

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Грицун Ярослав Петрович


УДК: 616.981.41-08

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНЕ ТА БІОХІМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ У ХВОРИХ НА СКЛЕРОМУ

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело.  Я.П. Грицун

Науковий керівник: Кіщук Василь Васильович, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2020

АНОТАЦІЯ

Гришун Я. П. Клініко-імунологічне та біохімічне обґрунтування застосування антиоксидантів у хворих на склерому. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню заходів, спрямованих на підвищення ефективності клінічного ведення хворих на склерому та патогенетичному обґрунтуванню додавання до комплексної терапії захворювання препарату з антиоксидантними властивостями та імуномодулюючою дією – ацетилцистеїну.

Представлені матеріали дисертаційної роботи були отримані при обстеженні та лікуванні 92 (33 чоловіки, 59 жінок) хворих на склерому віком від 23 до 74 років (у середньому – $53,5 \pm 14,57$ років) із тривалістю захворювання від 1 до 48 років (у середньому – $17,63 \pm 11,94$ років). З них: 31 (33,7 %) хворий мав переважно інфільтративну форму захворювання, 30 (32,6 %) – переважно атрофічну форму, 31 (33,7 %) – переважно рубцеву форму.

Пацієнти були розподілені на 2 зіставні групи за статтю, віком, формами та тривалістю захворювання. Хворі 1-ої (порівняльної) групи (n=47), отримували стандартну терапію. Пацієнти 2-ої (основної) групи (n=45), на тлі стандартної терапії, додатково отримували препарат ацетилцистеїн по 200 мг тричі на день протягом 10 – 15 днів. Термін контрольованого спостереження становив після закінчення курсу лікування.

Як відомо, склерома характеризується тривалим інкубаційним періодом, повільним розвитком та ремітуючим перебігом, високою питомою вагою безсимптомних та стертих форм, високою резистентністю до терапевтичних засобів лікування. Результати наших досліджень засвідчили, що у пацієнтів вже на початкових стадіях склероми реєстрували статистично значуще зниження показників якості життя (згідно з валідизованою україномовною версією опитувальника SF-36), порівняно із практично здоровими особами. Так, у хворих

з переважно інфільтративною формою склероми показники фізичного функціонування та соціальної активності були нижчими у 1,36 ($p < 0,001$) та 1,24 ($p = 0,014$) рази, ніж у здорових осіб, що свідчить про суттєве зниження здатності переносити фізичне навантаження протягом дня та наявність проблем у спілкуванні з іншими людьми. У пацієнтів з атрофічною та рубцевою формою склероми відмічали більш виразне зниження показників шкали SF-36. У цілому, інтегральний фізичний компонент здоров'я за SF-36 у пацієнтів з переважно інфільтративною, атрофічною та рубцевою формами склероми був нижчим у 1,23, 1,33 та 1,40 рази ($p < 0,05$), відповідно із контролем.

Встановили, що застосування стандартної схеми лікування забезпечує зменшення суб'єктивних та об'єктивних клінічних виявів захворювання у пацієнтів із склеромою (із найменшим ефектом за умов атрофічної та рубцевої форми), але не викликає статистично значних змін показників інтегрального фізичного компоненту здоров'я за шкалою SF-36. Застосування модифікованої терапії склероми з додаванням препарату ацетилцистеїну сприяє більш ефективному вирішенню окремих терапевтичних завдань у хворих на склерому (зменшення сухості слизових оболонок дихальних шляхів, осиплості голосу, утруднення гортанного дихання, інфільтратів та кількості гнійних кірок у порожнині носа та слизової оболонки трахеї, бронхів), що асоціюється з більш ефективним покращенням таких показників якості життя, як фізичне функціонування ($p = 0,039$), роль фізичних та емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності ($p < 0,001$), соціальна активність ($p = 0,003$), порівнюючи зі стандартною терапією. Інтегральний фізичний компонент здоров'я у хворих основної групи був на 22,4 % вищим, ніж у хворих на стандартній терапії ($p < 0,001$).

Вперше встановили, що на відміну від стандартного комплексу лікування, комбінована терапія з додаванням препарату ацетилцистеїну сприяє модуляції імунної відповіді організму. Так, у хворих із різними формами склероми виявляли статистично значні відхилення показників у системному гуморальному імунному статусі, а саме: зміни концентрацій мономерної форми імуноглобуліну А, γ -інтерферону, інтерлейкінів-1 β та 10, циркулюючих імунних комплексів у крові, а також рівнів секреторного імуноглобуліну А, імуноглобуліну G, α -інтерферону,

інтерлейкіну-1 β та імунних комплексів у ротоглотковому секреті, які суттєво не змінювались після стандартної терапії. У хворих, які отримували комбіновану терапію з додаванням препарату ацетилцистеїну спостерігали збільшення сироваткового рівня імуноглобуліну А в 1,5 рази ($p < 0,001$), зменшення сироваткових рівнів імуноглобуліну М в 1,3 рази ($p < 0,001$), інтерлейкіну-1 β у 2,7 разів ($p < 0,001$) та γ -інтерферону у 2 рази ($p = 0,016$), а також зниження рівня протизапального імуноглобуліну G і мономерної форми імуноглобуліну А у ротоглотковому секреті відповідно в 1,3 та 1,5 разів ($p = 0,02$ та $p < 0,001$), інтерлейкіну-1 β в 1,5 разів ($p < 0,001$), зі збільшенням у ньому секреторного імуноглобуліну А в 1,3 рази ($p = 0,014$) та α -інтерферону в 5,8 разів ($p < 0,001$).

Вперше з'ясували особливості стану прооксидантної та антиоксидантної систем, активності вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів у пацієнтів з різними формами склероми. Встановили, що навіть на початкових етапах склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується дисбалансом у системі прооксидантів й антиоксидантів, активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів, порушенням редокс-статусу протеїнів. Застосування стандартної схеми лікування склероми супроводжувалось зменшенням активності ксантинооксидази та показників вільнорадикального окиснення ліпідів (в 1,2 рази, $p < 0,05$) і не впливало на стан антиоксидантної системи, процеси пероксидації протеїнів та редокс-статус протеїнів. Модифікована терапія із додаванням препарату ацетилцистеїну сприяла зменшенню прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, а саме: викликала зниження активності прооксидантного ферменту ксантинооксидази, збільшення активності антиоксидантних ферментів (каталази на 12,3 %, супероксиддисмутази на 13,7 %), збільшення рівня відновленого глутатіону (на 12,8 %) та відновлення редокс-статусу протеїнів, зниженням рівнів окисно-модифікованих ліпідів та протеїнів.

Ключові слова: склерома, якість життя, прооксидантна система, антиоксидантна система, вільнорадикальне окислення ліпідів та білків, гуморальний імунітет, цитокіни, лікування, ацетилцистеїн.

ANNOTATION

Grytsun J.P. Clinical immunological and biochemical substantiation of use of antioxidants in patients with scleroma. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree Doctor of Philosophy in «Health Care» in specialty 222 – medicine. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine Vinnytsya, 2020.

Scleroma is a chronic specific disease of the respiratory tract and is characterized by pronounced proliferative changes in the mucous membrane of the airways and can lead to loss of working ability of patients, that often leads to disability, contributing to the early development of impaired quality of life of these patients, precipitating early aging. The causative agent of the disease is the Frisch-Volkovich stick, which is located intracellularly. The peculiarity of the disease is a long incubation period, slow development and remitting course, high proportion of asymptomatic and subtle forms of the disease, clear localization of the pathological process, high resistance to therapeutic agents. All these features make scleroma an urgent problem in medicine.

The thesis is devoted to the investigation of measures directed to the increase of effectiveness of clinical management of patients with scleroma and the pathogenetic substantiation of introduction into complex therapy of the disease the drug with antioxidant properties and immunomodulatory effect – acetylcysteine.

Submitted materials of the thesis were obtained during examination and treatment of 92 (33 men, 59 women) patients with scleroma aged from 23 to 74 years (average - 53.5 ± 14.57 years) with disease duration from 1 to 48 years (mean - 17.63 ± 11.94 years). Of these: 31 (33.7 %) patients had a predominantly infiltrative form of the disease, 30 (32.6 %) had a predominantly atrophic form, 31 (33.7 %) had a predominantly scar form.

Patients were divided into 2 comparable groups by sex, age, forms, and duration of the disease. Patients of the 1st (control) group (n=47) received standard therapy. Patients in the 2nd (main) group (n=45) were additionally treated with acetylcysteine

200 mg daily for 10-15 days in the course of standard therapy. The duration of the controlled observation after finishing treatment.

At the first stage the assessment of life quality of patients with various forms of scleroma was conducted using the universal questionnaire The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36).

It was found out that standard treatment for scleroma provided reduction in the frequency of subjective and objective clinical manifestations of the disease, and did not cause reliable changes in the indicators of the integral physical component of health on a scale of SF-36. Administration of modified therapy of scleroma with introduction of drug acetylcysteine provided more effective solution of certain therapeutic goals in patients with scleroma (reduction of dryness of mucous membranes of the airways, hoarseness, laryngeal breathing problem, infiltrates and quantity of pyogenic scabs in nasal cavity and mucous membranes of trachea, bronchi) that was associated with more effective improvement of such life quality indicators, as physical functioning ($p=0.039$), role of physical and emotional problems in the life activity restrictions ($p<0.001$), social activity ($p=0.003$) in comparison with the conventional therapy. Integral physical health in patients of the index group was by 22,4 % higher than in patients in the group with the conventional treatment ($p<0.001$).

It was determined that patients with different forms of scleroma showed significant deviations in the indicators of systemic humoral immune status, namely: changes of concentrations of monomeric form of immunoglobulin A, γ -interferon, interleukins 1β and 10, circulating immune complexes in blood, as well as levels of secretory immunoglobulin A, immunoglobulin G, α -interferon, interleukin- 1β and immune complexes in the oropharyngeal secretion.

It was first established that, in contrast with the standard treatment, the combination therapy with the inclusion of acetylcysteine promotes the modulation of the body's immune response: the increase of serum level of immunoglobulin A in 1.5 times ($p<0.001$), the decrease of serum levels of immunoglobulin M in 1.3 times ($p<0.001$), interleukin- 1β in 2.7 times ($p<0.001$) and γ -interferon in 2 times ($p=0.016$), as well as the reduction of level of proinflammatory immunoglobulin G and monomeric

form of immunoglobulin A in the oropharyngeal secretion accordingly in 1.3 and 1.5 times ($p=0.02$ and $p<0.001$), interleukin- 1β in 1.5 times ($p<0.001$) with the increase in its secretory immunoglobulin A in 1.3 times ($p=0.014$) and α -interferon in 5.8 times ($p<0.001$) were observed.

For the first time, the peculiarities of the condition of the pro- and antioxidant system, as well as the activity of free-radical oxidation of lipids and proteins in patients with various forms of scleroma were elucidated. Scleromatous injury of the upper airways is accompanied by imbalance in the system of pro- and antioxidants, that is accompanied by the activation of processes of free-radical oxidation of lipids and proteins and causes the disorder of redox status of proteins.

Administration of the conventional management of scleroma was accompanied by the decrease of activity of xanthine oxidase by 32.3 % and free-radical oxidation of lipids by 20.1 % (by given effects it was significantly inferior to the modified therapy) and did not influence the condition of antioxidant system, processes of peroxidation of proteins and redox status of proteins.

The modified therapy with the introduction of drug acetylcysteine promoted the decrease of changes of pro-oxidative-antioxidative homeostasis, specifically the decrease of activity of pro-oxidant enzyme xanthine oxidase by 32.3 %, the increase of activity of antioxidant enzymes (catalase by 12.3 % and superoxide dismutase by 13.7 %) and pool of restored glutathione by 12.8 %, as well as depressed the activity of processes of free-radical oxidation of lipids and proteins and contributed to redox status of proteins ($p<0.05$).

Keywords: scleroma, quality of life, prooxidative system, antioxidative system, free-radical oxidation of lipids and proteins, humoral immunity, cytokines, treatment, acetylcysteine.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Кіщук В. В. Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Ринологія. – 2017. – № 3-4. – С. 58-64.

2. Кіщук В. В. Аналіз якості життя хворих на склерому в залежності від різних видів терапії / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 4. – С. 48-54.

3. Кіщук В. В. Особливості змін показників оксидативного стресу в крові хворих із різними формами склероми / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 2. – С. 50-56.

4. Кіщук В. В. Форми склероми – вплив на якість життя хворих / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Оториноларингологія. – 2018. – № 1. – С. 45-50.

5. Состояние системного гуморального иммунитета у больных склеромой / В. В. Кищук, Я. П. Грицун, И. В. Дмитренко, А. И. Барциховский, А. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, М. Д. Тимченко, В. И. Шматко, О. Ф. Мельников // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – № 1. – С. 43-48.

6. Кіщук В. В. Дослідження ролі оксидативного стресу та інтерлейкіну 1 β в розвитку та перебігу склероми / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, О. Д. Бондарчук, А. В. Костюченко, І. А. Марчук // East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). – 2019. – № 7 (47). – Vol. 1. – P. 26-30.

7. Пат. № 129870 Україна, МПК⁵¹ G01N 33/50 (2006.01)/. Спосіб діагностики форми склероми / Я. П. Грицун, В. В. Кіщук ; заявник та патентовласник : «ВНМУ ім. М. І. Пирогова». – № u 2018 06999 ; заявл. 21.06.18 ; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

8. Локальный иммунитет ротоглотки у больных склеромой / О. Ф. Мельников, В. В. Кищук, Я. П. Грицун, М. Г. Добриди, И. В. Фараон // Нові досягнення в імунології та алергології : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15-16 верес. 2017 р. : матеріали // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – № 1 (додаток). – С. 9-10.

9. Динаміка поширеності склероми в Україні за даними Українського склеромного центру (2012-16 рр.) / Кіщук, В. В., Барціховський, А. І., Дмитренко, І. В., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., Існюк, А. С., Я. П. Грицун, С. О. Шамрай, Скичко, С. В. // Досягнення сучасної оториноларингології : щорічн. трад. осін. конф. укр. наук. медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю, 2-3 жовт. 2017 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 5-с. – 47-48.

10. Тактика лікування різних форм склероми / В. В. Кіщук, І. В. Дмитренко, А. І. Барціховський, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, А. С. Існюк, Я. П. Грицун, В. В. Максимчук, С. О. Шамрай, С. В. Скічко // Досягнення сучасної отоларингології : щорічна трад. осін. конф. Укр. наук. медичного товариства лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю, 2-3 жовт. 2017 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 5-с. – С. 50.

11. Цитокины сыворотки крови больных склеромой / В. В. Кищук, Я. П. Грицун, А. С. Иснюк, И. В. Дмитренко, А. И. Барциховский, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, С. О. Шамрай, С. В. Скичко, В. В. Максимчук, В. И. Левандовская, О. Ф. Мельников // Досягнення сучасної оториноларингології: щорічна трад. осін. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю, 2-3 жовт. 2017 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 5-с. – С. 49.

12. Кіщук В. В. Вплив ацетилцистеїну на показники оксидативного стресу у хворих на склерому / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, В. В. Колісник // Перший крок в науку – 2018 : XV міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 18-20 квіт. 2018 р. : матеріали. – Вінниця, 2018. – С. 48.

13. Роль модуляції оксидативного стресу в лікуванні хворих на склерому / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, І. В. Дмитренко, А. І. Барціховський, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, В. В. Максимчук, А. С. Існюк // Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології : щорічна трад. весн. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю, 14-15

трав. 2018 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 3-с. – С. 44.

14. Якість життя як показник ефективності лікування хворих із різними формами склероми / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, І. В. Дмитренко, А. І. Барціховський, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, А. С. Існюк, В. В. Максимчук // Сучасні досягнення в оториноларингології : щорічна трад. осін. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю, 1-2 жовт. 2018 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 5-с. – С. 45-46.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП	14
РОЗДІЛ 1 СКЛЕРОМА ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	21
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1. Характеристика клінічного матеріалу	42
2.2. Методи дослідження	51
2.3. Статистичні методи дослідження	55
РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ МОДИФІКОВАНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ СКЛЕРОМИ	57
3.1. Дослідження ефективності та результатів лікування хворих із різними формами склероми	57
3.2. Вплив різних видів терапії на показники ефективності та результати лікування хворих на склерому	69
РОЗДІЛ 4 СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ, АКТИВНІСТЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І ПРОТЕЇНІВ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ СКЛЕРОМИ ТА ЗА УМОВ ТЕРАПІЇ	78
4.1. Дослідження показників оксидативного стресу в крові пацієнтів з різними формами склероми	78
4.2. Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому	86
РОЗДІЛ 5 СТАН СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ СКЛЕРОМИ ТА ЗА УМОВ ТЕРАПІЇ	96

5.1. Дослідження показників системного та місцевого імунітету у пацієнтів з різними формами склероми	97
5.2. Вплив різних видів терапії на показники системного та місцевого імунітету у хворих на склерому	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	122
ВИСНОВКИ	139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	143
ДОДАТКИ	167

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

ДІ	– довірчий інтервал
ЖЗ	– життєздатність
ЗЗ	– загальне здоров'я
ПЗ	– психічне здоров'я
ПС	– психологічний статус (психологічний компонент здоров'я)
РЕ	– роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності
РФ	– роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності
СА	– соціальна активність
СШ	– співвідношення шансів
ТХО	– трихлороцтова кислота
ФА	– фізична активність
ФБ	– біль (фізичний біль)
ФС	– фізичний статус (фізичний компонент здоров'я)
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЯЖ	– якість життя
HRQL	– Health-Related Quality of Life (якість життя, пов'язана зі здоров'ям)
Ig	– імуноглобулін
Ig A	– імуноглобулін А
Ig G	– імуноглобулін G
Ig M	– імуноглобулін M
IL	– інтерлейкін
IL -1 β	– інтерлейкін 1 β
IL -10	– інтерлейкін 10
mIg A	– мономерна форма імуноглобуліну А
sIg A	– секреторний імуноглобулін А
SF-36	– 36 питань огляду здоров'я у короткій формі

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасній оториноларингології проблема склероми містить найбільшу кількість протиріч, починаючи з питань етіопатогенезу та прогресування захворювання, визначення клінічних форм, закінчуючи прогнозом та ефективністю лікування. Це захворювання поширене у різних популяціях і географічних зонах світу [54, 70, 78, 105, 136]. В Україні розповсюдження склероми у різних регіонах також не однакове, найвищі показники зареєстровано у Західних областях, зокрема, у Рівненській, Волинській, Київській, Житомирській, Вінницькій, Чернігівській та відзначено її відсутність (або спостерігаються лише поодинокі випадки) у Херсонській, Миколаївській та інших південних областях країни [24, 137]. Наведені дані є неповними, структура популяції хворих достеменно невідома, а відсутність сучасних науково обґрунтованих епідеміологічних даних української популяції утруднює чітке планування медичних і соціальних заходів допомоги цій специфічній категорії хворих.

Склерома є прогресуючим, пожиттєвим захворюванням з важкими наслідками, як у сенсі стійкої втрати працездатності хворих і відповідних медико-соціальних наслідків, так і за впливом на якість життя. Питанням лікування склероми присвячені численні дослідження [24, 26, 36, 52, 65, 67, 74, 76, 91, 146], сучасні досягнення медицини дозволили істотно збільшити тривалість життя хворих із склеромою, хоча й залишається під великим сумнівом виліковність цього захворювання. У зв'язку з цим метою терапії для більшості таких пацієнтів є покращення якості життя шляхом поліпшення їх функціонування у результаті послаблення симптомів або обмеження прогресування хвороби.

Ключовим у проблемі, безумовно, залишається питання патогенезу склероми. Хоча більшість дослідників висувають гіпотезу, що склерома є своєрідним імунодефіцитом, при якому має місце якісна редукція інтервенції лімфоцитів, котрі є гіпорективними до *K. Rhinoscleromatis* [96], наразі

залишається контроверсійним питання про взаємні відносини гуморальних механізмів системного та місцевого імунітету, невизначеною у генезі захворювання залишається роль таких регуляторних факторів імунітету, як імуноглобуліни різних класів, антитіла до антигенів сполучної тканини та етіологічного патогену, поєднання про- та протизапальних цитокінів, регуляторних пептидів і т.п. Новітні гіпотези патогенезу, зокрема, – про роль мутацій генів, які кодують компоненти нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат-оксидазного комплексу (НАДФ), що викликають сприйнятливність до інфекції *K. pneumoniae* в експерименті [139], активно обговорюються та досліджуються, але наявні докази є вельми спірними і поки що не набули належної сили.

Останні дослідження демонструють консенсус стосовно ролі оксидативного стресу в перебігу хронічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів [34]. Можна припустити, що негативний вплив активних кисневих інтермедіатів на склеромне ураження дихальних шляхів реалізується через ті ж механізми, що й за умов інших патологічних станів [89, 111, 112, 181]. Однак, у літературі досі немає остаточного уявлення про стан прооксидантної та антиоксидантної систем, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту пацієнтів із різними формами склероми, відсутня єдина думка щодо ефективності імуномодуляторної та антиоксидантної терапії.

Невизначеність більшості з перерахованих позицій у проблемі склероми, необхідність подальшого пошуку закономірностей перебігу захворювання, вивчення можливостей клінічного використання показників оксидативного стресу та імуноцитокінового гомеостазу як критеріїв диференційного діагнозу та оцінювання результатів лікування і сформувало мету та завдання нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри ЛОР-хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на тему: «Сучасні аспекти діагностики і лікування хронічних неспецифічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, вуха, склероми

і травм ЛОР-органів у мирний і воєнний час» № держреєстрації 0115U007096, 2015-2019 рр., у виконанні якої здобувач був відповідальним співвиконавцем.

Мета дослідження удосконалити комплексну терапію хворих на склерому на підставі клініко-імунологічного та біохімічного обґрунтування доцільності використання антиоксидантів.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльне оцінювання клінічної ефективності стандартної та модифікованої схеми лікування (із додаванням препарату ацетилцистеїну) хворих на склерому залежно від клінічної форми захворювання.

2. Вивчити показники якості життя (за шкалою SF-36) у хворих на склерому залежно від клінічної форми захворювання та оцінити їх динаміку на тлі стандартної та модифікованої схеми лікування (із додаванням препарату ацетилцистеїну).

3. Дослідити показники активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, стан системи антиоксидантного захисту у хворих із склеромою залежно від клінічної форми захворювання.

4. Оцінити показників активності вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, стан системи антиоксидантного захисту у хворих зі склеромою під впливом стандартної та модифікованої схеми лікування (із використанням препарату ацетилцистеїну).

5. Визначити захисні та імунопатологічно значущі чинники системного та місцевого (ротоглотковий секрет) гуморального імунітету у хворих із склеромою залежно від клінічної форми захворювання.

6. Дослідити вплив стандартної та модифікованої схеми лікування (із використанням препарату ацетилцистеїну) на показники системного та місцевого гуморального імунітету у хворих із склеромою.

Об'єкт дослідження: склерома.

Предмет дослідження: клінічні прояви склероми, показники вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту, імунний статус хворих на склерому, концентрація у сироватці крові та ротоглотковому секреті

про- та протизапальних цитокінів, показники якості життя у хворих із склеромою, вплив препарату ацетилцистеїну на перебіг захворювання, критерії ефективності лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні, мікробіологічні, статистичний аналіз даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, на підставі дослідження показників якості життя, активності процесів вільно-радикального окиснення, стану антиоксидантної системи, особливостей системного та місцевого гуморального імунітету, проведено патогенетичне обґрунтування доцільності включення антиоксиданту та імуномодулятора ацетилцистеїну у лікування хворих з різними формами склероми.

Встановлено суттєве зниження інтегрального фізичного компоненту здоров'я у хворих на склерому на різних стадіях розвитку. Включення препарату ацетилцистеїну у комплексну терапію сприяє підвищенню показників якості життя у пацієнтів як з інфільтративною, так і з атрофічною та рубцевою формою склероми.

Доведено, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується дисбалансом у системі прооксидантів та антиоксидантів, що супроводжується значною активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, порушенням редокс-статусу протеїнів за умов інфільтративної форми, і найбільш виразними зниженням активності антиоксидантної ланки за умов атрофічної та рубцевої форми захворювання. Вперше доведено, що включення антиоксиданту ацетилцистеїну до схеми лікування ефективно коригує ознаки ліпопероксидації білків та ліпідів, підвищує активність ензимів антиоксидантного захисту (каталази, супероксиддисмутази) та рівень відновленого глутатіону у хворих з різними формами склероми.

Вперше у хворих на склерому досліджено спектр про- та протизапальних цитокінів (інтерлейкінів 1 β та 10) у сироватці крові та ротоглотковому секреті, встановлено динаміку змін цитокінового профілю крові в залежності від стадії захворювання. Доведено, що включення ацетилцистеїну до схеми лікування

зменшує системні та місцеві розлади цитокинового дисбалансу, сприяє нормалізації рівнів імуноглобулінів у сироватці крові та ротоглотковому секреті у хворих з різними формами склероми.

Практичне значення отриманих результатів. Проведене дослідження дозволило обґрунтувати доцільність включення у схему комплексної терапії склероми препарату з антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями, що дозволить збільшити ефективність лікування та підвищити якість життя цієї категорії пацієнтів.

На основі зіставлення клінічних особливостей, показників якості життя з результатами дослідження активності ензимів антиоксидантної системи (каталази, супероксиддисмутази), показників системного та місцевого (ротоглотковий секрет) гуморального імунітету визначені додаткові критерії диференціальної діагностики клінічних форм захворювання та контролю ефективності лікування.

Результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичний процес ЛОР - відділення Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова» та Українського склеромного центру (м. Вінниця) та ЛОР – відділення Комунального некомерційного підприємства «Житомирська обласна клінічна лікарня імені О. Ф. Гербачевського». Отримані в науковій роботі результати використовуються у навчальному процесі кафедр ЛОР-хвороб та фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова при викладанні студентам, інтернам та лікарям.

Сформульовані на основі матеріалів дослідження теоретичні положення та практичні рекомендації можуть бути впроваджені у процес навчання студентів медичних ЗВО, а також включені у програми післядипломного навчання лікарів-отоларингологів.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проаналізовано наукову літературу, проведено проблемно-орієнтований інформаційно-патентний пошук.

Разом із науковим керівником доктором медичних наук, професором

Кіщуком Василем Васильовичем сформульовані мета та завдання дослідження, обговорені отримані результати.

Дисертантом власноруч зібрано матеріал дослідження, проведено анкетування, комплексне клініко-лабораторне обстеження, лікування, динамічне спостереження за хворими на склерому та статистичний аналіз отриманих результатів.

Особисто здобувачем написані всі розділи дисертації, сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які впроваджені у медичну практику та відображені в опублікованих працях.

Імунологічні дослідження виконані на базі лабораторії патофізіології та імунології (завідувач – професор О. Ф. Мельников) Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України.

Біохімічні дослідження виконані на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова за консультативною допомогою д-ра.мед.наук, професора кафедри біологічної та загальної хімії А.В.Мельника.

Дисертантом не запозичені результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на науково-практичній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (Одеса, 2018), науково-практичній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні досягнення в оториноларингології» (Львів, 2018), науково-практичній конференції Вінницького обласного науково-медичного товариства лікарів-оториноларингологів (Вінниця, 2017), науково-практичній конференції Вінницького обласного науково-медичного товариства лікарів-оториноларингологів (Вінниця, 2018), XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (Вінниця, 2018).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 14 наукових праць: 4 статті опубліковано в рекомендованих ДАК України наукових

фахових виданнях, 1 – у зарубіжному фаховому виданні «East European Scientific Journal (Warsaw, Poland)», 1 – у зарубіжному виданні «Оториноларингология. Восточная Европа» (Білорусь), 7 – у матеріалах конгресів та конференцій, отримано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 175 сторінках машинопису і складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 35 рисунками. Список використаної літератури містить 181 джерело літератури, з яких 50 – кирилицею, 131 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СКЛЕРОМА ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Склерома (від грецького *skleroma* – ущільнення) належить до групи хронічних інфекційних хвороб людини, є повільно прогресуючим, специфічним (гранулематозним) запальним захворюванням дихальних шляхів, спричиненим *Klebsiella rhinoscleromatis* (бактерія Фріша-Волковича), яке характеризується вираженими проліферативними змінами у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів, інколи з поширенням на трахеобронхіальний тракт та неспецифічним ураженням внутрішніх органів і систем організму людини [9, 95, 124, 135].

Відомості про епідеміологію склероми є поодинокими та суперечливими. Достовірні дані щодо поширеності цього захворювання відсутні, а отримати подібні відомості дуже складно, оскільки інкубаційний період є довготривалим, більшість пацієнтів мають повільний розвиток та ремітуючий перебіг недуги, має місце висока питома вага безсимптомних та стертих форм захворювання, а також є проблемою відсутність загальноприйнятого визначення захворювання і різні критерії постановки діагнозу (клінічні симптоми, результати додаткових методів дослідження).

Відомо, що на земній кулі нараховується більше 13 000 хворих на склерому, ендемічні вогнища і спорадичні захворювання якої зареєстровані у 168 країнах світу [78]. В окремих країнах склерома у структурі захворювань посідає друге місце після туберкульозу та трапляється частіше, ніж проказа та сифіліс [9]. При цьому склерому характеризує чітка ендемічність. Ендемічні вогнища захворювання трапляються в усьому світі, але найбільшими природними вогнищами є Єгипет, Центральна та Південна Америка, Центральна Африка, Індія, Індонезія та Близький Схід [54, 70, 78, 105, 132]. У регіонах із високим рівнем ендемічності (наприклад, у Гватемалі, Сальвадорі, Мексиці, Колумбії та

Єгипті) зареєстровані сотні випадків. У межах цих країн ендемічні райони, як правило, залишаються чітко визначеними та часто невеликими [78].

Рідше захворювання трапляється у Центральній Європі, оскільки в неендемічних регіонах є надзвичайно рідкісним. Більшість із випадків, описаних у Європі, мали місце в Польщі, Угорщині та Румунії [96]. Повідомлення про незначні спалахи склероми в Італії стосувалися винятково південних та острівних регіонів країни [96]. Однак, із посиленням подорожей, пересуванням військових контингентів, війнами і масовою міграцією населення пов'язано поширення склероми в неендемічних регіонах земної кулі [169]. Так, склерому дуже рідко реєстрували у США, але останні звіти свідчать про збільшення випадків через міграцію населення з ендемічних регіонів [57].

На території, що об'єднує Білорусь, півночно-західну частину України, Литви та Польщі, знаходиться одне з найбільших вогнищ склероми, котре в загальних рисах обмежено ріками Дніпро, Західна Двіна та Вісла, з півдня її межа переступає Карпати, не досягаючи угорської низовини [9]. Захворювання для названої території має характер природно-вогнищевого захворювання. Склерома трапляється переважно у болотистих місцевостях з вологим кліматом.

В Україні поширення склероми в різних регіонах не однаково: найвищі показники зареєстровані у північно-західних, а також у Київській (10,3 %) та Вінницькій (27,6 %) областях, відзначено їх відсутність (або спостерігаються лише поодинокі випадки) у Херсонській, Миколаївській та інших південних областях України [137].

Є достатньо даних, що підтверджують контагіозність склероми, котра вражає переважно людей, що знаходяться у близьких родинних контактах. Так, G. Block ще 1938 року представив дані про те, що обтяжений сімейний анамнез щодо склероми мали 17,2 % його пацієнтів [62].

Найбільш часто на склерому хворіють жителі сільських місцевостей. Незадовільні соціально-економічні умови можуть бути ко-фактором розвитку захворювання [86, 96]. Так, на думку більшості дослідників, контамінації сприяє скупченість, погана гігієна і неякісне харчування, але ця гіпотеза не пояснює,

чому хвороба частіше вражає жінок, ніж чоловіків (співвідношення чоловіки : жінки = 1 : 13), родичів хворого на склерому та осіб переважно у віковому діапазоні від 20 до 30 років [96], хоча захворювання трапляється у людей віком від 5 до 69 років [169], педіатричні пацієнти складають не більше 10% випадків [78]. Дійсно, склерома переважає лише у деяких націй, більше у сільських та економічно бідних регіонах [135]. Однак, подальше вивчення соціальної географії показало, що бідність і професійна діяльність цих регіонів є схожою з тими, що знаходяться у сусідніх місцевостях, де хвороба не виникає взагалі або виникає спорадично [55]. Так, на італійському острові Сардинія впродовж 1959-1969 років було описано 23 випадки склероми: 6 були зареєстровані у районі Кальярі, 1 – у Сассарії, 16 – у районі Нуоро. 70 % цих хворих були мешканцями 4 невеликих міст на території провінції Ольястра. Маловірогідно, що лише професійна діяльність і соціальний статус населення цих міст може виправдати отримані епідеміологічні дані. Нещодавно було отримані відомості, що деякі субпопуляції Сардинії, такі як райони Ольястра, характеризуються високим ступенем ізоляції та генетичної однорідності. Низька генетична мінливість між географічними субпопуляціями робить ці популяції оптимальними для вивчення і розуміння генетичних передумов розвитку склероми, адже висока генетична однорідність у цих регіонах, можливо, пояснює наявність генетично індукованого стану, котрий сприяє схильності до інфікування *K. rhinoscleromatosis*.

Аналогічні докази були знайдені і в інших країнах. Так, у північно-західному регіоні Гватемали склерома була майже невідомою до 1959 року, хоча вона була ендемічною для південно-східного регіону країни. При цьому обидва ці регіони мали однакові економічні умови та етнічний склад населення. У Швейцарії з 35 випадків склероми, що були зібрані А.М. Barraud, 30 були з південно-західного району Вале [140]. Ці епідеміологічні дані є основою для пошуку окремих генетичних або епігенетичних чинників цього захворювання, можливо, у поєднанні з факторами навколишнього середовища, такими як біологічні основи захворювання [162]. Є також припущення, що дефіцит заліза може спричиняти розвиток захворювання [134].

Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить, що на теперішній час структура популяції хворих достеменно невідома, а відсутність сучасних науково обґрунтованих епідеміологічних даних української популяції утруднює чітке планування медичних і соціальних заходів допомоги цій специфічній категорії хворих.

Склерома була вперше описана віденським дерматологом Н. von Hebra у 1870 році [124], а у 1876 році J. von Mikulicz вперше описав гістологічну будову склеромної гранульоми та великі пінисті клітини, які отримали назву клітин Мікулича.

Збудником захворювання, як було зазначено вище, є *K. rhinoscleromatis* [54, 121], вперше висіяна зі склеромного інфільтрату А. von Frisch 1882 року і визначена як грамнегативна кокобацила, культуральні та біохімічні властивості якої були детально вивчені М. М. Волковичем (1886). Тому зараз збудник склероми ще називається паличкою Фріша-Волковича.

K. rhinoscleromatis являє собою коротку із закругленими кінцями, нерухому, неспороутворюючу грамнегативну бацилу, що демонструє різну ферментативну здатність та передається шляхом прямого або непрямого контакту з носовим ексудатом інфікованої людини [108]. Цей мікроорганізм продукує високомолекулярні слизові речовини, які утворюють навколо клітини слизову капсулу. Полісахарид останньої визнаний однією з найважливіших детермінант вірулентності *K. rhinoscleromatis*. Наявність полісахариду капсули пригнічує зв'язування компонентів комплементу з бактеріальною стінкою [76], перешкоджає адгезії та зменшує фагоцитоз бактерій макрофагами та епітеліальними клітинами [76, 133, 146].

K. rhinoscleromatis належить до KES підгрупи (напр., *Klebsiella*, *Enterobacter* та *Serratia*) сімейства Enterobacteriaceae. Поряд з озеною, склерома належить до клебсієльозних захворювань (клебсієльозів). *K. rhinoscleromatis* можна диференціювати від інших клебсієл, зважаючи на наявність її біохімічних характеристик (позитивні результати випробувань з метиловим червоним,

негативний тест з уреазою та цитрат редуктазою) і її капсульних (K) і соматичних (O) антигенів [96].

Клебсієли широко поширені у воді, ґрунті, рослинах, але носієм *K. rhinoscleromatis* є тільки людина. Хоча у трьох останніх звітах містяться відомості про ідентифікацію *K. rhinoscleromatis* у тарганів [95, 115] та курчат [81] в умовах незадовільної гігієни.

Питання про механізми й умови зараження людини до теперішнього часу залишається відкритим. Паличка Фріша-Волковича має малу інвазивність та вірулентність. Єдиним джерелом інфекції є хвора на склерому людина. Більшість дослідників вважають, що передача інфекції від хворого відбувається контактним шляхом, а саме: шляхом вдихання секрету з носа або забрудненого матеріалу, а також ймовірно через предмети загального користування [53]. Відзначено, що при бактеріологічному дослідженні матеріалу з уражених органів членів однієї сім'ї, хворих на склерому, виділяють *K. pneumoniae rhinoideromatis* з однотиповими характеристиками.

Епідеміологічне дослідження L. De Pontual et al. (2008), яке включало аналіз 11 випадків захворювання, продемонструвало, що три з 11 пацієнтів мали обтяжений сімейний анамнез [78]. Останнє дозволяє припустити, що зараження може бути наслідком тривалого побутового контакту з інфікованими членами сім'ї. Також можливою є й генетична схильність, оскільки мутації генів, які кодують компоненти S-нітрозоглутатіон-редуктази (GSNOR), асоціюються з підвищенням сприйнятливості до *K. pneumoniae* у мишей [149]. Згідно з результатами дослідження L.A. Sánchez-Marín et al. (2007), гаплотип HLA-DQA1*03011-DQB*0301 виявився ще одним важливим фактором, який пов'язаний із розвитком цього захворювання [150].

K. rhinoscleromatis має спорідненість зі слизовою оболонкою носа. Риносклерома, зазвичай, вражає ділянки переходу плоского епітелію у циліарний епітелій носа [52]. У зв'язку з цим найбільш часто має місце ураження носової порожнини (95-100 %), рідше – носоглотки (18-43 %), гортані (15-40 %), трахеї (12 %) та бронхів (2-7 %) [44, 68]. Іноді може зазнавати ураження орган зору та

ротова порожнина, зокрема губи та ясна [124]. Так, в одній із найбільших опублікованих серій випадків риносклероми, до складу якої ввійшли 88 пацієнтів, S. Fawazetal (2011) доведено, що ураження носової порожнини було у 100% випадків, глотки – у 9 (10 %), глотки та гортані – у 19 (21,5 %) хворих. Про ураження трахеї було повідомлено лише в 1 (1 %) випадку [75]. Субепітеліальна інвазія *K. rhinoscleromatosis*, нейтрофілів та гістіоцитів може поступово поширюватися на інтерстиції та суміжні хрящові та кісткові структури [78].

Роль *K. rhinoscleromatosis* як єдиного етіологічного чинника склероми завжди викликала сумніви, і часто дослідникам не вдавалося експериментально відтворити захворювання. Наприклад, у 1920-1930-х роках були спроби зараження мишей і мавп шляхом внутрішньовенного та підшкірного введення ізоляту *K. rhinoscleromatosis* [97], що швидко (протягом декількох днів) призводило до розвитку склероматичної гранульоми, яка так само швидко регресувала, не залишаючи рубцевих змін. Такі ж результати були отримані шляхом введення *K. rhinoscleromatosis* у передню камеру очного яблука або в слизову оболонку носа; в останньому випадку, ураження було більш стабільним і регресувало більш повільно, що свідчить про меншу спроможність дихальної системи щодо елімінації збудника цього захворювання [74]. Т. А. Лобова (1957) та К. П. Дерєпа (1966) відтворили хвостову та плантарну моделі локальної склеромної інфекції, які найбільше підходять для вивчення склероми людини [9]. Запальні інфільтрати, котрі виникали у експериментальних тварин, характеризувалися відносно тривалим перебігом, специфічними патоморфологічними змінами, які мають схожі ознаки із склеромною тканиною людини, а також специфічною імунобіологічною перебудовою організму [9].

Спроба відтворити захворювання у людини шляхом введення *K. rhinoscleromatosis* або мацерату гранулематозної тканини в порожнину носа, продемонструвала негативний результат [97]. Автори дійшли висновку, що просте зараження *K. rhinoscleromatosis* є недостатнім для розвитку захворювання у людей і тварин, а *K. rhinoscleromatosis*, ймовірно, є не єдиним етіопатогенним чинником склероми.

Відомі три повідомлення, коли збудником склероми була *K. ozaenae* [74]. Перший випадок був описаний С. De Champs et al у 2005 році. В алжирського пацієнта з 4-річним анамнезом дисфонії на тлі ураження передньої третини правої голосової зв'язки гістологічне дослідження дозволило верифікувати склерому гортані. Бактеріологічне дослідження виявило асоціацію *K. ozaenae* з *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* та альфа-гемолітичними стрептококами [74].

Другий випадок був представлений М. D. Costa Climent et al. (2008) у пацієнта з Румунії, який протягом двох місяців скаржився на задишку, дисфонію та рясні гнійні назальні виділення. При бронхоскопії виявлено запальні інфільтрати голосових зв'язок, підзв'язочного простору гортані, а також ураження протягом всієї довжини трахеї. У матеріалі, отриманому в результаті біопсії слизової оболонки носа, бронхоальвеолярного лаважу і бронхіальної аспірації, було виявлено *K. ozaenae*. Цей випадок розглядався як ларинготрахеальна склерома на основі виявлених клінічних та макроскопічних ознак захворювання, хоча гістологічне дослідження, як повідомлялося, не виявило типових клітин Мікуліча або тілець Рассела [75].

Третій клінічний випадок, наданий J. Gonzales Zamora et al (2016), описує 47-річного пацієнта з Мексики, який мав скарги на постійну закладеність носа, біль у горлі, захриплість і дисфагію, що вперше виникли 23 роки тому. Комп'ютерна томографія шиї виявила інфільтрат розміром 21×24×25 мм у м'якому піднебінні, що звужував носоглотку, інфільтрат розміром 15×9 мм у передній частині лівого несправжньої голосової зв'язки, а також асиметричне потовщення лівої мигдалини. Гістологічне дослідження із використанням забарвлення гематоксиліном та еозином виявило інфільтрацію плазматичними клітинами, змішаними з клітинами Мікуліча, бактеріологічне дослідження біоптатів, як і у попередніх двох випадках, ідентифікувало *K. ozaenae* [104], що не є типовим збудником склероми. Цей мікроорганізм є збудником озени – хронічного риніту, що характеризується атрофічними змінами слизової оболонки носової порожнини, розширенням носових ходів, що має тенденцію до висихання у корок. На відміну від *K. rhinoscleromatis*, *Klebsiella ozaenae* описується й при інших

захворюваннях, таких як менінгіт, церебральний абсцес, бактеріємія, піогенний абсцес печінки тощо [72, 103, 160].

Патогенез склероми залишається невідомим. Зокрема, залишається незрозумілим, як *Klebsiella* spp. призводить до утворення клітин Мікуліча та зрештою до розвитку склероми. Водночас, клітини Мікуліча, що розглядаються як одна з головних диференційних ознак склероми, можуть грати фундаментальну роль у розвитку хронічного гранульоматозного запалення, що спостерігається при цій інфекції [92]. *K. rhinoscleromatis*, як і *K. pneumoniae* здатні тривало існувати усередині фагоцитів і навіть розмножуватися у них. Основним механізмом, що дозволяє бактеріям здійснювати внутрішньоклітинний паразитизм є наявність мукополісахаридної капсули, що сприяє гальмуванню фагоцитозу, і чим полегшується внутрішньоклітинне виживання цієї бацили [169].

Вважається, що певну роль у патогенезі захворювання відіграє зміна імунної відповіді з порушенням клітинного імунітету.

Головними ефекторними клітинами, що беруть участь у формуванні імунної відповіді організму до внутрішньоклітинних збудників, є макрофаги, НК-клітини і Т-лімфоцити. Їх мікробіцидні і цитотоксичні властивості різко підвищуються під впливом інтерферону- α і інтерферону- γ , фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-12 та інших цитокінів, що продукуються після активації антигенами збудника цих же трьох популяцій клітин.

У зразках периферичної крові хворих на склерому відзначається нормальний рівень лейкоцитів та лімфоцитів, але абсолютне зниження клітин CD3+, відносне зменшення CD4+, абсолютне збільшення клітин CD8+ з інверсією співвідношення CD4+ / CD8+ [94, 95], а також абсолютне збільшення природного кілера CD56+ та цитотоксичних клітин, які експресують антигени CD8+ CD56+.

У біоптатах уражених тканин імуногістохімічні дослідження виявили приблизно третину кількості Т-лімфоцитів, що мають профіль CD3+ / CD8+ (цитотоксичні лімфоцити / супресори), а дві третини демонструють профіль CD3+ / CD4+ (хелпери / індуктори) [122]. Описано також численні зрілі В-лімфоцити, які, ймовірно, є попередниками численних плазматичних клітин, описаних при склеромі.

Наявність В-клітин спонукає думати, що, по-перше, гуморальна відповідь неефективна через те, що *K. rhinoscleromatis* є внутрішньоклітинним патогеном [94, 95], а, по-друге, якісно неефективна гранулематозна Th1-лімфоцитарна реакція не може припинити захворювання [114]. Крім того, у межах гранульоми немає ні природних кілерів (CD56+), ні CD8+ CD56+ лейкоцитів, важливих для ініціювання та регуляції Th1-лімфоцитарної реакції. Тож зміни клітинного імунітету, зокрема, популяції CD4+ / CD8+ у крові, визнаються причиною хронізації хвороби [145], при цьому вважається, що змін гуморального імунітету не відбувається.

