і, особливо, місцевого імунітету у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит; експериментально та клініко-імунологічно обґрунтовано включення до комплексної терапії препарату з імуномодулюючою дією – тіотриазоліну, доведено ефективність його коригуючої дії при загальному і місцевому використанні.

1. Хронічний гнійний верхньощелепний синусит супроводжується вторинним імунодефіцитним станом, що проявляється зниженням рівня гуморального місцевого імунітету (зниження вмісту SIgA і підвищення мономерної його форми, підвищення рівня IgG) та показників системного імунітету (зниження кількісних характеристик Т-лімфоцитів і клітин, що забезпечують формування неспецифічної резистентності – великих гранулярних лімфоцитів, нейтрофілів, моноцитів).

2. Провідними збудниками хронічного гнійного верхньощелепного синуситу є піогенний стрептокок та умовнопатогенні золотистий стафілокок і псевдомонади.

Епідермальний стафілокок, стрептокок, що зеленить, умовнопатогенні ешерихії та гриби роду *Candida* є асоціантами провідних мікроорганізмів і, можливо, сприяють вірулентності провідних збудників.

3. Наявність і вираженість запального процесу інфекційного характеру у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит супроводжується високим вмістом цитокіну прозапальної дії інтерлейкіну-1 $\beta$  у сироватці крові та, особливо, в ексудатах з верхньощелепних пазух.

4. Тіотриазолін в концентрації 10мкг/мл (на клітинах крові *in vitro*) проявляє ефективну імуномодуючу дію і має позитивний вплив у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит на фенотипічні (CD2+, CD25+, CD56+) і функціональні характеристики клітин імунітету (зростає деструктивна активність природних клітин-кілерів та фагоцитарний показник).

5. Включення тіотриазоліну до комплексної терапії хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит визначало високий його терапевтичний ефект, який виражався як в достовірно швидшій, ніж у контрольній групі, нормалізації клінічних симптомів, так і у відсутності рецидивів у віддаленому періоді, що підтверджувалось стійкою нормалізацією параметрів як місцевого, так і системного імунітету.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою покращення лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит та попередження рецидивів запропоновано введення у верхньощелепну пазуху лікувальної суміші, що містить 1% розчин тіотриазоліну та антибіотик широкого спектру дії, а також парентеральне введення 2,5% розчину тіотриазоліну один раз у день протягом 10 днів. Дана методика проста, зручна у використанні, не має побічних ефектів та може використовуватись як у стаціонарах, так і в амбулаторних умовах.

2. Визначення вмісту секреторного імуноглобуліну А в ротоглотковому секреті хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит і цитокіну прозапальної дії інтерлейкіну-1 $\beta$  в сироватці крові може служити об'єктивним критерієм ефективності лікування.

### СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Плаксивий О.Г., Калуцький І.В., Павлуник К.І. Циркадіанний ритм секреторного імуноглобуліну А при хронічних гнійних синуситах // Буковинський медичний вісник. – 2002. – № 1-2. – С.108-110. (Автор проводив клінічне обстеження хворих, забір матеріалу і визначення вмісту секреторного Ig А).

2. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Тимченко М.Д., Калуцкий И.В. Содержание цитокинов в сыворотке крови и экссудатах из верхнечелюстных пазух у больных при хроническом гнойном гайморите в динамике консервативной терапии // Журнал ушных, носовых та горловых хвороб. – 2003. – №5-с. – С.165. (Автор проводив клінічне обстеження і лікування хворих, забір матеріалу для визначення рівня цитокінів в ексудатах з верхньощелепних пазух та сироватці крові).



3. Мельников О.Ф., Кобицкий М.М., Казанец И.В., Кунах Т.Г., Калуцкий И.В., Бондарчук А.Д. Определение иммуноглобулинов методом радиальной иммунодиффузии в зоне низких концентраций // Імунологія та алергологія. – 2003. – №3. – С.13-15. (Автор проводив клінічне обстеження і лікування хворих, забір матеріалу для визначення вмісту імуноглобулінів в ексудатах з верхньощелепних пазух).

4. Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Тимченко С.В., Заболотная Д.Д., Кобицкий М.М., Калуцкий И.В., Заяц Т.А., Добриди М.Г. Значение количественного и функционального иммунитета у больных воспалительными и аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей // Ринологія. – 2003. – №3. – С.12-17. (Автор проводив клінічне обстеження і лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, забір матеріалу для клініко-імунологічних досліджень, статистичний аналіз та інтерпретацію даних імунограм).

5. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Заболотная Д.Д., Калуцкий И.В., Потапов Э.В., Самбур М.Б., Заяц Т.А., Кобицкий М.М., Олейник В.В. Иммуномодулирующие свойства в терапии заболеваний верхних дыхательных путей // Журнал вушних, носових та горлових хвороб. – 2004. – №3-с. – С.38-39. (Автор проводив клінічне обстеження і лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит).

6. Калуцький І.В., Плаксивий О.Г., Плаксива О.О. Імунологічне обґрунтування використання тіотриазоліну у лікуванні хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит // Ринологія. – 2005. №-2. – С. 15-24. (Автор проводив клінічне обстеження і лікування хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, забір матеріалу для клініко-імунологічних досліджень, статистичний аналіз та інтерпретацію даних імунограм).

7. Калуцький І.В., Плаксивий О.Г., Левицька С.А. Спосіб лікування хронічного гнійного верхньощелепного синуситу (Деклараційний патент України на винахід №10663 від 15.11.2005р.).

#### АНОТАЦІЯ

**Калуцький І.В.** Лікування хворих хронічним гнійним верхньощелепним синуситом із застосуванням тіотриазоліну. - Рукопис

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. Інститут отоларингології ім.проф. О.С.Коломійченка АМН України, Київ, 2006.

У дисертації наведено клініко-імунологічне підтвердження наявності порушень системного і, особливо, місцевого імунітету у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит (ХГВС); експериментально та клініко-імунологічно обґрунтовано включення до комплексної терапії хворих на ХГВС препарату з імуномодулюючою дією тіотриазоліну, доведено ефективність його коригуючої дії при загальному і місцевому використанні у хворих з даною патологією, вивчено

ефективність запропонованого методу лікування у найближчому періоді та через рік після лікування у порівнянні з класичною терапією хворих на ХГВС.

При обстеженні 111 хворих на ХГВС Чернівецької області виявлено, що ХГВС супроводжується вторинним імунодефіцитним станом, що проявляється зниженням рівня гуморального місцевого імунітету та показників системного імунітету.

Провідними збудниками ХГВС є піогенний стрептокок та умовно патогенні золотистий стафілокок і псевдомонади. Епідермальний стафілокок, стрептокок, що зеленить, умовнопатогенні ешерихії та гриби роду *Candida* – другорядні мікроби, які є асоціантами провідних мікроорганізмів і, можливо, сприяють вірулентності провідних збудників.

Наявність і вираженість запального процесу інфекційного характеру підтверджується високим вмістом цитокіну прозапальної дії інтерлейкіну-1 $\beta$  в сироватці крові і, особливо, в ексудатах з верхньощелепних пазух у хворих на ХГВС.

Доведено, що імуномодулююча дія тіотриазоліну в концентрації 10мкг/мл (на клітинах крові *in vitro*) ефективна і має позитивний вплив на фенотипічні і функціональні характеристики клітин імунітету у хворих на ХГВС.

Включення тіотриазоліну до комплексної терапії хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит визначало високий його терапевтичний ефект, який виражався як у достовірно швидшій, ніж у контрольній групі нормалізації клінічних симптомів, так і у відсутності рецидивів у віддаленому періоді, що підтверджувався стійкою нормалізацією параметрів як місцевого, так і системного імунітету.

**Ключові слова:** хронічний гнійний верхньощелепний синусит, тіотриазолін, імунітет, імунодефіцит.

## АННОТАЦИЯ

**Калуцкий И.В.** *Лечение больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом с применением тиотриазолина. - Рукопись*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. Институт отоларингологии им.проф. А.И.Коломийченка АМН Украины, Киев, 2006.

В диссертации представлено клинко-иммунологическое подтверждение нарушения системного и, особенно, местного иммунитета у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом (ХГВС); экспериментально и клинко-иммунологически обосновано включение в комплексную терапию больных ХГВС препарата с иммуномодулирующими свойствами тиотриазолина, доказана эффективность его корригирующего действия при общем и местном применении у больных с данной патологией, изучена эффективность предложенного метода лечения в ближайшем периоде и через год после лечения в сравнении с классическим лечением больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом.

