

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

УДК 616.211:616.216.1]-002-006.5-036.87-08

*А.В. Лупир**Харківський національний медичний університет***ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ
БАКТЕРІАЛЬНОЇ АУТОВАКЦИНИ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ
ПОЛІПОЗНОГО РИНОСИНУСИТУ**

У проспективному лонгітюдному рандомізованому одноцентровому контрольованому дослідженні за участю 300 пацієнтів обох статей у віці 18–77 років з поліпозним риносинуситом з метою оптимізації лікування захворювання застосовано поглиблені клінічні, клініко-епідеміологічні, клініко-інструментальні, патоморфологічні, біохімічні, імунологічні та імуноферментні методи. Розроблено та апробовано протокол прогнозування рецидиву поліпозного риносинуситу, який розширює арсенал засобів діагностики, лікування й профілактики захворювання, підвищує їх ефективність, що зумовлює доцільність його практичного застосування у пацієнтів цієї категорії. Перспективою подальших досліджень є продовження динамічного медичного спостереження за пацієнтами з поліпозним риносинуситом та подальше вдосконалення розроблених прогностичних засобів.

Ключові слова: поліпозний риносинусит, патогенез, лікування, аутовакцина, ефективність, прогноз.

Одним із найрозповсюдженіших захворювань, що постійно зростає у загальній структурі патології ЛОР-органів, є поліпозний риносинусит (ПРС), який становить складну проблему сучасної ринології [1–3]. Механізми утворення і рецидивування поліпів носа пов'язані з багатьма факторами, які і тепер залишаються до кінця не з'ясованими, хоча теорій розвитку поліпів запропоновано чимало [1, 4, 5].

Сьогодні найбільш визнаною у вітчизняній та світовій науці є запальна теорія, яка розглядає поліпозний процес порожнини носа як реакцію на хронічне запалення, що призводить до гіперплазії та гіпертрофії слизової оболонки, тобто назальний поліпоз є кінцевою стадією хронічного запального процесу. Основоположним фактором цієї теорії, який запускає та підтримує хронічне запалення, є мікрофлора верхніх дихальних шляхів [6]. Окрім того, існує низка гіпотез, які базуються

на наявності впливу тригерного фактора інфекційного генезу (бактерій, грибів, вірусів), у результаті якого страждає місцева імунна відповідь у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів [7]. При цьому виникає надлишкова продукція інтерлейкінів 5, 8, еозинофільна інфільтрація тканин, локальний синтез антигенспецифічних IgE, що здатні викликати тривале, повільно протікаюче хронічне запалення з руйнуванням тканини, ремоделюванням слизової оболонки й утворенням поліпів [8, 9].

Враховуючи наявність запального фактора у патогенезі ПРС (захворювання є проявом імунного запалення, у розвитку якого провідну роль відіграють різного роду умовно-патогенні мікроорганізми), становить інтерес використання у протирецидивному лікуванні вакцинації бактеріальною аутовакциною.

Матеріал і методи. З метою інтегрального оцінювання клінічних, клініко-епіде-

© А.В. Лупир, 2015

міологічних, імунологічних, загальноморфологічних, імуногістохімічних та біохімічних показників, а також результатів практичної апробації застосування бактеріальної аутовакцини в системі протирецидивної терапії ПРС здійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних обстеження 300 пацієнтів з ПРС у віці 18–77 років на базі ЛОР-клініки Харківського національного медичного університету, комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова протягом 2000–2009 років як підгрунтя розробки новітніх діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Проводили порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу А. Вальда у модифікації Є.В. Гублера та визначали діагностичну цінність, прогностичне значення та силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти. Основними критеріями для оцінювання прогностичної значущості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора і його інформативність, що визначалися за стандартною методикою.

Розраховували такі показники діагностичної цінності: чутливість – відношення дійсно позитивних до суми дійсно позитивних та помилково негативних результатів; специфічність – відношення дійсно негативних до суми дійсно негативних та помилково позитивних результатів; позитивну передбачувальну цінність – відношення дійсно позитивних до суми дійсно позитивних та помилково позитивних результатів; негативну передбачувальну цінність – відношення дійсно негативних до суми дійсно негативних та помилково негативних результатів.

Статистично вірогідними вважали результати з $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Для використання результатів дослідження з метою стратифікації ризику розвитку ускладнень за 22 клінічними ознаками розподілено показники інформативності та їх прогностичного значення.

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного з критеріїв опра-

цьовано прогностичний протокол оцінювання подальшого прогнозу після застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит.