Таким чином, клітинний імунітет має особливе значення при склеромі, коли реакції фагоцитозу виявляються неспроможними знищити збудників (незавершений фагоцитоз), внаслідок чого виникає персистенція *K. rhinoscleromatis*, формується скупчення лімфоїдних клітин і макрофагів (гранульома). Іноді це призводить до неспецифічної стимуляції макрофагів, що зумовлює підвищення резистентності до інших інфекцій. Так, декілька досліджень показали, що склерома може бути результатом аномальної функції макрофагів [67]. Дійсно, клітини Мікуліча мають особливості ультраструктури та ферментні гістохімічні властивості макрофагів, тому було висловлено припущення, що клітини Мікуліча не розвиваються в епітеліоїдні клітини, тим самим сприяючи проліферації бактерій [67]. Однак, моноцити хворих, інфікованих *K. rhinoscleromatis*, здійснюють нормальний фагоцитоз [78]. Таким чином, не можна виключити можливість специфічного дефіциту процесів деструкції *K. Rhinoscleromatis* у макрофагах. Цікаво, що мутації, які впливають на гени та кодують компоненти нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат-оксидазного комплексу, спричиняють сприйнятливість до інфекції *K. Pneumoniae* у мишей [139].

М. Fusconi et al. (2018) висувують гіпотезу, що склерома є своєрідним імунодефіцитом, при якому має місце якісна редукція інтервенції лімфоцитів, котрі є гіперактивними до *K. Rhinoscleromatis* [96]. Знижена активність CD4 Т-клітин може призвести до недостатньої активації макрофагів, що сприятиме

внутрішньоклітинному виживанню *Klebsiella* spp. Повідомлення про риносклерому у пацієнтів з ВІЛ підтверджують гіпотезу щодо зниження активності CD4, що призводить до подальшого утворення клітин Мікуліча [144]. С. Fevre et al (2013) нещодавно надано подальші відомості про патогенез склероми, *Krhinoscleromatis* та утворення клітин Мікуліча [92]. Автори розробили модель риносклероми – утворення клітин Мікуліча в легенях мишей. Інфікування *K. rhinoscleromatis* асоціювалося з інтенсивним утворенням інтерлейкіну 10 (IL-10) та наявністю численних клітин Мікуліча. Натомість, у мишей із дефіцитом IL-10, яких заражали *K. rhinoscleromatis*, було виявлено більш низькі рівні запальних моноцитів у легенях і майже повна відсутність клітин Мікуліча. Подібні висновки спостерігалися і з антитілом рецептора IL-10 (антитілом IL10R) у мишей дикого типу [92]. Інші автори розробили моделі на мишах для дослідження патофізіологічного механізму інфекції *K. ozaenae* та виявили значне підвищення рівня деяких цитокінів, таких як MIP-2, KC та IL-6 [147].

Отже, для склероми, що характеризується тривалим внутрішньоклітинним перебуванням і розмноженням *K. rhinoscleromatis* (персистенція), є властивим утворення гранульом в ураженій тканині. *K. rhinoscleromatis* стає недоступною для дії антитіл і гуморальних антибактеріальних чинників. Механізм саногенеза і формування імунітету при склеромі пов'язаний, перш за все, з утворенням цитотоксичних Т-лімфоцитів, які створюють клітини-мішені, що вміщують паразитуючі бактерії і марковані рецепторами головного комплексу гістосумісності I типу та представляють антигени цих бактерій. Таким чином, основна протективна роль в імунній відповіді, що направлена проти *K. rhinoscleromatis*, належить клітинним механізмам. Проте, ймовірно існують й інші порушення імунної системи у пацієнтів зі склеромою.

На теперішній час науково обґрунтованого пояснення взаємовідносин *K. rhinoscleromatis* та імунної системи не існує. Згідно з однією гіпотезою, зміни імунної системи може спричинити *K. rhinoscleromatis*, тим самим сприяти еволюції інфекції у хронічну форму. Друга гіпотеза полягає у тому, що імунна

система, вже змінена внаслідок інших невідомих механізмів, дозволяє *K. rhinoscleromatis* специфічно впливати на організм [168].

Останнім часом існує консенсус стосовно ролі оксидативного стресу в перебігу хронічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів. Можна припустити, що негативний вплив активних кисневих інтермедіатів на склеромне ураження дихальних шляхів реалізується через ті ж механізми, що й за умов інших патологічних станів [89, 111, 112, 181]. Показано, що активні форми кисню індукують перекисне окиснення ліпідів, протеїнів, ДНК, що супроводжується порушенням фосфоліпідного бішару клітинних мембран, розладами репаративного та проліферативного потенціалу клітин, активацією апоптозу. Поряд з цим, відмічається дисрегуляція редокс-залежних процесів, виникає цитокіновий дисбаланс, ініціюється розвиток запальних та аутоімунних реакцій, змінюється продукція вазоактивних медіаторів [81, 112]. На теперішній час остаточного уявлення про стан прооксидантної та антиоксидантної системи, а також роль оксидативного стресу в патогенезі склероми немає, у зв'язку з чим відсутня єдина думка щодо ефективності антиоксидантної терапії у цих хворих.

Розвиток склероми, як правило, клінічно та патоморфологічно відбувається у три стадії: катарально-атрофічна, проліферативна (грануломатозно-гіпертрофічна), склеротична (рубцева або фіброзна) [135]. Хворі з катарально-атрофічною стадією, яка триває, як правило, місяцями, у цілому мають неспецифічні клінічні ознаки рецидивуючого риніту, ринореї, звертає увагу наявність неприємного запаху гнійних виділень із носа [135]. Гістологічно мають місце неспецифічні вияви сквамозної метаплазії з субепітеліальною інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами [132]. Клітини Мікуліча виявляються рідко.

Клінічні особливості є більш вираженими у грануломатозно-гіпертрофічній стадії, коли у хворих розвиваються грануломатозні вузлові утворення, що можуть спричиняти обструкцію носових ходів. Інфільтрат складається з фіброзної сполучної тканини із щільною інфільтрацією лімфоцитами, плазматичними клітинами, гіаліновими тільцями Русселя та патогномонічними клітинами Мікуліча. Ці клітини є великими (від 18 до 50 мікронів) пінистими макрофагами з

численними збільшеними вакуолями у протоплазмі, що містять багато грамнегативних життєздатних або нежиттєздатних бактерій. Останні є діагностичною гістопатологічною ознакою, що характеризує переважно проліферативну стадію захворювання. Біопсія трахеї демонструє сквамозну слизову оболонку, інфільтровану клітинами Мікуліча, та ознаки хронічного запалення.

Нарешті, третя (кінцева) стадія захворювання – склеротична – є хронічною з великими рубцями, фіброзом та хронічними запальними клітинами, з нечисленими клітинами Мікуліча або взагалі їх відсутністю. Особливістю цієї стадії є розвиток ускладнень, зокрема, деформацій носа, аносмії, дисфонії, дисфазії та стридору [135]. При переважно рубцевій формі склероми найважливішими діагностичними гістопатологічними даними є значний фіброз і менш виражена запальна інфільтрація клітинами [132, 135].

У більшості пацієнтів захворювання діагностується на проліферативній стадії, коли ураження візуалізується як синьо-червоні, щільні гранульоми з наявністю характерних клітини Мікуліча [91, 92].

Клітини Мікуліча виявляються лише при склеромі, вони описуються як атипові запальні моноцити, які з'являються з кісткового мозку після інфікування *K. rhinoscleromatis* [92]. Ці клітини репрезентують своєрідний стан високо вакуолізованих запальних моноцитів, нездатних перетравити бактерії. Крім того, було показано, що протизапальний цитокін ІЛ-10 має важливе значення для створення належного середовища для фенотипового дозрівання клітин Мікуліча [91, 92].

У цілому, патоморфологічні стадії добре корелюють із клінічними фазами захворювання. У початковому (латентному, доклінічному) періоді склероми виникають лише неспецифічні загальні явища, а саме: загальна втомлюваність, зниження здатності до фізичної та розумової праці, порушення апетиту та сну, тоді як єдиним специфічним виявом захворювання є позитивні серологічні реакції – реакція зв'язування комплексу зі склеромним антигеном та реакція аглютинації безслизових форм склеромної палички. Ці реакції на кілька років випереджують

виникнення клінічних ознак. Тривалість цього періоду не визначена, але, як показують спостереження, від моменту першого визначення позитивних серологічних реакцій до виникнення перших клінічних ознак проходить від 3 до 7 років.

У більшості випадків інфекція дебютує в порожнині носа (риносклерома), однак непоодинокими є випадки первинного ураження гортані, котрі у клінічному відношенні значно більш значні, оскільки склеромні інфільтрати, що виникають, незмінно закінчуються стенозом гортані різного ступеня, аж до асфіксії [46].

Згідно з результатами численних спостережень, у більшості хворих спостерігається змішана форма склероми, коли у різних відділах дихальних шляхів можуть бути виявлені відразу всі три види склеромних змін, а саме: розрощення специфічних інфільтратів-гранульом, атрофія слизової оболонки будь-якої ділянки дихального тракту та рубцеві зміни. У зв'язку з цим ряд авторів пропонують клінічно розділяти склерому на три форми: переважно інфільтративну, переважно рубцеву та переважно атрофічну.

Для діагностики склероми застосовується інтеграція клінічних, рентгенологічних, гістопатологічних та мікробних виявлень захворювання [169]. Для діагностики склероми обов'язково застосовується верхня трахеобронхоскопія (гнучка або ригідна) – так звана, паспортизація дихальних шляхів, що дозволяє визначити стан слизової оболонки, локалізацію та форму патологічного процесу.

Необхідність ідентифікації інфекційної етіології захворювання та / або клітин Мікуліча повинна гарантувати гістологічне дослідження уражених тканин.

Бактеріологічна діагностика склероми базується на тому, що *K. rhinoscleromatosis* трапляється тільки у дихальних шляхах хворої на склерому людини. Палички склероми можуть бути виявленими у клітинах Мікуліча за допомогою фарбування гематоксиліном та еозином, проте внутрішньоцитоплазматично розташовані бацили краще візуалізуються у разі спеціального фарбування за Грамом, Геймсом, Шифф-йодною кислотою (PAS-реакція), сріблом за Вартіном-Старрі [123]. Антиген Клебсієлла III типу може бути виявлений за допомогою імуногістохімічного аналізу, корисними для

діагностики також є зміни CD 68+ та зміненого співвідношення CD4+ / CD8+ [110]. Останнє може бути вторинним до запалення і спостерігається й при інших гранулематозних інфекційних захворюваннях, таких як, наприклад, лепра [78].

З метою ідентифікації *K. rhinoscleromatosis* застосовують тинкторіальні біохімічні та культуральні дослідження. Приблизно у 50-60 % пацієнтів, які мають гранулематозну стадію захворювання, має місце позитивна культура *K. rhinoscleromatosis* на кров'яному агарі або агарі Мак Конкі, при цьому рівень позитивних результатів може значно збільшуватися у разі проведення повторного культивування [98, 162]. Ідентифікація *Klebsiella* spp може бути виконана за допомогою секвенції стартерів, які використані для ампліфікації гену 16s рРНК [64].

Результат бактеріологічного дослідження оцінюється позитивно при співпадінні всіх видів дослідження: макроскопічного, мікроскопічного (визначення капсульних паличок) та біохімічного (у строкатому ряду розкладання глюкози та сахарози без утворення газу при незмінній лактозі, відсутність росту на жовчному агарі) [9].

Отже, крім досліджень власно культури, інші методи діагностики базуються переважно на виявленні клітин Мікуліча при цитологічному дослідженні препаратів-відбитків, мазків або біоптатів. Діагноз захворювання верифікується при виявленні 3-х основних клінічних елементів склеромної гранульоми: клітин Мікуліча, плазматичних клітин та тілець Русселя. При цьому гістологічне підтвердження склероми є надзвичайно складним у тих випадках, коли клітини Мікуліча в незначній кількості або взагалі відсутні. Крім того, не слід забувати, що при інших гранулематозних ураженнях верхніх дихальних шляхів, включаючи проказу, туберкульоз, гранулематоз Вегенера та саркоїдоз, також в біоптатах уражених тканин виявляються піноподібні гетероцити, що імітують клітини Мікуліча [131, 177].

Для діагностики склероми використовують рентгенологічний метод, який включає рентгеноскопію, рентгенографію (оглядову та контрастну), комп'ютерну

томографію та базується на специфічних відхиленнях процесів окостеніння хрящів трахеї.

Таким чином, сучасний етап досліджень характеризується не тільки інтенсифікацією пошуку етіології та розкриттям елементів патогенезу склероми, але й надзвичайною увагою до діагностики цього захворювання. Сьогодні фактично з усіх існуючих методів верифікації склероми, два недостатньо інформативні при певних формах (гістологічний – 57,6 %, бактеріологічний – 40,9 %), а застосування більш інформативної реакції Борде-Жангу утруднено у зв'язку з високими витратами дефіцитного склеромного антигену, випуск якого припинено, значною тривалістю реакції, застосуванням у ній нестійких реактивів. Крім цього, слід зазначити, що на сучасному етапі досі не розроблені не тільки критерії диференційного діагнозу стадій захворювання, але й критерії ефективності лікування.

Починаючи з 70-80-х років XIX століття, для лікування склероми використовується антибактеріальна терапія у комбінації з дилатаційними та хірургічними методами лікування; однак, частота рецидивів захворювання залишається високою. *K. rhinoscleromatis* інгібується *in vitro* більшістю антибіотиків, які активні проти грамнегативних бактерій, за винятком пеніциліну та ампіциліну. *K. rhinoscleromatis* є внутрішньоклітинною бактерією, тому теоретично найкращою є чутливість до антибіотиків, котрі можуть досягти високих концентрацій у макрофагах, зокрема, до аміноглікозидів (стрептоміцину, доксицикліну, тетрацикліну), рифампіцину, цефалоспоринів другої та третьої генерації, сульфаніламідів, клофазиміну, фторхінолонів (ципрофлоксацину, офлоксацину) [122]. Який антибіотик є найбільш ефективним для лікування цієї інфекції невідомо, оскільки наразі відсутні рандомізовані клінічні випробування для оцінювання ефективності кожного з наведених вище антимікробних агентів. S. Fawazetal (2011) дійшли висновків щодо ефективності використання рифампіцину, триметоприм-сульфаметоксазолу або ципрофлоксацину протягом щонайменше 2-3 місяців [88].

Чутливість збудника до антибіотиків істотно варіює, що часто потребує призначення подвійної або потрійної комбінації антибактеріальних засобів, серед яких можуть застосовуватися рифампіцину та триметоприм, сульфаметоксазол та ципрофлоксацин, ципрофлоксацин та котримоксазол, а також ципрофлоксацин та доксициклін.

P. P. Suchanova et al. (2012) запропонували лікування ципрофлоксацином і ко-тримоксазолом [161], тоді як S. L. Tan et al. (2012) досягли добрих результатів лікування поєднанням ципрофлоксацину та доксицикліну [162]. Всі дослідження підтверджують, що лікування антибіотиками має бути тривалим – від 2-3 місяців до 1 року [88, 161, 162].

Дуже різноманітним є патогенетичне лікування склероми, що включає застосування лікарських засобів, котрі підвищують проникнення антибіотиків у тканини та клітини, біостимуляторів, вітамінотерапію, імунотерапію, протеолітичні ферменти і т.п. Експериментальними та клінічними дослідженнями К. П. Дерєпа (1957) довів ефективність гіалуродазних препаратів (лідаза), які підсилюють антибактеріальну дію завдяки кращому проникненню антибіотиків до місця локалізації збудника склероми [9].

Найбільш частими видами хірургічних втручань при склеромі є дилатаційні бужування дихальних шляхів, видалення інфільтратів, трахеостомія, ларингофісура, ларинготрахеостомія. Широкі хірургічні втручання є недоцільними, адже вони здебільшого провокують загострення процесу та рубцювання.

Останнім часом з успіхом використовується гальвано-, кріохірургія, лазерна техніка лікування рубцевих та інфільтративних звужень.

Однією з основних проблем при лікуванні склероми є висока частота рецидивів захворювання, котра у ряді випадків сягає 26 %[18]. На думку S. Fawazetal (2011), така висока частота рецидивів може бути пов'язана з неадекватністю, короткою тривалістю терапії, екстенсивністю ураження або прогресуванням до стадії рубцювання, коли через погану васкуляризацію в

уражених тканинах відбувається істотне зниження біодоступності лікарських засобів [88].

Завдяки сучасним досягненням медицини тривалість життя хворих із склеромою істотно збільшилася. Проте захворювання залишається невиліковним, із непередбачуваним перебігом та характеризується високою резистентністю до терапевтичних заходів [9]. У багатьох випадках основною метою лікування хворих на склерому є покращення прогнозу. Адже оптимальним вважається лікування, яке не лише збільшує тривалість життя, але і покращує його якість [47]. З іншого боку, багато методів лікування не впливають на прогноз, однак можуть істотно покращити якість життя, зменшуючи вияви захворювання, частоту рецидивів, частоту госпіталізацій, обмеження прогресування хвороби тощо [47]. Таким чином, метою терапії для більшості пацієнтів із склеромою є, по суті, покращення якості їх життя.

Літературні дані вказують на значний негативний вплив хронічних захворювань на стан здоров'я і, отже, на ЯЖ людини [79]. По-перше, саме захворювання не може не відбитися на всіх сторонах життєдіяльності хворого, а по-друге, тривале, часом пожиттєве, медикаментозне лікування, так чи інакше, впливає на ЯЖ пацієнта [79]. У зв'язку з цим, у пацієнтів із склеромою надзвичайно важливою є оцінювання медичних аспектів ЯЖ.

Згідно з визначенням ВООЗ, ЯЖ визначається як прийняття індивідуумами свого становища у житті у контексті культури і системи цінностей того середовища, в якому вони живуть, у нерозривному зв'язку з їх цілями, очікуваннями, стандартами і турботами. ЯЖ у медицині – порівняно нове поняття, вперше з'явилося в Index Medicus 1977 року й активно використовується в медичній науці і практиці зарубіжних країн для комплексного оцінювання фізичного, психічного і суспільного благополуччя. У медицині ЯЖ стосується, передусім, стану здоров'я, тому у даному випадку коректно застосовувати поняття «якість життя, пов'язана зі здоров'ям» (в англійській літературі – «health-related quality of life»).

ЯЖ є інтегральною характеристикою, що відображає фізичне, психологічне, емоційне та соціальне функціонування людини, яке базується на її суб'єктивному сприйнятті [43, 164]. Під фізичною активністю у цьому випадку маємо на увазі функціональний дефіцит й інвалідизація у сприйнятті хворого. Найбільш часто оцінюваними психологічними параметрами є втомлюваність, тривога та депресія. Часто саме ці симптоми на початкових етапах розвитку захворювання впливають на ЯЖ пацієнтів. Подальше погіршення носового та гортанного дихання при склеромі швидко призводять до обмеження хворого у різних сферах життєдіяльності. Можна припустити, що негативний вплив на ЯЖ цих пацієнтів чинять й різноманітні соціальні чинники, у тому числі сприйняття оточуючими пацієнта з цим захворюванням.

Поняття «якість життя» трактують як відображення впливу захворювання і його лікування на уявлення пацієнта, що змінюється під впливом різних факторів, функціональних стресів, психологічних і соціальних впливів. У зв'язку з цим, на теперішній час як у світовій, так і вітчизняній практиці, показник ЯЖ, пов'язаний зі здоров'ям (міжнародний термін – Health-Related Quality of Life – HRQL), входить у стандарти обстеження пацієнтів, широко використовується з метою оцінювання ефективності лікувальних і профілактичних заходів, прогнозу захворювання, а також є невід'ємним елементом рандомізованих досліджень і фармакоеконімічних розрахунків [51, 66, 84, 159].

Основним інструментом для «кількісного» визначення ЯЖ є опитувальник, що дозволяє оцінити як рівень суб'єктивного задоволення, так і об'єктивну реальність за низкою показників. Для реального оцінювання застосовуються опитувальники, що містять низку запитань, відповідаючи на які, людина максимально вичерпно подає інформацію про різні сторони свого життя чи стан здоров'я. Це робить оцінювання ЯЖ більш точним.

На теперішній час усі загальновизнані методики передбачають використання стандартизованого опитувальника, який заповнює респондент. Загалом, усі опитувальники, які є сьогодні, можна розподілити за певними ознаками: за специфічністю, об'ємом, побудовою та способом аналізу результатів,

за респондентом, за способом отримання інформації. Серед найпоширеніших загальних опитувальників слід зазначити Euro Qol (EQ-5D), розроблений групою європейських дослідників, а також американський опитувальник MOS 36-Item Short Form Health Survey (MOS SF-36), створений J. E. Ware (The Health Institute, New England Medical Center, Boston, США), який адаптовано на українську мову у 1998 – 2001 роках [49, 172], та його модифікації (SF-22, SF-20, SF-12).

При певних захворюваннях оцінювання пацієнтом свого стану є найважливішим показником здоров'я [44]. Показник ЯЖ доповнює картину хвороби, є багатофакторним критерієм оцінювання стану хворих із хронічними захворюваннями [37]. Згідно з даними зарубіжної літератури, показник ЯЖ входить у стандарти обстеження та лікування пацієнтів, з його допомогою здійснюють індивідуальний моніторинг у процесі їх лікування, оцінюють ефективність терапії і прогноз захворювання.

ЯЖ – це динамічний параметр, що залежить від перебігу захворювання, процесу лікування та системи надання медичної допомоги [49]. Саме результати оцінки ЯЖ можуть слугувати кінцевою точкою в оцінюванні ефективності якості лікування, застосуванні того чи іншого фармацевтичного препарату тощо.

Взаємозалежність якості лікування та ЯЖ дуже складна. Логічно припустити, що чим ефективніше лікування, тим вищою є ЯЖ. Однак, така закономірність спостерігається не завжди. При оцінюванні впливу лікування на ЯЖ необхідно враховувати можливість розвитку побічних ефектів препаратів, які можуть призвести до появи нових симптомів, інколи навіть погіршуючи ЯЖ. Крім того, часто сам факт необхідності прийому медикаментів негативно сприймається пацієнтом і відповідно створює психологічні проблеми. У деяких дослідженнях встановлено, що ЯЖ є чинником, що визначає схильність хворого до лікування (комплаєнс). Отже, лікування може спричиняти як позитивні, так і негативні зміни в ЯЖ пацієнта. Тому останнім часом у ряді досліджень, крім впливу лікування на перебіг захворювання та його прогноз, оцінюють зміни ЯЖ як один із критеріїв ефективності.

В Україні впродовж останнього десятиріччя відзначається зростання інтересу до дослідження ЯЖ в медицині при різних захворюваннях, адже покращення стану здоров'я пацієнтів, регрес клінічних виявів захворювання, підвищення функціональних показників, максимальне наближення ЯЖ хворого до рівня здорової людини є основними завданнями у процесі лікування. Проте, незважаючи на світову практику, проблема дослідження ЯЖ у хворих на склерому залишається невивченою, зокрема, наукові дані щодо впливу захворювання на різні аспекти ЯЖ у цієї категорії хворих відсутні, як змінюються показники фізичного та психічного функціонування в залежності від форми склерому на теперішній час залишається невідомим.

Таким чином, склерома є однією з актуальних проблем сучасної оториноларингології та системи охорони здоров'я в цілому: медико-соціальна значущість цієї патології полягає у високій резистентності до терапевтичних заходів лікування, втраті працездатності хворих, що нерідко призводить до інвалідизації. Водночас, до теперішнього часу залишається відкритим питання про механізми й умови зараження людини, роль імунних порушень та оксидативного стресу в розвитку цього захворювання. Імунодефіцит, пов'язаний із порушеннями клітинного імунітету, так чи інакше інтегрований у розвиток склерому. Виникає питання щодо ролі в генезі захворювання таких регуляторних факторів імунітету, як імуноглобуліни різних класів, антитіла до антигенів сполучної тканини та етіологічного патогену, поєднання про- та протизапальних цитокінів, регуляторних пептидів і т.п. Сьогодні існують лише дані про наявність істотних відхилень у стані системного імунітету, а саме виявлені: зниження рівня Т (CD3) - і NK (CD56) – лімфоцитів, фагоцитів (CD14) у крові, їх функціональної активності, а також є окремі повідомлення про зниження секреторної форми імуноглобуліну А та неспецифічного чинника – продефензіна-лактоферину в ротоглотковому секреті [9, 14]. Натомість локальний імунітет ротоглоткового секрету представлений значним спектром гуморальних факторів, таких як дефензіни, елафін, лізоцим, цитокіни і противірусні компоненти ротоглоткового секрету, які відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки носо- і

ротоглотки, частини стравоходу. Показано, що імунна недостатність реакцій системного та місцевого імунітету може виступати як провідний фактор в імунопатогенезі склероми [9]. Застосування імунокорегуючих засобів має позитивний вплив на імунологічний та функціональний стан не тільки слизової оболонки дихальних шляхів, а і всі патологічні процеси, що розвиваються в організмі хворих на склерому [9, 14]. У той же час питання щодо стану про- та антиоксидантної системи, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів із різними формами склероми, залишається відкритим і потребує подальшого вивчення. Невизначеність більшості з перерахованих позицій у проблемі склероми зумовлює відсутність єдиної думки щодо ефективності імуномодуляторної та антиоксидантної терапії у отоларингологічних хворих цієї категорії.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у наукових публікаціях [22, 24, 25].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика клінічного матеріалу

Дослідження проведені у два послідовних етапи. Перший етап мав на меті встановити зв'язки між формою склероми та показниками оксидативного стресу, локального і системного гуморального імунітету, а також визначити вплив стандартної та модифікованої терапії на зазначені показники. Показники оксидативного стресу та імунітету вивчали у таких групах пацієнтів: 1) контрольна група – практично здорові пацієнти (n=30); 2) хворі на склерому з переважно інфільтративною формою (n=31); 3) хворі на склерому з переважно атрофічною формою (n=30); 4) хворі на склерому з переважно рубцевою формою (n=31).

На другому етапі вивчали ефективність двох варіантів терапії (нерандомізоване контрольоване клінічне дослідження). Для вирішення цього завдання 92 хворих на склерому були розділені на 2 групи: 1) група порівняння – отримувала стандартну терапію (n=47); 2) основна група – на тлі стандартної терапії додатково отримувала препарат ацетилцистеїну (n=45).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (протокол № 11 від 19 грудня 2019 р.) встановлено, що це наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Від усіх хворих було отримано інформаційну згоду на участь у дослідженні.

Розміри вибірок були обґрунтовані, виходячи з необхідної статистичної потужності (80 %), рівня статистичної значущості (0,05) та стандартизованої різниці, які були розраховані окремо для кожної стадії.

Усі етапи дослідження були проведені на базі ЛОР-клініки Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Для вирішення сформульованих завдань у дослідження нами були включені 92 (33 чоловіки, 59 жінок) пацієнти віком від 23 до 74 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $(53,40 \pm 14,52)$ років (табл. 2.1), співвідношення чоловіків до жінок в аналізованій когорті склало 1 : 1,8, що співвідноситься з даними літератури щодо переважання жінок у структурі вікового розподілу хворих на склерому [9].

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на склерому за віком та статтю.

Вікова категорія	Обидві статі (n=92)		Чоловіки (n=33)		Жінки (n=59)	
	n	%	n	%	n	%
18-24 років	3	3,3	0	-	3	5,1
25-44 років	22	23,9	10	30,3	12	20,3
45-59 років	28	30,4	8	24,2	20	33,9
60-74 років	39	42,4	15	45,5	24	40,7
Середні значення, роки	53,40±14,52		54,27±15,48		52,92±14,06	

Примітка: У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Критеріями включення у дослідження були:

- вік від 18 до 74 років
- наявність верифікованого діагнозу склероми;
- відсутність онкологічних захворювань;
- наявність згоди на участь у дослідженні.

Щодо вікового розподілу хворих, звертає увагу висока поширеність захворювання у віковому діапазоні до 60 років – 53 хворих, що склало 57,6%, – це свідчить про переважне враження склеромним процесом працездатного контингенту населення, що в цілому узгоджується з даними літератури [9].

Тривалість захворювання в аналізованих хворих на склерому склала від 1 до 48 років (у середньому – $(17,63 \pm 11,94)$ років) і достовірно не відрізнялася у чоловіків $(17,91 \pm 12,01)$ років і жінок $(17,47 \pm 12,01)$ років), $p=0,868$.

Відомості про тривалість захворювання у хворих на склерому наведені у табл. 2.2. Слід зазначити, що склерома, як правило, має латентний початок і тому починається для пацієнтів непомітно. Отже, при визначенні тривалості захворювання ми керувалися не стільки вказівками хворого, скільки датою верифікації діагнозу згідно з даними медичної документації пацієнтів, що, по-суті, збігається з моментом появи специфічних скарг.

Таблиця 2.2

Тривалість захворювання у хворих на склерому (n=92)

Тривалість захворювання	Кількість хворих	% хворих
≤ 5 років	17	18,5
6-10 років	19	20,6
11-20 років	26	28,3
>20 років	30	32,6

Наведені у табл. 2.2 дані свідчать про те, що третина (32,6%) пацієнтів мають тривалість захворювання більше 20 років, 28,3% – від 11 до 20 років, 20,6% – від 6 до 10 років, 18,5% – до 5 років включно. Отриманий нами розподіл тривалості захворювання в повній мірі віддзеркалює хронічний перебіг склероми, коли накопичення поширеності захворювання із тривалим перебігом відбувається у старших вікових групах (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Тривалість захворювання у хворих на склерому в залежності від віку (n=92)

Тривалість хвороби, роки	Вік хворих, роки			
	18-24 n (%)	25-44 n (%)	45-59 n (%)	60-74 n (%)
≤5	2 (66,7%)	5 (22,7%)	4 (14,3%)	7 (17,9%)
6-10	1 (33,3%)	6 (27,3%)	7 (25,0%)	5 (12,8%)
11-20	0	6 (27,3%)	9 (32,1%)	11 (28,2%)
>20	0	5 (22,7%)	8 (28,6%)	16 (41,0%)
Всього	3	22	28	39

Супутня соматична патологія мала місце у 65 з 92 хворих на склерому, що склало 70,6%. У структурі соматичних захворювань вікової категорії <40 років найбільш часто траплялись захворювання шлунково-кишкового тракту – 7 (33,3%), автоімунні захворювання та алергія – 38,1%; у вікової категорії ≥40 років – захворювання серцево-судинної (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) – 63,4% та хронічні захворювання легень – 40,8% (табл. 2.4). Супутня коморбідна патологія вимагала додаткової медикаментозної корекції, а також впливала на визначення об'єму та термінів проведення терапії.

Таблиця 2.4

Коморбідна соматична патологія у хворих на склерому

Категорія коморбідної патології	Обидві вікові категорії (n=92)		Вікова група <40 років (n=21)		Вікова група ≥40 років (n=71)	
	N	%	n	%	n	%
Захворювання серцево-судинної системи	48	52,2	3	14,3	45	63,4**
Захворювання шлунково-кишкового тракту	32	34,8	7	33,3	25	35,2
Цукровий діабет	5	5,4	-	-	5	7,0
Захворювання дихальної системи	30	32,6	1	4,8	29	40,8*
Захворювання сечостатевої системи	23	25,0	3	14,3	20	28,2
Захворювання опорно-рухового апарату	19	20,6	3	14,3	16	22,5
Автоімунні захворювання та алергія	17	18,5	8	38,1	9	12,7*

Примітки: * – достовірність різниці $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Як показано у табл. 2.4, практично за усіма видами патології має місце вірогідне зростання частоти виявлення з віком, особливо серцево-судинних захворювань у 10,3 рази (95% ДІ : [2,79-38,64]; $p < 0,001$) та хронічних легеневих хвороб у 13,8 разів (95% ДІ : [1,75-108,7]; $p = 0,002$). Виняток становили автоімунні захворювання, по яким спостерігалось достовірне зниження виявлення з віком (СШ : 0,24; 95% ДІ : [0,08-0,73]; $p = 0,008$).

Як було зазначено вище, розподіл хворих за клінічними формами склероми був такий: 31 (33,7%) хворий мав переважно інфільтративну форму захворювання, 30 (32,6%) – переважно атрофічну форму, 31 (33,7%) – переважно рубцеву форму. Аналіз розподілу хворих за клінічною формою захворювання, представлений на рис. 2.1 та 2.2, не виявив достовірних відмінностей залежності від статі та вікової категорії.

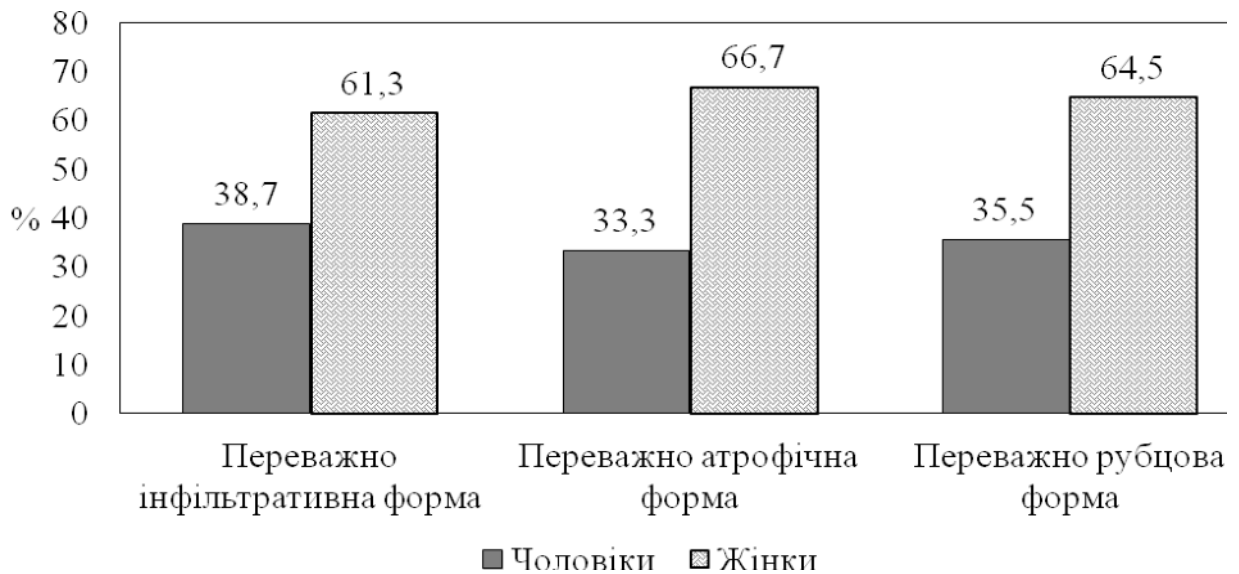


Рис. 2.1. Розподіл хворих (n=92) за клінічною формою захворювання у залежності від статі.

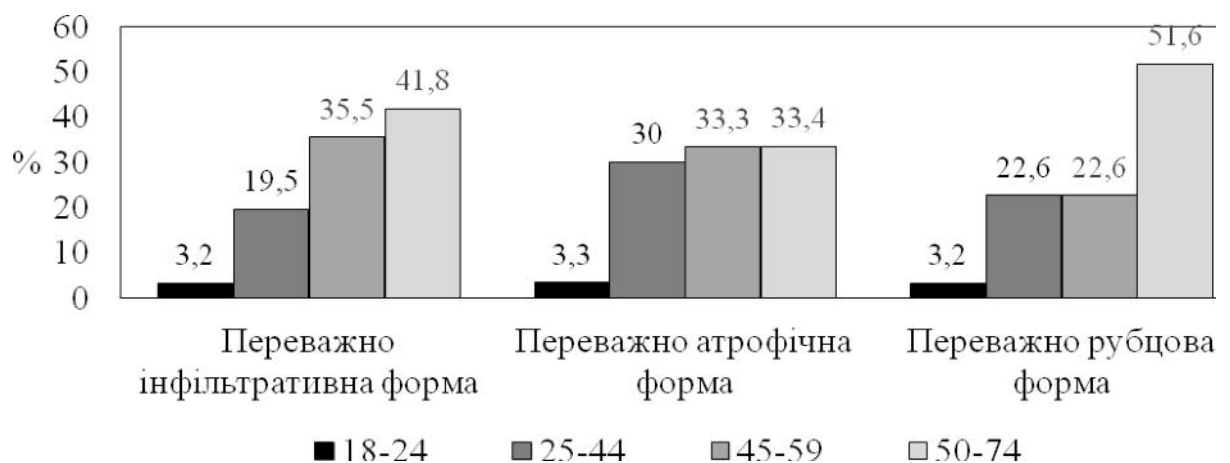


Рис. 2.2. Розподіл хворих (n=92) за клінічною формою захворювання у залежності від вікової категорії.

Водночас, звертає увагу, що при переважно інфільтративній формі склероми більше третини хворих мали тривалість захворювання менше 5 років. При переважно атрофічній формі захворювання частка таких хворих поступово змінювалася: 30% хворих мали тривалість захворювання від 11 до 20 років, ще 36,6% – понад 20 років. При переважно рубцевій формі склероми переважна більшість хворих мала тривалість більше 10 років, з них більшість хворіла понад 20 років. Отримані нами дані демонструють часовий тренд розвитку склеромного процесу, коли зі збільшенням тривалості захворювання відбувається поступова модифікація патологічного процесу від інфільтрації до рубцювання.

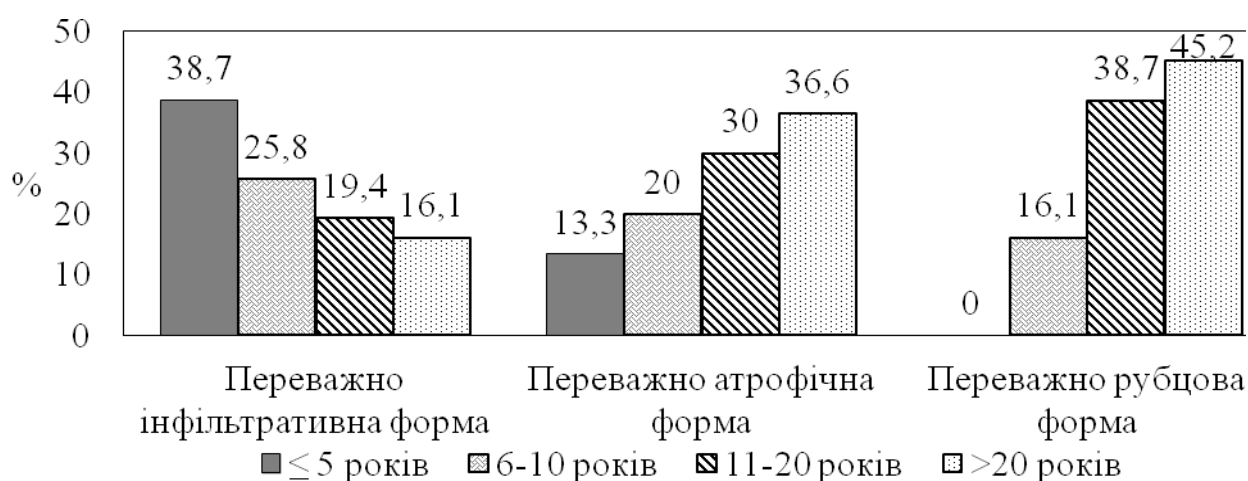


Рис. 2.3. Розподіл хворих (n=92) за клінічною формою захворювання у залежності від тривалості захворювання.

Для верифікації діагнозу склероми використовували реакцію зв'язування комплексу зі склеромним антигеном – реакція Борде-Жангу. Цей метод дослідження базується на виявленні у сироватці крові специфічних антитіл до клібсієли склероми.

Обстеження проводили за єдиною схемою з використанням стандартизованих карт, які заносили в комп'ютерну базу даних. У подальшому до бази даних заносили:

1) анамнестичні дані, у тому числі: характер трудової діяльності, шкідливі звички, анамнез життя. Окремо з'ясовували дані про перенесені соматичні та

інфекційні захворювання, оперативні втручання, застосування лікарських засобів, інші анамнестичні відомості;

2) загальні клінічні показники, результати детального огляду ЛОР-органів, ендоскопії гортані, трахеї, бронхів;

3) результати загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові;

4) результати мікробіологічних досліджень;

5) інформацію про перебіг захворювання, застосування медикаментозної терапії, ускладнення.

Для вивчення ефективності використання ацетилцистеїну в комплексній терапії склероми було проведене нерандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження, яке тривало впродовж 2016-2018 років. Для цього 92 пацієнти були розділені на 2 клінічні групи – порівняльну та основну. Групу порівняння склали 47 (19 чоловіків, 29 жінок) хворих середнім віком ($54,27 \pm 15,48$) років, яким застосовували стандартну терапію. Стандартна терапія хворих на склерому, котру проводили у клініці, включала: антибактеріальну терапію, що призначалася після бактеріологічного дослідження з визначенням чутливості до антибактеріального препарату (амікацин, цефтріаксон, ін.); препарати, що покращують проникність антибактеріальних препаратів в патологічні тканини (лідазу 1,0 в/м 1 р/д); препарати, що мають стимулюючий ефект та пришвидшують процеси регенерації тканин (алоє 1,0 п/ш 1 р/д); вітаміни групи В, А, С, Е (вітаксон 1,0 в/м 1 р/д); дилатаційні методи лікування, кріо- та гальванохірургію при рубцевих формах захворювання, інгаляції протеолітичних ферментів.

До основної групи увійшли 45 (14 чоловіків, 31 жінка) пацієнтів середнім віком ($52,92 \pm 14,06$) років, які на тлі стандартної терапії додатково отримували препарат ацетилцистеїну.

Виділені нами клінічні групи були зіставні за статтю, віком, наявністю коморбідної патології, формою та тривалістю захворювання (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Клініко-демографічна характеристика групи порівняння та основної групи хворих на склерому та контрольної групи практично здорових осіб

Показник	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=45)
Стать – n (%)			
Чоловіча	15 (50%)	19 (40,4%)	14 (31,1%)
Жіноча	15 (50%)	29 (59,6%)	31 (68,9%)
Вік – роки			
M±σ	53,36±14,52	54,27±15,48	52,92±14,06
Me	45,0	59,0	41,5
P ₂₅ -P ₇₅	41,0-60,0	43,0-67,0	51,0-63,0
Наявність коморбідної соматичної патології – n (%)	18 (60%)	34 (72,3%)	31 (68,9%)
Форма склероми – n (%)	-		
переважно інфільтративна		16 (34,0%)	15 (33,3%)
переважно атрофічна		15 (31,9%)	15 (33,3%)
переважно рубцева		16 (34,0%)	15 (33,3%)
Тривалість склероми – роки	-		
M±σ		18,71±10,57	16,33±10,67
Me		15,0	7,0
P ₂₅ -P ₇₅		10,0-30,0	17,0-25,0

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); медіана (Me) та інтерквартильний розмах (P₂₅-P₇₅).

Медикаментозна корекція включала використання препарату ацетилцистеїну, який завдяки наявності у молекулі вільної сульфгідрильної групи розриває дисульфідні зв'язки у молекулах кислих мукополісахаридів мокротиння, що сприяє зменшенню в'язкості бронхіального слизу.

Препарат має антиоксидантну дію, обумовлену наявністю нуклеофільної тіолової SH-групи, що легко віддає водень, нейтралізуючи окисні радикали.

Захисний механізм ацетилцистеїну ґрунтується на здатності його реактивних сульфгідрильних груп зв'язувати вільні радикали [36].

Також ацетилцистеїн проникає в клітини, де відбувається процес ацетилювання до L-цистеїну, з якого в подальшому синтезується глутатіон, що бере участь в окисно-відновних процесах клітин. Глутатіон – це біологічно активний трипептид, потужний антиоксидант з цитопротекторними властивостями, який легко захоплює ендогенні та екзогенні вільні радикали і токсини.

Ацетилцистеїн також має протизапальну дію, пригнічуючи утворення активних кисневмісних речовин і вільних радикалів, що беруть участь у розвитку запальних процесів у тканинах.

Прийом препарату призначали за схемою: по 1 пакету (200 мг) 3 рази на день впродовж 10-15 днів. Використання ацетилцистеїну було зумовлено тим, що одним із важливих біохімічних механізмів пошкодження клітин за умов патології дихальних шляхів є надмірне накопичення у тканинах активних реакційноздатних форм кисню – оксидативний стрес.

Схема першого клініко-лабораторного обстеження була ідентичною схемі, яку застосовано в попередньому дослідженні. Додатково проводили визначення показників якості життя з використанням Короткої версії Опитувальника здоров'я – 36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey – SF-36).

Повторне комплексне обстеження проводили після завершення стаціонарного лікування, а показники якості життя оцінювали через 3 місяці від початку лікування. Відомості про пацієнта, отримані під час кожного огляду, фіксували в електронній базі даних. У подальшому до бази заносили інформацію про перебіг захворювання, лікування; показники якості життя, показники оксидативного стресу, локального та системного гуморального імунітету до та після проведеного лікування.

2.2 Методи дослідження

Клінічне обстеження включало оцінювання клінічного стану, збір анамнезу, скарг, об'єктивного статусу.