При обследовании 111 больных ХГВС в Черновицкой области выявлено, что хронический гнойный верхнечелюстной синусит сопровождается вторичным иммунодефицитом, что проявляется снижением уровня гуморального местного иммунитета (снижение SIgA и повышение его мономерной формы в экссудате из околоносовых пазух и в ротоглоточном секрете; повышение уровня IgG в ротоглоточном секрете) и показателей системного иммунитета (снижение количественных характеристик Т-лимфоцитов и клеток, которые обеспечивают формирование неспецифической резистентности – больших гранулярных лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов).

Основными возбудителями, которые вызывают хронический гнойный верхнечелюстной синусит, являются пиогенный стрептококк и условнопатогенные золотистый стафилококк

и псевдомонады. Эпидермальный стафилококк, зеленающий стрептококк, условнопатогенные эшерихии и грибы рода *Candida* – второстепенные микробы, которые являются ассоциантами основных возбудителей и, возможно, способствуют вирулентности основных возбудителей.

Наличие и выраженность воспалительного процесса инфекционного характера подтверждается высоким уровнем цитокина провоспалительного действия интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке крови и, особенно, в экссудатах из верхнечелюстных пазух у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом.

Доказано, что иммуномодулирующее действие тиотриазолина в концентрации 10мкг/мл (на клетках крови *in vitro*) эффективно и оказывает положительное влияние на фенотипические (CD2+, CD25+, CD56+) и функциональные характеристики клеток иммунитета (возрастает деструктивная активность естественных клеток-киллеров и фагоцитарный показатель) у больных ХГВС.

Использование разработанного метода лечения больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом с местным и общим использованием тиотриазолина позволило улучшить качество лечения, которое выражалось в достоверно быстрой, чем в контрольной группе, нормализации клинических симптомов, сократить количество выполняемых пункций верхнечелюстных пазух, уменьшить среднюю продолжительность пребывания больных в стационаре, достичь хороших отдаленных результатов, что подтверждается стойкой нормализацией параметров как местного, так и системного иммунитета.

**Ключевые слова:** хронический гнойный верхнечелюстной синусит, тиотриазолин, иммунитет, иммунодефицит.

## SUMMARY

***Kalutskyy I.V. Treatment of Patients with Chronic Purulent Maxillary Sinusitis with the use of Thiotriazolin. – Manuscript.***

Dissertation for searching the scientific degree of Candidate of Medical Sciences according to speciality 14.01.19 – otorhinolaryngology. – Institute of otholaryngology named after Prof. O.S.Kolomiychenco of Academy of Medical Sciences Of Ukraine, Kyiv, 2006.

The dissertation presents a clinico-immunologic corroboration of the presence of disturbances of systemic and local immunity, in particular, in patients with chronic purulent maxillary sinusitis (CPMS); it substantiates experimentally and clinico-immunologically the inclusion of thiotriazolin a medication with an immunomodulatory action in a course of multimodality therapy of patients with CPMS, the efficacy of its correcting action in case of its general and topical application in patients with this particular pathology has been proved, the efficiency of the proposed method of treatment in the near future and in a year after the termination of treatment in comparison with classical treatment of patients with CPMS has been studied.

When examining 111 patients with CPMS in the Chernivtsy region, it has been disclosed that chronic purulent maxillary sinusitis is accompanied by secondary immunodeficiency state that is manifested by a decrease of the level of humoral local immunity and indices of systemic immunity.

The leading causative agents, bringing on chronic purulent maxillary sinusitis are *Streptococcus pyogenes* and opportunistic pathogenic ones: *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas*. *Staphylococcus epidermidis*, the *Streptococcus viridans*, opportunistic pathogenic *Escherichiae* and fungi of the *Candida albicans* type, secondary microbes that are associates of the leading microorganisms and are likely to contribute to the virulence of the leading causative agents.

The availability and a marked character of an inflammatory process of infections origin is corroborated by a high content of a cytokine of proinflammatory action – interleukin 1 $\beta$  in the blood serum and, especially, in exudates from the maxillary sinusitis.

It has been demonstrated that the immunomodulatory action of Thiotriazolin in a concentration of 10 mcg/ml (on blood cells in vitro) is effective and exerts a positive effect on the phenotypic and functional characteristics of the immune cells in patients with chronic purulent maxillary sinusitis.

The inclusion of Thiotriazolin in multimodality therapy of patients with chronic purulent maxillary sinusitis defined its high therapeutic effect which manifested itself both in a faster normalization of clinical signs than in the control group and the absence of recurrences in the long view, the latter having been confirmed by a steady normalization of the parameters of both local and systemic immunity.

**Key Words:** Chronic purulent maxillary sinusitis, Thiotriazolin, immunity, immunodeficiency.