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти (табл. 1).

За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають. Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез становила 19,8, що визначено згідно з формулою

$$(1-\alpha)/\beta,$$

де α – припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко – 0,01); β – припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко – 0,05).

За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча ніж -19,8, ризик рецидиву ПРС мінімальний; якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик рецидиву ПРС невизначений; якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища за 19,8, ризик рецидиву ПРС високий.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінювання ефективності застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу проведено шляхом динамічного спостереження за пацієнтами.

За фактичного розвитку і прогресування ПРС його ризик оцінений як високий у 31,7 %, помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 1 випадку (1,7 %), що є клінічно допустимим (табл. 2).

Серед контингенту осіб, у яких не розвинувся рецидив ПРС, відсоток співпадіння оцінки ризику був 46,7; помилкове визначення високого ризику виявилось у 6,7 % спостережень.

При оцінюванні параметрів прогностичної цінності протоколу отримали такі значення: чутливості – 96,6 %, специфічності – 82,6 %, позитивної передбачувальної цінності – 87,5 %, негативної передбачувальної цінності – 95,0 %.

Таблиця 1. Прогностичний протокол оцінювання ефективності застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу

Ранг фактора	Ознаки, одиниці виміру	Градації	Прогностичне значення, пат
1	Кількість операцій щодо ПРС в анамнезі	Немає	-8,9
		1-3	+4,0
		4-5	+4,1
		Понад 5	+9,5
2	Морфологічна міра зрілості поліпа	Молодий	+4,8
		Зрілий	+2,5
		Старий	-3,7
3	Титр антитіл до <i>Streptococcus pyogenes</i> , log ₂	0,0-5,0	-8,0
		Понад 5,0	+2,7
4	Титр антитіл до <i>Staphylococcus aureus</i> , log ₂	0,0-4,0	-4,0
		Понад 4,0	+10,0
5	Титр антитіл до ліпополісахаридів <i>Klebsiella pneumoniae</i> , log ₂	2,0-4,0	-5,2
		Понад 4,0	+2,0
6	Чисельність поліпів	Одиничні	-5,4
		Множинні	+2,2
7	Поширеність патологічного процесу в біляносові пазухи	Решітчастий лабіринт	+1,8
		Верхньощелепний синус і решітчастий лабіринт	+1,7
		Лобний синус	-1,5
		Гемісинусит	-1,2
		Пансинусит	+1,6
8	Локалізація поліпів	Середній носовий хід	+1,2
		Середній і загальний носові ходи	+1,7
		Обтурація порожнини носа з обох сторін або будь-якої половини носа	+1,9
9	Сторона ураження	Однобічний ПРС	-3,3
		Двобічний ПРС	+7,3
10	Середня кількість <i>Klebsiella pneumoniae</i> у носоглотці через 1 міс після лікування, КУО/мл	До 10 ⁴	-2,9
		10 ⁴ і більше	+0,9
11	Середня кількість <i>Staphylococcus aureus</i> у носоглотці через 1 міс після лікування, КУО/мл	До 10 ⁴	-2,9
		10 ⁴ і більше	+1,4
12	Середня кількість <i>Streptococcus pyogenes</i> у носоглотці через 1 міс після лікування, КУО/мл	До 10 ⁴	-2,9
		10 ⁴ і більше	+3,4
13	Кількість гострих респіраторних захворювань за останній рік	0	-0,8
		1-2	+0,1
		3-4	+0,6
		Понад 4	+1,1
14	Рухова активність миготливого епітелію, хв	10-20	-1,2
		20-30	+0,7
		30-60	+1,1
		Понад 60	+2,2

Таким чином, розроблений прогностичний проткол розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування реци-

диву ПРС, що зумовлює доцільність його практичного застосування у пацієнтів цієї категорії.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз результатів розрахунків за протоколом оцінювання ефективності застосування бактеріальної аутовакцини до хірургічного втручання у комплексному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит з даними фактичного спостереження пацієнтів через рік

Фактичний розвиток рецидиву ПРС	Прогностична оцінка ризику						Всього	
	мінімальний		невизначений		високий			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Розвинувся	1	1,7	5	8,3	19	31,7	25	41,7
Не розвинувся	28	46,7	3	5,0	4	6,7	35	58,3
Всього	29	48,3	8	13,3	23	38,3	60	100,0

Висновки

1. На сучасному етапі розвитку вітчизняної та світової ринології однією з актуальних, досі не розв'язаних проблем є удосконалення протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу.