Крім цього, учасники дослідження заповнювали опитувальник – Коротка версія Опитувальника здоров'я – 36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey – SF-36), котра була розроблена у США у рамках дослідження MPS (Вивчення медичних результатів) та адаптовано на українську мову у 2003 році [47, 172]. Опитувальник SF-36 включає 36 питань, що відображають 8 концепцій здоров'я: фізичне (ФА), рольове (РФ), соціальне (СА), емоційне функціонування (РЕ), загальне (ЗЗ) і психологічне (ПЗ) здоров'я, життєздатність (ЖЗ) та больовий синдром (Б) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Концепції здоров'я в опитувальнику SF-36

Шкала	Число пунктів	Визначення
Фізична активність (ФА)	10	Здатність переносити звичне фізичне навантаження протягом дня
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ)	4	Фізична здатність людини виконувати свою професійну роботу
Фізичний біль (Б)	2	Інтенсивність болю
Загальне здоров'я (ЗЗ)	5	Суб'єктивна оцінка загального стану здоров'я
Життєздатність (ЖЗ)	4	Суб'єктивна оцінка настрою, енергійності, життєвих сил
Соціальна активність (СА)	2	Емоційна і фізична здатність спілкуватися з людьми
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ)	3	Емоційна здатність людини займатися професійною працею
Психічне здоров'я (ПЗ)	5	Суб'єктивна оцінка емоційного стану

Чим вищими є значення показника, тим кращою є оцінка за обраною шкалою. Максимальна оцінка за основними шкалами SF-36 становила 100, що відповідає найкращому рівню ЯЖ. Мінімальне (найгірше) значення шкал ЯЖ відповідало нульовій оцінці.

Поряд із 8 загальноприйнятими шкалами SF-36 вираховували два інтегральних показники – «фізичний» (ФС) і «психічний» (ПС) компоненти здоров'я. Показник «фізичного компонента здоров'я» розраховували як суму оцінок за шкалами фізичне та рольове функціонування, біль, загальне здоров'я. «Психічний компонент здоров'я» обчислювали підсумовуванням показників життєздатності, соціального та емоційного функціонування, психологічного здоров'я.

За наявності клініко-лабораторних симптомів коморбідних соматичних захворювань пацієнти були обстежені відповідними фахівцями й отримували необхідне додаткове лікування.

Лабораторне обстеження включало клінічний та біохімічний аналіз крові (білірубін, загальний білок, холестерин, глюкоза, натрій, калій, С-реактивний білок у крові), загальний аналіз сечі, мікробіологічне дослідження мазків із порожнини носа та глотки.

Мікробіологічні дослідження виконані на базі бактеріологічної лабораторії Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М. І. Пирогова Вінницької обласної ради». Для оцінювання якісного та кількісного складу мікрофлори здійснювали забір матеріалу під контролем зору зі слизових оболонок порожнини носа та глотки прокаленою над полум'ям спиртівки платиновою охолодженою петлею.

Отриманий матеріал засівали на 5 % кров'яний агар для визначення стрептококів, нейсерій, ентерококів; середовище Ендо для ідентифікації грамнегативних бактерій; жовчно-сольовий агар для виявлення стафілококів, а також середовище Сабуро для визначення грибів. Крім цього, мікробіологічні дослідження були спрямовані на виявлення клебсієли склероми у слизовій оболонці дихальних шляхів та інфільтратах, для чого отриманий матеріал

засівали на агар. За результатами дослідження морфологічних, культуральних, біохімічних та інших властивостей встановлювали видову належність мікроорганізмів [3].

Біохімічні дослідження виконані на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.) за консультативною допомогою д.мед.н., професора кафедри біологічної та загальної хімії Мельника А.В.

Забір крові здійснювався у стандартних умовах з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів у пробірки Vacuette («Greiner-bio-one», Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували відразу ж після взяття шляхом її центрифугування при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали у мікропробірки Eppendorf та до проведення аналізу зберігали при -20°C . ТХО-фільтрат крові готували шляхом змішування крові з 10 % трихлороцтовою кислотою (ТХО) у співвідношенні 1:10, далі центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. та відбирали надосад (ТХО-фільтрат) у мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C до проведення аналізу.

Стан прооксидантної системи вивчали за активністю у крові ксантиноксидази, а стан ферментної антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутази та каталази, вмістом відновленого глутатіону, рівнем протеїнових сульфгідрильних -SH та дисульфідних -S-S- груп. Активність ксантиноксидази визначали за утворенням сечової кислоти, супероксиддисмутази – за ступенем пригнічення окиснення кверцитину [35], активність каталази – за швидкістю деградації гідроген пероксиду в реакції з амоній молібдатом [13]. Вміст відновленого глутатіону визначали у ТХО-фільтраті крові у глутатіонтрансферазній реакції [57]. Рівень протеїнових SH-груп у плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Елмана – 5,5'-дітіобіс (2-нітробензоатом) [5], кількість дисульфідних зв'язків оцінювали за приростом SH-груп після інкубації крові з дитіотреїтолом [5].

Активність вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за вмістом первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації – дієнових кон'югатів та

малонового діальдегіду у крові, а активність процесів окисної модифікації протеїнів оцінювали на основі визначення вмісту карбонільних груп протеїнів у сироватці крові. Вміст дієнових кон'югатів оцінювали за світлопоглинанням ліпідного екстракту крові в ультрафіолетовій ділянці спектра [6]. Рівень малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за набором ТБК-Агат (Биоконт, РФ) [6], а карбонільних груп протеїнів – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [12].

Стан системного гуморального імунітету вивчали за вмістом імуноглобулінів класів М і А, загального імуноглобуліну класу Е, цитокінів: γ -інтерферону, інтерлейкінів 1β і 10, а також концентрацією циркулюючих імунних комплексів загального вигляду в сироватці крові. Концентрацію імуноглобулінів класів М і А у сироватці крові визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії по Манчїні з застосуванням мікропланшет Nyland (США) та комерційних наборів реактивів НВО Мікроген (РФ) [34, 38].

Концентрацію загального імуноглобуліну класу Е оцінювали за допомогою імуноферментного методу (аналізатор Labline, Австрія) з використанням комерційних наборів реактивів Хема Медика (РФ) [34, 38].

Визначення концентрації γ -інтерферону, інтерлейкіну- 1β , інтерлейкіну-10 здійснювали за допомогою імуноферментного методу з використанням ридеру Stat Fax 2100 (США) та стандартних комерційних наборів реактивів ТОВ Цитокін (РФ), «Протеиновый контур» (РФ) та «Вектор-Бест» (РФ) згідно з інструкціями фірми-виробника [34, 38].

Рівень циркулюючих імунних комплексів загального вигляду (ЦІК) у сироватці крові та у ротоглотковому секреті визначали методом преципітації у 3,75 % розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон [34, 38].

Стан локального імунітету вивчали за концентрацією у ротоглотковому секреті секреторної та мономерної форм імуноглобулінів М і А, цитокінів – α -інтерферону та інтерлейкіну- 1β , імунних комплексів [34, 38]. Окремому аналізу був підданий клітинний склад ротоглоткового секрету. Ротоглотковий секрет отримували натщесерце без ополіскування ротової порожнини і чищення зубів і

ясен, як це рекомендовано методичними вказівками Інституту отоларингології Національної академії медичних наук України [11].

Концентрацію імуноглобуліну G, секреторної та мономерної форм імуноглобуліну A, α -інтерферон і інтерлейкін-1 β у ротоглотковому секреті визначали за допомогою імуноферментного методу [34, 38] із застосуванням стандартних комерційних наборів реактивів Хема Медика (РФ) та ТОВ Цитокін (РФ) відповідно.

2.3. Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку даних проводили з використанням можливостей електронних таблиць “Excel” і пакету статистичної обробки інформації „STATISTICA 6.0” (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Всі отримані кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні й інструментальні дані оброблені методами варіаційної статистики. Кількісні параметри представлені як $(M \pm \sigma)$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення) або $Me [P_{25}-P_{75}]$ (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й процентилі) в залежності від виду розподілу (параметричного або непараметричного).

Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) застосовували двобічний t-критерій Стюдента (для 2-х незалежних вибірок) або U-критерій Манна-Уїтні при розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу. Порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона.

Для знаходження відмінностей частот використовували метод визначення χ^2 (Пірсона) з поправкою Йетса на безперервність, для обчислення якого будували сітку «2 x 2», а також розраховували критерії Фішера та Крамера для визначення сили зв'язку. Співвідношення шансів (СШ) розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник

вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1.

Зв'язок (кореляцію) між показниками, що вивчалися, оцінювали за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) та подальшим встановленням його значущості за t -критерієм.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у наукових публікаціях [27, 28, 29, 31, 32].

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ МОДИФІКОВАНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ СКЛЕРОМИ

3.1. Дослідження ефективності та результатів лікування хворих із різними формами склероми

Динаміку клінічних виявів, лабораторних показників та параметрів ЯЖ вивчали у таких групах пацієнтів: 1) хворі на склерому з переважно інфільтративною формою (n=31); 2) хворі на склерому з переважно атрофічною формою (n=30); 3) хворі на склерому з переважно рубцевою формою (n=31).

У табл. 3.1 систематизовано найпоширеніші скарги хворих із різними формами склероми до та після лікування. Результати порівняльного аналізу показали, що пацієнти з різними формами захворювання були порівнянними за наявністю сухості слизових оболонок дихальних шляхів, осиплості голосу, утруднення носового та гортанного дихання, зниження нюху, кашлю на початку лікування та спостереження ($p>0,05$), за виключенням загальної слабкості, втомлюваності, частота якої була достовірно вищою у пацієнтів із переважно рубцевою формою склероми, ніж при переважно атрофічній формі захворювання ($p=0,038$).

За усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів встановлено позитивну динаміку суб'єктивних виявів захворювання зі зменшенням частоти основних скарг пацієнтів у всіх аналізованих підгрупах хворих, що в цілому свідчить про ефективність призначеної інтервенції. Зокрема, за усіх форм захворювання зменшилася частота скарг хворих на осиплість голосу, утруднення гортанного дихання, зниження нюху, кашель, хоч і різною мірою. Так, у хворих із переважно інфільтративною формою склероми після завершення лікування на осиплість голосу скаржилися 8 хворих, що склало 25,8% та було у 2,25 рази менше ($p<0,01$), ніж у хворих із переважно рубцевою формою хвороби (58,1%).

Таблиця 3.1

Найпоширеніші скарги хворих на різні форми склероми до та після лікування

Клінічні вияви		Склерома, інфільтративна форма (n=31)	Склерома, атрофічна форма (n=30)	Склерома, рубцева форма (n=31)
Сухість слизових оболонок дихальних шляхів, кількість хворих (%)	До лікування	26 (83,9)	27 (90,0)	30 (96,8)
	Після лікування	6 (19,4)*	3 (10,0)*	3 (9,7)*
Осиплість голосу, кількість хворих (%)	До лікування	27 (87,1)	30 (100,0)	29 (93,5)
	Після лікування	8 (25,8)*	10 (33,3)*	18 (58,1)*#
Утруднення носового дихання, кількість хворих (%)	До лікування	13 (41,9)	9 (30,0)	11 (35,5)
	Після лікування	1 (3,2)*	2 (6,7)*	3 (9,7)*
Утруднення гортанного дихання, кількість хворих (%)	До лікування	24 (77,4)	23 (76,7)	30 (96,8)
	Після лікування	11 (35,5)*	5 (16,7)*	21 (67,7)*# ^c
Зниження нюху, кількість хворих (%)	До лікування	9 (29,0)	12 (40,0)	4 (12,9)
	Після лікування	1 (3,2)*	6 (20,0)#	1 (3,2) ^c
Кашель, кількість хворих (%)	До лікування	25 (80,6)	20 (66,7)	26 (83,9)
	Після лікування	6 (19,4)*	1 (3,3)*	17 (54,8)*# ^c
Загальна слабкість, втомлюваність, кількість хворих (%)	До лікування	26 (83,9)	24 (80,0)	30 (96,8) ^c
	Після лікування	1 (3,2)*	0*	2 (6,5)*

Примітки: * – рівень значущості відмінностей показників, розрахованої за χ^2 , порівняно з показником до лікування $p < 0,05$; # – рівень значущості відмінностей показників, розрахованої за χ^2 , порівняно з показником хворих на інфільтративну форму склероми $p < 0,05$; ^c – рівень значущості відмінностей показників, розрахованої за χ^2 , порівняно з показником хворих на атрофічну форму склероми $p < 0,05$.

Співвідношення шансів (СШ) склало 0,25; довірчий інтервал (ДІ): [0,09-0,74]. За умов переважно атрофічної форм склероми після завершення лікування на зниження нюху виказували скарги 6 (20%) хворих, що було у 6,25 разів більше, порівняно з показником пацієнтів із переважно інфільтративною та переважно рубцевою формою недуги – по 3,2% (СШ: 0,13; ДІ: [0,02-0,98], $p=0,04$). За переважно рубцевої форми після лікування вірогідно більшою була частота скарг на утруднення гортанного дихання та кашель, ніж при інших формах склероми: відповідно 67,7% та 54,8% проти 35,5% (СШ: 0,26; ДІ: [0,09-0,75], $p=0,011$) й 19,4% (СШ: 0,2; ДІ: [0,06-0,61], $p=0,004$) при переважно інфільтративній формі недуги та 16,7% (СШ: 0,1; ДІ: [0,03-0,32], $p<0,001$) й 3,3% (СШ: 0,03; ДІ: [0,03-0,23], $p<0,001$) при переважно атрофічній формі.

Закономірно, що об'єктивна симптоматика захворювання на початку лікування повною мірою характеризує форму захворювання з переважанням інфільтратів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів за умов переважно інфільтративної форми склероми ($p<0,05$), тоді як за атрофічної форми склероми відзначається вища частота наявності гнійних виділень з порожнини носа (96,7%), атрофії та гнійних кірок слизової оболонки трахеї і бронхів (80%). У пацієнтів на рубцеву форму склероми відповідно переважають рубцеві звуження/деформація верхніх дихальних шляхів при мінімально виражених інфільтративних та атрофічних змінах (табл. 3.2). Як показали результати дослідження, у процесі лікування максимально зазнають інволютивних змін інфільтративні зміни. Так, у хворих із переважно інфільтративною формою склероми частота виявлення інфільтратів у порожнині носа наприкінці лікування зменшилася у 3,99 разів, у підскладковому просторі гортані – у 9,97 разів, на слизовій оболонці трахеї та бронхів – у 2,79 разів ($p<0,001$). Істотних змін після завершення лікування зазнали й клінічні вияви атрофічної форми захворювання. У хворих цієї категорії після лікування повністю зникли гнійні виділення з порожнини носа, а частота виявлення гнійних кірок слизової оболонки трахеї та бронхів зменшилася з 80% до 10%, тобто у 8 разів ($p<0,001$). Натомість, рубцеві зміни на тлі проведеного лікування не зазнали істотних змін, що по суті демонструє незворотній характер таких змін.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика клінічної ефективності лікування хворих із різними формами склероми

Клінічні прояви		інфільтративна форма (n=31)	атрофічна форма (n=30)	рубцева форма (n=31)
Деформація зовнішнього носа, кількість хворих (%)	До лікування	2 (6,5)	0	5 (16,1)
	Після лікування	2 (6,5)	0	5 (16,1)
Інфільтрати в порожнині носа, кількість хворих (%)	До лікування	28 (90,3)	0 [#]	8 (25,8%) ^{#e}
	Після лікування	7 (22,6) [*]	0 [#]	1 (3,2) ^{*#}
Інфільтрати на слизовій оболонці ротоглотки, кількість хворих (%)	До лікування	13 (40,3)	3 (10,0) [#]	1 (3,2) [#]
	Після лікування	6 (19,4)	0 [#]	0 [#]
Інфільтрати у підскладковому просторі гортані, кількість хворих (%)	До лікування	30 (96,8)	27 (90,0)	24 (77,4) [#]
	Після лікування	3 (9,7) [*]	3 (10,0) [*]	1 (3,2) [*]
Інфільтрати слизової оболонки трахеї, бронхів, кількість хворих (%)	До лікування	28 (90,3)	5 (16,7) [#]	3 (9,7) ^{#e}
	Після лікування	10 (32,3) [*]	0 ^{*#}	0 [#]
Гнійні виділення з порожнини носа, кількість хворих (%)	До лікування	20 (64,5)	29 (96,7) [#]	15 (48,4) ^e
	Після лікування	0 [*]	0 [*]	1 (3,2) [*]
Атрофія та гнійні кірки слизової оболонки трахеї, бронхів, кількість хворих (%)	До лікування	0	24 (80,0) [#]	12 (38,7) ^{#e}
	Після лікування	0	3 (10,0) [*]	1 (3,2) [*]
Рубцеве звуження присінку носа та хоан, кількість хворих (%)	До лікування	0	2 (6,7)	29 (93,5) ^{#e}
	Після лікування	0	2 (6,7)	29 (93,5) ^{#e}
Рубцева деформація м'якого піднебіння, кількість хворих (%)	До лікування	9 (29,0)	16 (53,3)	31 (100,0) ^{#e}
	Після лікування	9 (29,0)	16 (53,3)	31 (100,0) ^{#e}
Рубцеве звуження гортані, кількість хворих (%)	До лікування	2 (6,5)	0	29 (93,5) ^{#e}
	Після лікування	2 (6,5)	0	25 (80,6) ^{#e}
Рубцеве звуження трахеї, бронхів, кількість хворих (%)	До лікування	0	5 (16,7)	26 (83,9) ^{#e}
	Після лікування	0	0 [*]	25 (80,6) ^{#e}

Примітки: * – рівень значущості відмінностей показників, розрахованої за χ^2 , порівняно з показником до лікування $p < 0,05$; # – рівень значущості відмінностей показників, розрахованої за χ^2 , порівняно з показником хворих на інфільтративну форму склероми $p < 0,05$; e – рівень значущості відмінностей показників, розрахованої за χ^2 , порівняно з показником хворих на атрофічну форму склероми $p < 0,05$.

Таблиця 3.3

Динаміка показників загального аналізу крові хворих із різними формами склероми

Клінічні прояви		інфільтративна форма (n=31)	атрофічна форма (n=30)	рубцева форма (n=31)
		М±σ	М±σ	М±σ
Еритроцити, 10 ¹² /л	До лікування	3,95±0,32	3,99±0,57	4,02±0,45
	Після лікування	4,09±0,25*	4,1±0,45	4,12±0,38*
Гемоглобін, г/л	До лікування	117,3±10,09	115,0±16,45	123,22±12,76
	Після лікування	122,75±7,95*	121,2±14,31*	125,46±11,05*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	До лікування	7,87±2,7	8,17±2,15	7,53±1,21
	Після лікування	7,53±1,2	6,35±1,22	7,11±2,05*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	До лікування	5,07±2,87	6,0±2,48	6,29±2,96
	Після лікування	2,23±2,45*	2,27±2,41*	3,45±2,41*
Сегментноядерні нейтрофіли, %	До лікування	65,92±5,05	61,81±9,83	59,32±7,07
	Після лікування	65,69±6,15	63,45±7,46	63,32±7,74*
Еозинофіли, %	До лікування	1,07±1,11	1,0±1,78	0,87±1,28
	Після лікування	0,15±0,37*	0,54±1,21*	0,4±0,72
Лімфоцити, %	До лікування	22,69±6,34	24,0±5,65	26,71±7,33
	Після лікування	21,46±4,75	25,63±5,0	23,54±7,33*
Моноцити, %	До лікування	5,69±2,49	5,72±3,79	6,45±2,79
	Після лікування	9,76±3,0*	6,45±4,61	8,16±4,29
ШОЕ, мм/год.	До лікування	18,76±8,67	24,36±11,91	20,9±9,53
	Після лікування	8,5±4,75*	11,72±6,14*	10,27±5,66*

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником до лікування p<0,05 (критерій Wilcoxon).

Не виявлено значних відмінностей у середніх значеннях показників загального аналізу крові як на початку, так і після завершення лікування у хворих з різними формами хвороби ($p > 0,05$; критерій Краскела-Уоліса) (табл. 3.3).

Показники ЯЖ порівнювали у таких групах пацієнтів: 1) контрольна група – практично здорові особи ($n=30$); 2) хворі на склерому з переважно інфільтративною формою ($n=31$); 3) хворі на склерому з переважно атрофічною формою ($n=30$); 4) хворі на склерому з переважно рубцевою формою ($n=31$).

Виявили, що у контрольній групі середні значення показників, переважною більшістю компонентів, котрі складають концепцію «якості життя» протоколу SF-36, ($M \pm \sigma$) становлять: ФА – ($93,75 \pm 7,58$)%, РФ – ($70,62 \pm 24,34$)%, ФБ – ($83,1 \pm 22,52$)%, ЗЗ – ($72,18 \pm 21,23$)%, ЖЗ – ($68,5 \pm 13,38$)%, СА – ($86,24 \pm 18,54$)%, РЕ – ($71,21 \pm 18,23$)%, ПЗ – ($73,2 \pm 15,68$)%, а інтегральні показники здоров'я ПС і ФС – ($52,35 \pm 4,89$)% та ($48,64 \pm 6,97$)% відповідно. За всіх форм склеромного ураження дихальних шляхів показники ЯЖ знижуються, хоч різною мірою. При порівнянні вихідних даних хворих із переважно інфільтративною формою склероми (до лікування) та здорових осіб (контроль) отримано значні відмінності у показниках ФА (($68,77 \pm 24,79$)% проти ($93,75 \pm 7,58$)%; $p < 0,001$) та СА (($69,22 \pm 25,97$)% проти ($86,24 \pm 18,54$)%; $p = 0,014$), що свідчить про вплив захворювання на здатність переносити фізичне навантаження протягом дня та наявність проблем у спілкуванні з іншими людьми вже на початкових стадіях захворювання. Відповідно отримані зміни позначаються на інтегральному показникові фізичного здоров'я, котрий був до лікування у хворих із переважно інфільтративною формою склероми ($42,32 \pm 9,75$)%, що на 19,2% менше ($p < 0,001$), ніж у контролі. За умов переважно атрофічної та рубцевої форм склероми всі показники ЯЖ є нижчими ($p < 0,05$), порівняно з аналогічними показниками у контрольній групі (за винятком показника фізичного болю), що свідчить про вплив захворювання на різні аспекти не тільки фізичного, але й психологічного здоров'я. Це дозволяє зробити висновок, що склерома, як позиттєво прогресуюче захворювання, істотно погіршує ЯЖ, що повинно акцентувати увагу практичних лікарів на виявленні предикторів негативної динаміки ЯЖ та розгляд можливостей терапевтичної корекції останніх (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники якості життя практично здорових осіб контрольної групи та хворих на різні форми склероми (М±σ)

Показник	Здорові особи (n=30)	інфільтративна форма (n=31)	атрофічна форма (n=30)	рубцева форма (n=31)
	М±σ	М±σ	М±σ	М±σ
Фізична активність (ФА)	93,75±7,58	68,77±24,79*	53,17±26,34*	52,16±24,46*
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ)	70,62±24,34	53,32±39,05	47,5±37,91*	28,42±32,08*
Фізичний біль (ФБ)	83,1±22,52	72,18±21,23	74,16±23,26	68,57±23,27
Загальне здоров'я (ЗЗ)	72,18±21,23	49,47±20,01	45,11±16,6*	33,39±12,88*
Життєздатність (ЖЗ)	68,5±13,38	59,3±20,95	48,66±18,04*	40,46±12,49*
Соціальна активність (СА)	86,24±18,54	69,22±25,97*	56,83±25,51*	53,15±21,45*
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ)	71,21±18,23	70,6±36,35	42,22±40,05*	31,01±35,07*
Психічне здоров'я (ПЗ)	73,2±15,68	68,19±16,89	59,22±17,57*	47,19±13,69*
Фізичний компонент здоров'я (ФС)	52,35±4,89	42,32±9,75*	39,35±10,81*	37,26±9,73*
Психічний компонент здоров'я (ПС)	48,64±6,97	49,74±8,26	42,27±10,04*	36,39±6,8*

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником у контрольній групі $p < 0,05$.

Звертає увагу, що під час порівняння середніх значень ЯЖ між підгрупами хворих із переважно інфільтративною та атрофічною формами склерози встановлені значні відмінності у фізичній активності, життєздатності та ролі емоційних і фізичних проблем. Отримані дані свідчать, що перехід захворювання в атрофічну стадію призводить не тільки до погіршення здатності переносити фізичні навантаження, але й до проблем із суб'єктивним оцінюванням настрою, енергійності, життєвих сил, а також впливає на емоційну здатність людини займатися своєю професійною діяльністю (рис. 3.1).

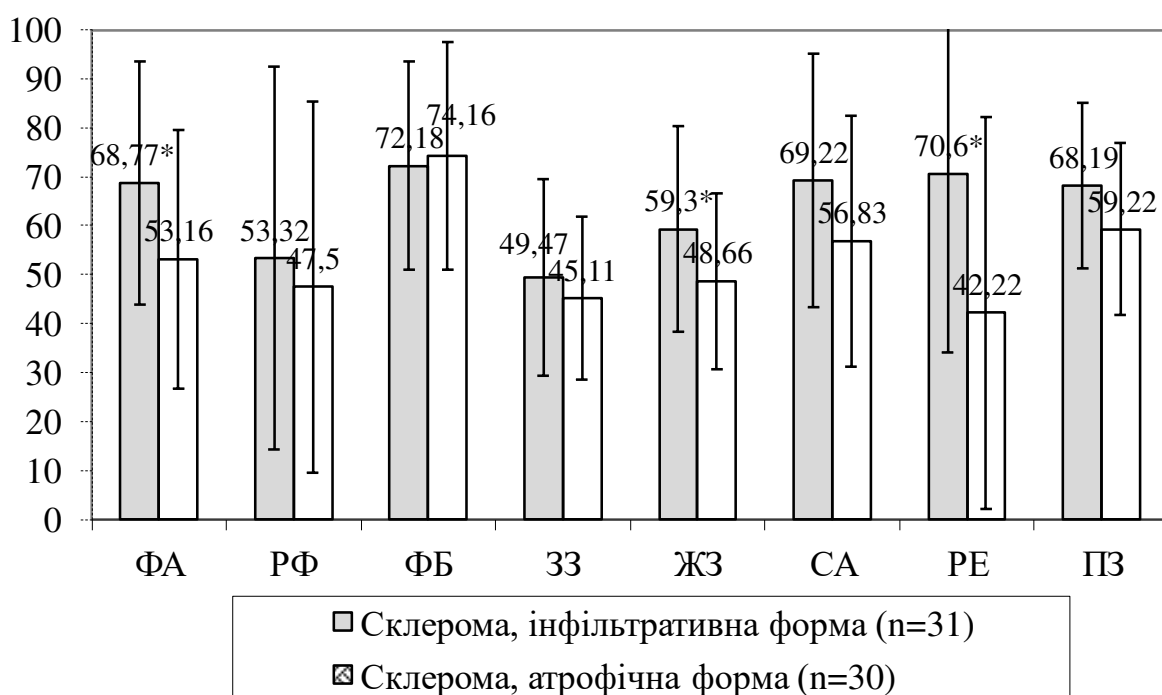


Рис. 3.1. Відмінності показників якості життя у хворих із переважно інфільтративною та атрофічною формами склерози ($M \pm \sigma$).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником хворих на інфільтративну форму склерози $p < 0,05$.

При порівнянні середніх значень ЯЖ між підгрупою хворих із переважно інфільтративною формою склерози та підгрупою із переважно рубцевою формою захворювання, встановлено значні відмінності за такими шкалами опитувальника SF-36: фізична активність, роль емоційних і фізичних проблем, життєздатність, загальне здоров'я, соціальна активність, психічне здоров'я (рис. 3.2).

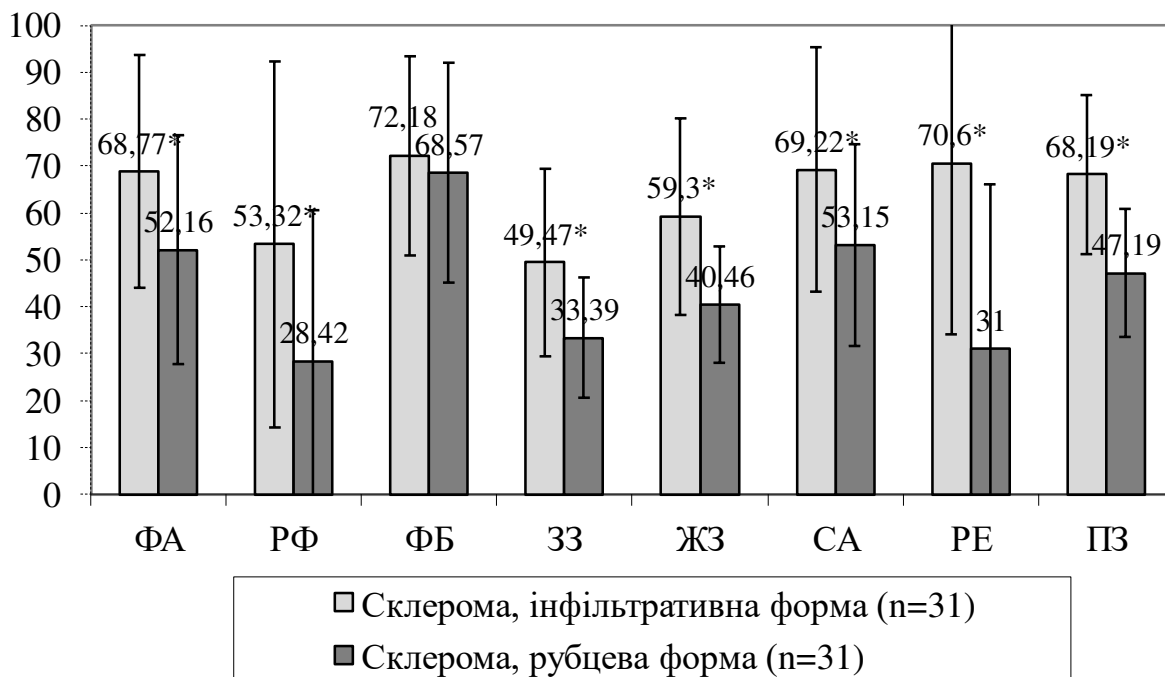


Рис. 3.2. Відмінності показників якості життя у хворих із переважно інфільтративною та рубцевою формами склероми ($M \pm \sigma$).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником хворих на інфільтративну форму склероми $p < 0,05$.

У процесі порівняння кінцевих і початкових даних у хворих із переважно інфільтративною формою склероми отримано значні відмінності у динаміці показника фізичної активності, котрий після лікування був на 14,8% вищий ($p=0,021$), ніж до лікування ($(78,93 \pm 21,28)\%$ проти $(68,77 \pm 24,79)\%$ відповідно), що свідчить про покращення здатності хворих переносити фізичне навантаження протягом дня. Покращення цього показника мало вирішальне значення для поліпшення інтегрального показника фізичного здоров'я цих хворих, котрий після завершення лікування склав $(48,6 \pm 12,32)\%$, що було на 14,8% більше, ніж на початку лікування ($p=0,032$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Порівняльна характеристика показників якості життя хворих із різними формами склероми до та після лікування

Клінічні прояви		інфільтративна форма (n=31)	атрофічна форма (n=30)	рубцева форма (n=31)
Фізична активність (ФА)	До лікування	68,77±24,79	53,17±26,34	52,16±24,46
	Після лікування	78,93±21,28*	72,78±27,25*	54,67±25,59
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ)	До лікування	53,32±39,05	47,5±37,91	28,42±32,08
	Після лікування	51,12±40,19	57,0±36,41	49,16±38,2*
Фізичний біль (ФБ)	До лікування	72,18±21,23	74,16±23,26	68,57±23,27
	Після лікування	74,05±21,03	69,46±27,83	66,0±28,83
Загальне здоров'я (ЗЗ)	До лікування	49,47±20,01	45,11±16,6	33,39±12,88
	Після лікування	56,95±25,93	60,23±32,32*	49,64±27,92*
Життєздатність (ЖЗ)	До лікування	59,3±20,95	48,66±18,04	40,46±12,49
	Після лікування	61,2±26,01	64,21±27,24*	42,03±20,35
Соціальна активність (СА)	До лікування	69,22±25,97	56,83±25,51	53,15±21,45
	Після лікування	77,03±26,18	73,02±26,86	55,4±24,43
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ)	До лікування	70,6±36,35	42,22±40,05	31,01±35,07
	Після лікування	62,86±41,18	68,02±39,57*	34,4±37,01
Психічне здоров'я (ПЗ)	До лікування	68,19±16,89	59,22±17,57	47,19±13,69
	Після лікування	72,21±20,0	68,5±21,2	50,48±17,28
Фізичний компонент здоров'я (ФС)	До лікування	42,32±9,75	39,35±10,81	37,26±9,73
	Після лікування	48,6±12,32*	47,76±13,06*	36,22±10,39
Психічний компонент здоров'я (ПС)	До лікування	49,74±8,26	42,27±10,04	36,39±6,8
	Після лікування	47,99±12,15	45,67±13,55	36,9±8,05

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником до лікування $p < 0,05$.

Порівнюючи кінцеві й початкові дані хворих із переважно атрофічною формою склероми виявлено значні відмінності у динаміці зміни показників фізичної активності, загального сприйняття здоров'я, життєздатності, ролі емоційних проблем. Збільшення цих показників після завершення лікування на 36,9% ($p=0,013$), 33,5% ($p=0,015$), 31,9% ($p=0,034$) та в 1,6 разів ($p=0,048$) відповідно свідчить про покращення у цих хворих не тільки здатності переносити фізичне навантаження, як і в пацієнтів з інфільтративною формою захворювання, але й поліпшення суб'єктивної оцінки загального стану здоров'я, настрою, енергійності, життєвих сил та емоційної здатності займатися своєю професійною працею. Як видно з табл. 3.5, покращення зазначених показників сприяло збільшенню на 21,4% інтегрального показника фізичного здоров'я цих хворих, котрий після завершення лікування склав $(47,76 \pm 13,06)\%$ проти $(39,35 \pm 10,81)\%$ на початку лікування ($p=0,024$).

При порівнянні середніх значень ЯЖ до та після лікування хворих із переважно рубцевою формою склероми встановлено значні відмінності за такими шкалами опитувальника SF-36: роль фізичних проблем життєдіяльності та загальне здоров'я. Збільшення цих показників після завершення лікування в 1,7 та 1,5 разів відповідно свідчить про покращення фізичної здатності людини займатися професійною діяльністю та суб'єктивного оцінюванням загального стану здоров'я. Але звертає увагу, що виявлені нами зміни у цих хворих не впливають на покращення інтегрального показника фізичного здоров'я.

Таким чином, проведені дослідження показали, що після завершення стандартної терапії (антибактеріальна терапія, лідаза, алоє, вітаміни групи В, А, С, Е, дилатаційні методи лікування, кріо- та гальванохірургію, інгаляції протеолітичних ферментів) при усіх формах склеромного ураження дихальних шляхів має місце позитивна динаміка суб'єктивних та об'єктивних виявів захворювання, а саме: покращення самопочуття, носового та гортанного дихання, зменшення сухості слизових оболонок дихальних шляхів, кількості кірок у порожнині носа та зменшення та сплюснення інфільтратів і т. п., що поліпшує ЯЖ хворих. Так, аналіз даних при інфільтративній формі склероми

показав, що проведене лікування є ефективним щодо зменшення інфільтратів у порожнині носа, підскладковому просторі гортані, на слизовій оболонки трахеї, бронхів, зникнення гнійних виділень з порожнини носа, що супроводжується більш істотним покращенням фізичної складової ЯЖ. Останнє є важливим для відновлення фізичної активності пацієнтів, їх здатності переносити фізичне навантаження протягом дня. При порівнянні з хворими на атрофічну форму захворювання можна побачити, що зменшення суб'єктивних та об'єктивних виявів захворювання також призводить до покращення певних досліджуваних параметрів ЯЖ. Звертає увагу, що у хворих цієї категорії збільшення інтегрального фізичного показника ЯЖ відбувається не тільки за рахунок поліпшення фізичної активності, але й покращення суб'єктивної оцінки загального стану здоров'я, настрою, енергійності, життєвих сил та емоційної здатності займатися своєю професійною працею. Натомість, при рубцевій формі склероми спостерігається найменш виражена динаміка змін суб'єктивного та об'єктивного статусу пацієнтів, що асоціюється з відсутністю істотних змін ЯЖ після завершення лікування, порівняно з інфільтративною формою. Закономірно, що більшість компонентів, котрі складають концепцію «ЯЖ» протоколу SF-36, показників хворих з інфільтративною формою склероми були істотно вищими за відповідні показники у підгрупі хворих з рубцевою формою склероми. Малоімовірно, що зниження ролі фізичних проблем у життєдіяльності та покращення загального здоров'я у хворих із рубцевою формою захворювання будуть більш бажаними результатами, ніж підвищення фізичної активності, життєздатності, покращення самопочуття у динаміці, показники яких були найкращими у пацієнтів із інфільтративною формою склероми. На нашу думку, така ситуація може пояснюватися ще й тим, що сам процес застосування більш інвазивних методів лікування (наприклад, бужування) у хворих із рубцевою формою склероми знижує суб'єктивне відчуття здоров'я та ЯЖ пацієнтів.

3.2. Вплив різних видів терапії на показники ефективності та результати лікування хворих на склерому

Динаміку клінічних виявів, лабораторних показників, параметрів ЯЖ оцінювали на двох групах пацієнтів: 1) група порівняння – отримували стандартну терапію (n=47); 2) основна група – на тлі стандартної терапії додатково отримували антиоксидантний та імуномодулюючий препарат (n=45). Як було показано в розділі 2, ці групи хворих були зіставлені за віком, статтю, тривалістю та формою захворювання. Крім цього, долучені до дослідження хворі обох груп були порівнянними за частотою основних скарг та результатами об'єктивного дослідження ЛОР-органів ($p>0,05$) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Деякі клінічні характеристики досліджуваних груп на початку спостереження

Показник	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=45)
	Кількість хворих (%)	Кількість хворих (%)
1	2	3
Сухість слизових оболонок дихальних шляхів	43 (91,5)	40 (88,9)
Осиплість голосу	42 (89,4)	44 (97,8)
Утруднення носового дихання	17 (36,2)	16 (35,6)
Утруднення гортанного дихання	39 (83,0)	38 (84,4)
Зниження нюху	12 (25,5)	13 (28,9)
Кашель	37 (78,7)	34 (75,6)
Загальна слабкість, втомлюваність	42 (89,4)	38 (84,4)
Деформація зовнішнього носа	4 (8,5)	3 (6,7)
Інфільтрати в порожнині носа	19 (40,4)	17 (37,8)
Інфільтрати на слизовій оболонці ротоглотки	8 (17,0)	9 (20,0)
Інфільтрати у підскладковому просторі гортані	43 (91,5)	38 (84,4)
Інфільтрати слизової оболонки трахеї, бронхів	17 (36,2)	19 (42,2)
Гнійні виділення з носа	33 (70,2)	31 (68,9)
Атрофія та гнійні кірки слизової оболонки трахеї, бронхів	19 (40,4)	17 (37,8)

Продовження таблиці 3.6

1	2	3
Рубцеве звуження присінку носа та хоан	15(31,9)	16 (35,6)
Рубцева деформація м'якого піднебіння	28 (59,6)	28 (62,2)
Рубцеве звуження гортані	14 (29,8)	17 (37,8)
Рубцеве звуження трахеї, бронхів	18 (38,3)	13 (28,9)

Спершу ми оцінили вплив різних видів терапії на динаміку суб'єктивних та об'єктивних клінічних виявів захворювання. Після завершення лікування у групі, що отримувала стандартну терапію склероми (група порівняння), виявлено достовірні відмінності щодо переважної більшості скарг пацієнтів та об'єктивних виявів захворювання (рис. 3.3, 3.4).

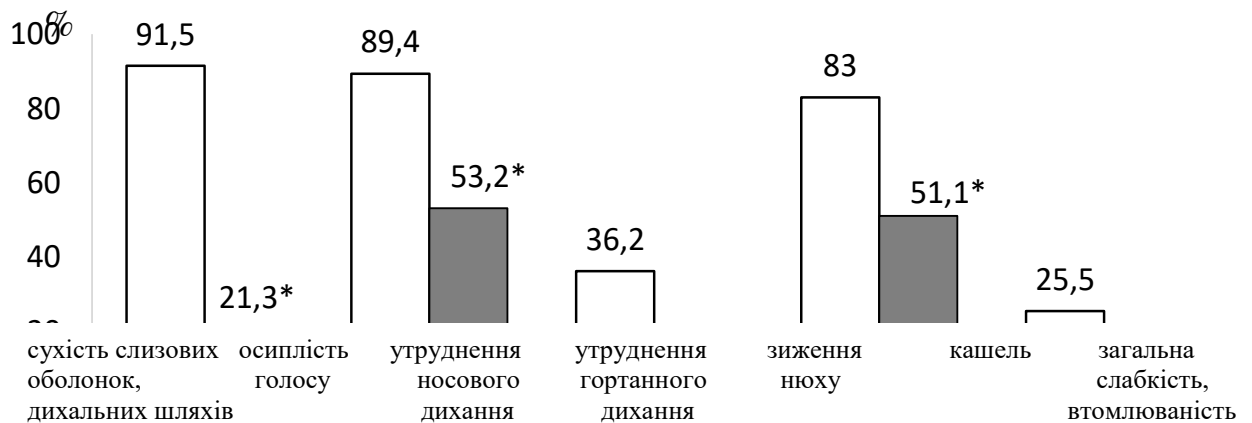


Рис. 3.3. Основні скарги пацієнтів групи порівняння до та після лікування (частота ознаки, %).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником до початку лікування $p < 0,05$.

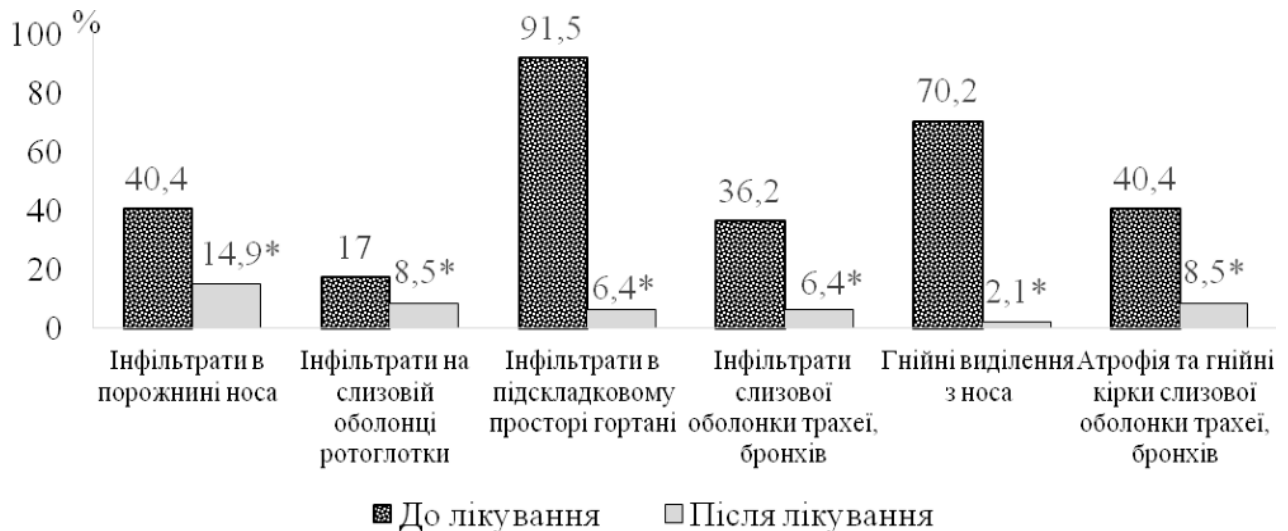


Рис. 3.4. Клінічні вияви склероми у пацієнтів групи порівняння до та після лікування (частота виявів, %).

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником до початку лікування $p < 0,05$.

При порівнянні кінцевих і початкових даних у групі порівняння за допомогою тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок доведені значні відмінності щодо рівня гемоглобіну ($|z|=3,78$; $p < 0,001$), еритроцитів ($|z|=4,4$; $p < 0,001$), лейкоцитів у крові ($|z|=3,9$; $p < 0,001$), у тому числі паличкоядерних нейтрофілів ($|z|=3,93$; $p < 0,001$), сегментоядерних нейтрофілів ($|z|=2,1$; $p = 0,036$), моноцитів ($|z| = 2,11$; $p = 0,035$), та величини ШОЕ ($|z| = 4,46$; $p < 0,001$). Зведені дані щодо динаміки показників загального аналізу крові до та після завершення лікування хворих групи порівняння представлені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Дані загального аналізу крові хворих групи порівняння до та після завершення лікування (n=47)

Показник	До лікування	Після лікування
	Me (P ₂₅ -P ₇₅)	Me (P ₂₅ -P ₇₅)
1	2	3
Гемоглобін, г/л	124, (112,0-131,0)	140,0 (135,8-142,3)*
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,7(3,96-4,32)	4,1 (3,9-4,44)*

Продовження таблиці 3.7

1	2	3
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	282,0 (270,5-289,0)	280,0 (282,0-296,0)
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	8,9 (6,2-10,65)	6,6 (6,25-7,9)*
Палочкоядерні нейтрофіли, %	5,5 (4,0-7,25)	2,0 (1,0-5,75)*
Сегментноядерні нейтрофіли, %	61,0 (58,0-68,0)	64,5 (60,25-70,75)*
Еозинофіли, %	0,0 (0,0-1,75)	0,0
Лімфоцити, %	23,5 (19,0-31,0)	21,0 (19,0-30,5)
Моноцити, %	5,5 (4,0-8,75)	9,5 (4,0-11,0)*
ШОЕ, мм/год.	20,0 (15,0-29,5)	9,5 (6,0-12,25)*

Примітки: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) (P_{25} - P_{75}); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з вихідним значенням до початку лікування $p < 0,05$.

Найбільш значне збільшення показників ЯЖ у хворих контрольної групи після проведення стандартної терапії було зафіксоване у життєздатності на 29,5% ($|z| = 2,04$; $p = 0,042$), загальному здоров'ї на 20,9% ($|z| = 2,28$; $p = 0,029$) та ролі емоційних проблем на 15,8% ($|z| = 2,31$; $p = 0,02$) (рис. 3.5).

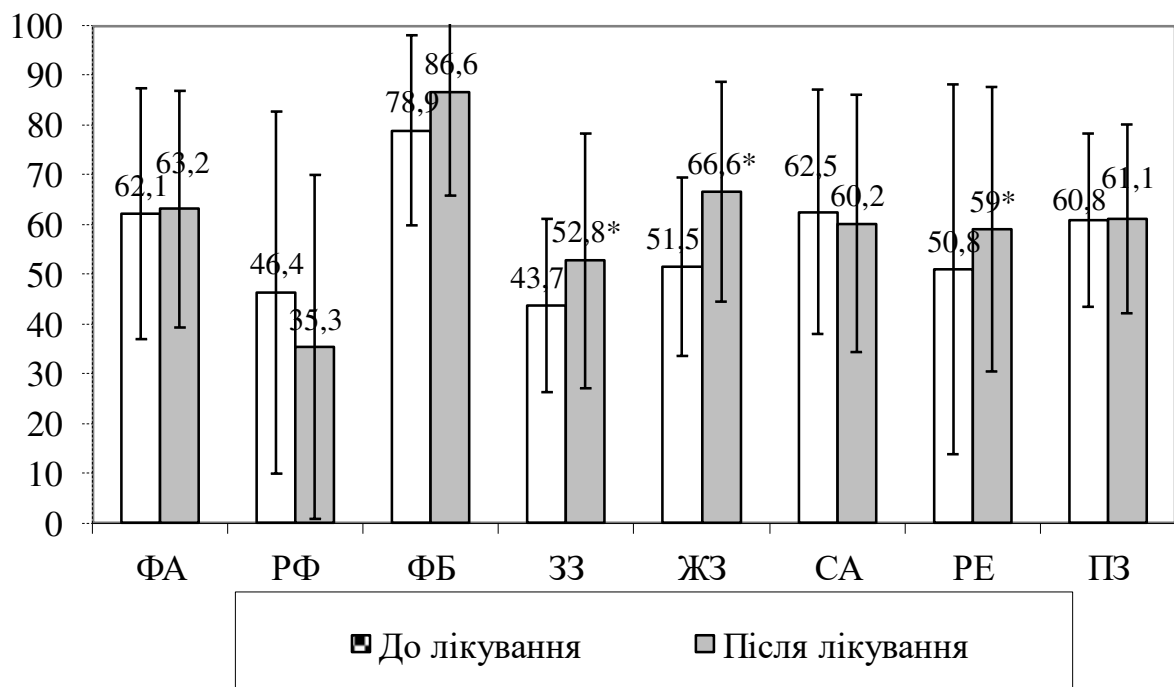


Рис. 3.5. Відмінності показників якості життя у хворих групи порівняння до та після лікування ($M \pm \sigma$).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником до лікування $p < 0,05$.

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати, що стандартна терапія склероми дала можливість знизити частоту суб'єктивних та об'єктивних клінічних виявів захворювання, покращити деякі лабораторні показники та самопочуття.

Після завершення лікування між основною групою та групою порівняння фіксувалися значні відмінності щодо частоти основних скарг хворих. Так, в основній групі була значуще нижчою, ніж у групі порівняння частота сухості слизових оболонок дихальних шляхів (СШ: 0,17; ДІ: [0,04-0,84]; $p=0,017$), осиплості голосу (СШ: 0,28; ДІ: [0,12-0,69]; $p=0,005$) та утруднення гортанного дихання (СШ: 0,47; ДІ: [0,2-0,99]; $p=0,03$) (рис. 3.6).

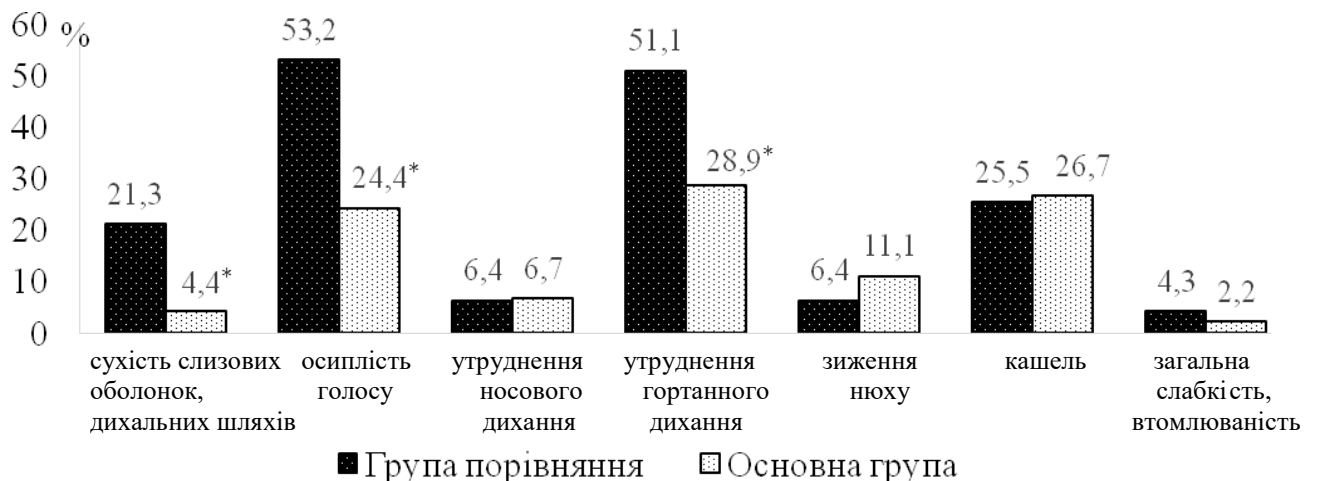


Рис. 3.6. Основні скарги пацієнтів основної групи та групи порівняння після завершення лікування (частота ознаки, %).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником у хворих групи порівняння $p < 0,05$.

Використання модифікованої терапії також супроводжувалось більш істотним, ніж у разі базової терапії, зниженням частоти виявлення інфільтратів у порожнині носа (СШ: 0,13; ДІ: [0,02-0,98]; $p=0,031$) та слизової оболонки трахеї, бронхів (СШ: 0,1; ДІ: [0,01-0,79]; $p=0,009$), а гнійні кірки слизової оболонки трахеї, бронхів після завершення лікування у хворих основної групи були відсутні ($p=0,045$) (рис. 3.7).

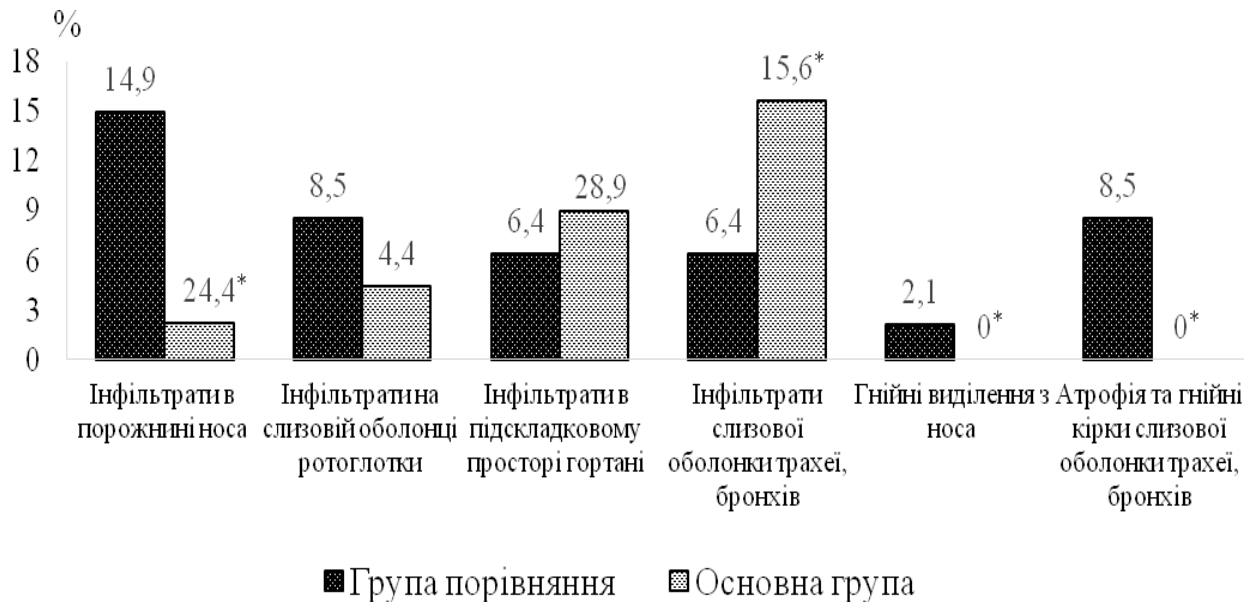


Рис. 3.7. Клінічні вияви склероми у пацієнтів основної групи та групи порівняння після завершення лікування (частота виявів, %).

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з показником хворих групи порівняння $p < 0,05$.

Для визначення відмінностей між групою порівняння та основною групою (хворі, котрі отримували модифіковану терапію з додаванням препарату ацетилцистеїну) проведено розрахунок різниць середніх значень досліджуваних параметрів і їхнє порівняння для двох незалежних вибірок.

У процесі порівняння кінцевих і початкових даних у хворих групи порівняння та основної групи отримано значні відмінності у динаміці лейкоцитозу, рівня паличкоядерних нейтрофілів і ШОЕ ($p < 0,05$) (табл. 3.8). Ці зміни асоціювалися зі зменшенням висівання клебсієли склероми після проведеного модифікованого лікування з 24,4% до 4,4%, що було на 14,7% менше, ніж у групі традиційного лікування, де висівання збудника захворювання після завершення лікування зменшилась з 25,5% до 19,1% (СШ: 0,2; ДІ: [0,04-0,97]; $p = 0,03$).

Таблиця 3.8

Відмінності показників загального аналізу крові у пацієнтів основної групи та групи порівняння після завершення лікування

Показники	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=45)
	М±σ	М±σ
Гемоглобін, г/л	-0,29±1,45	2,77±3,81
Еритроцити, 10 ¹² /л	-0,22±1,15	-0,15±1,06
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	4,8±4,2	5,61±3,94
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	-2,13±3,24	-5,24±2,83*
Паличкоядерні нейтрофіли, %	-2,3±2,69	-4,51±2,71*
Сегментноядерні нейтрофіли, %	2,17±5,51	2,88±5,3
Еозинофіли, %	-0,57±1,1	-0,59±1,08
Лімфоцити, %	-1,82±7,23	-1,66±4,89
Моноцити, %	1,82±4,29	2,33±4,18
ШОЕ, мм/год.	-8,77±0,33	-12,43±0,36*

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (М) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Під час порівняння середніх значень ЯЖ, визначених за опитувальником SF-36 після завершення лікування, встановлено значні відмінності між групами у фізичній активності ($p=0,039$), ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності ($p < 0,001$), соціальній активності ($p=0,003$), ролі емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності ($p < 0,001$) (табл. 3.9). Ці відмінності між групами зумовили достовірно вищий інтегральний фізичний компонент здоров'я у хворих основної групи, який склав $(48,75 \pm 13,38)\%$ та був на 22,4% вищим, ніж у хворих групи порівняння ($p < 0,001$).

Таблиця 3.9

**Відмінності показників якості життя в основній групі та групі порівняння
після завершення лікування**

Показники	Група порівняння (n=47)	Основна група (n=45)
	M±σ	M±σ
Фізична активність (ФА)	63,16±23,79	74,6±28,43*
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ)	35,34±34,56	70,17±33,33*
Фізичний біль (Б)	86,61±20,84	83,66±23,78
Загальне здоров'я (ЗЗ)	52,82±25,61	54,85±26,08
Життєздатність (ЖЗ)	66,63±22,18	65,21±27,21
Соціальна активність (СА)	60,24±25,76	76,99±26,37*
Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ)	59,02±28,61	71,6±38,32*
Психічне здоров'я (ПЗ)	61,14±18,96	63,22±19,26
Фізичний компонент здоров'я (ФС)	37,84±9,31	48,75±13,38*
Психічний компонент здоров'я (ПС)	39,58±9,74	40,72±10,52

Примітки: у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p < 0,05$.

Резюме

Таким чином, при аналізі форм оцінювання ЯЖ встановлено, що за переважною більшістю компонентів, котрі складають концепцію «якості життя» протоколу SF-36, показники в основній групі (модифікована терапія) були значно вищими за відповідні показники у групі, яка отримувала традиційну терапію. Безсумнівно, це дозволяє стверджувати, що модифікована терапія хворих на склерому (додавання препарату ацетилцистеїну) дозволила більш ефективно вирішити ряд терапевтичних завдань, а саме: зменшити висівання клебсієли склероми з 19,1% до 4,4% (СШ: 0,2; ДІ: [0,04-0,97]), що ймовірно пов'язано з активацією факторів специфічного та неспецифічного імунітету при дії препарату ацетилцистеїну, а також покращити самопочуття

хворих, зменшити сухість слизових оболонок дихальних шляхів, осиплість голосу, утруднення гортанного дихання, інфільтрати у порожнині носа та слизової оболонки трахеї, бронхів, кількість гнійних кірок слизової оболонки трахеї, бронхів. Останнє дозволило поліпшити ЯЖ пацієнтів, що є чи не найбажанішим результатом терапії, враховуючи позитивний, прогресуючий характер цього захворювання.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [27, 29, 32].

РОЗДІЛ 4
СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ,
АКТИВНІСТЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ
І ПРОТЕЇНІВ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ СКЛЕРОМИ
ТА ЗА УМОВ ТЕРАПІЇ

Одним із важливих біохімічних механізмів пошкодження клітин за умов патології дихальних шляхів є надмірне накопичення у тканинах активних реакційноздатних форм кисню – оксидативний стрес [181]. Цитотоксична дія кисневих радикалів опосередковується через активацію перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів та ДНК, порушення редокс-залежних процесів, індукцію апоптозу, запалення та ін. [153, 180]. Не вивчена роль оксидативного стресу в патогенезі хронічного специфічного запалення верхніх дихальних шляхів у хворих на різні форми склероми. Невідома здатність антиоксидантів впливати на прооксидантний та антиоксидантний гомеостаз за цієї патології. Тому мета цього розділу – оцінити стан прооксидантної та антиоксидантної системи, активність вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів у пацієнтів з різними формами склероми й на тлі різних видів терапії.

4.1. Дослідження показників оксидативного стресу в крові пацієнтів з різними формами склероми

Показники оксидативного стресу вивчали у таких групах пацієнтів: 1) контрольна група – практично здорові пацієнти (n=30); 2) хворі на склерому з переважно інфільтративною формою (n=31); 3) хворі на склерому з переважно атрофічною формою (n=30); 4) хворі на склерому з переважно рубцевою формою (n=31).

Передусім ми оцінювали стан прооксидантної системи на основі дослідження швидкості продукції гідроген пероксиду в сироватці крові за

участю ксантиноксидази (рис. 4.1). Виявили, що у контрольній групі активність ферменту (Me; P₂₅-P₇₅) становить 1,32 (1,09; 1,57) мкмоль / хв·мг протеїну. За усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів активність ксантиноксидази вірогідно зростає, хоч і різною мірою. У хворих з переважно інфільтративною формою склероми активність ксантиноксидази становить 3,30 (2,95; 3,58) мкмоль / хв·мг протеїну, що у 2,44 рази більше (p<0,05), ніж у контролі. За умов переважно атрофічної та рубцевої форм склероми активність цього ферменту становить відповідно 2,03 (1,57; 2,49) та 2,21 (1,76; 2,78) мкмоль / хв·мг протеїну, що на 51,6 та 63,7 % більше (p<0,05), порівняно з показником у контрольній групі. Активність ксантиноксидази за переважно інфільтративною форми вірогідно більша, порівняно з такою при інших формах склероми.

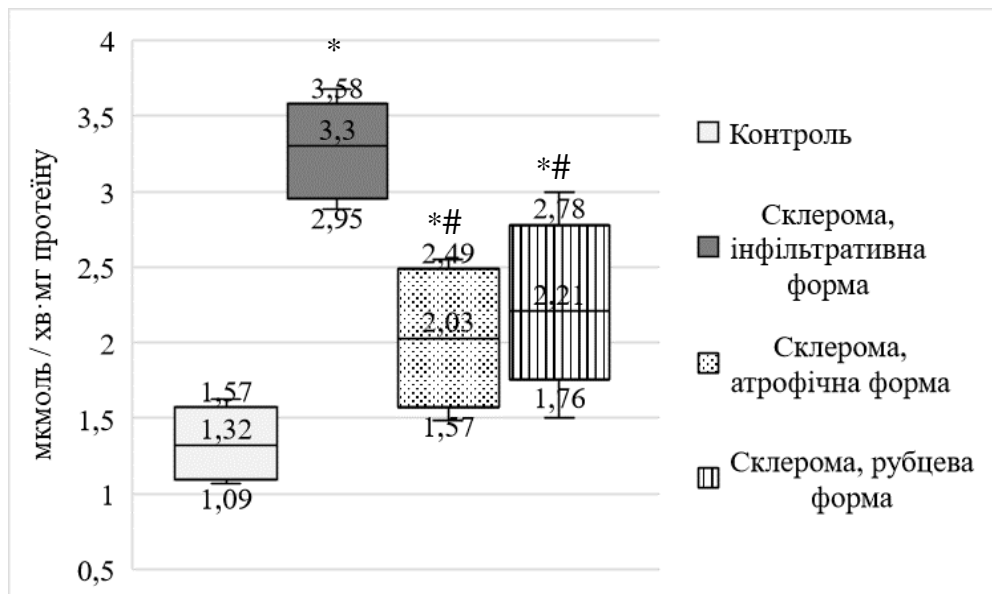


Рис. 4.1. Активність ксантиноксидази у сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P₂₅-P₇₅], n=20-31).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у контрольній групі; 3. # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Стан ферментної антиоксидантної системи визначали шляхом оцінки активності каталази та супероксиддисмутази у сироватці крові (табл. 4.1).

З'ясувалось, що у здорових пацієнтів медіана швидкості знешкодження гідроген пероксиду до молекулярного кисню за участі каталази становила 41,9 мккат / л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 33,6-47,8 мккат / л. За умов переважно інфільтративної форми склероми активність каталази вірогідно не змінювалася, тоді як за атрофічної та рубцевої форм склероми реєструвалося достовірне зменшення активності цього ферменту. Так, за атрофічної форми склероми активність каталази на 31,5% була меншою, ніж у контролі (медіана активності становила 27,6 мккат / л, а P_{25} - P_{75} - 23,2-35,4 мккат / л). У пацієнтів на рубцеву форму склероми активність ферменту була на 27,4% меншою, ніж у контрольній групі (медіана активності становила 30,7 мккат / л, а P_{25} - P_{75} – 24,4-36,4 мккат / л). Вірогідних відмінностей між активністю каталази при порівнянні атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів виявлено не було.

Таблиця 4.1

**Активність антиоксидантних ферментів у сироватці крові пацієнтів
контрольної групи та хворих на різні форми склероми**

Групи пацієнтів	n	Активність каталази, мккат / л	Активність супероксиддисмутази, ум.од. / мг протеїну
Контроль	30	41,9 [33,6-47,8]	39,8 [31,8-47,1]
Склерома, інфільтративна форма	31	39,3 [36,3-42,7]	42,65 [37,3-45,4]
Склерома, атрофічна форма	30	27,6 [23,2-35,4]*#	26,0 [20,4-32,7]*#
Склерома, рубцева форма	31	30,7 [24,4-36,4]*#	28,7 [21,4-34,8]*#

Примітки: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P_{25} - P_{75}]; * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показників у контрольній групі; # – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показників у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Як видно з табл. 4.1, у контрольній групі медіана швидкості знешкодження супероксидного аніон-радикалу до гідроген пероксиду за участі супероксиддисмутази становить 39,8 ум.од. / мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходиться у діапазоні 31,8-47,1 ум.од. / мг протеїну. Зміни активності супероксиддисмутази у сироватці крові за різних форм склероми мали ті ж тенденції, що й каталази. У хворих на інфільтративну форму активність цього ферменту вірогідно не відрізнялася від показника контрольної групи. За атрофічної форми склероми активність супероксиддисмутази була на 33,2 % менша, ніж в контролі (медіана активності становила 26,0 ум.од. / мг протеїну, а P_{25} - P_{75} – 20,4-32,7 ум.од. / мг протеїну). У пацієнтів на рубцеву форму склероми активність ферменту була на 28,1% менша, ніж у контрольній групі (медіана активності становила 28,7 ум.од. / мг протеїну, а P_{25} - P_{75} – 21,4-34,8 ум.од. / мг протеїну). Статистично достовірної різниці між активністю каталази при порівнянні атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів виявлено не було.

Далі ми оцінили запаси ендogenous антиоксиданту глутатіону в сироватці крові. На основі персентильного аналізу показано, що у здорових пацієнтів медіана вмісту відновленого глутатіону становив 3,80 мкмоль / л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 3,53-4,16 мкмоль / л. Рівень відновленого глутатіону за переважно інфільтративної форми склероми статистично вірогідно не відрізнявся від такого показника в контрольній групі. Натомість, за умов переважно атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів відмічали формування дефіциту відновленого глутатіону. Так, за атрофічної форми склероми реєструвалися зменшення вмісту відновленого глутатіону на 33,8 %, порівняно з контролем (медіана становить 2,37 мкмоль / л, P_{25} - P_{75} – 2,08-3,05 мкмоль / л). Рубцева форма склероми супроводжувалася зменшенням рівня відновленого глутатіону на 26,2 %, порівняно з контролем (медіана становить 2,82 мкмоль / л, P_{25} - P_{75} – 2,32-3,34 мкмоль / л). Між вмістом відновленого глутатіону в сироватці крові

хворих при порівнянні атрофічної та рубцевої форм склероми достовірних відмінностей не виявлено (рис. 4.2).

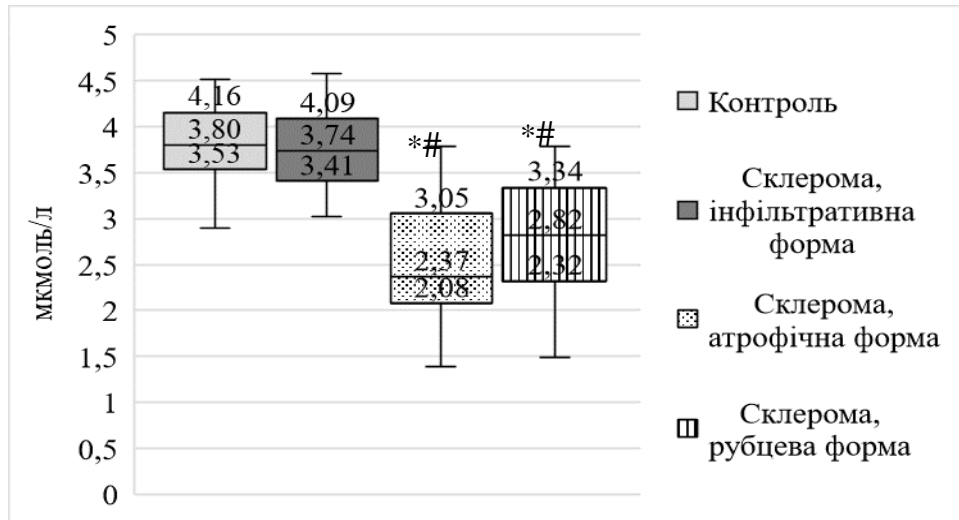


Рис. 4.2. Вміст відновленого глутатіону в крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P₂₅-P₇₅], n=20-31).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у контрольній групі; 3. # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Активність вільнорадикального окиснення ліпідів оцінювали за вмістом первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації відповідно дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в крові. З'ясували, що рівень дієнових кон'югатів у сироватці крові здорових пацієнтів коливався у межах 1,30-2,10 од.опт.щ / мл (P₂₅-P₇₅). Специфічне ураження дихальних шляхів супроводжується різним ступенем наростання вмісту первинних продуктів пероксидації ліпідів, що залежить від форми склероми. Так, найбільше зростання рівня дієнових кон'югатів (у 2,96 раз, p<0,05) відмічали при інфільтративній формі склероми (P₂₅-P₇₅ становило 4,67-5,73 од.опт.щ / мл). Атрофічна та рубцева форми склероми викликають менш істотне збільшення рівня первинних продуктів ліпопероксидації. За атрофічної форми склероми рівень дієнових кон'югатів перевищувало у 2,17 разів (p<0,05) показники

контролю ($P_{25}-P_{75} = 2,79-4,79$ од.опт.щ / мл). Рубцева форма склероми супроводжувалася збільшенням вмісту цього метаболіту у 2,3 рази ($p<0,05$), порівняно з контролем ($P_{25}-P_{75} = 3,37-4,63$ од.опт.щ / мл) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст первинних та вторинних продуктів ліпопероксидації у крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми

Групи пацієнтів	n	Дієнові кон'югати, од.опт.щ. / мл	Малоновий діальдегід, мкмоль / л
Контроль	30	1,74 [1,30-2,10]	3,45 [2,79-4,18]
Склерома, інфільтративна форма	31	5,15 [4,67-5,73]*	10,7 [10,1-11,1]*
Склерома, атрофічна форма	30	3,78 [2,79-4,79]*#	8,11 [7,55-8,67]*#
Склерома, рубцева форма	31	4,01 [3,37-4,63]*#	8,32 [8,06-9,05]*#

Примітки: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [$P_{25}-P_{75}$]; * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показників у контрольній групі; # – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показників у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Як видно з таблиці 4.2, вміст вторинних продуктів ліпопероксидації у контрольній групі знаходився у діапазоні 2,79-4,18 мкмоль /л ($P_{25}-P_{75}$). Склеромне ураження дихальних шляхів зумовлює зміни рівня малонового діальдегіду, які аналогічні для дієнових кон'югатів. Найбільш суттєве зростання вмісту малонового діальдегіду (у 3,1 рази, $p<0,05$) відмічали при інфільтративній формі склероми. За атрофічної та рубцевої форм склероми їх рівень перевищував показники контролю відповідно у 2,36 та 2,43 рази ($p<0,05$).

Активність процесів окисної модифікації протеїнів оцінювали на основі визначення вмісту карбонільних груп протеїнів у сироватці крові. З'ясували, що у здорових пацієнтів медіана вмісту продуктів пероксидації протеїнів

становило 62,0 од.опт.щ. / мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 54,5-110,0 од.опт.щ. / мг протеїну. За умов склеромного ураження дихальних шляхів реєструвалося зростання активності окисної модифікації протеїнів, найбільш виражене при інфільтративній формі та менш істотне при атрофічній та рубцевій формах. Так, за інфільтративної форми склероми вміст карбонільних груп протеїнів перевищував контрольний показник в 1,75 рази (медіана вмісту становила 108,5 од.опт.щ./мг протеїну, а P_{25} - P_{75} – 102,5-114,0 од.опт.щ. / мг протеїну). У пацієнтів на атрофічну та рубцеву форми склероми вміст цього метаболіту перевищував контроль на 23,8-25,3% (медіана вмісту становила відповідно 76,75 та 77,7 од.опт.щ. / мг протеїну, а P_{25} - P_{75} – 69,65-80,05 та 73,1-84,5 од.опт.щ. / мг протеїну) (рис. 4.3).

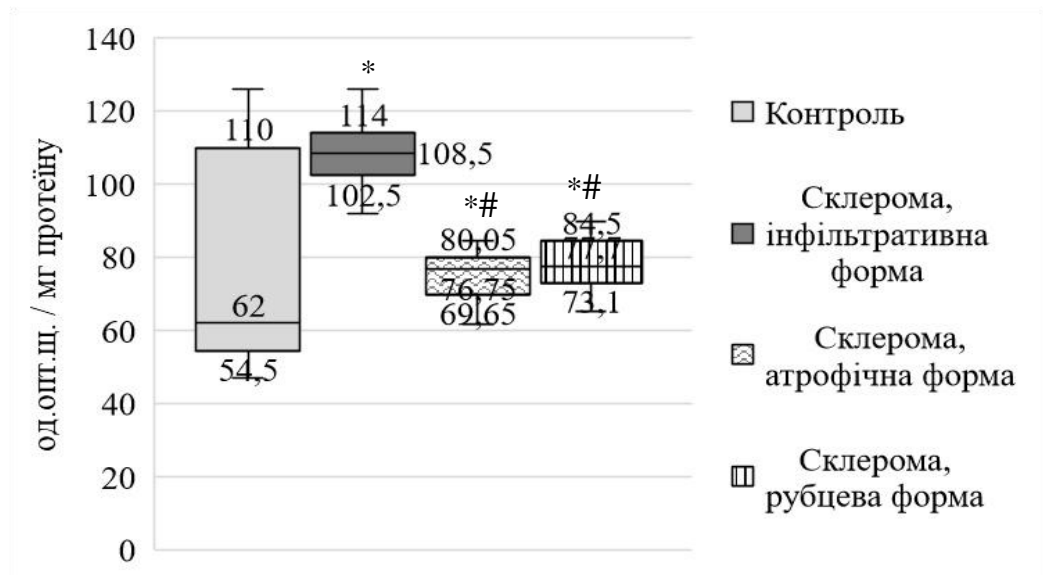


Рис. 4.3. Вміст карбонільних груп протеїнів у сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P_{25} - P_{75}], n=20-31).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показника у контрольній групі; 3. # – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Також ми оцінили редокс-статус протеїнів на основі визначення вмісту SH- та -S-S- груп у сироватці крові. Виявили, що у контрольній групі вміст

сульфгідрильних груп становив 774 (727; 795) мкмоль / л (Me; P₂₅-P₇₅). За усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів виникає дефіцит SH- груп, але його ступінь вираженості залежить від форми захворювання. У хворих з переважно інфільтративною формою склероми вміст сульфгідрильних груп становив 316 (282; 349) мкмоль / л, що на 59% менше (p<0,05), ніж у контролі. За умов переважно атрофічної та рубцевої форм склероми вміст цих груп становив відповідно 545 (512; 579) та 536 (501; 577) мкмоль / л, що на 28,9 та 30,3% менше (p<0,05), порівнюючи з показником контрольної групи. Рівень SH- груп з переважно інфільтративною формою був вірогідно менший, порівняно з таким при інших формах склероми (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вміст сульфгідрильних та дисульфідних груп протеїнів у сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми

Групи пацієнтів	n	SH-групи протеїнів, мкмоль / л	-S-S- групи протеїнів, мкмоль / л
Контроль	30	774 [727-795]	178 [148-192]
Склерома, інфільтративна форма	31	316 [282-349]*	294 [267-315]*
Склерома, атрофічна форма	30	545 [512-579]*#	221 [194-255]*#
Склерома, рубцева форма	31	536 [501-577]*#	226 [205-256]*#

Примітки: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P₂₅-P₇₅]; * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показників у контрольній групі; # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показників у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Як видно з таблиці 4.3, дослідження вмісту окисненої форми сульфгідрильних груп -S-S- груп показало, що у контрольній групі їх вміст (Me; P₂₅-P₇₅) становив 178 (148; 192) мкмоль / л. Специфічне ураження дихальних шляхів під впливом склероми супроводжується збільшенням рівня дисульфідних груп, причому найбільш виразне при інфільтративній формі та

менш істотне за інших форм захворювання. У хворих з переважно інфільтративною формою склероми вміст дисульфідних груп становив 294 (267; 315) мкмоль / л, що на 68,4% менше ($p < 0,05$), ніж у контролі. За умови переважно атрофічної форми склероми вміст -S-S- груп протеїнів становив 221 (194; 255) і є вищим на 28,2%, порівняно з контролем. За рубцевої форми захворювання рівень цього показника становив 226 (205; 256) мкмоль / л, що на 32,2% ($p < 0,05$) перевищує показник у контрольній групі.

Вміст дисульфідних груп за переважно інфільтративною формою статистично був достовірно більшим, порівняно з таким при інших формах склероми. За атрофічної та рубцевої форм склероми статистично достовірних відмінностей рівня цього метаболіту не реєстрували.

Таким чином, проведені дослідження показали, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується дисбалансом у системі про- та антиоксидантів, що супроводжується активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів і зумовлює порушення редокс-статусу протеїнів. За умов різних форм склероми відмічаємо деякі специфічні особливості змін у про- та антиоксидантному гомеостазі. Так, для інфільтративної форми склероми характерна більш виразна активація прооксидантної системи (ксантиноксидаза), що супроводжувалася більш істотним зростанням інтенсивності вільнорадикальних реакцій окиснення ліпідів і протеїнів та більш масштабними змінами редокс-статусу протеїнів, що, ймовірно, асоціюється з вираженою активністю запального процесу та цитокіновим дисбалансом, порівняючи з іншими формами склероми. Натомість за атрофічної та рубцевої форм виникає більш істотне зменшення активності антиоксидантної ланки (каталаза, супероксиддисмутаза та відновлений глутатіон) та менш виразні зміни прооксидантної системи, активності пероксидації ліпідів і протеїнів та редокс-статусу протеїнів, що асоціюється з ослабленням запальної реакції та змінами проліферативного потенціалу клітин, порівняно з інфільтративною формою.

4.2. Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому

Показники оксидативного стресу оцінювали на двох групах пацієнтів: 1) група порівняння – отримувала стандартну терапію (n=47); 2) основна група – на тлі стандартної терапії додатково отримувала антиоксидантний та імуномодулюючий препарат (n=45).

Спершу ми оцінили вплив різних видів терапії на активність прооксидантної системи (рис. 4.4).

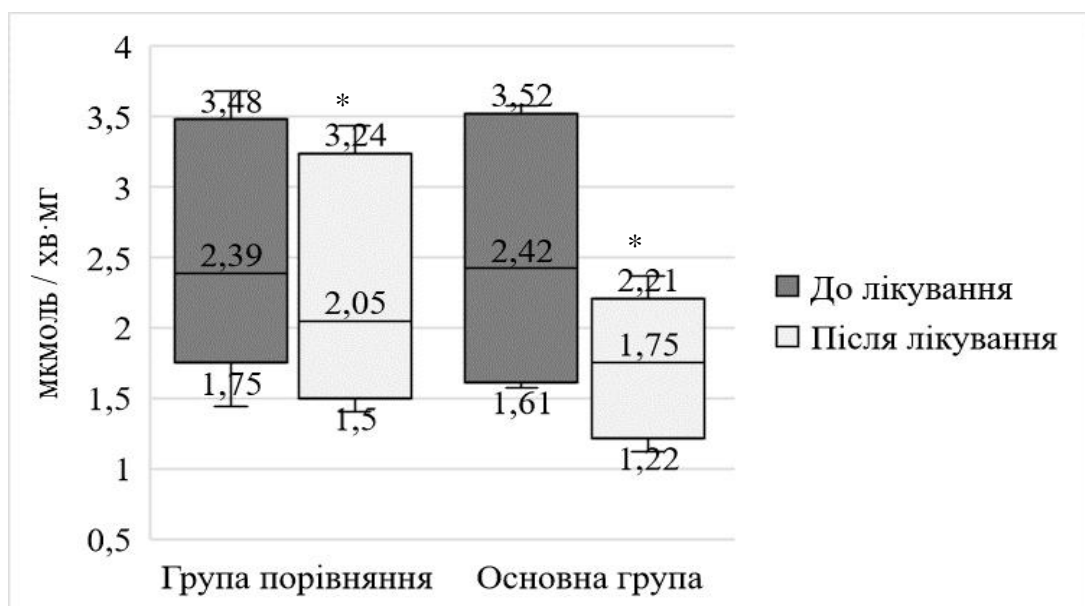


Рис. 4.4. Активність ксантиноксидази у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Виявили, що стандартна терапія зменшувала активність ксантиноксидази на 14,2% (p<0,05), порівнюючи з показником до лікування. У групі порівняння до лікування медіана активності становила 2,39 мкмоль / хв·мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходився у діапазоні 1,75-3,48 мкмоль / хв·мг протеїну. Після лікування медіанна активність становила 2,05 мкмоль / хв·мг протеїну, P₂₅-P₇₅ – 1,50-3,24 мкмоль / хв·мг протеїну).

Використання комбінованої терапії супроводжувалось більш істотним зменшенням активності ксантиноксидази. В основній групі до лікування медіана активності становила 2,42 мкмоль / хв·мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходиться у діапазоні 1,61-3,52 мкмоль / хв·мг протеїну. Натомість, після лікування активність цього ферменту була на 27,6% менша ($p < 0,05$), ніж до лікування (медіана – 1,75 мкмоль / хв·мг протеїну, P_{25} - P_{75} – 1,22-2,21 мкмоль / хв·мг протеїну).

Далі ми оцінили вплив стандартної та пропонованої терапії на активність каталази у сироватці крові (рис. 4.5).

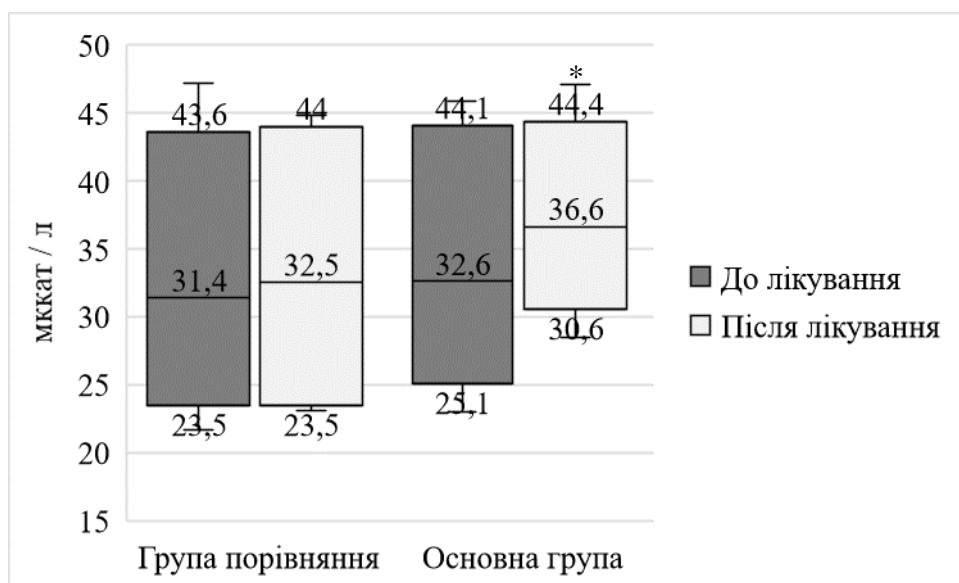


Рис. 4.5. Активність каталази у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

З'ясували, що стандартна терапія не зумовила статистично вірогідних змін активності цього ферменту в сироватці крові. У групі порівняння до лікування активність каталази у крові (Me; P_{25} - P_{75}) становила 31,4 (23,5; 43,6) мккат / л, а після лікування – 32,5 (23,5; 44,0) мккат / л.

Використання комбінованої терапії з додаванням антиоксиданту супроводжувалось вірогідним збільшенням швидкості знешкодження гідроген пероксиду

за участі каталази. В основній групі до лікування медіана активності становила 32,6 мккат / л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 25,1-44,1 мккат / л. Після лікування активність цього ферменту в сироватці крові була на 12,3% більшою ($p < 0,05$), ніж до лікування (медіанна активність – 36,6 мккат / л, інтерквартильний інтервал – P_{25} - P_{75} – 30,6-44,4 мккат / л).

Також ми оцінили вплив стандартної та пропонованої терапії на активність сироваткової супероксиддисмутази (рис. 4.6).

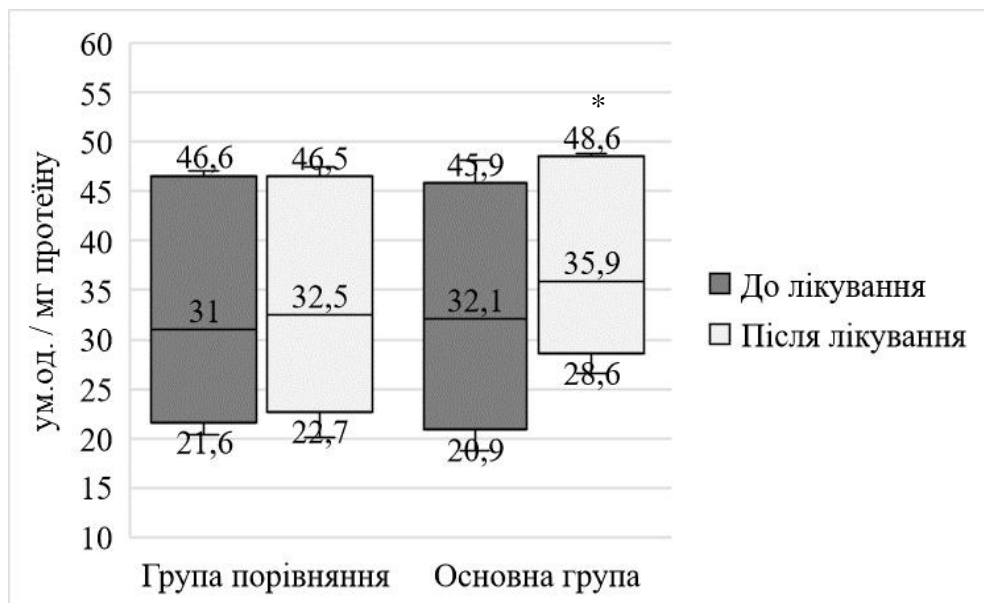


Рис. 4.6. Активність супероксиддисмутази у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], $n=45-47$).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

Виявили, що стандартна схема терапії склероми не викликала статистично достовірних змін активності цього ферменту в сироватці крові. У групі порівняння до лікування активність супероксиддисмутази у крові становила 31,0 (21,6; 46,6) ум.од. / мг протеїну (Me; P_{25} - P_{75}), а після лікування – 32,5 (22,7; 46,5) ум.од. / мг протеїну.

Застосування модифікованої терапії з додаванням антиоксидантного препарату супроводжувалось вірогідним збільшенням швидкості знешкодження супероксидного-аніон радикалу за участі супероксиддисмутази.

В основній групі до лікування медіана активності ферменту становила 32,1 ум.од. / мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 20,9-45,9 ум.од. / мг протеїну. Після лікування активність цього ферменту в сироватці крові була на 13,7 % більшою ($p < 0,05$), ніж до лікування (медіанна активність – 35,9 ум.од. / мг протеїну, інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} – 28,6-48,6 ум.од. / мг протеїну).

Поряд з цим, ми дослідили вплив різних схем терапії на ще один показник антиоксидантної системи – вміст відновленого глутатіону в ТХО-фільтраті крові (рис. 4.7).

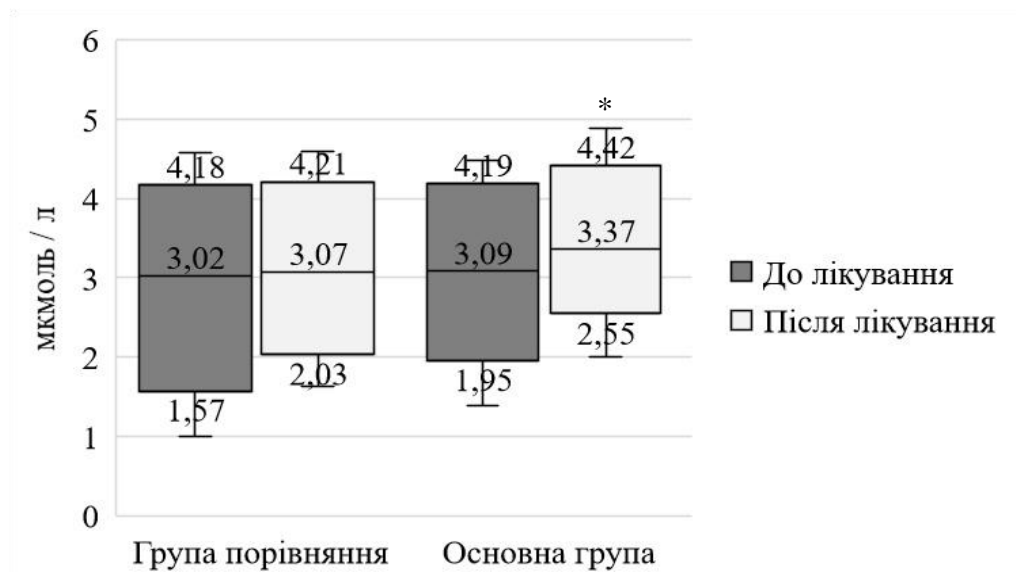


Рис. 4.7. Вміст глутатіону в сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], $n=45-47$).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

Виявили, що стандартна терапія склероми не викликала статистично достовірних змін вмісту цього ендogenous антиоксиданту в крові. У групі порівняння до лікування вміст відновленого глутатіону в крові становив 3,02 (1,57; 4,18) мкмоль / л (Me; P_{25} - P_{75}), а після – 3,07 (2,03; 4,21) мкмоль / л.