2. Позитивні клінічні результати комбінованого протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу із застосуванням бактеріальної аутовакцини (вакцинації, ревакцинації) із подальшим хірургічним втручанням потребують ретельного аналізу віддалених ефектів.

3. Прогностичне оцінювання ефективності інактивованої бактеріальної корпускулярної вакцини у комплексному лікуванні пацієнтів з поліпозним риносинуситом рекомендовано проводити із застосуванням розробленого протоколу, який враховує клінічні, епідеміологічні, мікробіологічні, імунологічні та патоморфологічні дані.

Перспективою подальших досліджень є продовження динамічного медичного спостереження за пацієнтами з поліпозним риносинуситом та вдосконалення розроблених прогностичних засобів.

Список літератури

1. Козлов В. С. Полипозный риносинусит: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению / В. С. Козлов, Е. Л. Савлевич // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 4. – С. 95–99.
2. Сафарова Н. И. Комплексное лечение полипозного риносинусита / Н. И. Сафарова, Ф. Г. Хамракулова, Д. У. Обидов // Хист. – 2014. – Вып. 16. – С. 207.
3. Prevalence of nasal polyps in Northern Portugal: a cadaver endoscopic study / R. Cerejeira, R. Veloso-Teles, N. Lousan, C. P. Moura // Rhinology. – 2014. – V. 52, № 4. – P. 386–389. – DOI: 10.4193/Rhin.
4. Prevalence of nasal polyps and its risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2011 / J. We, W. H. Lee, K. L. Tan [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2015. – V. 29, № 1. – P. 24–28. – DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4131.
5. Сендерович С. Е. Этиопатогенетические особенности полипозного риносинусита / С. Е. Сендерович, А. Р. Мавзютов, С. В. Щекин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 97–104.
6. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps / L. Ba, N. Zhang, J. Meng [et al.] // Allergy. – 2011. – V. 66, № 10. – P. 1296–12303. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02637.x.
7. Intracellular residency of Staphylococcus aureus within mast cells in nasal polyps: a novel observation / S. M. Hayes, R. Howlin, D. A. Johnston [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – V. 135, № 6. – P. 1648–1651. – DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1929.
8. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps / S. H. Tecimer, F. Kasapoglu, U. L. Demir [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2015. – V. 272, № 4. – P. 915–921. – DOI: 10.1007/s00405-014-3174-4.
9. Systemic expression of inflammatory mediators in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps with and without aspirin exacerbated respiratory disease / R. Pezato, M. Swierczynska-Krepa, E. Nizankowska-Mogilnicka [et al.] // Cytokine. – 2016. – V. 77. – P. 157–167. – DOI: 10.1016/j.cyto.2015.10.011.

А.В. Лупыр

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АУТОВАКЦИНЫ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА**

В проспективном лонгитюдном рандомизированном одноцентровом контролируемом исследовании с участием 300 пациентов обоего пола в возрасте 18–77 лет с полипозным риносинуситом в целях оптимизации лечения заболевания применены углубленные клинические, клинико-эпидемиологические, клинико-инструментальные, патоморфологические, биохимические, иммунологические и иммуноферментные методы. Разработан и апробирован протокол прогнозирования рецидива полипозного риносинусита, расширяющий арсенал средств диагностики, лечения и профилактики заболевания, повышающий их эффективность, что обуславливает целесообразность его практического применения у пациентов данной категории. Перспективой дальнейших исследований является продолжение динамического медицинского наблюдения за пациентами с полипозным риносинуситом и дальнейшее усовершенствование разработанных прогностических средств.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, патогенез, лечение, аутовакцина, эффективность, прогноз.

А.І. Лупур

**PROGNOSTIC ASPECTS OF BACTERIAL AUTOVACCINE USE IN COMPLEX TREATMENT
OF POLIPOUS RHINOSINUSITIS**

Three hundred patients of both gender aged 18–77 years with polipous rhinosinusitis underwent the prospective longitude randomized one-center controlled research and profound study using clinical, epidemiological, instrumental, pathomorphological, biochemical, immunological and immunoenzymatic methods. The protocol of the disease's relapse prognosis was been developed and approved, it widens the spectrum of diagnostic and prophylactic measures, improves their efficacy; this proves the expediency of its practical introduction in such patients category. The further perspectives relate to the continuation of dynamic follow-up of patients with polipous rhinosinusitis and further improvement of developed prognostic measures.

Keywords: polipous rhinosinusitis, pathogenesis, treatment, autovaccine, efficacy, prognosis.

Поступила 06.10.15