Комбінована терапія, яка передбачала застосування антиоксидантного препарату, зумовила статистично вірогідне збільшення запасів ендogenous

антиоксиданту. В основній групі до лікування медіана вмісту відновленого глутатіону в крові становила 3,09 мкмоль / л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 1,95-4,19 мкмоль / л. Після лікування рівень відновленого глутатіону в ТХО-фільтраті крові був на 12,8% більшим ($p < 0,05$), ніж до лікування (медіана вмісту – 3,37 мкмоль / л, інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} – 2,55-4,42 мкмоль / л).

Далі ми проаналізували вплив стандартної та модифікованої терапії на вміст дієнових кон'югатів (рис. 4.8).

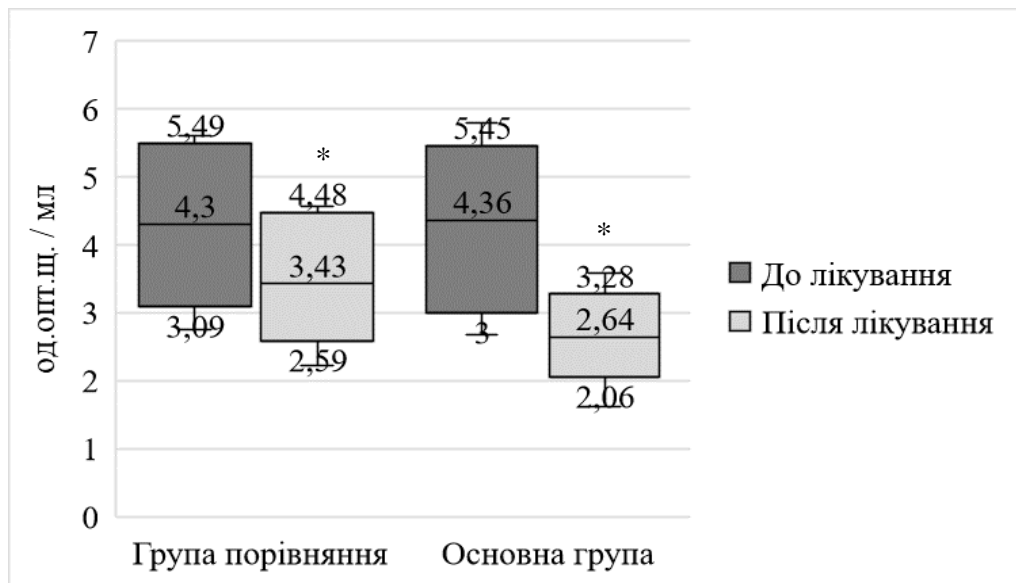


Рис. 4.8. - Вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

Виявили, що стандартна терапія зменшувала рівень цих первинних продуктів ліпопероксидації на 17,9% ($p < 0,05$), порівнюючи з показником до лікування. У групі порівняння до лікування медіана вмісту становила 4,30 од.опт.щ. / мл, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 3,09-5,49 од.опт.щ. / мл. Після лікування медіана вмісту становила 3,43 од.опт.щ. / мл, P_{25} - P_{75} – 2,59-4,48 од.опт.щ. / мл).

Використання комбінованої терапії з антиоксидантним препаратом супроводжувалось більш істотним зменшенням рівня первинних продуктів пероксидації ліпідів. В основній групі до лікування медіана вмісту дієнових кон'югатів становила 4,36 од.опт.щ. / мл, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ знаходиться у діапазоні 3,00-5,45 од.опт.щ. / мл. Натомість після лікування рівень первинних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів була на 39,5% меншим ($p<0,05$), ніж до лікування (медіана – 2,64 од.опт.щ. / мл, $P_{25}-P_{75}$ – 2,06-3,28 од.опт.щ. / мл).

Дослідження вмісту вторинних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у сироватці крові (рис. 4.9) показало, що стандартна терапія зменшувала їх рівень на 20,1% ($p<0,05$), порівняно з показником до лікування. У групі порівняння до лікування медіана вмісту становила 8,72 мкмоль / л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ знаходився у діапазоні 7,05-11,6 мкмоль / л. Після лікування медіана вмісту становила 7,13 мкмоль / л, $P_{25}-P_{75}$ – 5,63-9,39 мкмоль / л).

Застосування антиоксидантного препарату зумовило більш виразне зменшення рівня вторинних продуктів пероксидації ліпідів у сироватці крові. В основній групі до лікування медіана вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові становила 8,86 мкмоль / л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ знаходився у діапазоні 7,51-11,1 мкмоль / л. Натомість після лікування рівень вторинних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів був на 44,8% меншим ($p<0,05$), ніж до лікування (медіана – 5,00 мкмоль / л, $P_{25}-P_{75}$ – 4,02-6,21 мкмоль / л).

Аналіз впливу різних схем терапії на показник вільнорадикального окиснення протеїнів – вміст карбонільних груп протеїнів у сироватці крові засвідчив, що стандартна терапія склероми не спричинила статистично достовірних змін цього показника. У групі порівняння до лікування вміст карбонільних груп протеїнів у сироватці крові становив 80,7 (65,5; 113) од.опт.щ. / мг протеїну (Me; $P_{25}-P_{75}$), а після – 79,3 (61,0; 108) од.опт.щ. / мг протеїну.

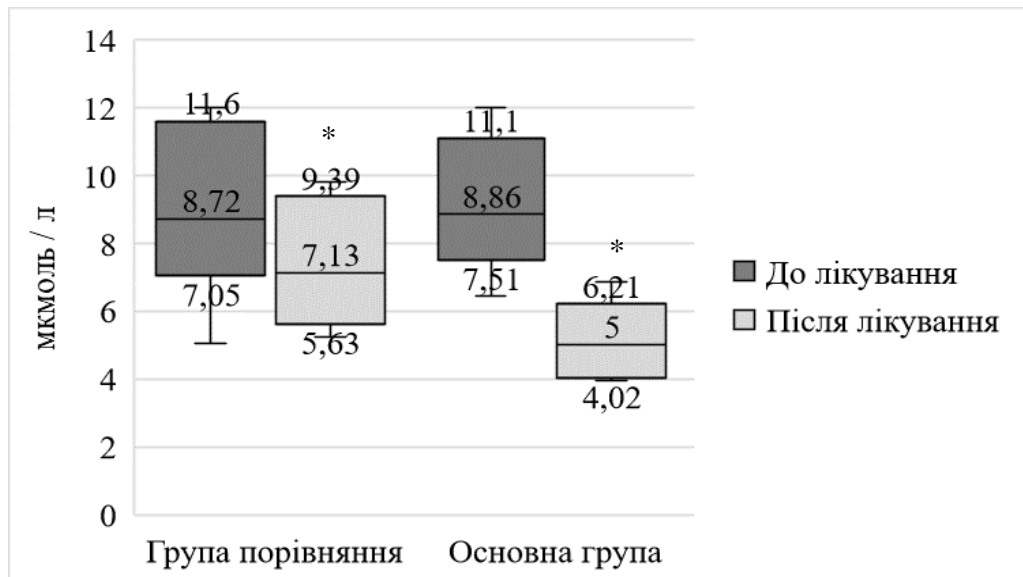


Рис. 4.9. - Вміст малонового діальдегіду в сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Додавання до стандартної схеми терапії антиоксидантного препарату спричинило статистично вірогідне зменшення рівня карбонільних груп протеїнів. В основній групі до лікування медіана вмісту продукту пероксидації протеїнів у крові становила 81,7 од.опт.щ. / мг протеїну, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходився у діапазоні 69,5-119 од.опт.щ. / мг протеїну. Після лікування рівень цих метаболітів у крові був на 25,4% меншим (p<0,05), ніж до лікування (медіана вмісту – 66,5 од.опт.щ. / мг протеїну, інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ – 49,6-81,4 од.опт.щ. / мг протеїну) (рис. 4.10).

Дослідження впливу стандартної та модифікованої терапії на редокс-статус протеїнів (табл. 4.4) показав, що стандартна терапія склероми не спричинила вірогідних змін вмісту сульфгідрильних та дисульфідних груп у сироватці крові. У групі порівняння до лікування вміст SH-груп та -S-S- груп протеїнів у крові (Me; P₂₅-P₇₅) становив відповідно 525 (298; 579) та 244 (200; 306) мкмоль / л, а після – 575 (326; 621) та 233 (189; 301) мкмоль / л.

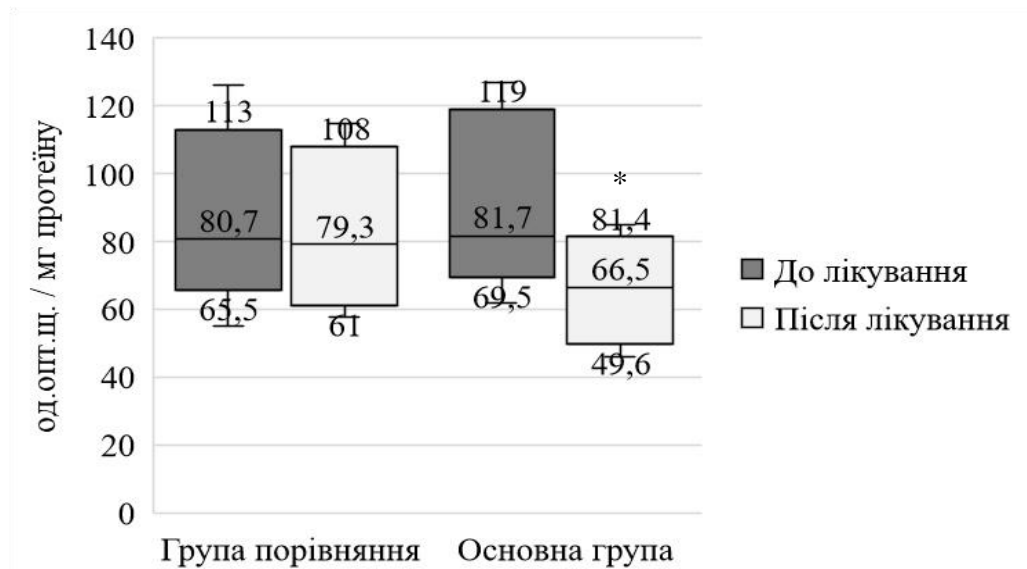


Рис. 4.10. Вміст карбонільних груп протеїнів у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Таблиця 4.4

Вміст сульфгідрильних та дисульфідних груп протеїнів у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння

Групи пацієнтів		n	SH-групи протеїнів, мкмоль / л	-S-S- групи протеїнів, мкмоль / л
Основна група	До лікування	45	514 [287-572]	243 [199-312]
	Після лікування	45	662 [593-714]*	195 [168-226] *
Група порівняння	До лікування	47	525 [298-579]	244 [200-306]
	Після лікування	47	575 [326-621]	233 [189-301]

Примітка: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P₂₅-P₇₅]; * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідних показників до лікування.

Додавання до стандартної схеми терапії антиоксидантного препарату супроводжувалось статистично достовірним збільшенням рівня SH-груп протеїнів. В основній групі до лікування медіана їх вмісту становила 514

мкмоль / л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ знаходився у діапазоні 287-572 мкмоль / л. Після лікування рівень SH-груп протеїнів у крові був на 44,5% більшим ($p < 0,05$), ніж до лікування (медіана вмісту – 662 мкмоль / л, інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 593-714 мкмоль / л). Поряд з цим, за умов модифікованої терапії відмічали вірогідне зменшення рівня дисульфідних груп протеїнів у сироватці крові. В основній групі до лікування медіана їх вмісту становила 243 мкмоль / л, а інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ знаходився у діапазоні 199-312 мкмоль / л. Після лікування рівень -S-S- груп протеїнів у сироватці крові був на 21,5% меншим ($p < 0,05$), ніж до лікування (медіана вмісту – 195 мкмоль / л, інтерквартильний інтервал $P_{25}-P_{75}$ – 168-226 мкмоль / л).

Резюме

Проведені дослідження засвідчили, що модифікована терапія склероми (додавання препарату ацетилцистеїну) зменшувала зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а саме: знижувала активність прооксидантного ферменту ксантиноксидази, збільшувала активність антиоксидантних ферментів (каталази та супероксиддисмутази) та запаси відновленого глутатіону, чинила депримуєчий вплив на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, а також покращувала редокс-статус протеїнів.

Застосування стандартної схеми лікування склероми супроводжувалось зменшенням активності ксантиноксидази та вільнорадикального окиснення ліпідів (за цими ефектами значно поступалась модифікованій терапії) і не впливало на стан антиоксидантної системи (активність каталази, супероксиддисмутази та вміст відновленого глутатіону), процеси пероксидації протеїнів та редокс-статус протеїнів.

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у власних наукових публікаціях [7, 21, 28, 30, 31, 33].

РОЗДІЛ 5

СТАН СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ СКЛЕРОМИ ТА ЗА УМОВ ТЕРАПІЇ

Одним із важливих патогенетичних механізмів інфекційно-запального захворювання слизової оболонки дихальних шляхів, особливо з рецидивуючим характером перебігу, є імунна недостатність як місцевого, так і системного характеру [34, 38, 41, 44]. При визнанні цих фактів підкреслюється, що для системної недостатності характерними відхиленнями є зниження активності Th1 і Th17-хелперів і відповідно, вироблених ними регуляторних поліпептидів (цитокінів), зміна кількісної та функціональної характеристики факторів вродженого імунітету, перш за все природних цитотоксичних клітин і фагоцитуючих клітин крові [34, 37].

Поодинокі роботи свідчать про наявність істотних відхилень у стані як локального, так і системного імунітету у хворих на склерому, а саме виявлені: зниження рівня Т-лімфоцитів (CD3+) і NK-клітини (CD56+), фагоцитів (CD14+) у крові, їх функціональної активності [9, 39]. Поряд з цим, сьогодні надзвичайно важливими є дані про стан гуморальних факторів імунітету, таких як імуноглобуліни різних класів, антитіла до антигенів сполучної тканини і етіологічного патогену, поєднання про- і протизапальних цитокінів, регуляторних пептидів й інших чинників гуморального системного імунітету, що визначають як захисну функцію, так і деструктивну дію у хворих склеромою.

При оцінюванні стану локального імунітету ми враховували концептуальні підходи до імунного статусу хворих запальними захворюваннями дихальних шляхів, які свідчать про те, що більш важливим фактором захисту слизових є секреторні імуноглобуліни класів А і М, за концентрацією яких можна говорити про стан імунітету в цілому [41, 42]. Крім того, локальний імунітет ротоглоткового секрету представлений значним

спектром насамперед неспецифічних гуморальних факторів, таких як дефензін, елафін, лізоцим, лактоферин, цитокіни і противірусні компоненти ротоглоткового секрету, які відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки носо- і ротоглотки, частини стравоходу [10, 41]. Крім того, практично не вивчені при склеромі фактори клітинного імунітету, оцінювання яких проводиться за визначенням відносного складу клітин (епітеліального і лімфоїдного ряду).

У цьому розділі представлені нові дані про стан гуморального імунітету у хворих різними клінічними формами склероми у порівнянні з практично здоровими пацієнтами та за умови лікування хворих цієї категорії.

5.1 Дослідження показників системного та місцевого імунітету у пацієнтів з різними формами склероми

Показники системного та місцевого імунітету вивчали у таких групах пацієнтів: 1) контрольна група – практично здорові пацієнти (n=30); 2) хворі на склерому з переважно інфільтративною формою (n=31); 3) хворі на склерому з переважно атрофічною формою (n=30); 4) хворі на склерому з переважно рубцевою формою (n=31).

Спершу ми оцінили стан системного імунітету на основі дослідження концентрацію імуноглобулінів класів E (Ig E), M (Ig M) та A (Ig A) у сироватці крові. Виявили, що у контрольній групі вміст у крові Ig E (Me; інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅) становить 39,5 (22,0; 70,0) МО/мл. За усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів концентрація Ig E у крові зростала, хоча і різною мірою. У хворих із переважно атрофічною формою склероми вміст у крові Ig E становив 113,55 (55,5; 220,0) МО/мл, що у 3,2 рази більше (p<0,001), ніж у контролі. За умов переважно інфільтраційної та рубцевої форм склероми концентрація цього імуноглобуліну в сироватці крові становить відповідно 32,25 (11,0; 110,0) МО/мл та 26,5 (14,0; 131,5) МО/мл, що достовірно не відрізнялося від показника у контрольній групі. Концентрація Ig E у крові за переважно атрофічної форми була вірогідно більшою, порівняно з

такою при інших формах склероми ($p < 0,05$) (рис. 5.1), що може вказувати на зниження бар'єрних механізмів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [41, 42].

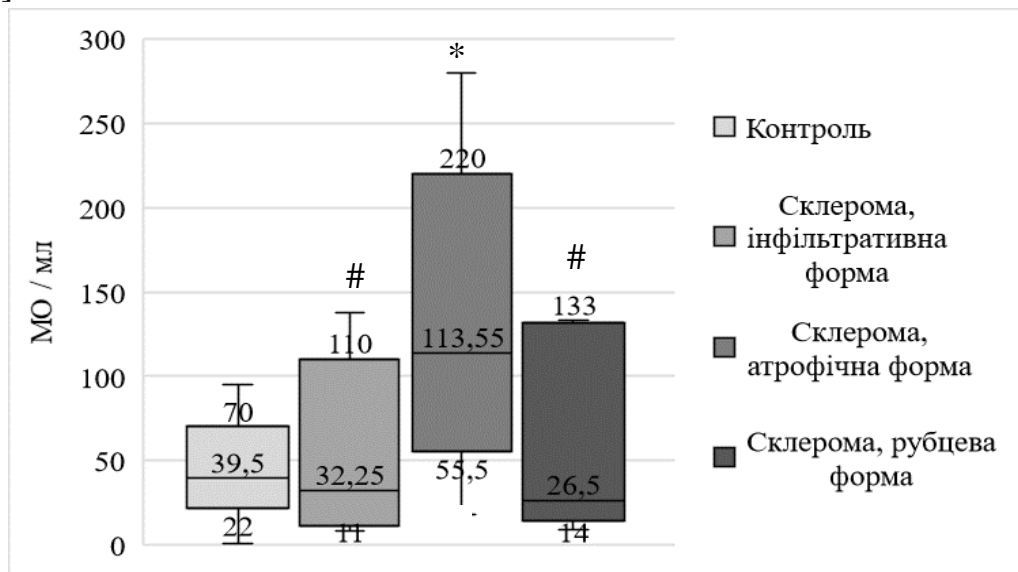


Рис. 5.1. Концентрація імуноглобулінів Е у сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P₂₅-P₇₅], n=20-31).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показника у контрольній групі; 3. # – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

У контрольній групі медіана концентрації Ig M у сироватці крові становить 1,2 г/л, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходиться у діапазоні 0,9-1,3 г/л. Зміни рівнів цього імуноглобуліну в сироватці крові за різних форм склероми мають ті ж тенденції, що й Ig E. Так, у хворих на інфільтративну форму концентрації Ig M у крові була у 2 рази вищою, ніж у контрольній групі, $p < 0,001$ (медіана концентрації становить 2,4 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 1,2-3,4 г/л). За атрофічної форми склероми концентрація Ig M у крові в 1,7 рази більша ніж у контролі, $p < 0,001$ (медіана концентрації – 2,05 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 1,9-2,4 г/л). У пацієнтів на рубцеву форму склероми концентрація Ig M у крові у 2,3 рази більша ніж у контролі, $p < 0,001$ (медіана концентрації – 2,75 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 2,4-3,1 г/л).

Статистично достовірної різниці між рівнями Ig M за інфільтративної, атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів не виявлено (табл. 5.1).

На основі перцентильного аналізу показано, що у здорових осіб медіана вмісту Ig A в сироватці крові становила 1,4 г/л, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходиться у діапазоні 1,2-2,1 г/л. Рівень Ig A у крові за переважно інфільтративної форми склероми був достовірно нижчим в 1,6 разів за такий показник у контрольній групі, p=0,008 (медіана концентрації становить 0,85 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 0,8-1,2 г/л). За умов переважно атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів відмічається ще більш виражений дефіцит цього імуноглобуліну. Так, за атрофічної та рубцевої форм склероми реєструється зменшення вмісту Ig A у 2,3 рази, порівняно з контролем, p<0,001 (при атрофічній формі захворювання медіана становить 0,6 г/л, P₂₅-P₇₅ – 0,34-0,9 г/л, при рубцевій – 0,6 г/л, P₂₅-P₇₅ – 0,6-0,7 г/л) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Концентрація імуноглобулінів класів M і A у сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми

Групи пацієнтів	n	Ig M, г/л	Ig A, г/л
Контроль	30	1,2 [0,9-1,3]	1,4 [1,2-2,1]
Склерома, інфільтративна форма	31	2,4 [1,2-3,4]*	0,85 [0,8-1,2]*
Склерома, атрофічна форма	30	2,05 [1,9-2,4]*	0,6 [0,34-0,9]*
Склерома, рубцева форма	31	2,75 [2,4-3,1]*	0,6 [0,6-0,7]*#

Примітки: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P₂₅-P₇₅]; * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показників у контрольній групі; # - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показників у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Як видно з табл. 5.1, між вмістом імуноглобулінів М і А у сироватці крові хворих на інфільтративну та атрофічну форми склероми достовірних відмінностей не виявлено, тоді як концентрації Ig А у крові у хворих на інфільтративну та рубцеву форми захворювання при порівнянні їх достовірно відрізнялися ($p < 0,001$).

Стан цитокінового профілю крові визначали шляхом оцінювання концентрації прозапального інтерлейкіну ІЛ-1 β та протизапального ІЛ-10 у сироватці крові (табл. 5.2). З'ясували, що у здорових осіб медіана концентрації ІЛ-1 β у крові становить 15,75 пг/мл, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходиться у діапазоні 14,0-20,0 пг/мл. За умов переважно інфільтративної форми склероми рівні цього прозапального інтерлейкіну є у 7,5 разів більшими, ніж у групі контролю, $p < 0,001$ (медіана концентрації ІЛ-1 β у крові становить 118,0 пг/мл, а P₂₅-P₇₅ – 100,0-130,0 пг/мл). Атрофічна та рубцева форми склероми спричиняють менш істотне збільшення рівня ІЛ-1 β у крові. Так, за атрофічної форми склероми концентрації ІЛ-1 β у 6,1 рази більша, ніж у контролі (медіана активності становить 96,0 пг/мл, а P₂₅-P₇₅ – 82,0-101,0 пг/мл). У пацієнтів на рубцеву форму склероми концентрації ІЛ-1 β у 4,9 рази більша, ніж у контрольній групі (медіана активності становить (медіана активності становить 78,0 пг/мл, а P₂₅-P₇₅ – 72,0-87,0 пг/мл). За інфільтративній формі склероми його рівень у крові перевищує показники за атрофічної та рубцевої форм склероми у 2,36 та 2,43 рази відповідно ($p < 0,001$). Достовірних відмінностей між рівнями ІЛ-1 β при порівнянні атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів не виявлено (табл. 5.2).

У контрольній групі медіана концентрації ІЛ-10 у крові становить 1,75 пг/мл, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходиться у діапазоні 0,9-2,1 пг/мл. Цікаво, що у хворих на інфільтративну форму рівні цього протизапального інтерлейкіну в сироватці крові хворих із інфільтративною формою склероми є достовірно у 2,9 разів вищими, ніж у групі контролю, $p < 0,001$ (медіана концентрації становить 5,0 пг/мл, а P₂₅-P₇₅ – 4,0-6,0 пг/мл). За атрофічної та рубцевої форми склероми концентрації ІЛ-10 у сироватці крові

достовірно не відрізняються від показника контрольної групи ($p > 0,05$) (при атрофічній формі захворювання медіана становить 1,47 пг/мл, $P_{25}-P_{75}$ – 1,3-1,6 пг/мл, при рубцевій – 0,85 пг/мл, $P_{25}-P_{75}$ – 0,6-3,0 пг/мл). За інфільтративної форми склероми його рівень у крові перевищує показники атрофічної та рубцевої форм склероми у 3,4 та 5,9 разів відповідно ($p < 0,001$). Достовірних відмінностей між рівнями ІЛ-10 у сироватці хворих атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів при їх порівнянні не виявили (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми

Групи пацієнтів	N	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Контроль	30	15,75 [14,0-20,0]	1,75 [0,9-2,1]
Склерома, інфільтративна форма	31	118,0 [100,0-130,0]*	5,0 [4,0-6,0]*
Склерома, атрофічна форма	30	96,0 [82,0-101,0]*#	1,47 [1,3-1,6]#
Склерома, рубцева форма	31	78,0 [72,0-87,0]*#	0,85 [0,6-3,0]#

Примітки: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [$P_{25}-P_{75}$]; * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показників у контрольній групі; # - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показників у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Активність Th1-лімфоцитів оцінювали за вмістом у крові одного з провідних регуляторних факторів імунітету – γ -інтерферону (рис. 5.2). Встановили, що рівень γ -інтерферону в сироватці крові здорових осіб коливається у межах 70,0-315,0 пг/мл (медіана концентрації – 139,5 пг/мл, а $P_{25}-P_{75}$ – 100,0-170,0 пг/мл). За усіх форм специфічного ураження дихальних шляхів рівень γ -інтерферону в крові достовірно зростає, хоча різною мірою. За умов переважно інфільтративної форми склероми концентрація γ -інтерферону

вірогідно не змінюється, тоді як найбільше зростання рівня γ -інтерферону в крові (у 4,6 рази, $p < 0,001$) зареєстровано при атрофічній формі склероми (медіана – 640,0 пг/мл, P_{25} - P_{75} становить 471,0-695,0 пг/мл), менше при рубцевій формі (у 3,5 рази, $p < 0,001$; медіана – 491,5 пг/мл, P_{25} - P_{75} становить 272,0-669,0 пг/мл). Достовірних відмінностей між рівнями цього показника інфільтративної, атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів не виявили (рис. 5.2).

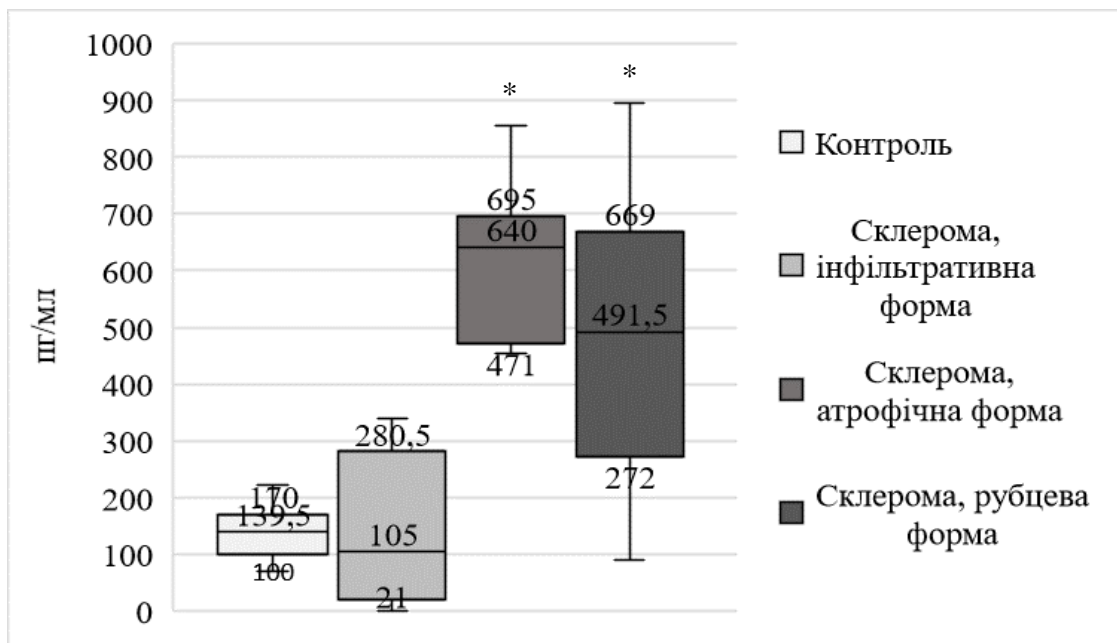


Рис. 5.2. Концентрація γ -інтерферону в сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P_{25} - P_{75}], $n=20-31$).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно показника у контрольній групі.

Вміст ЦК у сироватці крові у контрольній групі знаходиться у діапазоні 10,0-45,0 о.о.щ. (медіана – 28,5 од.опт.щ., P_{25} - P_{75} становить 19,0-38,0 од.опт.щ.). Склеромне ураження дихальних шляхів спричиняє різноспрямовані зміни рівня ЦК, однак, всі ці зміни укладаються у межі фізіологічних коливань концентрації ЦК від 0 до 100 од.опт.щ. [34]. Найбільш суттєве зростання вмісту ЦК (у 3 рази, $p < 0,001$; медіана – 86,0 од.опт.щ., P_{25} - P_{75} становить 64,0-103,0 од.опт.щ.) відмічається при рубцевій формі склероми. За

інфільтративної форми склероми їх рівень перевищує показники контролю в 1,7 рази ($p=0,019$) (медіана – 49,5 од.опт.щ., P_{25} - P_{75} становить 16,0-61,0 од.опт.щ.), тоді як за атрофічної форми захворювання цей показник мало відрізняється від концентрації ЦК у пацієнтів контрольної групи ($p>0,05$) (рис. 5.3).

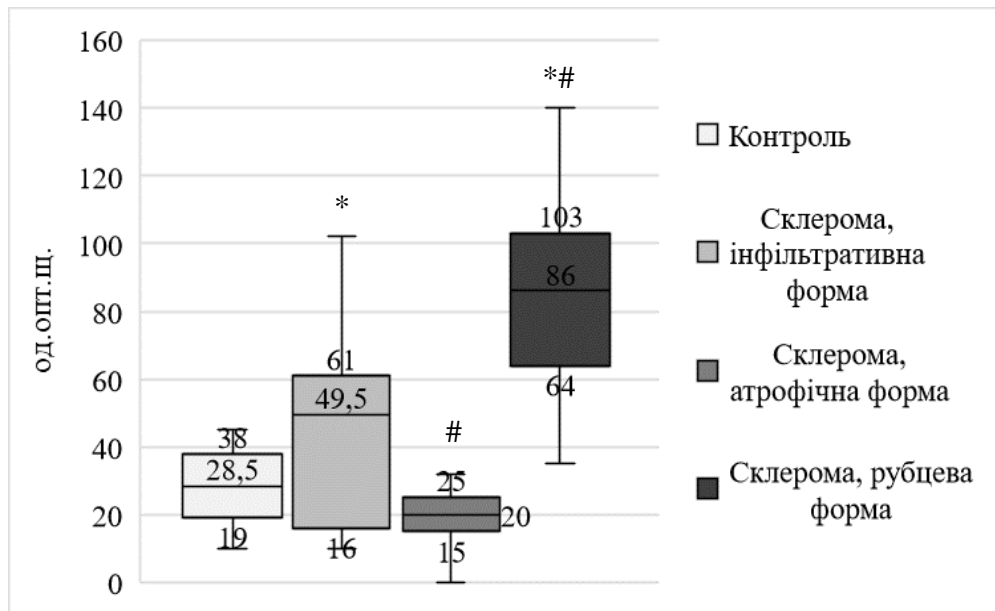


Рис. 5.3. Концентрація циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P_{25} - P_{75}], $n=20-31$).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника у контрольній групі; 3. # – статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Спільними відхиленнями у системному гуморальному імунному статусі хворих на різні форми склероми є підвищений вміст у крові γ -інтерферону і прозапального інтерлейкіну- 1β , а також виражена тенденція до зниження концентрації мономерної форми Ig A, що є характерним для загострень інфекційно-запальних процесів у дихальних шляхах і зрушеннями в імунорегуляторних взаємодіях [38, 105]. Для окремих форм склероми також виявлені характерні відхилення в імунному статусі. Так, за рубцевої форми

захворювання виявили найбільшу кількість ЦІК, а за інфільтративної форми – збільшення концентрації протизапального інтерлейкіну-10, що у непрямий спосіб може вказувати на активацію імунологічних механізмів розвитку запалення. «Нормалізація» виявлених зрушень у системному гуморальному імунітеті може бути критерієм ефективності лікування, що має враховуватися при проведенні терапії [6].

Фактори локального імунітету в ротоглотці, які у значній кількості представлені в ротоглотковому секреті при склеромі вивчені недостатньо. Є окремі повідомлення про зниження секреторної форми імуноглобуліну А в ротоглотковому секреті [9, 14]. Разом з тим, локальний імунітет ротоглоткового секрету представлений значним спектром, насамперед гуморальних факторів, таких як дефензін, елафін, лізоцим, цитокіни і противірусні компоненти ротоглоткового секрету, які відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки носо- і ротоглотки, частини стравоходу [34]. Крім того, мало вивчені при склеромі фактори клітинного імунітету, де оцінювання проводиться за визначенням відносного складу клітин епітеліального і лімфоїдного рядів. З урахуванням викладеного, було доцільним розширити дослідження різних факторів імунітету для з'ясування патогенетично значних відхилень у локальному імунітеті при склеромі для створення ефективних сучасних підходів до лікування цього захворювання.

Активність локального імунітету оцінювали на основі визначення вмісту імуноглобулінів класів G та A, IL-1 β , α -інтерферону та ЦІК у ротоглотковому секреті. З'ясувалось, у ротоглотковому секреті хворих склеромою всіх форм мав місце достовірно знижений вміст секреторної форми Ig A (sIgA) і підвищений вміст мономерного Ig A (mIgA) і Ig G. У здорових осіб медіана вмісту sIgA у ротоглотковому секреті становить 0,5 г/л, інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходиться у діапазоні 0,5-0,7 г/л. Найбільш виражене зниження показника було зафіксовано при атрофічній та рубцевій формах та менш істотне при інфільтративній формі захворювання. Так, за інфільтративної форми склеромі вміст sIgA менше контрольного показника в 1,3 рази, p=0,001

(медіана вмісту становить 0,4 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 0,3-0,5 г/л). У пацієнтів на атрофічну та рубцеву форми склероми вміст цього імуноглобуліну був нижчим у 2 рази, p<0,001 (медіана вмісту становить відповідно 0,25 та 0,23 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 0,2-0,35 та 0,15-0,4 г/л). Статистично достовірної різниці між вмістом sIgA за атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів не виявлено (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Концентрація імуноглобулінів у ротоглотковому секреті пацієнтів
контрольної групи та хворих на різні форми склероми**

Групи пацієнтів	n	sIgA, г/л	Ig G, г/л	mIgA, г/л
Контроль	30	0,5 [0,5-0,7]	0,1 [0-0,1]	0,07 [0,02-0,1]
Склерома, інфільтративна форма	31	0,4 [0,3-0,5]*	0,23 [0,2-0,5]*	0,17 [0,1-0,25]*
Склерома, атрофічна форма	30	0,25 [0,2-0,35]*	0,18 [0,1-0,2]**	0,18 [0,1-0,2]*
Склерома, рубцева форма	31	0,23 [0,15-0,4]**	0,15 [0,15-0,4]*	0,15 [0,15-0,4]*

Примітки: у таблиці наведено медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P₂₅-P₇₅]; * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показників у контрольній групі; # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показників у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Медіани вмісту Ig G та mIgA у хворих контрольної групи становлять відповідно 0,1 та 0,07 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 0-0,1 та 0,02-0,1 г/л). Специфічне ураження дихальних шляхів супроводжується різним ступенем наростання вмісту цих імуноглобулінів у ротоглотковому секреті, що залежить від форми склероми.

Найбільше зростання рівня Ig G (у 2,3 рази, p=0,001) відмічається при інфільтративній формі склероми (медіана вмісту становить 0,23 г/л, а P₂₅-P₇₅ – 0,2-0,5 г/л), менше – при атрофічній (в 1,8 рази, p<0,001) та рубцевій (в 1,5 рази,

$p < 0,001$) формі захворювання (медіана вмісту Ig G становить відповідно 0,18 та 0,15 г/л, а $P_{25}-P_{75}$ – 0,1-0,2 та 0,15-0,4 г/л) (див. табл. 5.3).

Як видно з таблиці 5.3, зміни вмісту mIgA у ротоглотковому секреті за різних форм склероми мають ті ж тенденції, що й Ig G. Так, у хворих із інфільтративною та атрофічною формами склероми рівень цього імуноглобуліну був у 2,4 рази вищим, ніж у групі контролю, $p < 0,001$ (медіана вмісту відповідно становить 0,17 та 0,18 г/л, а $P_{25}-P_{75}$ – 0,1-0,25 та 0,1-0,2 г/л), а при атрофічній та рубцевій формах – у 2 рази, $p = 0,002$ (медіана вмісту відповідно становить 0,15 г/л, а $P_{25}-P_{75}$ – 0,15-0,4 г/л). Статистично достовірної різниці між вмістом цих імуноглобулінів при порівнянні атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів не виявлено (див. табл. 5.3).

Таким чином, у ротоглотковому секреті хворих склеромою всіх форм встановлено достовірно знижений вміст секреторної форми Ig A і підвищений вміст мономерного Ig A і Ig G. Цей вектор змін узгоджується з даними досліджень факторів місцевого імунітету при інших інфекційно-запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів.

Також ми оцінили концентрацію у ротоглотковому секреті одного з ключових регуляторів запальної реакції і індукції імунної відповіді – IL-1 β . Виявили, що в контрольній групі вміст IL-1 β (Ме; $P_{25}-P_{75}$) становить 21,5 (12,0-24,0) пг/мл. За усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів виникають різноспрямовані зміни концентрації цього інтерлейкіну в ротоглотковому секреті. Так, при інфільтративній формі склероми його рівень (Ме; $P_{25}-P_{75}$) становить 54,0 (28,0-62,0) пг/мл, що було у 2,5 рази більшим, ніж у групі контролю ($p < 0,001$). Наявність високої концентрації IL-1 β у ротоглотковому секреті при інфільтративній формі склероми може свідчити про те, що у цій стадії розвитку захворювання найбільш вираженими є ексудативні реакції й активація Th1 і Th17 лімфоцитів-хелперів, що призводять до активної специфічної гуморальної імунної відповіді і, побічно, це підтверджується і визначенням рівня імунних комплексів у ротоглотковому секреті (рис. 5.6).

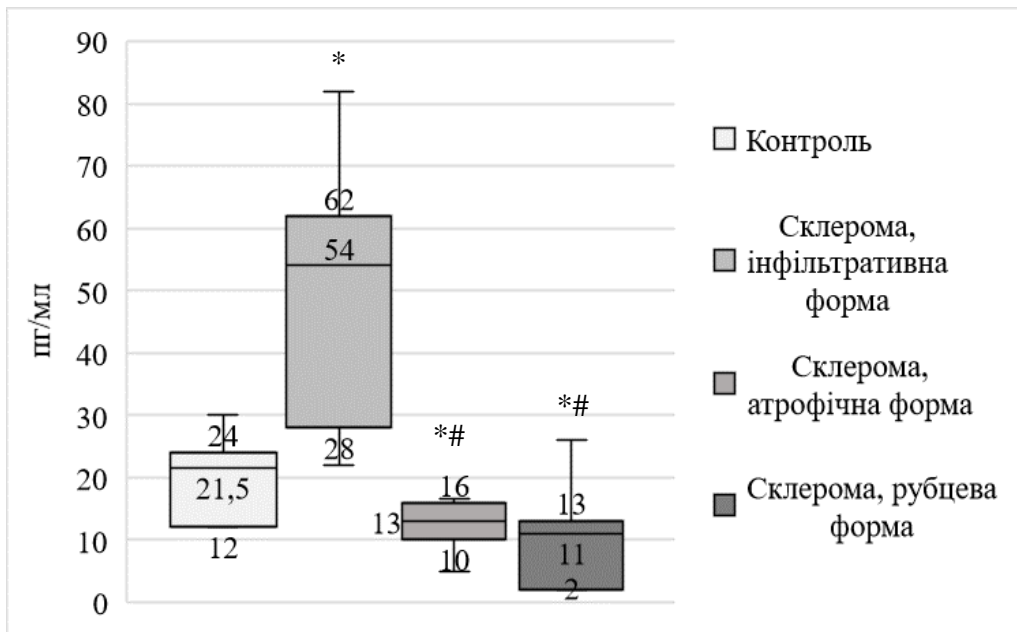


Рис. 5.4. Концентрація інтерлейкіну ІЛ-1 β у ротоглотковому секреті пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Ме [P₂₅-P₇₅], n=20-31).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у контрольній групі; 3. # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Встановили, що при атрофічній формі склероми рівень ІЛ-1 β у ротоглотковому секреті в 1,7 разів нижчий, ніж у контрольній групі, p<0,001 (медіана вмісту становить 13,0 пг/мл, а P₂₅-P₇₅ – 10,0-16,0 пг/мл), а за умов переважно рубцевої форми склероми рівень цього інтерлейкіну вірогідно не змінюється.

Отримані нами дані побічно підтверджують думку клініцистів про те, що форми склероми представляють різні стадії генезу цього захворювання.

Рівень ІЛ-1 β у ротоглотковому секреті за переважно інфільтративної форми вірогідно вищий, порівняно з таким при інших формах склероми (p<0,05).

Дослідження вмісту α -інтерферону в ротоглотковому секреті показало, що у контрольній групі його вміст (Me; P₂₅-P₇₅) становить 13,5 (10,0-20,0) пг/мл (рис. 5.5).

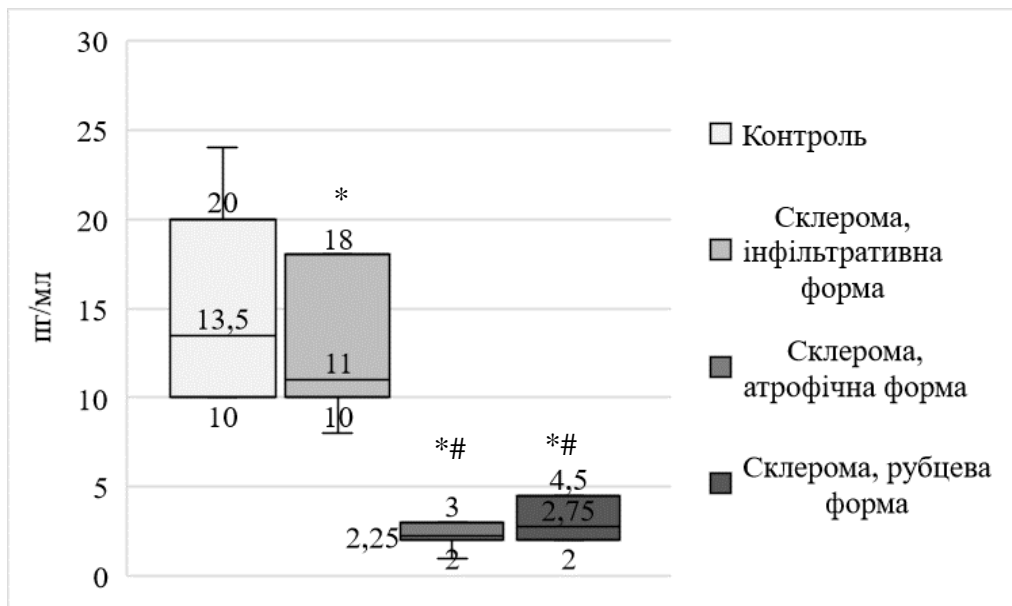


Рис. 5.5. Концентрація α -інтерферону в ротоглотковому секреті пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P₂₅-P₇₅], n=20-31).

Примітки: Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у контрольній групі; # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Як видно з рисунку 5.5, специфічне ураження дихальних шляхів під впливом склероми супроводжується зниженням рівня α -інтерферону, причому найбільш виразне при атрофічній та рубцевій формах та менш істотне за інфільтративної форми. За умов переважно атрофічної та рубцевої форм склероми вміст α -інтерферону становить відповідно 2,25 (2,0-3,0) та 2,75 (2,0-4,5) пг/мл і є у 6 та 4,9 разів нижчими, порівняно з контролем (p<0,001), тоді як за інфільтративної форми його вміст складає 11,0 (10,0-18,0) пг/мл і є нижчим в 1,2 рази, порівняно з контролем. Вміст α -інтерферону за переважно інфільтративної форми статистично достовірно більший, порівняно з таким при інших формах склероми. За атрофічної та рубцевої форм склероми статистично

достовірних відмінностей рівня цього інтерферону не реєстрували (див. рис. 5.5).

Активність запального процесу оцінювали за вмістом імунних комплексів у ротоглотковому секреті (рис. 5.6).

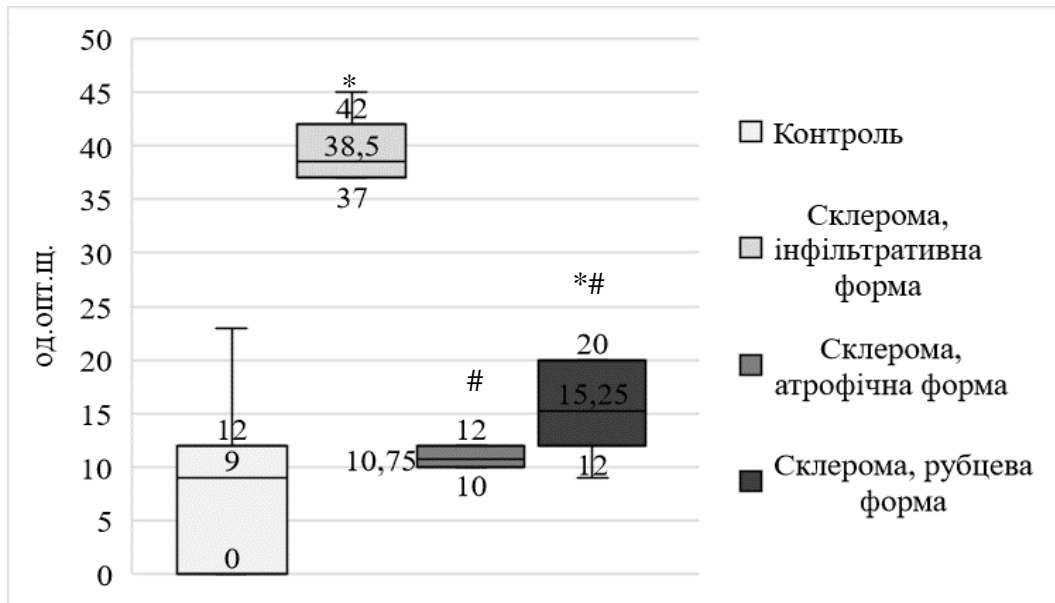


Рис. 5.6. Концентрація імунних комплексів у ротоглотковому секреті пацієнтів контрольної групи та хворих на різні форми склероми (Me [P₂₅-P₇₅], n=20-31).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у контрольній групі; 3. # – статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно показника у групі хворих на інфільтративну форму склероми.

Як видно з рисунку 5.6, рівень імунних комплексів у здорових осіб коливається у межах від 0 до 23 од.опт.щ. (медіана – 9,0 од.опт.щ., P₂₅-P₇₅ – 0-12,0 од.опт.щ.). Дослідили, що наростання вмісту імунних комплексів у хворих на склерому, найбільш виражене при переважно інфільтративній формі (у 4,3 рази, p<0,001) (медіана – 38,5 од.опт.щ.; P₂₅-P₇₅ становить 37,0-42,0 од.опт.щ.). Атрофічна та рубцева форми склероми спричиняють менш істотне збільшення імунних комплексів. Цілком очікувано, що збільшення рівня імунних комплексів у ротоглотковому секреті при інфільтративній формі

склероми пов'язано з інтенсивними процесами елімінації патогенними антитілами різних класів, які надходять у вогнища запалення з різних джерел, включаючи кровеносні судини. За атрофічної форми склероми рівень імунних комплексів мав тенденцію до підвищення, показники контролю (медіана – 10,75 од.опт.щ., P_{25} - P_{75} – 10,0-12,0 од.опт.щ.). Рубцева форма склероми супроводжується збільшенням вмісту імунних комплексів в 1,7 разів ($p < 0,001$), порівняно з контролем (медіана – 15,25 од.опт.щ., P_{25} - P_{75} – 12,0-20,0 од.опт.щ.). Вміст імунних комплексів за переважно інфільтративної форми статистично достовірно більший, порівняно з таким при інших формах склероми ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується зниженням рівнів секреторного імуноглобуліну А. Концентрація альфа-інтерферону знижена при рубцевій та атрофічній формах склероми, а вміст протизапального цитокіна – інтерлейкіну- 1β та імунних комплексів найбільш високими були при інфільтративній формі склероми.

5.2 Вплив різних видів терапії на показники системного та місцевого імунітету у хворих на склерому

Динаміку змін показників системного та місцевого імунітету до та після лікування оцінювали на двох групах пацієнтів: 1) група порівняння – отримувала стандартну терапію ($n=47$); 2) основна група – на тлі стандартної терапії додатково отримувала антиоксидантний препарат ($n=45$).

Спершу ми оцінили вплив різних видів терапії на концентрацію імуноглобулінів у сироватці крові. Виявили, що стандартна терапія не спричиняла статистично вірогідних змін рівнів Ig M та Ig E у сироватці крові. У групі порівняння до лікування їх концентрації у крові (M_e ; P_{25} - P_{75}) становили відповідно 2,4 (1,7; 2,8) г/л та 55,5 (20,0-133,0) г/л, а після лікування – 2,0 (1,9-2,4) та 100,0 (36,0-140,0) г/л ($p > 0,05$).

Використання комбінованої терапії додаванням препарату ацетилцистеїну супроводжувалось достовірним зменшенням рівнів Ig M у сироватці крові. В основній групі до лікування медіана концентрації Ig M становила 2,4 г/л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходиться у діапазоні 2,0-2,8 г/л. Натомість після лікування концентрація цього імуноглобуліну була в 1,3 рази менша ($p < 0,001$), ніж до лікування (медіана – 1,8 г/л, P_{25} - P_{75} – 1,3-2,0 г/л) (рис. 5.7).

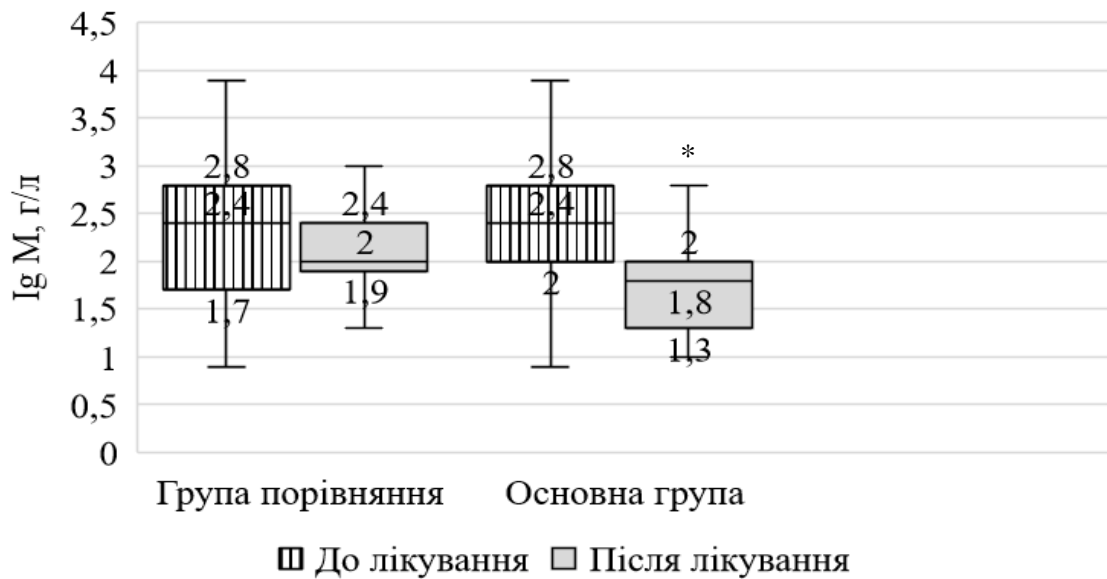


Рис. 5.7. Концентрація імуноглобуліну М у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], $n=45-47$).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

Водночас, після завершення терапії в основній групі достовірних змін Ig E у сироватці крові виявлено не було (до лікування – 34,0 (18,2-133,0) г/л, після лікування – 34,0 (15,0-119,5) г/л, $p > 0,05$).

Щодо концентрації Ig A у сироватці крові, то стандартна терапія збільшувала рівень цього імуноглобуліну в 1,5 разів ($p < 0,001$), порівняно з показником до лікування. У групі порівняння до лікування медіана його вмісту становила 0,8 г/л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні

0,6-0,9 г/л. Після лікування медіана вмісту становила 1,1 г/л, P_{25} - P_{75} – 0,95-1,4 г/л).

Використання комбінованої терапії супроводжувалось більш істотним збільшенням рівня Ig A у сироватці крові. В основній групі до лікування медіана вмісту Ig A становила 0,8 г/л, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходиться у діапазоні 0,6-0,9 г/л. Натомість після проведеного лікування рівень Ig A був в 1,5 разів більшим ($p < 0,001$), ніж до лікування (медіана – 1,2 г/л, P_{25} - P_{75} – 0,9-1,4 г/л) (рис. 5.8).

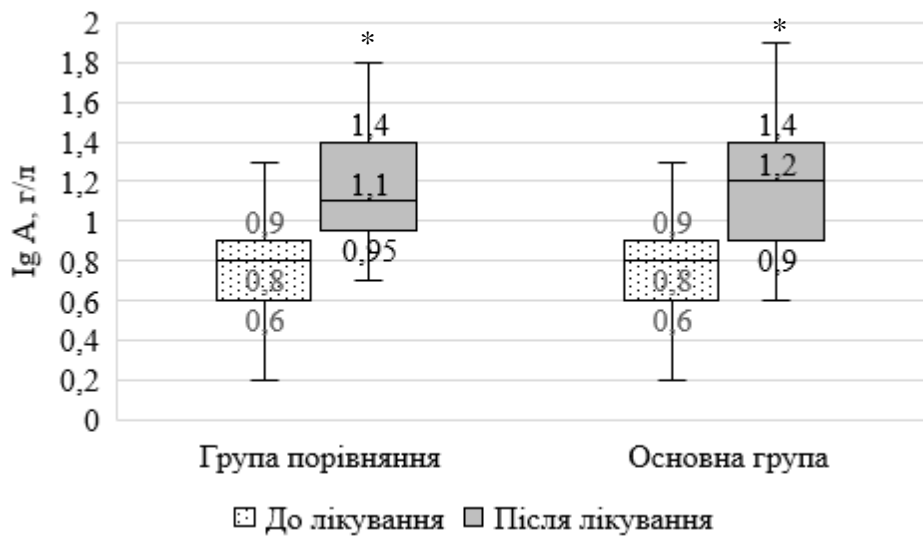


Рис. 5.8. Концентрація імуноглобуліну А в сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], $n=45-47$).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

Далі ми оцінили вплив стандартної та пропонованої терапії на рівні інтерлейкінів у сироватці крові. З'ясували, що стандартна терапія зменшувала рівень ІЛ-1 β у 2,4 рази ($p < 0,001$), порівняно з показником до лікування та не спричиняла статистично вірогідних змін концентрації ІЛ-10 у сироватці крові. У групі порівняння до лікування медіани вмісту цих інтерлейкінів становили відповідно 95,0 та 16,0 пг/мл, а інтерквартильні інтервали P_{25} - P_{75} знаходилися у

діапазоні 78,0-101,0 пг/мл та 0,9-4,0 пг/мл (рис. 5.9). Після лікування медіана вмісту ІЛ-1 β становила 39,0 пг/мл, P₂₅-P₇₅ – 24,0-50,0 пг/мл).

Використання модифікованої терапії продемонструвало подібні тенденції. Рівень ІЛ-1 β (Me; P₂₅-P₇₅) у сироватці крові зменшився у 2,7 разів з 95,0 (78,0-114,0) пг/мл до лікування до 35,0 (29,0-52,0) пг/мл після лікування (p<0,001) (рис. 5.9), а достовірних змін концентрації ІЛ-10 (Me; P₂₅-P₇₅) виявлено не було (показник до лікування – 2,0 (1,1-3,3) пг/мл, після лікування – 2,0 (1,8-3,0) пг/мл, p>0,05).

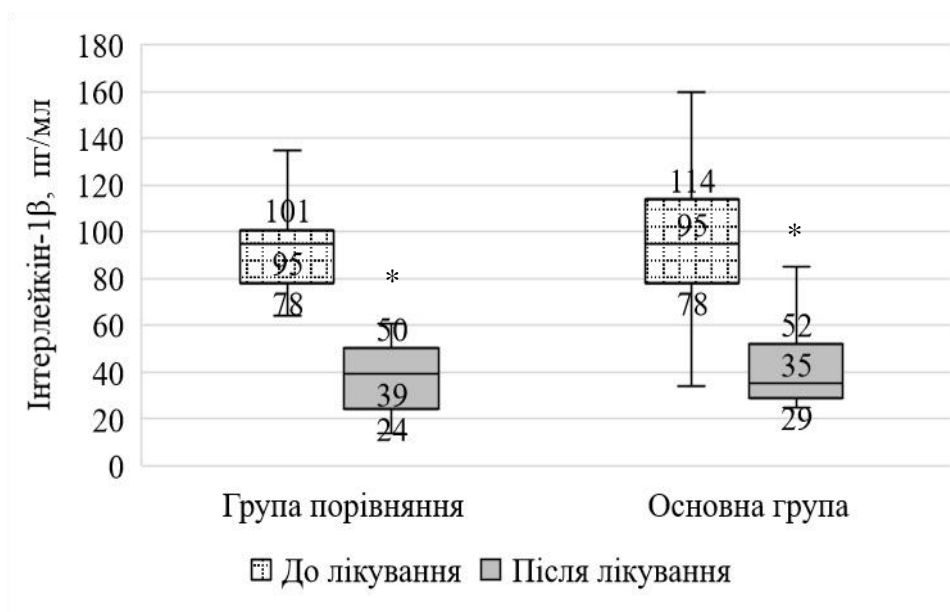


Рис. 5.9. Концентрація інтерлейкіну-1 β у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Встановили, що ні стандартна, ні модифікована схема терапії склероми не спричинили статистично достовірних змін ЦК у сироватці крові. У групі порівняння до лікування рівень ЦК у крові (Me; P₂₅-P₇₅) становив 35,0 (18,0-70,0) один.опт.щ., а після лікування – 20,0 (12,0-77,0) один.опт.щ. (p>0,05), в основній групі – 49,0 (20,0-70,0) один.опт.щ. до лікування, 26,5 (20,0-60,0) один.опт.щ. після лікування (p>0,05).

Також ми оцінили вплив стандартної та запропонованої терапії на концентрацію γ -інтерферону в сироватці крові (рис. 5.10). Виявили, що стандартна схема терапії склероми не викликала статистично достовірних змін рівнів цього інтерферону в сироватці крові. У групі порівняння до лікування концентрація γ -інтерферону в крові (Me; P_{25} - P_{75}) становила 449,0 (132,5-680,0) пг/мл, а після лікування – 340,0 (300,0-540,0) пг /мл ($p>0,05$).

Застосування модифікованої терапії супроводжувалось вірогідним зменшенням концентрації γ -інтерферону в сироватці крові (рис. 5.10).

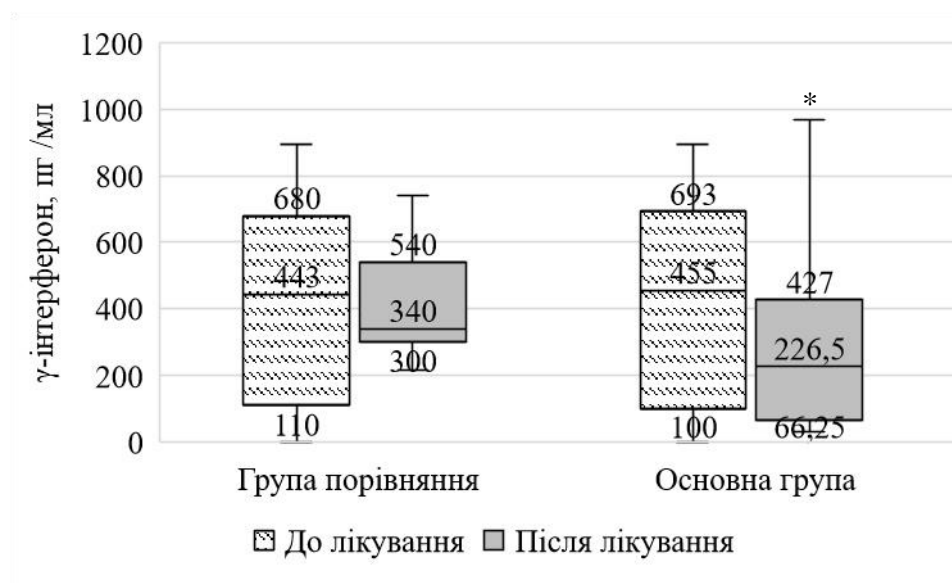


Рис. 5.10. Концентрація γ -інтерферону в сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], $n=45-47$).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p<0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

Як видно з рисунку 5.10, в основній групі до лікування медіана рівня γ -інтерферону становила 471,0 пг/мл, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 125,0-693,0 пг/мл. Після лікування його рівень у сироватці крові був у 2 рази меншим ($p=0,016$), ніж до лікування (медіана концентрації – 224,5 пмл, інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} – 66,25-427,0 пг/мл).

Поряд з цим, ми дослідили вплив різних схем терапії на показники локального імунітету – вміст імуноглобулінів класів G та A, ІЛ-1 β , α -інтерферону та ЦК у ротоглотковому секреті. При дослідженні статусу локального імунітету виявили більш широкий спектр позитивних зрушень. Показали, що стандартна терапія склероми не спричинила статистично достовірних змін вмісту IgG та mIgA у ротоглотковому секреті (рис. 5.11 та 5.12).

У групі порівняння до лікування вміст IgG та mIgA у ротоглотковому секреті (Me; P₂₅-P₇₅) становив відповідно 0,2 (0,15-0,3) г/л та 0,15 (0,1-0,25) г/л, а після лікування – 0,15 (0,1-0,25) г/л та 0,14 (0-0,15) г/л, p>0,05.

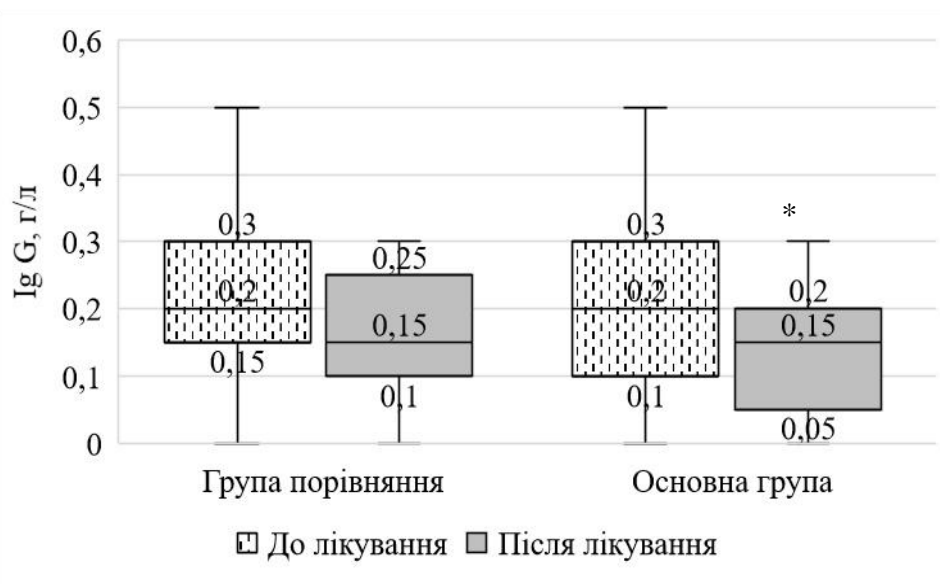


Рис. 5.11. Концентрація імуноглобуліну G у ротоглотковому секреті пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

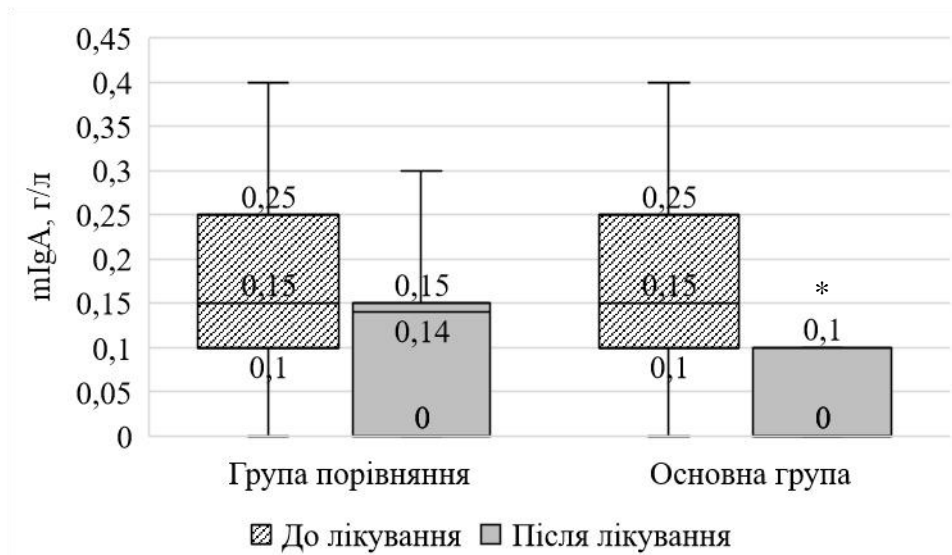


Рис. 5.12. Концентрація мономерної (сироваткової, mIgA) форми імуноглобуліну класу А у ротоглотковому секреті пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Як видно з рисунків 5.11 та 5.12, комбінована терапія, яка включала застосування препарату ацетилцистеїну, викликала статистично достовірне зниження рівня прозапального Ig G і mIg A у ротоглотковому секреті. В основній групі до лікування медіана вмісту Ig G становила 0,2 г/л, mIgA – 0,15 г/л, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходився відповідно в діапазоні 0,1-0,3 г/л та 0,1-0,25 г/л. Після лікування рівень Ig G і mIgA у ротоглотковому секреті був меншим (p=0,02 та p<0,001), ніж до лікування (медіани вмісту – 0,15 г/л та 0 г/л, інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ – 0,05-2,0 та 0-0,1 г/л).

Далі ми проаналізували вплив стандартної та модифікованої терапії на вміст димерної (секреторної, sIgA) форми імуноглобуліну класу А у ротоглотковому секреті, підвищення до норми якої слід вважати позитивним моментом в оцінюванні ефективності проведеного лікування (рис. 5.13).

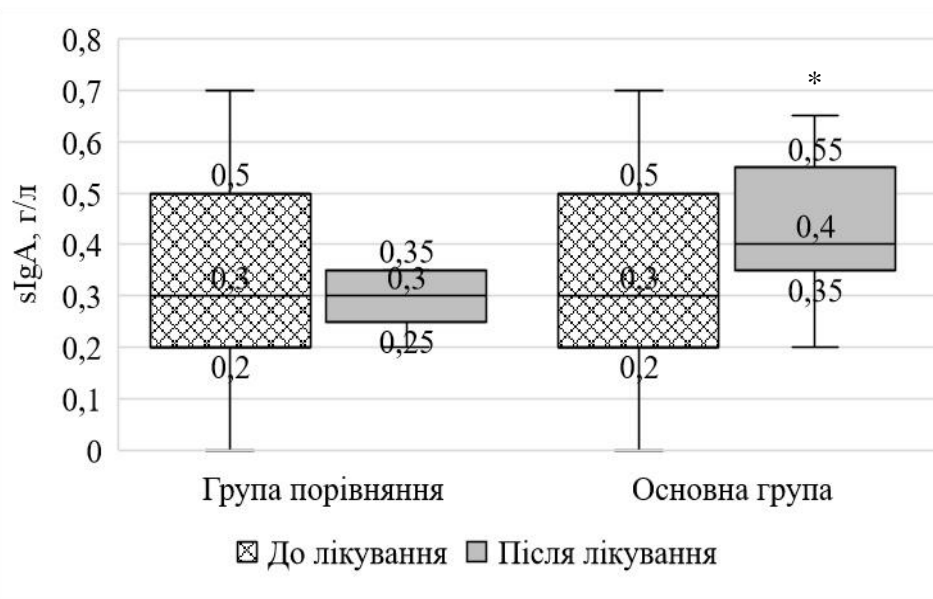


Рис. 5.13. Концентрація димерної (секреторної, sIgA) форми імуноглобуліну класу А у ротоглотковому секреті пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Однак, якщо зазначені зміни на тлі стандартної терапії були статистично незначними (медіана рівню sIgA до лікування – 0,3 г/л, інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ – 0,2-0,5 г/л, після лікування – 0,3 г/л та 0,25-0,35 г/л відповідно, p>0,05), то застосування модифікованої терапії викликало достовірно значуще збільшення рівня sIgA у ротоглотковому секреті. Так, в основній групі до лікування медіана вмісту sIgA у ротоглотковому секреті становила 0,3 г/л, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходився у діапазоні 0,2-0,5 г/л, то після лікування його рівень збільшився в 1,3 рази (p=0,014) (медіана – 0,4 г/л, P₂₅-P₇₅ – 0,35-0,55 г/л) (див. рис. 5.13).

Про протизапальну дію проведеної терапії свідчить зниження рівня ІЛ-1β і збільшення концентрації α-інтерферону в ротоглотковому секреті (рис. 5.14 і 5.15). Дослідження вмісту цих показників локального імунітету в ротоглотковому секреті показало, що стандартна терапія зменшувала рівень ІЛ-1β на 18,8% (p=0,001), а концентрацію α-інтерферону в ротоглотковому

секреті збільшувало у 5 разів ($p < 0,001$), порівняно з показником до лікування. У групі порівняння до лікування медіани вмісту ІЛ-1 β та α -інтерферону в ротоглотковому секреті становили відповідно 16,0 пг/мл та 3,5 пг/мл, а інтерквартильні інтервали P_{25} - P_{75} знаходилися у діапазоні 12,0-28,0 пг/мл та 2,0-10,0 пг/мл. Після лікування медіани їх вмісту становили відповідно 13,0 пг/мл та 18,0 пг/мл, P_{25} - P_{75} – 12,0-15,0 пг/мл та 17,0-19,5 пг/мл).

Застосування модифікованої терапії спричинило більш виразне зменшення рівня ІЛ-1 β у ротоглотковому секреті. В основній групі до лікування медіана вмісту ІЛ-1 β у ротоглотковому секреті становила 13,0 пг/мл, а інтерквартильний інтервал P_{25} - P_{75} знаходився у діапазоні 10,0-28,0 пг/мл. Натомість після лікування рівень ІЛ-1 β був в 1,5 разів меншим ($p < 0,001$), ніж до лікування (медіана – 8,75 пг/мл, P_{25} - P_{75} – 5,0-12,0 пг/мл). Встановлено й більш виражене збільшення рівня α -інтерферону в ротоглотковому секреті у хворих цієї групи (рис. 5.14).

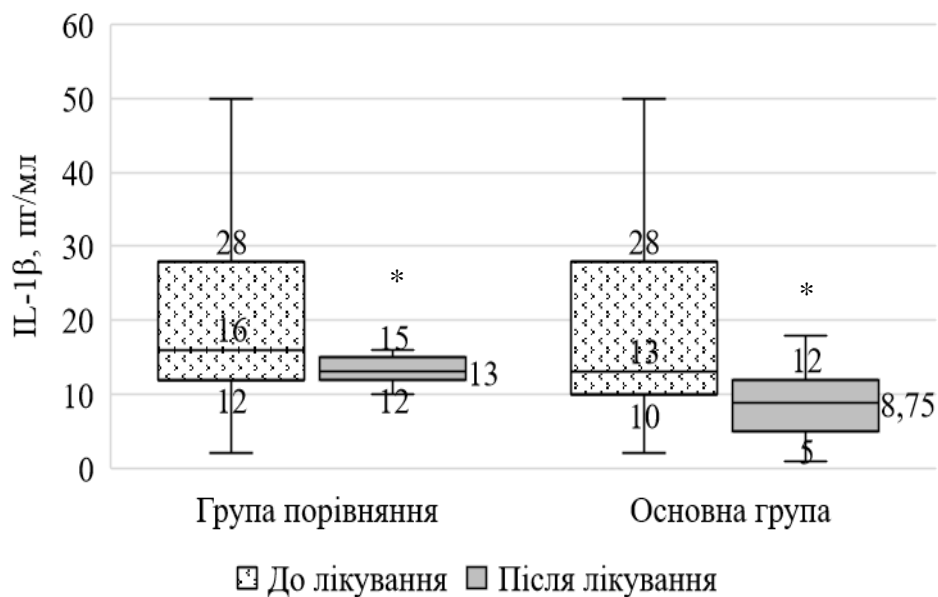


Рис. 5.14. - Концентрація інтерлейкіну ІЛ-1 β у ротоглотковому секреті пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P_{25} - P_{75}], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,05$) відносно відповідного показника до лікування.

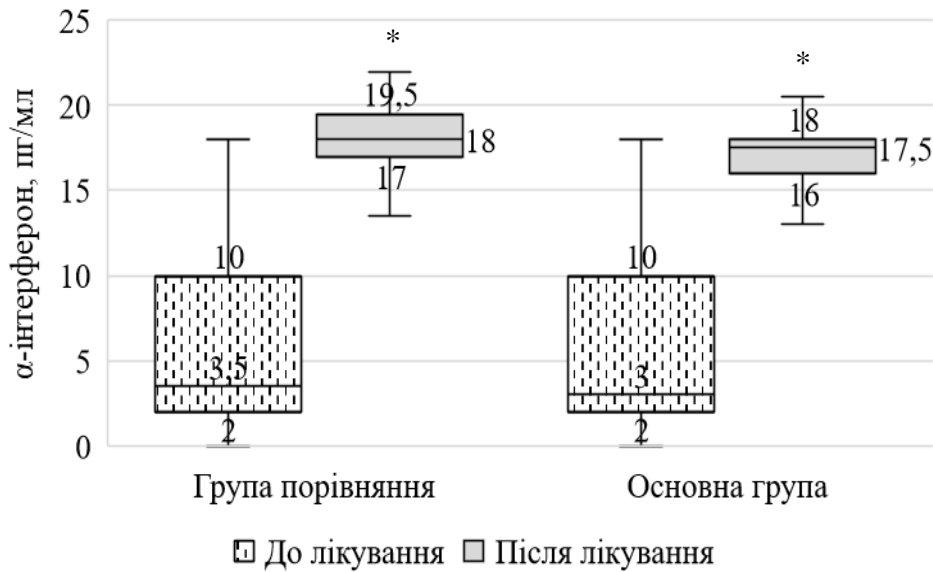


Рис. 5.15. - Концентрація α -інтерферону в ротоглотковому секреті пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Так, в основній групі до лікування медіана вмісту α -інтерферону становила 3,0 пг/мл, а інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ знаходився у діапазоні 2,0-10,0 пг/мл. Після лікування рівень цього інтерферону в ротоглотковому секреті був у 5,8 разів більшим (p<0,001), ніж до лікування (медіана вмісту після проведеної терапії – 17,5 пг/мл, інтерквартильний інтервал P₂₅-P₇₅ – 16,0-18,0 пг/мл) (див. рис. 5.15).

Що стосується інтегральних змін у рівнях імунних комплексів у ротоглотковому секреті, то можна відзначити, що після лікування цей показник в обох групах хворих наближався до рівня імунних комплексів у ротоглотковому секреті практично здорових осіб (рис. 5.16). У групі порівняння до лікування вміст імунних комплексів у ротоглотковому секреті становив 16,5 (12,0-37,0) од.опт.щ., після лікування – 9,5 (8,5-10,0) од.опт.щ. (p<0,001), а в основній групі до лікування – 13,0 (10,5-37,0) од.опт.щ., після лікування – 9,0 (6,0-11,0) од.опт.щ. (p<0,001) (рис. 5.16).

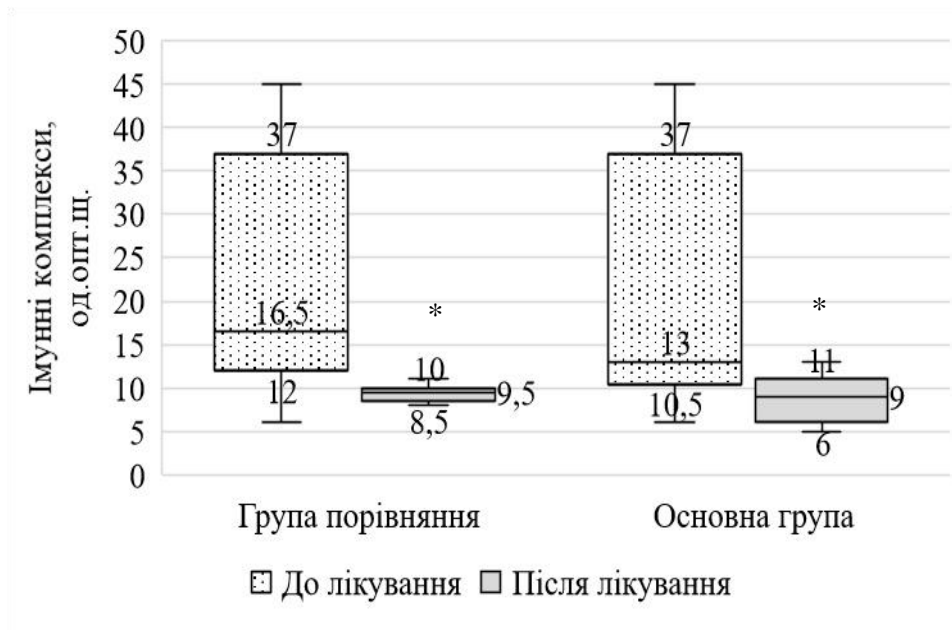


Рис. 5.16. - Концентрація імунних комплексів у ротоглотковому секреті пацієнтів основної групи та групи порівняння (Me [P₂₅-P₇₅], n=45-47).

Примітки: 1. Верхня та нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана; 2. * - статистично достовірна відмінність (p<0,05) відносно відповідного показника до лікування.

Резюме

Отримані нами дані свідчать, що модифікована терапія (додавання препарату ацетилцистеїну) сприяла модуляції імунної відповіді організму, а саме: супроводжувалася відновленням рівнів імуноглобулінів, зниженням прозапальних факторів (інтерлейкін-1 β) як у сироватці крові, так і в ротоглотковому секреті, позитивними зрушеннями у вмісті секреторного Ig A і α -інтерферону ротоглоткового секрету.

Застосування стандартної схеми лікування склероми супроводжувалось зменшенням активності запального процесу (за ступенем зниження прозапальних факторів значно поступалась модифікованій терапії) і не впливала на стан імунної відповіді (концентрація імуноглобулінів у крові та ротоглотковому секреті). Збереження високого вмісту γ -інтерферону в сироватці крові і тенденція до підвищення загального Ig E у сироватці крові можуть свідчити про посилення процесів сенсibilізації організму [34, 38, 171].

Результати власних досліджень, що увійшли до розділу, висвітлені у наукових публікаціях [19, 25, 39].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основним принципом сучасної отоларингології є не тільки збереження соматичного здоров'я, функціональної спроможності верхніх дихальних шляхів, але й відповідної якості життя хворих із хронічними патологічними процесами. Саме тому проблема лікування склероми залишається актуальною для сучасної отоларингології. Це захворювання відноситься до групи хронічних інфекційних хвороб людини, характеризується вираженими проліферативними змінами у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів [9] і може призвести до втрати працездатності хворих, нерідко призводить до інвалідизації, сприяючи ранньому розвитку порушень ЯЖ цих пацієнтів, прискорення біологічного старіння [69]. Зазначена проблема є дуже складною через свою комплексність і багатогранність. Вона об'єднує водночас високу резистентність до терапевтичних заходів, часто прогресуючий, непередбачуваний перебіг захворювання, психологічні аспекти ставлення до власного здоров'я та фінансовий добробут. З клінічної точки зору, ситуацію ускладнює той факт, що на теперішній час захворювання залишається невиліковним, а метою терапії для більшості таких пацієнтів є, по суті, покращення якості їх життя у результаті послаблення симптомів або обмеження прогресування хвороби. Тому у сучасній отоларингології продовжується пошук оптимального клінічного підходу до пацієнтів із склеромою. Бездіяльність у цьому напрямі не тільки сприяє зниженню якості хворих цієї категорії, але й може мати серйозні негативні наслідки на їх працездатність і тривалість життя.

Незадовільні результати лікування багато в чому пов'язані з неповним уявленням про патогенез склероми. Проведені дослідження продемонстрували, що у цьому захворюванні важливу роль відіграють зміни місцевого та системного імунітету [9], а також одним із найбільш важливих біохімічних механізмів пошкодження клітин за умови патології дихальних шляхів є надмірне накопичення у тканинах активних реакційноздатних форм кисню –

оксидативний стрес [181]. Тому нами запропоновано модифікацію лікування хворих на склерому шляхом використання препарату ацетилцистеїну, який має антиоксидантну дію, обумовлену наявністю нуклеофільної тіолової SH-групи, що легко віддає водень, нейтралізуючи окисні радикали, а ацетилювання ацетилцистеїну до L-цистеїну призводить до утворення глутатіону. Останній є потужним антиоксидантом, цитопротектором, що захоплює ендогенні та екзогенні вільні радикали і токсини. Крім цього, ацетилцистеїн має протизапальну дію, пригнічуючи утворення активних кисневмісних речовин і вільних радикалів, які відповідають за розвиток запальних процесів у тканинах. Для оцінювання ефективності запропонованого лікування нами проведено нерандомізоване відкрите контрольоване дослідження.

Дослідження ефективності лікування хворих проводилося на базі ЛОР клініки Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова протягом 2016-2018 років. У дослідженні взяли участь 92 хворих на склерому. Динаміку клінічних виявів, лабораторних показників та параметрів якості життя вивчали у таких групах пацієнтів: 1) хворі на склерому з переважно інфільтративною формою (n=31); 2) хворі на склерому з переважно атрофічною формою (n=30); 3) хворі на склерому з переважно рубцевою формою (n=31).

При порівнянні частоти скарг та клінічних ознак захворювання між групами хворих із різними формами склероми під час первинного обстеження не з'ясовано відмінностей за частотою виявлення сухості слизових оболонок дихальних шляхів, осиплості голосу, утруднення носового та гортанного дихання, зниження нюху, кашлю на початку лікування та спостереження ($p > 0,05$). Виявлені значні відмінності між групами у частоті виявлення загальної слабкості/втомлюваності, частота якої була достовірно вищою у пацієнтів із переважно рубцевою формою склероми, ніж при переважно атрофічній формі захворювання ($p = 0,038$).

За усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів встановлено позитивну динаміку суб'єктивних виявів захворювання зі зменшенням частоти основних скарг пацієнтів у всіх аналізованих підгрупах хворих, що в цілому

свідчить про ефективність призначеної терапії. Проте у хворих із переважно інфільтративною формою склероми після завершення лікування на осиплість голосу скаржилися у 2,25 разів менше хворих ($p < 0,01$), ніж у хворих із переважно рубцевою формою хвороби (СШ 0,25; ДІ: [0,09-0,74]). За умов переважно атрофічної форми склероми після завершення лікування на зниження нюху виказували скарги у 6,25 разів більше хворих, ніж при переважно інфільтративній та переважно рубцевій формах недуги (СШ: 0,13; ДІ: [0,02-0,98], $p = 0,04$). За переважно рубцевої форми після лікування вірогідно більшою була частота скарг на утруднення гортанного дихання та кашель, ніж при інших формах склероми: відповідно 67,7% та 54,8% проти 35,5% (СШ: 0,26; ДІ: [0,09-0,75], $p = 0,011$) й 19,4% (СШ: 0,2; ДІ: [0,06-0,61], $p = 0,004$) при переважно інфільтративній формі недуги та 16,7% (СШ: 0,1; ДІ: [0,03-0,32], $p < 0,001$) й 3,3% (СШ: 0,03; ДІ: [0,03-0,23], $p < 0,001$) при переважно атрофічній формі.

Отримані нами дані свідчать, що об'єктивна симптоматика захворювання на початку лікування повною мірою характеризує форму захворювання з переважанням інфільтратів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів за умов переважно інфільтративної форми склероми ($p < 0,05$), тоді як за атрофічної форми склероми відзначається достовірно вища частота наявності гнійних виділень з порожнини носа, атрофії та гнійних кірок слизової оболонки трахеї й бронхів. У пацієнтів на рубцеву форму склероми відповідно переважають рубцеві звуження/деформація верхніх дихальних шляхів при мінімально виражених інфільтративних та атрофічних змінах.

Закономірно, що у процесі лікування максимально зазнають інволютивних змін інфільтративні зміни: частота виявлення інфільтратів у порожнині носа наприкінці лікування зменшилася у 3,99 разів, у підскладковому просторі гортані – у 9,97 разів, на слизовій оболонці трахеї та бронхів – у 2,79 разів ($p < 0,001$). Істотних змін після завершення лікування зазнали й клінічні вияви атрофічної форми захворювання, а саме встановлено повне зникнення гнійних виділень із порожнини носа, зменшення частоти виявлення гнійних кірок слизової оболонки трахеї та бронхів у 8 разів

($p < 0,001$). Натомість, рубцеві зміни на тлі проведеного лікування не зазнали істотних змін, що, по суті, демонструє незворотній характер таких змін. Не виявлено значних відмінностей у середніх значеннях показників загального аналізу крові як на початку, так і після завершення лікування і хворих з різними формами хвороби ($p > 0,05$; критерій Краскела-Уоліса).

Літературні джерела вказують на значний негативний вплив хронічних захворювань на ЯЖ людини [85]. По-перше, саме захворювання не може не відбитися на всіх сторонах життєдіяльності хворого, а по-друге, тривале, часом пожиттєве, медикаментозне лікування, так чи інакше, впливає на ЯЖ пацієнта [85]. У зв'язку з цим, для пацієнтів із склеромою надзвичайно важливим є вивчення якості їх життя як інструменту оцінювання стану хворих, адже ЯЖ – це динамічний параметр, що залежить від перебігу захворювання [35, 37], та надає додаткову інформацію про перебіг тої чи іншої форми захворювання.

Встановлено, що при всіх формах склеромного ураження дихальних шляхів показники ЯЖ знижуються, хоч і різною мірою. При порівнянні вихідних даних хворих із переважно інфільтративною формою склероми (до лікування) та здорових осіб (контроль) отримано значні відмінності у показниках ФА ($p < 0,001$) та СА ($p = 0,014$), що свідчить про вплив захворювання на здатність переносити фізичне навантаження протягом дня та наявність проблем у спілкуванні з іншими людьми вже на початкових стадіях захворювання. Відповідно отримані зміни позначаються на інтегральному показникові фізичного здоров'я, котрий був до лікування у хворих із переважно інфільтративною формою склероми на 19,2% менше ($p < 0,001$), ніж у здорових осіб. За умов переважно атрофічної та рубцевої форм склероми всі показники ЯЖ є нижчими ($p < 0,05$), як порівняти з аналогічними показниками у здорових добровольців (за винятком показника фізичного болю), що свідчить про вплив захворювання на різні аспекти не тільки фізичного, але й психологічного здоров'я. Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що склерома, будучи пожиттєвим прогресуючим захворюванням, істотно погіршує ЯЖ, що, у свою чергу, повинно акцентувати

увагу практичних лікарів на виявлення предикторів негативної динаміки ЯЖ та розгляд можливостей терапевтичної корекції останніх.

Встановлено значні відмінності між середніми значеннями ЯЖ хворих із переважно інфільтративною та атрофічною формами склероми у фізичному функціонуванні, життєздатності та ролі емоційних і фізичних проблем. На нашу думку, це свідчить про те, що перехід захворювання в атрофічну стадію призводить не тільки до погіршення здатності переносити фізичне навантаження, але й появу проблем із суб'єктивною оцінкою настрою, енергійності, життєвих сил, а також чинить вплив на емоційну здатність людини займатися своєю професійною працею.

Порівнюючи середні значення ЯЖ хворих із переважно інфільтративною формою склероми та переважно рубцевою формою захворювання, встановили значні відмінності за такими шкалами опитувальника SF-36: фізичне функціонування, роль емоційних і фізичних проблем, життєздатність, загальне здоров'я, соціальна активність, психічне здоров'я.

Згідно з даними зарубіжної літератури, показник ЯЖ входить у стандарти обстеження та лікування пацієнтів, за його допомогою здійснюють індивідуальний моніторинг у процесі їх лікування, оцінюють ефективність терапії і прогноз захворювання. Саме результати оцінки ЯЖ може бути кінцевою точкою в оцінюванні ефективності застосування того чи іншого фармацевтичного препарату [44, 49].

У процесі порівняння кінцевих і початкових даних у хворих із переважно інфільтративною формою склероми отримано значні відмінності в динаміці показника фізичного функціонування, котрий після лікування був на 14,8% більший ($p=0,021$), ніж до лікування. Покращення цього показника мало вирішальне значення для поліпшення інтегрального показника фізичного здоров'я цих хворих. Останній, відіграючи роль сурогатної точки дослідження, після завершення лікування був на 14,8% більше, ніж на початку лікування ($p=0,032$). Його клінічне значення виявляється у поєднанні з регресією клінічної симптоматики, зокрема, як було зазначено вище, зменшенням інфільтратів у

порожнині носа, підкладковому просторі гортані, на слизовій оболонці трахеї, бронхів, зникненням гнійних виділень з порожнини носа. Це є важливим для відновлення фізичного функціонування пацієнтів, їх здатності переносити фізичне навантаження протягом дня.

Порівняння хворих на атрофічну форму захворювання показує, що зменшення суб'єктивних та об'єктивних виявів захворювання також призводить до покращення певних досліджуваних параметрів ЯЖ. Звертає увагу, що у хворих цієї категорії збільшення інтегрального фізичного показника ЯЖ відбувається за рахунок збільшення показників фізичного функціонування, загального здоров'я, життєздатності, ролі емоційних проблем на 36,9% ($p=0,013$), 33,5% ($p=0,015$), 31,9% ($p=0,034$) та в 1,6 разів ($p=0,048$) відповідно. Останнє свідчить про покращення у цих хворих не тільки здатності переносити фізичне навантаження, як і у пацієнтів з інфільтративною формою захворювання, але й поліпшення суб'єктивної оцінки загального стану здоров'я, настрою, енергійності, життєвих сил та емоційної здатності займатися своєю професійною працею.

Натомість за рубцевої форми склероми спостерігається найменш виражена динаміка змін суб'єктивного та об'єктивного статусу пацієнтів, що асоціюється з відсутністю істотних змін якості життя після завершення лікування, порівнюючи з інфільтративною формою. Ми порівняли середні значення якості життя до та після лікування хворих із переважно рубцевою формою склероми та встановили значні відмінності за такими шкалами опитувальника SF-36: роль фізичних проблем життєдіяльності та загальне здоров'я. Збільшення цих показників після завершення лікування в 1,7, та 1,5 разів відповідно свідчить про покращення фізичної здатності людини виконувати свою професійну роботу та суб'єктивної оцінки загального стану здоров'я. Але звертаємо увагу, що виявлені нами зміни у цих хворих не впливають на покращення інтегрального показника фізичного здоров'я.

Закономірно, що переважна більшість компонентів, котрі складають концепцію «якості життя» протоколу SF-36, показники хворих з

інфільтративною формою склероми були істотно вищими за відповідні показники у підгрупі рубцевої форми склероми. Мало ймовірно, що зниження ролі фізичних проблем у життєдіяльності та покращення загального сприйняття здоров'я у хворих із рубцевою формою захворювання будуть більш бажаними результатами, ніж підвищення фізичної активності, життєздатності, покращення самопочуття у динаміці, показники яких були найкращими у пацієнтів із інфільтративною формою склероми. На нашу думку, така ситуація може пояснюватися ще й тим, що сам процес застосування більш інвазивних методів лікування (наприклад, бужування) у хворих із рубцевою формою склероми знижує суб'єктивне відчуття здоров'я та якість життя пацієнтів.

Для дослідження ефективності модифікованого лікування із використанням препарату ацетилцистеїну (нерандомізоване контрольоване клінічне дослідження) пацієнтів із склеромою розділили на дві групи. Групу порівняння склали 47 хворих на склерому, які отримували стандартну терапію. Основну групу склали 45 пацієнтів, що на тлі стандартної терапії додатково отримували препарат ацетилцистеїну. Хворі обох груп були порівнянні за більшістю пріоритетних характеристик (вік, стать, тривалість та клінічна форма захворювання, частота основних скарг та результатів об'єктивного дослідження ЛОР-органів). Усі пацієнти пройшли ідентичне обстеження на момент включення у дослідження.

Зіставлення кінцевих і початкових даних у групі порівняння дозволяє стверджувати, що стандартна терапія склероми дала можливість знизити частоту суб'єктивних та об'єктивних клінічних виявів захворювання, покращити деякі лабораторні показники та якість життя хворих. Найбільш значне збільшення показників ЯЖ у хворих цієї групи після проведення стандартної терапії було зафіксовано у життєздатності на 29,5% ($|z| = 2,04$; $p = 0,042$), загальному сприйнятті здоров'я на 20,9% ($|z| = 2,28$; $p = 0,029$) та ролі емоційних проблем на 15,8% ($|z| = 2,31$; $p = 0,02$).

Зіставлення частоти основних скарг хворих після завершення лікування в основній групі та групі порівняння встановлено значно нижчу частоту сухості

слизових оболонок дихальних шляхів (СШ: 0,17; ДІ: [0,04-0,84]), осиплості голосу (СШ: 0,28; ДІ: [0,12-0,69]) та утруднення гортанного дихання (СШ: 0,47; ДІ: [0,2-0,99]) у групі модифікованої терапії. Використання модифікованої терапії також супроводжувалось більш істотним, ніж у базовій терапії, зниженням частоти виявлення інфільтратів у порожнині носа (СШ: 0,13; ДІ: [0,02-0,98]) та слизової оболонки трахеї, бронхів (СШ: 0,1; ДІ: [0,01-0,79]), а гнійні кірки слизової оболонки трахеї, бронхів після завершення лікування у хворих основної групи були відсутні ($p=0,045$).

Кінцеві і початкові дані у хворих групи порівняння та основної групи показують значні відмінності у динаміці лейкоцитозу, відсотку паличкоядерних нейтрофілів і ШОЕ ($p<0,05$). Ці зміни асоціювалися зі зменшенням висівання клебсієли склероми після проведеного модифікованого лікування з 24,4% до 4,4%, що було на 14,7% менше, ніж у групі традиційного лікування, де висівання збудника захворювання після завершення лікування зменшилась з 25,5% до 19,1% (СШ: 0,2; ДІ: [0,04-0,97]).

Порівняння середніх значень якості життя, визначених за опитувальником SF-36, після завершення лікування показує значні відмінності між групами у фізичному функціонуванні ($p=0,039$), ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності ($p<0,001$), соціальній активності ($p=0,003$), ролі емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності ($p<0,001$). Ці відмінності між групами зумовили достовірно вищий інтегральний фізичний компонент здоров'я у хворих групи модифікованого лікування ($p<0,001$).

Безсумнівно, підвищення фізичної активності, зниження ролі фізичних та емоційних проблем у життєдіяльності, покращення соціальної активності, показники яких були найкращими у групі модифікованої терапії є, на наш погляд, більш важливим, ніж підвищення рівня життєздатності та загального сприйняття здоров'я у групі порівняння. Отримані результати дозволяють стверджувати, що модифікована терапія склероми (додавання препарату ацетилцистеїну) дозволила більш ефективно вирішити ряд терапевтичних завдань, а саме: зменшити висівання клебсієли склероми (СШ: 0,2; ДІ: [0,04-

0,97]), що ймовірно пов'язано з активацією факторів специфічного та неспецифічного імунітету при дії препарату ацетилцистеїну, а також покращити самопочуття хворих, зменшити сухість слизових оболонок дихальних шляхів, осиплість голосу, утруднення гортанного дихання, інфільтрати у порожнині носа та слизової оболонки трахеї, бронхів, кількість гнійних кірок слизової оболонки трахеї, бронхів. Останнє дозволило поліпшити якість життя пацієнтів, що є чи не найбільш бажаним результатом терапії, враховуючи позитивний, прогресуючий характер цього захворювання.

Для обґрунтування патогенетичної спрямованості запропонованої нами модифікованої терапії склероми (додавання препарату ацетилцистеїну), наступним етапом нашого дослідження став аналіз показників оксидативного стресу у хворих на склерому. Останній є наслідком надмірного накопичення у тканинах активних реакційноздатних форм кисню, що є одним із біохімічних механізмів пошкодження клітин за умов патології дихальних шляхів [181]. Цитотоксична дія кисневих радикалів опосередковується через активацію перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації протеїнів та ДНК, порушення редокс-залежних процесів, індукцію апоптозу, запалення та ін. [153, 180]. Досі роль оксидативного стресу в патогенезі хронічного специфічного запалення верхніх дихальних шляхів у хворих на різні форми склероми не вивчалася. Крім цього, невідомою є здатність антиоксидантів впливати на прооксидантний та антиоксидантний гомеостаз за цієї патології. У зв'язку з цим, нами проведена оцінка стану прооксидантної та антиоксидантної системи (за активністю у крові ксантинооксидази, каталази та супероксиддисмутази, вмістом відновленого глутатіону, рівнем протеїнових сульфгідрильних -SH та дисульфідних -S-S- груп), активності вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів (за вмістом у крові дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду та карбонільних груп протеїнів) у пацієнтів з різними формами склероми й на тлі різних видів терапії.

Проведені дослідження показали, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується дисбалансом у системі прооксидантів та антиоксидантів, що супроводжується активацією процесів вільнорадикального

окиснення ліпідів та протеїнів і спричиняє порушення редокс-статусу протеїнів. За умов різних форм склерози відмічаються деякі специфічні особливості змін у прооксидантному та антиоксидантному гомеостазі. Так, інфільтративна форма склерози супроводжується найбільш виразною активацією прооксидантної системи: активність ксантинооксидази становить 3,30 (2,95; 3,58) мкмоль / хв·мг протеїну, що у 2,44 рази більше ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб. Це супроводжується більш істотним зростанням інтенсивності вільнорадикальних реакцій окиснення ліпідів та протеїнів, а також більш масштабними змінами редокс-статусу протеїнів. Зростання рівня дієнових кон'югатів, котрі є первинним продуктом ліпопероксидації, є найбільш вираженим за умов інфільтративної форми склерози (у 2,96 разів, $p < 0,05$ порівняно зі здоровими респондентами). Зміни вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації у крові (малонового діальдегіду) є аналогічними до таких для дієнових кон'югатів. При інфільтративній формі склерози відмічається найбільш суттєве зростання цього показника (у 3,1 рази, $p < 0,05$ у порівнянні із здоровими особами).

Зростання активності окисної модифікації протеїнів також було найбільш вираженим при інфільтративній формі захворювання. Так, за інфільтративної форми склерози вміст карбонільних груп протеїнів перевищує контрольний показник на 92,3% (медіана вмісту становить 109 од.опт.щ. / мг протеїну, а P_{25} - P_{75} – 23,2-35,4 од.опт.щ. / мг протеїну). Водночас, оцінювання редокс-статусу протеїнів на основі визначення вмісту SH- та -S-S- груп у сироватці крові показала знижений вміст сульфгідрильних груп на 59% ($p < 0,05$), ніж у здорових добровольців.

Враховуючи проаналізовані дані, нами простежені деякі закономірності. Так, наприклад, з високою вірогідністю можемо стверджувати, що виявлені у хворих із переважно інфільтративною формою склерози зміни у прооксидантному та антиоксидантному гомеостазі ймовірно асоціюється з вираженою активністю запального процесу та цитокіновим дисбалансом, якщо порівняти з іншими формами склерози. Натомість за атрофічної та рубцевої

форм виникає більш істотне зменшення активності антиоксидантної ланки (каталази, супероксиддисмутази та відновленого глутатіону) та менш виразні зміни прооксидантної системи, активності пероксидації ліпідів і протеїнів та редокс-статусу протеїнів, що асоціюється з ослабленням запальної реакції та змінами проліферативного потенціалу клітин, порівнюючи з інфільтративною формою.

Отримані нами дані підкреслюють важливість додавання до стандартної схеми терапії антиоксидантного препарату (препарат ацетилцистеїну), оскільки його застосування демонструє не тільки більш виражене регресування клінічної симптоматики захворювання, але й стримання змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що ймовірно є прогностично сприятливим для подальшого перебігу захворювання. Так, на тлі застосування препарату ацетилцистеїну відмічено більш істотне зменшення активності прооксидантного ферменту ксантиоксидази на 32,3% менша ($p < 0,05$), ніж у групі порівняння, а збільшення проти вихідного рівня активності антиоксидантних ферментів (каталази на 12,3% та супероксиддисмутази на 13,7%, $p < 0,05$) та запасів відновленого глутатіону на 12,8% ($p < 0,05$) мало місце тільки у групі модифікованого лікування, тоді як стандартна схема терапії склероми не зумовила статистично достовірних змін активності цих ферментів у сироватці крові.

Застосування препарату з антиоксидантними властивостями у хворих із склеромою мало такі патогенетично помітні ефекти, як депримуєчий вплив на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, а також покращення редокс-статусу протеїнів.

Натомість застосування стандартної схеми лікування склероми супроводжувалось зменшенням активності ксантиоксидази та вільнорадикального окиснення ліпідів (за цими ефектами значно поступалась модифікованій терапії) і не впливало на стан антиоксидантної системи (активність каталази, супероксиддисмутази та вміст відновленого глутатіону), процеси пероксидації протеїнів та редокс-статус протеїнів.

Сьогодні відсутні відомості у науковій літературі щодо ролі оксидативного стресу в перебігу хронічного специфічного запалення верхніх дихальних шляхів за умов склероми. Можна припустити, що негативний вплив активних кисневих інтермедіатів на склеромне ураження дихальних шляхів реалізується через ті ж механізми, що й за умов інших патологічних станів [58, 89, 111, 112, 170, 181]. Показано, що активні форми кисню індукують перекисне окиснення ліпідів, протеїнів, ДНК, що супроводжується порушенням фосфоліпідного бішару клітинних мембран, розладами репаративного та проліферативного потенціалу клітин, активацією апоптозу. Поряд з цим, відмічається дисрегуляція редокс-залежних процесів, виникає цитокіновий дисбаланс, ініціюється розвиток запальних та аутоімунних реакцій, змінюється продукція вазоактивних медіаторів [81, 89, 112, 153, 180]. В аспекті цих даних наведені результати нашого дослідження є важливими та клінічно значними. Вони демонструють можливість модулюючого впливу на прооксидантний та антиоксидантний гомеостаз, тому отримані висновки та рекомендації мають стати плідним підґрунтям для подальших наукових розробок.

Згідно з літературними даними, стан системного гуморального імунітету, включаючи регуляторні цитокіни, є визначальним фактором у генезі багатьох інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів, у зв'язку з чим нагальним є визначення стану гуморальних механізмів системного імунітету для проведення терапії цих захворювань та коректної імунореабілітації [34, 41, 42, 175]. Поодинокі роботи свідчать про наявність істотних відхилень імунного статусу при склеромному ураженні верхніх дихальних шляхів, як у стані локального, так і системного імунітету. Зокрема, у хворих цієї категорії виявляються зниження рівня Т(CD3+)-лімфоцитів та НК-клітин (CD56+), фагоцитів (CD14+) у крові, їх функціональної активності [9, 14]. Водночас, стан гуморальних факторів імунітету, таких як імуноглобуліни різних класів, антитіла до антигенів сполучної тканини та етіологічному патогену, співвідношення про- та протизапальних цитокінів, регуляторних пептидів та інших факторів гуморального системного імунітету, що визначають як захисну

функцію, так і деструктивний вплив у хворих на склерому, залишається досі повністю не вивченим. Останнє обумовило мету останнього етапу нашого дослідження, а саме: аналіз показників системного та локального гуморального імунітету у хворих із різними клінічними формами склероми, у тому числі їх зміни в динаміці після завершення стандартної та запропонованої нами модифікації лікування.

Встановлено, що за усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів концентрація Ig E у крові зростає, хоч неоднаково. За умови переважно інфільтраційної та рубцевої форм склероми концентрація цього імуноглобуліну в сироватці крові достовірно не відрізнялася від показника здорових осіб, тоді як у хворих із переважно атрофічною формою захворювання вміст у крові Ig E у 3,2 рази більше, ніж у здорових добровольців ($p < 0,001$) та у хворих з іншими формами склероми ($p < 0,05$). Отримані дані у непрямий спосіб можуть вказувати на зниження бар'єрних механізмів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [41, 42].

Зміни рівнів Ig M у сироватці крові за різних форм склероми мають ті ж тенденції, що й рівнів Ig E. Так, у хворих на інфільтративну форму концентрації Ig M у крові була у 2 рази вищою, ніж у здорових осіб контрольної групи, $p < 0,001$, за атрофічної форми – в 1,7 разів більша, ніж у контролі, $p < 0,001$, за рубцевої форми – у 2,3 рази більша, ніж у контролі, $p < 0,001$. При цьому статистично достовірної різниці між рівнями Ig M за інфільтративної, атрофічної та рубцевої форм склеромного ураження дихальних шляхів виявлено не було.

Спільними відхиленнями у системному гуморальному імунному статусі хворих на різні форми склероми є виражена тенденція до зниження концентрації мономерної форми Ig A, що є характерним для загострень інфекційно-запальних процесів у дихальних шляхах і зрушеннями в імунорегуляторних взаємодіях [38, 106].

Інфекційно-запальний генез захворювання підтверджують і зміни у сироватковій концентрації прозапального цитокіну – IL-1 β . За інфільтративної

форми склероми його рівень у крові перевищує показники здорових осіб у 7,5 разів та показники за атрофічної та рубцевої форм – у 2,36 та 2,43 рази відповідно ($p < 0,001$). Останнє є свідченням найбільшої виразності запалення при інфільтративній формі захворювання. Натомість сироватковий рівень γ -інтерферону, котрий є одним із провідних регуляторних факторів імунітету, за умов переважно інфільтративної форми склероми концентрація γ -інтерферону вірогідно не змінюється, тоді як найбільше зростання рівня γ -інтерферону в крові (у 4,6 разів, $p < 0,001$) зареєстровано при атрофічній формі склероми (медіана – 640,0 пг/мл, P_{25} - P_{75} становить 471,0-695,0 пг/мл), менше при рубцевій формі (у 3,5 разів, $p < 0,001$; медіана – 491,5 пг/мл, P_{25} - P_{75} становить 272,0-669,0 пг/мл).

Нами виявлені характерні відхилення в імунному статусі для окремих форм склероми. Так, за рубцевої форми захворювання виявили найбільшу кількість ЦІК, а за інфільтративної форми – збільшення концентрації протизапального інтерлейкіну-10, що у непрямий спосіб може вказувати на активацію імунологічних механізмів розвитку запалення. «Нормалізація» виявлених зрушень у системному гуморальному імунітеті може слугувати критерієм ефективності лікування, що має враховуватися при проведенні терапії [6].

Локальний імунітет ротоглоткового секрету представлений значним спектром, насамперед гуморальних факторів, таких як дефензіни, елафін, лізоцим, цитокіни і противірусні компоненти ротоглоткового секрету, які відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки носо- і ротоглотки, частини стравоходу. Для з'ясування патогенетично помітних відхилень у локальному імунітеті при склеромі для створення ефективних сучасних підходів для лікування цього захворювання ми проаналізували зміни ряду показників локального імунітету (вміст імуноглобулінів класів G та A, ІІ-1 β , α -інтерферону та ЦІК у ротоглотковому секреті) залежно від клінічних форм склероми.

Встановили, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується зниженням рівнів секреторного імуноглобуліну А та Ig G у ротоглотковому секреті. Найбільш виражене зниження секреторного імуноглобуліну А було зафіксовано при атрофічній та рубцевій формах та менш істотно при інфільтративній формі захворювання. Так, за інфільтративної форми склероми вміст sIgA менше контрольного показника в 1,3 рази ($p=0,001$) (медіана вмісту – 0,4 г/л, а $P_{25}-P_{75}$ – 0,3-0,5 г/л), при атрофічній та рубцевій формах захворювання – у 2 рази $p<0,001$ (медіана вмісту становить відповідно 0,25 та 0,23 г/л, а $P_{25}-P_{75}$ – 0,2-0,35 та 0,15-0,4 г/л). Тоді як найбільше зростання рівня Ig G (у 2,3 рази, $p=0,001$) відмічається при інфільтративній формі склероми (медіана вмісту – 0,23 г/л, а $P_{25}-P_{75}$ – 0,2-0,5 г/л), менше – при атрофічній (в 1,8 разів, $p<0,001$) та рубцевій (в 1,5 разів, $p<0,001$) формі захворювання (медіана вмісту Ig G становить відповідно 0,18 та 0,15 г/л, а $P_{25}-P_{75}$ – 0,1-0,2 та 0,15-0,4 г/л). Цей вектор змін узгоджується з даними досліджень факторів місцевого імунітету при інших інфекційно-запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів і, на нашу думку, є свідченням поглиблення локального імунодефіциту з прогресуванням захворювання.

За усіх форм склеромного ураження дихальних шляхів виявлено різноспрямовані зміни концентрації IL-1 β у ротоглотковому секреті. Так, при інфільтративній формі склероми його рівень (Me; $P_{25}-P_{75}$) становить 54,0 (28,0-62,0) пг/мл, що було у 2,5 разів більшим, ніж у здорових осіб ($p<0,001$) та вірогідно вище, порівняно з аналогічними показниками при інших формах склероми ($p<0,05$). Наявність високої концентрації IL-1 β у ротоглотковому секреті при інфільтративній формі склероми може свідчити про те, що у цій стадії розвитку захворювання найбільш вираженими є ексудативні реакції й активація Th1 і Th17 лімфоцитів-хелперів, що призводять до активної специфічної гуморальної імунної відповіді і, побічно, це підтверджується і визначенням рівня імунних комплексів у ротоглотковому секреті. Натомість при атрофічній формі склероми рівень IL-1 β у ротоглотковому секреті в 1,7 разів нижчий, ніж у контрольній групі, $p<0,001$ (медіана вмісту –13,0 пг/мл, а

P_{25} - P_{75} – 10,0-16,0 пг/мл), а за умов переважно рубцевої форми склероми рівень цього інтерлейкіну вірогідно не змінюється.

Встановлено наростання вмісту імунних комплексів у хворих на склерому, найбільш виражене при переважно інфільтративній формі (у 4,3 рази, $p < 0,001$) (медіана – 38,5 од.опт.щ.; P_{25} - P_{75} становить 37,0-42,0 од.опт.щ.). Атрофічна та рубцева форми склероми зумовлюють менш істотне збільшення імунних комплексів. Цілком очікувано, що збільшення рівня імунних комплексів у ротоглотковому секреті при інфільтративній формі склероми пов'язано з інтенсивними процесами елімінації патогена антитілами різних класів, які надходять у вогнища запалення з різних джерел, включаючи кровоносні судини.

Дослідження вмісту α -інтерферону в ротоглотковому секреті також показало, що специфічне ураження дихальних шляхів під впливом склероми супроводжується зниженням рівня α -інтерферону, причому найбільш виразне при атрофічній та рубцевої формах та менш істотне за інфільтративної форми. За умов переважно атрофічної та рубцевої форм склероми рівні α -інтерферону були у 6 та 4,9 разів нижчими, порівняно з показником здорових добровольців ($p < 0,001$), та достовірно нижчими, ніж у хворих із переважно інфільтративною формою захворювання.

Таким чином, проведені дослідження показали, що склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується зниженням рівнів секреторного імуноглобуліну А та Іg G. Концентрація альфа-інтерферону знижена при рубцевій і атрофічній формах склероми, а зміст протизапального цитокіна – інтерлейкіну- 1β та імунних комплексів найбільш високим було при інфільтративній формі склероми. Отримані нами дані побічно підтверджують думку клініцистів про те, що форми склероми представляють різні стадії генезу цього захворювання.

Імунна недостатність реакцій місцевого та системного імунітету може виступати як провідний фактор в імунопатогенезі склероми та бути підґрунтям для пошуку ефективних імунокорегуючих засобів [9].

Застосування стандартної схеми лікування склероми мало такі клінічно значні ефекти, як зменшення активності запального процесу і не впливало на стан імунної відповіді (концентрація імуноглобулінів у крові та ротоглотковому секреті). Збереження високого вмісту γ -інтерферону в сироватці крові і тенденція до підвищення загального Ig E у сироватці крові можуть свідчити про посилення процесів сенсibilізації організму [34, 38, 171].

Зіставлення кінцевих і початкових даних у групі, що отримувала стандартну терапію, показує значні відмінності щодо збільшення сироваткової концентрації α -інтерферону в ротоглотковому секреті у 5 разів ($p < 0,001$) із зменшенням рівня IL-1 β на 18,8% ($p = 0,001$).

Зіставлення кінцевих і початкових даних групи, що отримувала комбіновану терапію з додаванням препарату ацетилцистеїну отримано значні відмінності у динаміці збільшення сироваткового рівня Ig A в 1,5 разів ($p < 0,001$) та зменшення сироваткових рівнів Ig M 1,3 рази ($p < 0,001$), IL-1 β у 2,7 разів ($p < 0,001$), γ -інтерферону у 2 рази ($p = 0,016$), а також зниження рівня прозапального Ig G і mIg A у ротоглотковому секреті відповідно в 1,3 та 1,5 разів ($p = 0,02$ та $p < 0,001$), IL-1 β в 1,5 разів ($p < 0,001$), із збільшенням у ньому sIgA в 1,3 рази ($p = 0,014$) та α -інтерферону у 5,8 разів ($p < 0,001$).

Таким чином, модифікована терапія (додавання препарату ацетилцистеїну) сприяє модуляції імунної відповіді організму, а саме: супроводжується відновленням рівнів імуноглобулінів, зниженням прозапальних факторів (інтерлейкін-1 β) як у сироватці крові, так і в ротоглотковому секреті, позитивними зрушеннями у вмісті секреторного Ig A і α -інтерферону ротоглоткового секрету.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів клініко-лабораторного та імунологічного дослідження перебігу склеромного ураження верхніх дихальних шляхів у хворих із різними клінічними формами захворювання, а також обґрунтовано додавання до комплексної терапії склероми препарату з антиоксидантними властивостями та імуномодулюючою дією – ацетилцистеїну, для підвищення ефективності лікування та якості життя хворих на склерому.

1. Застосування комбінованої терапії з додаванням препарату ацетилцистеїну показало значно вищу клінічну ефективність: у цих пацієнтів після завершення лікування була значно нижчою, ніж у групі порівняння частота виявлення сухості слизових оболонок дихальних шляхів (СШ: 0,17; ДІ: [0,04-0,84]), осиплості голосу (СШ: 0,28; ДІ: [0,12-0,69]), утруднення гортанного дихання (СШ: 0,47; ДІ: [0,2-0,99]), інфільтратів у порожнині носа (СШ: 0,13; ДІ: [0,02-0,98]) та слизової оболонки трахеї, бронхів (СШ: 0,1; ДІ: [0,01-0,79]), а гнійні кірки слизової оболонки трахеї, бронхів після завершення лікування були відсутні ($p=0,045$).

2. Склеромне ураження верхніх дихальних шляхів супроводжується істотним зниженням якості життя хворих за SF-36 переважно за рахунок фізичного компонента: у пацієнтів з переважно інфільтративною, атрофічною та рубцевою формами склероми інтегральний фізичний компонент здоров'я був нижчим в 1,23, 1,33 та 1,40 рази ($p<0,05$), порівняно із контролем. Застосування модифікованої терапії склероми із додаванням препарату ацетилцистеїну сприяло покращенню показників фізичного функціонування ($p=0,039$), ролі фізичних та емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності ($p<0,001$), соціальної активності ($p=0,003$), що зумовило більш ефективне зростання інтегрального фізичного компоненту здоров'я (на 22,4%, $p<0,001$), ніж за умов стандартної терапії.

3. Склеромне ураження верхніх дихальних шляхів характеризується дисбалансом у системі прооксидантів та антиоксидантів, підвищенням активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, порушенням редокс-статусу протеїнів. Переважно інфільтративна форма склероми супроводжується найбільш вираженою активацією прооксидантної системи: зростанням активності ксантинооксидази у 2,44 рази ($p < 0,05$), рівнів продуктів пероксидації ліпідів та протеїнів (у 3,1 та 1,92 рази, $p < 0,05$), порушенням редокс-статусу протеїнів. За атрофічної та рубцевої форм виникає більш істотне зниження активності ензимів антиоксидантної ланки (каталази на 31,5% та 27,4%, супероксиддисмутази на 33,2% та 28,1%) та рівня відновленого глутатіону (на 33,8% та 26,2%, $p < 0,05$), якщо порівняти з інфільтративною формою.

4. Модифікована терапія склероми із додаванням препарату ацетилцистеїну зменшує прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, а саме: сприяє зниженню активності прооксиданту ксантинооксидази (на 27,6%), збільшенню активності антиоксидантних ферментів (каталази на 12,3%, супероксиддисмутази на 13,7%, $p < 0,05$), підвищенню рівня відновленого глутатіону (на 12,8%, $p < 0,05$), зменшенню активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів (зі зниженням рівня малонового діальдегіду та карбонільних груп білків, $p < 0,05$).

5. З'ясовані спільні для всіх клінічних форм склероми відхилення у системному гуморальному імунному статусі – зниження рівня мономерної форми Ig A у крові, підвищення сироваткових рівнів γ -інтерферону в 3,5-4,6 разів ($p < 0,001$) і прозапального інтерлейкіну-1 β в 2,36-7,5 разів ($p < 0,001$) порівнюючи з показником здорових осіб. За інфільтративної форми захворювання виявлено збільшення рівня протизапального інтерлейкіну-10, за рубцевої форми – найбільшу кількість ЦІК (у середньому в 3 рази порівняно зі здоровими особами та іншими формами захворювання, $p < 0,001$). У ротоглотковому секреті не залежно від клінічної форми склероми виявлено зниження в 1,3-2,0 рази рівня секреторного імуноглобуліну A та збільшення в

1,5-2,3 рази рівня IgG ($p < 0,05$) порівняно із аналогічними показниками здорових осіб. Рівні прозапального інтерлейкіну- 1β та імунних комплексів у ротоглотковому секреті були найбільш високим при інфільтративній формі склероми – відповідно в 1,5-2,0 та 3 рази, ніж при інших формах захворювання ($p < 0,001$), а рівень α -інтерферону був переважно зниженим при рубцевій і атрофічній формах склероми у порівнянні з нормою у 3-5 разів ($p < 0,05$).

6. Доведено, що на відміну від стандартного комплексу лікування, комбінована терапія з додаванням препарату ацетилцистеїну сприяє модуляції імунної відповіді організму: спостерігається збільшення сироваткового рівня Ig A в 1,5 разів ($p < 0,001$), зменшення сироваткових рівнів Ig M 1,3 рази ($p < 0,001$), IL- 1β у 2,7 разів ($p < 0,001$) та γ -інтерферону у 2 рази ($p = 0,016$), а також зниження рівня прозапального Ig G і mIg A у ротоглотковому секреті відповідно в 1,3 та 1,5 разів ($p = 0,02$ та $p < 0,001$), IL- 1β в 1,5 разів ($p < 0,001$), із збільшенням у ньому sIgA в 1,3 рази ($p = 0,014$) та α -інтерферону в 5,8 разів ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою підвищення ефективності лікування хворих на склерому запропоновано ввести у схему комплексної терапії цієї категорії пацієнтів препарат з вираженими імунокоригуючими й антиоксидантними властивостями – Ацетилцистеїн, який застосовується по 1 пакету (200 мг) 3 рази на день. Курс лікування – 10-15 днів.

2. Задля диференціальної діагностики клінічної форми захворювання та контролю ефективності лікування доцільно визначати активність ензимів антиоксидантної системи (каталази та супероксиддисмутази) у крові. Зниження цих показників свідчить про перехід інфільтративної форми захворювання в атрофічну форму.

3. Задля оцінювання якості життя хворих на склерому доцільно застосовувати українську версію опитувальника здоров'я – 36 (SF-36), що дозволяє всебічно оцінити стан хворого та отримати додаткові відомості про ефективність його лікування.

4. З метою контролю ефективності лікування хворих на склерому доцільно визначати вміст сироваткових рівнів імуноглобулінів класу А, γ -інтерферону, інтерлейкіну- 1β , концентрацію у ротоглотковому секреті імуноглобулінів А та G ($p < 0,05$), інтерлейкіну- 1β , α -інтерферону та імунних комплексів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барціховський, А. І., Кіщук, В. В., Шетманюк, Г. В., Завадський, Є. Д., Барціховський, К. А., & Лобко, К. А. (2012). Поширення склероми в країнах Центральної і Південної Америки. Бібліографічний огляд. В *Нові технології в оториноларингології*, Матеріали щоріч. трад. весн. конф. укр. наук. медичного товариства лікарів-оториноларингологів. Київ: [б.в.].
Взято з <https://dspace.vntmu.edu.ua/123456789/1204>
2. Белоцкий, С. М., & Авталион, Р. Р. (2008). *Воспаления. Мобилизация клеток и клинические эффекты*. Москва: Бином. Лаборатория знаний. ISBN 978-5-9518-0227-9. Взято с <https://my-shop.ru/shop/product/336501.html>
3. Биргер, М. О. (1982). *Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследований*. Москва: Медицина. Взято с <https://www.twirpx.com/file/2031291/>
4. Борисова, А. М. (1998). Проблемы иммунотерапии общей вариабельной иммунной недостаточности у взрослых. *Intern. J. Immunorehabilitation*, 10, 118-25.
5. Вережкина, И. В., Точилкин, А. И., & Попова, Н. А. (1977). Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) кислоты. В В. Н. Орехович (Ред.), *Современные методы в биохимии*. (с. 223-228). Москва: Медицина. Взято с <https://www.nehudlit.ru/books/detail6444.html>
6. Владимиров, Ю. В. & Арчаков, А. И. (1972). *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. Москва: Наука. Взято с <https://www.libex.ru/detail/book956084.html>
7. Грищун, Я. П., & Кіщук, В. В. Патент України № 129870. Київ: Державне патентне відомство України.
8. Дмитренко, І. В. (2009). *Комплексне лікування хворих на склерому із застосуванням радонової води та тіотріазоліну*. (Дис. канд. мед. наук).

Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України, Київ.

9. Дмитренко, І. В., & Кіщук, В. В. (2006). Досвід надання невідкладної допомоги хворим на склерому при гострому порушенні дихання. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 3, 128-9. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2006_misxor.pdf

10. Дмитренко, І. В., & Кіщук, В. В. (2008). Імунологічна оцінка ефективності лікування хворих на склерому при використанні радонової води та тіотриазоліну. В *Стандарти діагностики та лікування в оториноларингології*, Матеріали щоріч. трад. весн. конф. Українського наук. мед. тов. оториноларингологів, присвяченої 110-річчю з дня народження професора О. С. Коломійченка. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 3-с, 34. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2008_yalta.pdf

11. Заболотний, Д. І., Мельников, О. Ф., Тимченко, С. В., & Заболотна, Д. Д. (2008). Дослідження ротоглоткового секрету у хворого на хронічні запальні та алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів: метод. рекомендації. Київ: [б.в.].

12. Заїчко, Н. В. (2003). Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артриту та її зміни під впливом фармакотерапії амізоном, індометацином, німесулідом. *Вісник Вінницького державного медичного університету*, 7(2/2), 664-666.

13. Камышников, В. С. (2011). *Методы клинических и лабораторных исследований*. Москва: Мед. пресс.-информ. Взято с <https://www.chitalkino.ru/kamyshnikov-v-s/>

14. Кіщук, В. В., Дмитренко, І. В., Дерепка, К. П., Пеньковий, В. І., Гардига, В. В., & Барциховський, А. І. (2003). Особливості місцевого імунітету у хворих на склерому. *Ринологія. Журнал Укр. наукового медичного товариства оториноларингологів*, 4, 33-36. Взято з http://194.44.242.25/cgi-bin/Webirbis3/cgiirbis_64.exe?LNG=&Z21ID=&I21DBN=DB2_PRINT&P21DBN=DB2&S21STN=1&S21REF=&S21FMT=FULLW_print&C21COM=S&S21CNR=5

00&S21P01=0&S21P02=1&S21P03=A=&S21STR=%D0%94%D0%BC%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BE,%20%D0%86.%20%D0%92.

15. Кіщук, В. В., & Дмитренко, І. В. (2006). Антибіотики в лікуванні хворих на склерому. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 6, 246-7.

16. Кіщук, В. В., Грицун, Я. П., Лобко, К. А., Бондарчук, О. Д., & Дмитренко, І. В. (2015). Можливі ускладнення трахеотомії, які зустрічаються в роботі ЛОР-лікаря. В *Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха*, Матеріали щоріч. трад. осін. конф. Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 5, 73. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2015_dnepropetrovsk.pdf

17. Кіщук, В. В., Барціховський, А. І., Дмитренко, І. В., Лобко, К. А., Бондарчук, О. Д., Рауцкіс, П. А., ... & Гаврилюк, А. В. (2016). Спосіб математичного обчислення ступеню стенозу хоан за допомогою математики фрак талу та програм тривимірного моделювання в світлі доказової медицини. В *Новітні технології в діагностиці та лікуванні запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів*, Матеріали щорічн. трад. весн. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 3-с, 68. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2016_odessa.pdf

18. Кіщук, В. В., Дмитренко, І. В., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., Барціхівський, А. І., & Грицун, Я. П. (2016). Особливості клінічного перебігу склероми у хворих молодого віку. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 3-с, 69. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2016_odessa.pdf

19. Кищук, В. В., Грицун, Я. П., Иснюк, А. С., Дмитренко, І. В., Барціховський, А. І., Бондарчук, О. Д., ... & Мельников, О. Ф. (2017). Цитокини сыворотки крови больных склеромой. В *Досягнення сучасної оториноларингології*, Матеріали щорічн. трад. осін. конф. українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжн. участю. *Журнал*

вушних, носових і горлових хвороб, 5-с, 49. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2017_kiyv.pdf

20. Кіщук, В. В., Існюк, А. С., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., Дмитренко, І. В., Барціховський, А. І., & Грицун, Я. П. (2017). Особливості мікробіоценозу носа та ротоглотки у хворих на склерому. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 3-с, 51. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2017_zaporozie.pdf

21. Кіщук, В. В., & Грицун, Я. П. (2017). Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому. *Ринологія*, 3-4, 58-64. Взято з http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/2017/2017_3_4_58.pdf

22. Кіщук, В. В., Барціховський, А. І., Дмитренко, І. В., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., Існюк, А. С., ... & Скічко, С. В. (2017). Динаміка поширеності склероми в Україні за даними Українського склеромного центру (2012-16 рр.). В *Досягнення сучасної оториноларингології*, Матеріали щорічн. трад. осін. конф. укр. наук. медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 5-с, 47-48. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2017_kiyv.pdf

23. Кіщук, В. В., Дерепка, К. П., Барціховський, А. І., Пеньковий, В. І., Дмитренко, І. В., Величко, В. М., & Дерепка, В. К. (2017). Динаміка поширеності склероми в Україні за даними Українського склеромного центру (м. Вінниця). В *Досягнення сучасної отоларингології*, Матеріали щоріч. трад. весн. конф. Укр. наук. медичного товариства лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю (с. 47-8). Київ: [б.в.].

24. Кіщук, В. В., Дмитренко, І. В., Барціховський, А. І., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., Існюк, А. С., ... & Скічко, С. В. (2017). Тактика лікування різних форм склероми. В *Досягнення сучасної отоларингології*, Матеріали щорічн. трад. осін. конф. укр. наук. медичного товариства лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 5-с, 50. Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2017_kiyv.pdf

25. Кищук В. В., Грицун Я. П., Дмитренко И. В., Барциховський, А. И., Бондарчук, А. Д., Лобко, К. А., ... & Мельников, О. Ф. (2018). Состояние

системного гуморального імунитета у больних склеромой. *Оториноларингология. Восточная Европа*, 1, 43-48.

Взято с <http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/1058/1/Sostojanie%20sistemnogo%20gumoral%27nogo%20immuniteta%20u%20pacientov%20so%20skleromoj..PDF>

26. Кишук, В. В., Дмитренко, И. В., Бондарчук, А. Д., Лобко, К. А., Грицун, Я. П., Існюк, А. С., & Барціховський, А. І. (2018). Склерома: клінічні форми, тактика лікування. *Оториноларингология. Восточная Европа (Otorhinolaryngology. Eastern Europe)*, 8(1), 98-104. ISSN 2226-3322. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=32433057>

27. Кишук, В. В., & Грицун, Я. П. (2018). Аналіз якості життя хворих на склерому в залежності від різних видів терапії. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 4, 48-54. Взято з http://www.lorlife.kiev.ua/2018/2018_4_48.pdf

28. Кишук, В. В., & Грицун, Я. П. (2018). Особливості змін показників оксидативного стресу в крові хворих із різними формами склероми. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 2, 50-56. Взято з http://www.lorlife.kiev.ua/2018/2018_2_50.pdf

29. Кишук, В. В., & Грицун, Я. П. (2018). Форми склероми – вплив на якість життя хворих. *Оториноларингологія*, 1, 45-50. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/otorhio_2018_1_8

30. Кишук, В. В., Грицун, Я. П., & Колісник, В. В. (2018). Вплив ацетилцистеїну на показники оксидативного стресу у хворих на склерому. В *Перший крок в науку – 2018*, Матеріали XV міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених. Вінниця: [б.в.].

31. Кишук, В. В., Грицун, Я. П., Дмитренко, І. В., Барціховський, А. І., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., ... & Існюк, А. С. (2018). Роль модуляції оксидативного стресу в лікуванні хворих на склерому. В *Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології*, Матеріали щорічн. трад. весн. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з

міжнар. участю. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 3-с, 44.
Взято з http://www.ents.com.ua/confdoc/2018_odessa.pdf

32. Кіщук, В. В., Грицун, Я. П., Дмитренко, І. В., Барціховський, А. І., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., ... & Максимчук, В. В. (2018). Якість життя як показник ефективності лікування хворих із різними формами склероми. В *Сучасні досягнення в оториноларингології*, Матеріали щорічн. трад. осін. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 5-с, 45-46.

33. Кіщук, В. В., Грицун, Я. П., Бондарчук, О. Д., Костюченко, А. В., & Марчук, І. А. (2019). Дослідження ролі оксидативного стресу та інтерлейкіну 1 β в розвитку та перебігу склероми. *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland)*, 7(47), 1, 26-29. Взято з <https://eesa-journal.com/2019/12/27/doslidzhennya-rol-i-oksidativnogo-stresu-ta-interlejkinu-1%CE%B2-v-rozvitku-ta-perebigu-skleromi/>

34. Ковальчук, Л. В., Ганковская, Л. В., & Мешкова, Р. Я. (2011). *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. Взято з http://kingmed.info/knigi/Immynologia_i_allergologia/book_695/Klinicheskaya_immunologiya_i_allergologiya_s_osnovami_obshchey_immunologii-Kovalchuk_LV_Gankovskaya_LV_Meshkova_RYa-2011-djvu

35. Костюк, В. А., Потапович, А. И., & Ковалева, Ж. В. (1990). Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*, 36(2), 88-91. Взято с <http://pbmc.ibmc.msk.ru/ru/article-ru/PBMC-1990-36-2-88/>

36. Кочуєва, М. М., & Грек, І. І. (2019). Ацетилцистеїн: гармонія муколітичних та плейотропних ефектів. *Український пульмонологічний журнал*, 4, 30-34. Взято з <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19/pdf19-4/30.pdf>

37. Кром, И. Л., Еругина, М. В., Шмеркевич, А. Б., & Балакина, Д. Д. (2017). Интегративные исследования качества жизни в медицине.

Психосоматические и интегративные исследования, 3(3), 0205. Взято с <http://pssr.pro/articles/280>

38. Кузнецова, Л. В., Бабаджан, В. Д., & Харченко, Н. В. (Ред.). (2013). *Имунологія: підручник*. Вінниця: Тов Меркьюрі Поділля. Взято з <https://allergo.kiev.ua/uploaded/files/%20%D0%9A%D1%83%D0%B7%D0%BD%D0%B5%D1%86%D0%BE%D0%B2%D0%B0%20%D0%91%D0%B0%D0%B1%D0%B0%D0%B4%D0%B6%D0%B0%D0%BD%20%D0%A5%D0%B0%D1%80%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BA%D0%BE.pdf>

39. Мельников, О. Ф., Кищук, В. В., Грицун, Я. П., Добриди, М. Г., & Фараон, И. В. (2017). Локальный иммунитет ротоглотки у больных склеромой. В *Нові досягнення в імунології та алергології*, Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. *Имунологія та алергологія. Наука і практика*, 1 (додаток), 9-10.

40. Мельников, О. Ф., Купчик, О. Л., Заболотна, Д. Д., Верес, В. М., & Шматко, В. І. (2000). Локальний клініко-імунологічний статус при запальних захворюваннях носової і ротової частин глотки. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 2, 5-9.

41. Мельников, О. Ф., Пелешенко, Н. А., Заболотна, Д. Д., & Рильська, А. А. (2013). *Имуномодуляція фітопрепаратами в терапії запальних захворювань верхніх дихальних шляхів*. Київ.

42. Мельников, О. Ф., Тимченко, М. Д., Заболотная, Д. Д., Бредун, А. Ю., & Рильская О. Г. (2013). Сравнительное изучение содержания секреторного иммуноглобулина а в ротоглоточном секрете и сыворотке крови людей, проведенное различными методами и реактивами. *Имунологія та алергологія: наука і практика*, 2, 88-91.

43. Новик, А. А., & Ионова, Т. И. (2007). *Руководство по исследованию качества жизни в медицине* (2-е изд.). Москва: Олма Медиа Групп.

44. Новик, А. А., & Ионова, Т. И. (2012). *Руководство по исследованию качества жизни в медицине* (3-е изд., перераб. и доп.). Москва: РАЕН. ISBN 978-5-94515-117-8

45. Плаксивий, О. Г., Воєвідка, М. Д., Ушаков, В. І., & Лісовий, А. К. (2010). Онкоотоларингологія як складова частина отоларингології – забезпечення висококваліфікованої допомоги хворим з онкологічними захворюваннями ЛОР-органів. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 4, 68-70. Взято з http://www.lorlife.kiev.ua/2010/2010_4_68.pdf
46. Плаксивий, О. Г., Калуцький, І. В., Мазур, О. О., Куруляк, Н. Г., & Руснак, А. І. (2016). Склерома верхніх дихальних шляхів з хронічним стенозом трахеї і вираженою дихальною недостатністю у жінки старечого віку. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*, 4, 73-5. Взято з http://www.lorlife.kiev.ua/2016/2016_4_73.pdf
47. Фещенко, Ю. І., Мостовой, Ю. М., & Бабійчук, Ю. В. (2002). Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOSSF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. *Український пульмонологічний журнал*, 3, 9-11. Взято з <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/02/pdf02-3/9.pdf>
48. Фримель, Х. (Ред.). (1979). *Иммунологические методы* (пер. с нем.). Москва: Мир. Взято с <https://www.twirpx.com/file/1919367/>
49. Шаназаров, Н. А., Булекбаева, Ш. А., Лисовская, Н. Ю., Кусаинова, К. К., & Лисовский, Е. В. (2015). Возможности и проблемы современной реабилитации в онкологии. *Фундаментальные исследования*, 1(8), 1735-40. Взято с <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38281>
50. Шевченко, Ю. Л. (2001). Концепция исследования качества жизни в здравоохранении. *Медицинские новости*, 4, 51-52.
51. Abalkhail, A., Satti, M. B., Uthman, M. A., Hilli, A. L. F., Darwish, A., & Satir, A. (2007). Rhinoscleroma: a clinicopathological study from the Gulf region. *Singapore Med. J.*, 48(2), 148-151. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304395/>
52. Abdel Razek, A. A. (2012). Imaging of scleroma in the head and neck. *Br. J. Radiol.*, 85(1020), 1551-1555. doi: 10.1259/bjr/15189057

53. Adekanye, A. G., Omotoso. A. J., Emanghe, U. E., Umana, A. N., Offiong, M. E., ... & Mgbe, R. B. (2015). Rhinoscleroma with malignancy – a case report & review of literature. *Trop. Med. Surg.*, 3(2), 187. DOI: 10.4172/2329-9088.1000187
54. Ahmed, A. R., El-Badawy, Z. H., Mohamed, I. R., & Abdelhameed, W. A. (2015). Rhinoscleroma: a detailed histopathological diagnostic insight. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 8(7), 8438-8445. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339415/>
55. Allah, K. C., Kossoko, H., Assi Dje Bi Dje, V., Yeo, S., & Richard Kadio, M. (2013). Giant rhinoscleroma. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Chir. Orale*, 114(3), 184-186. DOI: 10.1016/j.revsto.2013.02.003
56. Amer, M. A., & Tomoum, M. O. (2018). Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in rhinoscleroma patients. *J. Craniomaxillofac Surg.*, 46(12), 2138-2143. doi: 10.1016/j.jcems.2018.09.024
57. Asaoka, K., & Takahashi, K. (1981). An enzymatic assay of reduced glutathione using glutathione S-aryltransferase with o-Dinitrobenzene as a substrate. *J. Biochem.*, 90(5), 1237-1242. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133587
58. Babusikova, E., Jesenak, M., Rennerova, Z., Dobrota, D., & Banovcin, P. (2010). Importance of oxidative damage in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Acta Pneumol. Allergol. Pediatr.*, 13, 13-17.
59. Bailhache, A., Dehesdin, D., François, A., Marie, J. P., & Choussy, O. (2008). Rhinoscleroma of the sinuses. *Rhinology*, 46(4), 338-341. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19146007/>
60. Bhowate, R., Degwekar, S., Rawlani, S., & Dangore, S. (2012). Rhinoscleroma with involvement of the maxillary sinus, orbital floor and temporomandibular joint: a case report. *J. Oral MaxillofacSurg.*, 70(1), 135-140. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.004
61. Bigi, A., Bartolomeo, M., Costes, V., & Makeieff, M. (2016). Tracheal rhinoscleroma. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, 133(1), 51-53. doi: 10.1016/j.anorl.2015.03.009

62. Block, G. (1938). Familial Scleroma of the Upper Respiratory Passages. *Zhur usl nos i gorl bolez.*, 15, 157.
63. Bonacina, E., Chianura, L., Sberna, M., Ortisi, G., Gelosa, G., ... & Citterio, A. (2012). Rhinoscleroma in an immigrant from Egypt: a case report. *J. Travel Med.*, 19(6), 387-390. doi: 10.1111/j.1708-8305.2012.00659.x
64. Brisse, S., Grimont, F., & Grimont, P. A. D. (2006). The genus *Klebsiella*. In *Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, K. H., Stackebrandt, E. (Eds). The Prokaryotes*. New York, NY: Springer. Retrieved from https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F0-387-30746-X_8
65. Brisse, S., Fevre, C., Passet, V., Issenhuth-Jeanjean, S., Tournebize, R., ... & Diancourt, L. (2009). Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. *PLoS One*, 4(3), 4982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004982>
66. Brundage, M., Bass, B., Davidson, J., Queenan, J., Bezjak, A., ... & Ringash, J. (2011). Patterns of reporting health-related quality of life outcomes in randomized clinical trials: implications for clinicians and quality of life researchers. *Qual. Life Res.*, 20(5), 653-664. doi: 10.1007/s11136-010-9793-3
67. Canalis, R. F., & Zamboni, L. (2001). An interpretation of the structural changes responsible for the chronicity of rhinoscleroma. *Laryngoscope*, 111(6), 1020-6. doi: 10.1097/00005537-200106000-00016
68. Castanedo Cazares, J. P., & Martinez Rosales, K. I. (2015). Images in Clinical Medicine. Rhinoscleroma. *N. Engl. J. Med.*, 372(25), 33. doi: 10.1056/NEJMicm1411602
69. Cataño, J. C., & Gallego, S. (2015). Rhinoscleroma. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 92(1), 3. doi: 10.4269/ajtmh.14-0288
70. Chan, T. V., & Spiegel, J. H. (2007). *Klebsiella rhinoscleromatis* of the membranous nasal septum. *J. Laryngol. Otol.*, 121(10), 998-1002. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022215107006421>
71. Chou, T. C., Tsai, K. B., & Lee, C. H. (2013). Emperipolesis is not pathognomonic for Rosai-Dorfman disease: rhinoscleroma mimicking Rosai-

Dorfman disease, a clinical series. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 69(6), 1066-1067. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.036

72. Chowdhury, P., & Stein, D. S. (1992). Pyogenic hepatic abscess and septic pulmonary emboli associated with *Klebsiella ozaenae* bacteremia. *Southern Medical Journal*, 85(6), 638-641. doi: 10.1097/00007611-199206000-00014

73. Clements, A., Gaboriaud, F., Duval, J. F. L., Farn, J. L., Jenney, A. W., ... & Lithgow, T. (2008). The major surface-associated saccharides of *Klebsiella pneumoniae* contribute to host cell association. *PLoS ONE*, 3(11), 3817. doi: 10.1371/journal.pone.0003817

74. Corelli, B., Almeida, A. S., Sonogo, F., Castiglia, V., Fevre, C., ... & Brisse, S. (2018). Rhinoscleroma pathogenesis: The type K3 capsule of *Klebsiella rhinoscleromatis* is a virulence factor not involved in Mikulicz cells formation. *PLoS Negl Trop Dis*, 12(1), e0006201. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006201>

75. Costa Climent, M. D., Marín Royo, M., & Sabater Vidal, S. (2008). Severe Laryngotracheal Involvement in a case of rhinoscleroma due to *Klebsiella pneumoniae* subspecies *Ozaenae*. *Archivos de Bronconeumología*, 44(12), 692. DOI: 10.1016/S1579-2129(09)60009-4

76. de Astorza, B., Cortés, G., Crespí, C., Saus, C., Rojo, J. M., & Albertí, S. (2004). C3 promotes clearance of *Klebsiella pneumoniae* by A549 epithelial cells. *Infect Immun. Am. Soc. Microbiol.*, 72(3), 1767-1774. doi: 10.1128/IAI.72.3.1767-1774.2004

77. de Champs, C., Vellin, J. F., Diancourt, L., Brisse, S., Kemeny, J. L., Gilain, L., ... & Mom, T. (2005). Laryngeal scleroma associated with *Klebsiella pneumoniae* subsp. *Ozaenae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5811-5813. doi: 10.1128/JCM.43.11.5811-5813.2005

78. de Pontual, L., Ovetchkine, P., Rodriguez, D., Grant, A., Puel, A., ... & Bustamante, J. (2008). Rhinoscleroma: a French national retrospective study of epidemiological and clinical features. *Clin. Infect. Dis.*, 47(11), 1396-4102. doi: 10.1086/592966

79. Di Carlo, R., d'Agostino, L., Cassano, L., Grandi, E., & Pastore, A. (2001). Rhinoscleroma with extramaxillary extension: report of a clinical case. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, 21(4), 254-259. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11771348/>
80. Diallo, B. K., Diallo, M., Kane, A., Diop, Y., Niang, N. D., ... & Touré, S. (2004). A new case of rhinoscleroma with skin extension. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord)*, 125(4), 253-255. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15712698/>
81. Dizdaroglu, M. (2012). Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett*, 327(1-2), 26-47. doi: 10.1016/j.canlet.2012.01.016
82. Domanski, M. C., Rivero, A., & Kardon, D. E. (2013). Rhinoscleroma presenting as a nasal-palatal mass with airway obstruction. *F1000Res*, 2, 124. doi: 10.12688/f1000research.2-124.v1
83. D'souza, N., Kulkarni, S., Bhagwat, S., & Marolia, R. (2011). Airway management of an unusual case of recurrent rhinoscleroma. *Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 27(3), 389-392. doi: 10.4103/0970-9185.83690
84. Dunderdale, K., Thompson, D. R., Miles, J. N., Beer, S. F., & Furze, G. (2005). Quality-of-life measurement in chronic heart failure: do we take account of the patient perspective? *Eur. J. Heart Fail*, 7(4), 572-582. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.06.006
85. Dunderdale, K., Thompson, D. R., Beer, S. F., Furze, G., & Miles, J. N. (2008). Development and validation of a patient-centered health-related quality-of-life measure: the chronic heart failure assessment tool. *J. Cardiovasc. Nurs*, 23(4), 364-370. doi: 10.1097/01.JCN.0000317439.82704.e8
86. Efareed, B., Hammas, N., Gabrielle, A. E., Ben Mansour, N., el Fatemi, H., & Chbani, L. (2018). Rhinoscleroma: a chronic infectious disease of poor areas with characteristic histological features – report of a series of six cases. *Trop. Doct.*, 48(1), 33-35. doi: 10.1177/0049475517704612

87. Elola, A., Gyebre, Y. M., Ouattara, M., & Ouoba, K. (2012). Rhinoscleroma: two cases in Bobo-Dioulasso in Burkina Faso. *Med. Sante Trop.*, 22(4), 409-411. doi: 10.1684/mst.2012.0113
88. Fawaz, S., Tiba, M., Salman, M., & Othman, H. (2011). Clinical, radiological and pathological study of 88 cases of typical and complicated scleroma. *Clin. Respir. J.*, 5(2), 112-121. doi: 10.1111/j.1752-699X.2010.00207.x
89. Fernández-Vozmediano, J. M., Armario Hita, J. C., & González Cabrerizo, A. (2004). Rhinoscleroma in three siblings. *Pediatr. Dermatol.*, 21(2), 134-138. <https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21210.x>
90. Fessel, J. P., & West, J. D. (2015). Redox biology in pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.*, 5(4), 599-609. doi: 10.1086/683814
91. Fevre, C., Passet, V., Deletoile, A., Barbe, V., Frangeul, L., Almeida, A. S., ... & Brisse, S. (2011). PCR-based identification of *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, the agent of rhinoscleroma. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 5(5), e1052. doi: 10.1371/journal.pntd.0001052
92. Fevre, C., Almeida, A. S., Taront, S., Pedron, T., Huerre, M., ... & Prevost, M. C. (2013). A novel murine model of rhinoscleroma identifies Mikulicz cells, the disease signature, as IL-10 dependent derivatives of inflammatory monocytes. *EMBO Mol. Med.*, 5(4), 516-530. doi: 10.1002/emmm.201202023
93. Fielding, B. C., Mnabisa, A., Gouws, P. A., & Morris, T. (2012). Antimicrobial-resistant *Klebsiella* species isolated from free-range chicken samples in an informal settlement. *Arch. Med. Sci.*, 8(1), 39-42. doi: 10.5114/aoms.2012.27278
94. Fusconi, M., Pulice, G., Ippoliti, F., Mastronicola, R., Ralli, G., & de Vincentiis, M. (2006). Modification of lymphocyte subsets in patients with rhinoscleroma. *Am. J. Otolaryngol.*, 27(6), 401-405. <https://doi.org/10.1177/0194599810396134>
95. Fusconi, M., Gallo, A., de Virgilio, A., Natalizi, S., Greco, A., ... & Zambetti, G. B. (2011). B Lymphocyte subsets in patients with rhinoscleroma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 144(5), 809-881. <https://doi.org/10.1177/0194599810396134>

96. Fusconi, M., Greco, A., Cattaneo, C. G., Ciofalo, A., Ralli, M., & de Vincentiis, M. (2018). Social geography of Rhinoscleroma and qualitatively and quantitatively abnormal cell-mediated immunity. *Infect. Genet. Evol.*, *62*, 17-19. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.03.018
97. Gaafar, H. A., Bassiouny, M., el Mofty, M., Badour, N. M., & Nour, Y. A. (2000). Experimental intravenous inoculation of *Klebsiella rhinoscleromatis* bacilli in albino rats: a histopathological and bacteriological study. *Acta Otolaryngol.*, *120*(2), 279-285. DOI: 10.1080/000164800750001099
98. Gaafar, H. A., Gaafar, A. H., & Nour, Y. A. (2011). Rhinoscleroma: an updated experience through the last 10 years. *Acta Otolaryngol.*, *131*(4), 440-446. DOI: 10.3109/00016489.2010.539264
99. Gao, Y., Wang, Z., & Zheng, Y. (2015). Rhinoscleroma disease accompanied with laryngotracheal stenosis: a case report. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, *29*(21), 1917-1918. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/26930922>
100. Ghosh, S. N., Kesharwani, A., Chaudhuri, S., Ghosh, D., & Sengupta, A. (2016). Rhinoscleroma with intracranial extension: a rare case. *Neurol. India*, *64*(3), 549-552. DOI: 10.4103/0028-3886.181553
101. Gobel, Y., Valette, G., Delahaye, L., Marianowski, R. (2016). A case of laryngeal rhinoscleroma. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, *133*(3), 215-216. doi: 10.1016/j.anorl.2015.03.005
102. Golan, S., Leibovitch, I., & Landsberg, R. (2014). Unexpected pathologies in patients referred for endoscopic DCR. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, *271*(11), 3053-3058. DOI: 10.1007/s00405-014-2892-y
103. Goldstein, E. J. C., Lewis, R. P., Martin, W. J., & Edelstein, P. H. (1978). Infections caused by *Klebsiella ozaenae*: a changing disease spectrum. *Journal of Clinical Microbiology*, *8*(4), 413-418. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC275262/>

104. Gonzales Zamora, J., & Murali, A. R. (2016). Rhinoscleroma with Pharyngolaryngeal Involvement Caused by *Klebsiella ozaenae*. *Case Rep. Infect. Dis.*, 2016, 6536275. doi: 10.1155/2016/6536275
105. Hart, C. A., & Rao, S. K. (2000). Rhinoscleroma. *J. Med. Microbiol.*, 49(5), 395-396. doi: 10.1099/0022-1317-49-5-395
106. Henderson, C., & Goldbach-Mansky, R. (2010). Monogenic IL-1 mediated inflammatory and deficiency syndromes. *Clin. Immunol.*, 135(3), 210-222. DOI: 10.1016/j.clim.2010.02.013
107. Holt, K. E., Wertheim, H., Zadoks, R. N., Baker, S., Whitehouse, C. A., Dance, D. ... & Thomson, N. R. (2015). Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112, 3574-3581. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501049112>
108. Inamadar, A. C., Palit, A., Kulkarni, N. H., Guggarigoudar, S. P., & Yelikar, B. R. (2004). Nodulo-ulcerative lesions over the nose. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 70(3), 197-198. PMID: 17642612
109. Ip, W. K. E., Hoshi, N., Shouval, D. S., Snapper, S., & Medzhitov, R. (2017). Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. *Science*, 356, 513-519. doi: 10.1126/science.aal3535
110. Jeffery, J., Sulaiman, S., Oothuman, P., Vellayan, S., Zainol-Arifin, P., ... & Paramaswaran, S. (2012). Domiciliary cockroaches found in restaurants in five zones of Kuala Lumpur Federal Territory, peninsular Malaysia. *Trop. Biomed.*, 29(1), 180-6. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/ebbb/c99ed86f13e09140015dacf1de21c0f95fbe.pdf>
111. Jesenak, M., Zelieskova, M., & Babusikova, E. (2017). Oxidative Stress and Bronchial Asthma in Children-Causes or Consequences? *Front. Pediatr.*, 5, 162. doi: 10.3389/fped.2017.00162
112. Jiang, L., Diaz, P. T., Best, T. M., Stimpfl, J. N., He, F., & Zuo, L. (2014). Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*, 113(2), 137-142. doi: 10.1016/j.anai.2014.05.030

113. Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*, *34*(7), 645-649. doi: 10.1007/s40273-016-0389-9
114. Kasper, H. U., Hegenbarth, V., & Buhtz, P. (2004). Rhinoscleroma associated with Rosai-Dorfman reaction of regional lymph nodes. *Pathol. Int.*, *54*(2), 101-104. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2004.01597.x
115. Kumade, E., Furusyo, N., Takeshima, N., Kishihara, Y., Mitsumoto-Kaseida, F., Etoh, Y., ... & Hayashi, J. (2016). A case of lobar pneumonia and sepsis with death caused by invasive *Klebsiella rhinoscleromatis* infection. *J. Infect. Chemother.*, *22*(10), 707-711. Retrieved from <https://kyushu-u.pure.elsevier.com/en/publications/a-case-of-lobar-pneumonia-and-sepsis-with-death-caused-by-invasiv>
116. Kumari, J. O. (2012). Coexistence of rhinoscleroma with Rosai-Dorfman disease: is rhinoscleroma a cause of this disease? *J. Laryngol. Otol.*, *126*(6), 630-632. doi: 10.1017/S0022215112000552
117. Lassikri, O., Benayad, J., Lachhab, O., el Ayoubi, A., Benbouzid, M. A., & Essakalli, L. (2018). Rhinoscleroma of the cavum with expression in cervical lymph nodes: about a case. *Pan. Afr. Med. J.*, *30*, 116. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.116.13108
118. Li, Y., Zhang, M., Ye, H. X., & Chen, X. (2016). Rhinoscleroma affects the nasal cavity and sinuses: a report of 2 cases and literature review. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, *30*(20), 1652-1655. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2016.20.018
119. Lin, C.-L., Chen, F.-H., Huang, L.-Y., Chang, J.-C., Chen, J.-H., Tsai, Y.-K. ... & Siu, L. K. (2016). Effect in virulence of switching conserved homologous capsular polysaccharide genes from *Klebsiella pneumoniae* serotype K1 into K20. *Virulence*, *8*(5), 487-493. DOI: 10.1080/21505594.2016.1228508
120. Linke, M., Pham, H. T. T., Katholnig, K., Schnöller, T., Miller, A., Demel, F. ... & Weichhart, T. (2017). Chronic signaling via the metabolic checkpoint

kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression. *Nat. Immunol.*, 18, 293-302. doi: 10.1038/ni.3655

121. Lu, G. N., Humphrey, C. D., & Kriet, J. D. (2017). Correction of Nasal Fractures. *Facial Plast Surg. Clin. North Am.*, 25(4), 537-546. doi: 10.1016/j.fsc.2017.06.005

122. Maguina, C., Cortez-Escalante, J., Osoro-Plenge, F., Centeno, J., Guerra, H., Montoya, M., ... & Castro, C. (2006). Rhinoscleroma: eight Peruvian cases. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 48(5), 295-299. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000500011>

123. Mahadevia, P., & Brandwein-Gensler, M. (2009). Infectious Diseases of the Head and Neck. In *Barnes, L. (Ed.). Surgical Pathology of the Head and Neck*. (3 ed.). New York: Informa Healthcare, 1609-1716. Retrieved from <https://www.taylorfrancis.com/books/e/9780429116773/chapters/10.1201/9780429116773-41>

124. Malkud, S., & Mahajan, P. (2018). Rhinoscleroma: An Unusual Presentation. *Indian Dermatol. Online J.*, 9(3), 191-193. DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_134_17

125. Mandale, M. S., Bhavthankar, J. D., Humbe, J. G., & Kaorey, N. N. (2018). Rhinoscleroma: Report of an Erratic Palatal Swelling. *Contemp. Clin. Dent.*, 9(2), S365-S368. DOI: 10.4103/ccd.ccd_282_18

126. March, C., Cano, V., Moranta, D., Llobet, E., Pérez-Gutiérrez, C., Tomás, J. M., ... & Bengoechea, J. A. (2013). Role of bacterial surface structures on the interaction of *Klebsiella pneumoniae* with phagocytes. *PLoS ONE*, 8, e56847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056847>

127. Masapu, D., Bansal, S., Nanjundaiah, G. K., & Surve, R. M. (2017). Extradural Hematoma With Unanticipated Difficult Intubation Due to Rhinoscleromatosis. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 29(1), 67-68. doi: 10.1097/ANA.0000000000000385

128. McGrail, K., Lavergne, R., & Lewis, S. (2016). The chronic disease explosion: artificial bang or empirical whimper? *BMJ*, 352:i1312. doi: 10.1136/bmj.i1312
129. Moges, F., Eshetie, S., Endris, M., Huruy, K., Muluye, D., Feleke, T. ... & Nagappan, R. (2016). Cockroaches as a Source of High Bacterial Pathogens with Multidrug Resistant Strains in Gondar Town, Ethiopia. *Biomed. Res. Int.*, 2016, 2825056. <https://doi.org/10.1155/2016/2825056>
130. Molumi, C. P., & Dubey, S. P. (2016). Airway scleromas and their extensions. *ANZ J. Surg.*, 86(9), 670-674. <https://doi.org/10.1111/ans.13183>
131. Montone, K. T. (2007). Infectious diseases of the head and neck: a review. *Am. J. Clin. Pathol.*, 128(1), 35-67. DOI: 10.1309/6bbt12wgnk77n4eh
132. Moraes, M. A., Magalhães, A. V., Marinho, L. C., Azevedo, A. E., Carneiro, F. P., & Raymundo, I. T. (2010). Rhinoscleroma causing severe bilateral nasal obstruction. *Braz. J. Infect. Dis.*, 14(2), 190-192. doi: 10.1590/s1413-86702010000200015
133. Moranta, D., Regueiro, V., March, C., Llobet, E., Margareto, J., ... & Larrate, E. (2010). Klebsiella pneumoniae Capsule Polysaccharide Impedes the Expression of -Defensins by Airway Epithelial Cells. *Infect. Immun.*, 78, 1135-1146.
134. Mosaad, A.-A. (2009). Rhinoscleroma in a child. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngol. Extra*, 4, 72-74. <https://doi.org/10.1016/j.pedex.2008.06.005>
135. Mukara, B. K., Munyarugamba, P., Dazert, S., & Lohler, J. (2014). Rhinoscleroma: a case series report and review of the literature. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 271(7), 1851-6. doi: 10.1007/s00405-013-2649-z
136. Muñoz-Saavedra, D., & Olavarría-Leiva, C. (2010). Laryngeal stenosis as late manifestation of rhinoscleroma. Case report. *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, 61(3), 241-243. DOI: 10.1016/j.otorri.2009.10.005
137. Muzyka, M. M., & Gubina, K. M. (1972). Problems of the epidemiology of scleroma. II. Some aspects of the problem of endemic focus formation. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 16, 8-20. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4552101/>

138. Nagalotimath, U. S., Naveen, K., Puranik, R. B., Manjunath, D., & Venkatesha, M. (2017). Role of Histopathology in Differentiating Primary Atrophic Rhinitis from Atrophic Stage of Rhinoscleroma. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 69(1), 62-66. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s12070-017-1053-1>
139. Nathan, C., & Shiloh, M. U. (2000). Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(16), 8841-8848. doi: 10.1073/pnas.97.16.8841
140. Nayak, P., Pramod, R. C., Suresh, K. V., Desai, D., Pandit, S., & Ingaleswar, P. S. (2015). Rhinoscleroma of nose extruding into oral cavity. *J. Coll Physicians Surg. Pak*, 25, 27-29. DOI: 04.2015/jcpsp.s2729
141. N'gattia, K. V., Kacouchia, N., Koffi-N'guessan, L., Mobio, N. M., Kouassi-Ndjeundo, J., Kouassi, M., ... & Vroh Bi, T.S. (2011). Retrospective study of the rhinoscleroma about 14 cases in ENT departments of university hospitals (Côte d'Ivoire). *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, 128(1), 7-10. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.10.006>
142. Ortega, R. J. R., Velasco, A. F. J., & Fornés, S. S. (2016). Rinoscleroma. Una entidad a considerar en la rutina diaria del patólogo. *Revista Española de Patología*, 49(1), 32-36. DOI: 10.1016/j.patol.2015.06.004
143. Pattankar, V. L., Roohi, S., & Reddy, B. N. (2013). Clinicopathological study of Rhinoscleroma with Mast cell profile. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 3, 1-5. Retrieved from <http://www.ijsrp.org/research-paper-0713/ijsrp-p1962.pdf>
144. Paul, C., Pialoux, G., Dupont, B., Fleury, J., Gonzalez-Canali, G., & Eliazewicz, M. (1993). Infection due to *Klebsiella rhinoscleromatis* in two patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 16(3), 441-442. doi: 10.1093/clind/16.3.441
145. Posthumus, J. S., & Schneyer, M. S. (2011). Pathology quiz case 1. Rhinoscleroma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 137(10), 1043-1045. DOI: 10.1001/archoto.2011.144-a

146. Razek, A. A., & Nada, N. (2013). Role of MR imaging in laryngoscleroma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 270(3), 985-988. DOI: 10.1007/s00405-012-2247-5
147. Renois, F., Jacques, J., Guillard, T., Moret, H., Pluot, M., & Andreoletti, L. (2011). Preliminary investigation of a mice model of *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae* induced pneumonia. *Microbes and Infection*, 13(12-13), 1045-1051. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.05.013
148. Sahli, M., Hemmaoui, B., Errami, N., & Benariba, F. (2016). Laryngeal involvement of rhinoscleroma. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, 133(4), 293-294. doi: 10.1016/j.anorl.2015.08.010
149. Said-Al-Naief, N., Edwards, P., Carlos, R., Sanchez-Romero, C., & Paes, de Almeida, O. (2017). Rhinoscleroma. A series of 16 cases. *Oral and maxillofacial pathology*, 124(3), 228-229. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.06.105>
150. Sánchez-Marín, L. A., Bross-Soriano, D., Arrieta, J., Kawa-Karasik, S., Martínez-Vilchis, V., & Jiménez-Lucio, R. (2007). Association of HLA-DQA1*03011-DQB1*0301 haplotype with the development of respiratory scleroma. *Otolaryngol. Head and Neck Surgery*, 136(3), 481-483. DOI: 10.1016/j.otohns.2006.08.032
151. Santosh, T., Manoj, K. P., Atanu, K. B., & Jayanti, N. (2015). Rhinoscleroma – A Clinical Mimicker of Malignancy: A Case Report. *J. Cytol. Histol.*, 6, 6-8. DOI: 10.4172/2157-7099.1000365
152. Sarău, C. A., Lighezan, D. F., Doros, I. C., Ștefănescu, E. H., Iovănescu, G., Balica, N. C. ... & Poenaru, M. (2015). The involvement of upper airway in Wegener's granulomatosis – about four cases. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 56(2), 613-618. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/26193239>
153. Sena, L. A., & Chandel, N. S. (2012). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol. Cel.*, 48(2), 158-167. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025
154. Shoeib, M. A. (2010). Septal rhinoscleroma. *Indian J. Plast. Surg.*, 43(2), 219-221. DOI: 10.4103/0970-0358.73465

155. Shon, A. S., Bajwa, R. P. S., & Russo, T. A. (2013). Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence*, *4*(2), 107-118. doi: 10.4161/viru.22718
156. Simão, I., Gaspar, I., Faustino, R., Brito, M. J. (2014). Rhinoscleroma in a 5-year-old Portuguese Child. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, *33*(7), 774-775. DOI: 10.1097/inf.0000000000000263
157. Soliman, Z., Mobashir, M., Basha, W. M., Askar, S., Elnashar, I., & Said, A. E. (2013). Surgical management of scleromatous laryngotracheal stenosis. *Auris Nasus Larynx*, *40*(4), 388-393. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2012.11.014>
158. Sood, N., Sood, S., & Arora, S. (2011). Cytohistological features of rhinoscleroma. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, *54*(4), 806-808. Retrieved from <http://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2011;volume=54;issue=4;spage=806;epage=808;aulast=Sood>
159. Spertus, J. A. (2008). Evolving applications for patient-centered health status measures. *Circulation*, *118*(20), 2103-2110. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.747568
160. Strampfer, M. J., Schoch, P. E., & Cunha, B. A. (1987). Cerebral abscess caused by *Klebsiella ozaena*. *Journal of Clinical Microbiology*, *25*(8), 1553-1554. doi: 10.1128/JCM.25.8.1553-1554.1987
161. Suchanova, P. P., Mohyuddin, N. G., Rodriguez-Waitkus, P. M., & Eicher, S. A. (2012). Rhinoscleroma in an urban nonendemic setting. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, *147*(1), 173-174. <https://doi.org/10.1177/0194599811431663>
162. Tan, S. L., Neoh, C. Y., & Tan, H. H. (2012). Rhinoscleroma: a case series. *Singapore Med. J.*, *53*(2), 24-27. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22337196/>
163. Tang, C.-H., Seeley, E. J., Huang, X., Wolters, P. J., & Liu, L. (2013). Increased susceptibility to *Klebsiella pneumoniae* and mortality in GSNOR-deficient mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *442*(1-2), 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.11.028>

164. Theofilou, P. (2013). Quality of Life: Definition and Measurement. *Europe's Journal of Psychology*, 9(1), 150-162. DOI: 10.5964/ejop.v9i1.337
165. Tinevez, J.-Y., Perry, N., Schindelin, J., Hoopes, G. M., Reynolds, G. D., Laplantine, E., ... & Eliceiri, K. W. (2017). Track Mate: An open and extensible platform for single-particle tracking. *Methods*, 115, 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2016.09.016>
166. Tjabringa, G., Vos, J. B., Olthuis, D., Ninaber, D., Rabe, K., & Zeeuwen, P. L. J. M. (2005). Host defense effector molecules in mucosal secretions. *Fems Immunology & Med. Microbiology*, 45, 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2005.03.004>
167. Tomas, J., Mulet, C., Saffarian, A., Cavin, J.-B., Ducroc, R., Regnault, B., ... & Pédrón, T. (2016). High-fat diet modifies the PPAR- γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113(40), 5934-5943. doi: 10.1073/pnas.1612559113
168. Topozada, H., Elsayy, M., Malaty, R., & Dogheim, Y. (1984). The skin window test in rhinoscleroma contacts. *J. Laryngol. Otol.*, 98(5), 475-479. doi: 10.1017/s0022215100146924
169. Umphress, B., & Kirtee, R. (2018). Rhinoscleroma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(12), 1533-1536. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0073-RA>
170. Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, K., & Loridas, S. (2013). Pulmonary Oxidative Stress, Inflammation and Cancer: Respirable Particulate Matter, Fibrous Dusts and Ozone as Major Causes of Lung Carcinogenesis through Reactive Oxygen Species Mechanisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 10(9), 3886-3907. doi: 10.3390/ijerph10093886
171. Waldmann, T. A. (2003). Immunotherapy: past, present & future. *Nat. Med.*, 9(3), 269-277. doi: 10.1038/nm0303-269.
172. Ware, J. (1992). The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36). *J. Ware, C. Sherbourne. Medical Care*, 30(6), 473-483. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593914/>

173. Wyres, K. L., Gorrie, C., Edwards, D. J., Wertheim, H. F. L., Hsu, L.Y., Van Kinh, N., ... & Holt, K. E. (2015). Extensive Capsule Locus Variation and Large-Scale Genomic Recombination within the *Klebsiella pneumoniae* Clonal Group 258. *Genome Biol. Evol.*, 7(5), 1267-1279. doi: 10.1093/gbe/evv062

174. Wyres, K. L., Wick, R. R., Gorrie, C., Jenney, A., Follador, R., Thomson, N. R., ... & Holt, K. E. (2016). Identification of *Klebsiella* capsule synthesis loci from whole genome data. *Microb. Genom.*, 2, e000102. doi: 10.1099/mgen.0.000102.

175. Yamanaka, N. (2010). Moving Towards a new Era in the Research & mucosal Barriers. Recent Advances in Tonsils & Mucosal Barriers of the Upper Airways. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 72, 6-9. DOI: 10.1159/000324586

176. Yeh, K.-M., Chiu, S.-K., Lin, C.-L., Huang, L.-Y., Tsai, Y.-K., Chang, J.-C., ... & Leung-Kei Siu (2016). Surface antigens contribute differently to the pathophysiological features in serotype K1 and K2 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from liver abscesses. *Gut Pathog.*, 8, 4. Retrieved from <https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13099-016-0085-5>

177. Zafar, U., Khan, N., Afroz, N., & Hasan, S. A. (2008). Clinicopathological study of non-neoplastic lesions of nasal cavity and paranasal sinuses. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 51(1), 26-29. Retrieved from <http://www.ijpmonline.org/article.asp?issn=0377-4929;year=2008;volume=51;issue=1;spage=26;epage=29;aulast=Zafar>

178. Zhong, Q., Huang, Z., Guo, W., Zhang, S., & Ge, W. (2010). Rhinoscleroma: case report. *Am. J. Otolaryngol.*, 31(5), 381-383. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.04.006>

179. Zhong, Q., Guo, W., Chen, X., Ni, X., Fang, J., Huang, Z., & Zhang, S. (2011). Rhinoscleroma: a retrospective study of pathologic and clinical features. *J Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 40(2), 167-174. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/21453653>

180. Ziech, D., Franco, R., Pappa, A., & Panayiotidis, M. (2011). Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res.*, *711*(1-2), 167-173. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.02.015
181. Zinellu, E., Zinellu, A., Fois, A. G., Carru, C., & Pirina, P. (2016). Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.*, *17*(1), 150. doi: 10.1186/s12931-016-0471-z

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кіщук В. В. Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Ринологія. – 2017. – № 3-4. – С. 58-64.

2. Кіщук В. В. Аналіз якості життя хворих на склерому в залежності від різних видів терапії / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 4. – С. 48-54.

3. Кіщук В. В. Особливості змін показників оксидативного стресу в крові хворих із різними формами склероми / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 2. – С. 50-56.

4. Кіщук В. В. Форми склероми – вплив на якість життя хворих / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Оториноларингологія. – 2018. – № 1. – С. 45-50.

5. Состояние системного гуморального иммунитета у больных склеромой / В. В. Кищук, Я. П. Грицун, И. В. Дмитренко, А. И. Барциховский, А. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, М. Д. Тимченко, В. И. Шматко, О. Ф. Мельников // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – № 1. – С. 43-48.

6. Кіщук В. В. Дослідження ролі оксидативного стресу та інтерлейкіну 1 β в розвитку та перебігу склероми / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, О. Д. Бондарчук, А. В. Костюченко, І. А. Марчук // East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). – 2019. – № 7 (47). – Vol. 1. – P. 26-30.

7. Пат. № 129870 Україна, МПК⁵¹ G01N 33/50 (2006.01)/. Спосіб діагностики форми склероми / Я. П. Грицун, В. В. Кіщук ; заявник та

патентовласник : «ВНМУ ім. М. І. Пирогова». – № u 2018 06999 ; заявл. 21.06.18 ; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

8. Локальний імунитет ротоглотки у больных склеромой / О. Ф. Мельников, В. В. Кищук, Я. П. Грицун, М. Г. Добриди, И. В. Фараон // Нові досягнення в імунології та алергології : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 15-16 верес. 2017 р. : матеріали // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2017. – № 1 (додаток). – С. 9-10.

9. Динаміка поширеності склероми в Україні за даними Українського склеромного центру (2012-16 рр.) / Кіщук, В. В., Барціховський, А. І., Дмитренко, І. В., Бондарчук, О. Д., Лобко, К. А., Існюк, А. С., Я. П. Грицун, С. О. Шамрай, Скичко, С. В. // Досягнення сучасної оториноларингології : щорічн. трад. осін. конф. укр. наук. медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю, 2-3 жовт. 2017 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 5-с. – 47-48.

10. Тактика лікування різних форм склероми / В. В. Кіщук, І. В. Дмитренко, А. І. Барціховський, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, А. С. Існюк, Я. П. Грицун, В. В. Максимчук, С. О. Шамрай, С. В. Скичко // Досягнення сучасної отоларингології : щорічна трад. осін. конф. Укр. наук. медичного товариства лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю, 2-3 жовт. 2017 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 5-с. – С. 50.

11. Цитокины сыворотки крови больных склеромой / В. В. Кищук, Я. П. Грицун, А. С. Иснюк, И. В. Дмитренко, А. И. Барциховский, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, С. О. Шамрай, С. В. Скичко, В. В. Максимчук, В. И. Левандовская, О. Ф. Мельников // Досягнення сучасної оториноларингології: щорічна трад. осін. конф. Українського наукового медичного товариства

оториноларингологів з міжнар. участю, 2-3 жовт. 2017 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 5-с. – С. 49.

12. Кіщук В. В. Вплив ацетилцистеїну на показники оксидативного стресу у хворих на склерому / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, В. В. Колісник // Перший крок в науку – 2018 : XV міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 18-20 квіт. 2018 р. : матеріали. – Вінниця, 2018. – С. 48.

13. Роль модуляції оксидативного стресу в лікуванні хворих на склерому / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, І. В. Дмитренко, А. І. Барціховський, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, В. В. Максимчук, А. С. Існюк // Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології : щорічна трад. весн. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю, 14-15 трав. 2018 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 3-с. – С. 44.

14. Якість життя як показник ефективності лікування хворих із різними формами склероми / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун, І. В. Дмитренко, А. І. Барціховський, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, А. С. Існюк, В. В. Максимчук // Сучасні досягнення в оториноларингології : щорічна трад. осін. конф. Українського наукового медичного товариства оториноларингологів з міжнар. участю, 1-2 жовт. 2018 р. : матеріали // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 5-с. – С. 45-46.

Апробація результатів дисертації:

- науково-практична конференція Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (м. Одеса, 14-15 травня 2018) - *публікація та усна доповідь.*
- науково-практична конференція Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні досягнення в оториноларингології» (м. Львів, 1-2 жовтня 2018) - *публікація та усна доповідь.*

- науково-практична конференція Вінницького обласного науково-медичного товариства лікарів-оториноларингологів (м. Вінниця, 7 червня 2017) - *усна доповідь*.
- науково-практична конференція Вінницького обласного науково-медичного товариства лікарів-оториноларингологів (м. Вінниця, 12 червня 2018) - *усна доповідь*.
- XV Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018», (м. Вінниця, 18-20 квітня 2018) - *публікація та усна доповідь*.

Додаток Б1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницької обласної
клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова
Вінницької обласної ради»

Журанов О.Б.

«30» грудня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Ефективність терапії хворих на склерому з використанням препарату з антиоксидантними властивостями.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018
3. Автор: Грицун Ярослав Петрович
4. Джерело інформації: Стаття УДК (616.981.41)-08. Аналіз якості життя хворих на склерому в залежності від різних видів терапії / Кішук В.В., Грицун Я.П. // Журнал влиних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 4. – С. 48-55.
5. Впроваджено у лікувальний процес Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова
6. Терміни впровадження: з 03.2018 р. по 12.2018 р.
7. Кількість спостережень: 31.
8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що містяться у джерелі інформації, свідчать про те, що лікувальні заходи у хворих на склерому достовірно зменшують частоту скарг, клінічних виявів захворювання та покращують якість життя пацієнтів порівняно з групою порівняння (традиційне лікування).

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	Розробників	Впроваджуючої організації
Покращення показників якості життя	на 22,4%	на 21,5%

9. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в отоларингологічній практиці

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора з медичної частини
КНП «Вінницької обласної клінічної
лікарні ім. М.І. Пирогова
Вінницької обласної ради»

В.В.Стойка

Додаток Б2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Вінницької обласної
клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова
Вінницької обласної ради»

Жупанов О.Б.

25 вересня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Оптимізація лікування склерому та інших специфічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів шляхом застосування препарату ацетилицистеїну.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018
3. Джерело інформації: Стаття УДК (616.981.41)-08. Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому. / Кіщук В.В., Грищун Я.П. // Ринологія. 2017. № 3-4. – С. 58-64.
4. Впроваджено у лікувальний процес Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова
5. Терміни впровадження: з 01.2019 по 09.2019
6. Загальна кількість спостережень: 31.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації (п.3).

ПОКАЗНИКИ	По даним	
	розробників	впроваджуючої організації
Зменшення активності прооксидантного ферменту ксантинооксидази, на %	32,3	34,6
Збільшення активності каталази, на %	12,3	11,8
Збільшення активності супероксиддисмутази, на %	13,7	15,4
Збільшення запасів відновленого глутатіону, на %	12,8	14,1

8. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в отоларингологічній практиці

Відповідальний за впровадження

Заступник директора по медичній частині
КНП «Вінницької обласної клінічної
лікарні ім. М.І. Пирогова
Вінницької обласної ради»

В.В.Стойка

Додаток Б3



1. **Назва пропозицій:** «Оптимізація лікування склерому та інших специфічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів шляхом застосування препарату ацетилцистеїну».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Грицун Ярослав Петрович.
4. **Джерело інформації:**
 1. Состояние системного гуморального иммунитета у больных склеромой. / [В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**, И. В. Дмитренко, А. И. Барщиховський, А. Д. Бондарчук, К. А. Лобко и др.]. // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – № 1. – С. 43-48. (**Фахове видання Республіки Білорусь**)
 2. Кищук В. В. Особливості змін показників оксидативного стресу в крові хворих із різними формами склерому / В. В. Кищук, **Я. П. Грицун** // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 2. – С. 50-57. (**Фахове видання України**)
 3. Кищук В. В. Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому / В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**. // Ринологія. – 2017. – № 3-4. – С. 58-64. (**Фахове видання України**)
 4. Кищук В. В. Аналіз якості життя хворих на склерому в залежності від різних видів терапії / В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**. // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 4. – С. 48-55. (**Фахове видання України**)
 5. Дослідження ролі оксидативного стресу та інтерлейкіну 1β в розвитку та перебігу склерому. / [В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**, О. Д. Бондарчук, А. В. Костюченко, І. А. Марчук] // *East European Scientific Journal (Warsaw, Poland)*. – 2019. – № 7 (47). – part 1. – С. 26-30. (**Фахове видання Польщі**)
 6. Патент № 129870. Спосіб діагностики форми склерому. **Я.П. Грицун**, В.В. Кищук; заявник та патентовласник «ВНМУ ім. М.І. Пирогова». – № - у 2018 06999; заявл. 21.06.18; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21.
5. **Де впроваджено:** Впроваджено у навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі ЛОР-хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол засідання № 7 від 26.12 2019 р.).
6. **Ефективність впровадження:** покращено якість знань про нові можливості лікування склерому та інших специфічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів шляхом застосування препарату ацетилцистеїну.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ЛОР-хвороб
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
 д-р.мед.наук, професор

В.В.Кищук

Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України

професор О.В.Власенко

«згодна» 2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень**

1. **Назва пропозиції:** «Оптимізація лікування склероми та інших специфічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів шляхом застосування препарату ацетилцистеїну».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018.
3. **Розробник:** Грицун Ярослав Петрович.
4. **Джерело інформації:**
 1. Состояние системного гуморального иммунитета у больных склеромой. / [В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**, И. В. Дмитренко, А. И. Барциховський, А. Д. Бондарчук, К. А. Лобко и др.]. // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2018. – № 1. – С. 43-48. (**Фахове видання Республіки Білорусь**)
 2. Кищук В. В. Особливості змін показників оксидативного стресу в крові хворих із різними формами склероми / В. В. Кищук, **Я. П. Грицун** // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 2. – С. 50-57. (**Фахове видання України**)
 3. Кищук В. В. Вплив різних видів терапії на показники оксидативного стресу у хворих на склерому / В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**. // Ринологія. – 2017. – № 3-4. – С. 58-64. (**Фахове видання України**)
 4. Кищук В. В. Аналіз якості життя хворих на склерому в залежності від різних видів терапії / В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**. // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 4. – С. 48-55. (**Фахове видання України**)
 5. Дослідження ролі оксидативного стресу та інтерлейкіну 1β в розвитку та перебігу склероми. / [В. В. Кищук, **Я. П. Грицун**, О. Д. Бондарчук, А. В. Костюченко, І. А. Марчук] // East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). – 2019. – № 7 (47). – part 1. – С. 26-30. (**Фахове видання Польщі**)
 6. Патент № 129870. Спосіб діагностики форми склероми. **Я.П. Грицун**, В.В. Кищук; заявник та патентовласник «ВНМУ ім. М.І. Пирогова». – № - у 2018 06999; заявл. 21.06.18; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21.
5. **Де впроваджено:** Впроваджено у навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол засідання № 6 від 03 12 2019 р.).
6. **Ефективність впровадження:** покращено якість знань про нові можливості лікування склероми та інших специфічних запальних процесів верхніх дихальних шляхів шляхом застосування препарату ацетилцистеїну.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України,
д-р.мед.наук, професор

Н.І. Волощук

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор КНП «Обласна
 клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського»
 Житомирської обласної ради

Леськів Б.Б.

«1» жовтня 2019.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Ефективність терапії хворих на склерому з використанням препарату з антиоксидантними властивостями(ацетилцистеїн).
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця
3. Автор: Грицун Ярослав Петрови
4. Джерело інформації: Стаття УДК (616.981.41)-08. Аналіз якості життя хворих на склерому в залежності від різних видів терапії / Кіщук В.В., Грицун Я.П. // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2018. – № 4. – С. 48-55.
5. Впроваджено у лікувальний процес оториноларингологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського» Житомирської обласної ради.
6. Терміни впровадження: з 01.2019 по 09.2019
7. Кількість спостережень: 31.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що містяться в джерелі інформації свідчать про те, що лікувальні заходи у хворих на склерому достовірно зменшують частоту скарг, клінічних проявів захворювання та покращують якість життя пацієнтів порівняно з групою порівняння (традиційне лікування).

ПОКАЗНИКИ	За даними	
	Розробників	Впроваджуючої організації
• Покращення показників якості життя	на 22.4%	на 21.5%

9. Зауважень та пропозицій немає; рекомендовано для застосування в отоларингологічній практиці

Відповідальний за впровадження

Медичний директор з хірургічної допомоги
 КНП «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф.Гербачевського»
 Житомирської обласної ради



Борушак Р.П.