

УДК 616.216-002-006.5-089.87-085.371-037

Лупир А.В.

РЕЗУЛЬТАТИ ФАКТОРНОГО АНАЛІЗУ КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІПОЗНИМ РИНОСИНУЇТОМ ТА ПРОТОКОЛ ОЦІНКИ ПОДАЛЬШОГО ПРОГНОЗУ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БАКТЕРІАЛЬНОЇ АУТОВАКЦИНИ

Харківський національний медичний університет

Досліджено 300 пацієнтів обох статей у віці 17–77 років з поліпозним риносинуїтом із застосуванням поглиблених клінічних, клініко-епідеміологічних, клініко-інструментальних, патоморфологічних, біохімічних, імунологічних, імуноферментних методів. За допомогою факторного аналізу встановлено 6 основних факторів, спільною дією яких пояснюється 54 % варіативності показників. Дією двох найпотужніших факторів («клініко-імунозапального» і «клініко-патоморфологічного фактора») пояснюється 46,47 % змінності показників. Факторні оцінки за найбільш потужним «клініко-імунозапальним фактором» з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів з уперше виявленим ПРС і його рецидивом. Розроблено протокол прогнозування рецидиву ПРС, який розширює арсенал засобів діагностики та профілактики захворювання, підвищує їх ефективність, що обумовлює доцільність його практичного застосування у цій категорії пацієнтів. Перспективою подальших досліджень є розробка прогностичної дискримінантної моделі доцільності застосування бактеріальної аутовакцини у пацієнтів з поліпозним риносинуїтом.

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

Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення та моделювання гострих та хронічних патологічних процесів ЛОР-органів для підвищення ефективності їх лікування», № держ. реєстрації 0116U004985.

Вступ

Захворювання на поліпозний риносинуїт (ПРС) відноситься до найбільш розповсюджених і постійно зростаючих в загальній структурі патології ЛОР органів [1, 2]. Механізми утворення і рецидивування поліпів носа пов'язані з багатьма факторами, які залишаються нез'ясованими до кінця і тепер.

На сьогоднішній день існує понад десяти теорій розвитку поліпів [1, 3]. Найбільш визнаною 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 [4]. Окрім цього, існує ціла низка гіпотез, які базуються на наявності впливу триггерного фактору інфекційного ґенезу (бактерій, грибів, вірусів), у результаті якого страждає місцева імунна відповідь у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів [5]. При цьому виникає надлишкова продукція інтерлейкінів 5, 8, еозінофільна інфільтрація тканин, локальний синтез антиген-специфічних Ig E, що здатні викликати тривале повільно протікаюче хронічне запалення з руйнуванням тканини, ремоделюванням слизової оболонки й утворенням поліпів [6, 7].

З огляду на вищевказане, актуальною є проблема пошуку оптимального протирецидивного лікування ПРС, розвиток якого відбувається за активної участі імунологічних зрушень. Дотепер немає стандарту для лікування ПРС, який спроможний повністю забезпечити видужання й запобігти рецидиву. До цього часу основним методом лікування хворих на ПРС залишається хіру-

ргічний. Однак він не гарантує відсутність рецидивів захворювання. Тому багато вчених шукають і розробляють нові засоби та методи протирецидивної терапії. Пошук нових підходів до лікування ПРС є актуальним не тільки через частий рецидив, але й через велику поширеність цього захворювання.

Мета дослідження

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

Матеріал і методи дослідження

З метою інтегральної оцінки клінічних, клініко-епідеміологічних, імунологічних, загальноморфологічних, імуногістохімічних та біохімічних показників, а також результатів практичної апробації застосування бактеріальної аутовакцини в системі протирецидивної терапії поліпозного риносинуїту 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 підґрунтя розробки новітніх діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Комплексну оцінку даних з метою пошуку множинних взаємозв'язків між змінними в масиві всіх наявних даних проведено методом факторного аналізу. З цією метою деякі якісні (катего-

рійні) показники було перетворено у кількісні з їх бальною оцінкою. Так, бальну оцінку ступеня поліпозу виражали через поширеність поліпів в порожнині носа: 1 бал — середній носовий хід, 2 бали — середній та загальний носові ходи, 3 бали — обтурація порожнини носа з обох сторін або будь-якої половини носа. Бальна оцінка характеру виділень полягала у присвоєнні 0 балів за їх відсутності, 1 балу — за їх слизового характеру, 2 балів — серозного, 3 балів — гнійного. Морфологічну міру зрілості поліпа виражали через її ранговий номер: 1 бал — молодий, 2 бали — зрілий, 3 бали — старий.

Результати досліджень та їх обговорення

До аналізу було включено 61 перемінну, на підставі взаємозв'язків між якими виділено 6 факторів, які у сукупності пояснювали 53,72 % всієї варіативності емпіричних даних.

При цьому, ранжування виявлених факторів за потужністю їх впливу (за низхідною) показало, що фактор 1 (найпотужніший) пояснював 34,26 % всієї варіативності змінних, тоді як решта п'ять факторів чинили значно слабший вплив.

Серед перемінних мали місце певні констеляції — 46,47 % всіх коливань і змін, які спостерігалися в емпіричних даних, обумовлені двома латентними причинами вищого ступеня, тобто дією двох факторів (а шістьма факторами пояснювалося вже більше половини варіативності).

Встановлено факторні навантаження шести виділених факторів на рівні $\geq 0,46$, серед перемінних з нижчими навантаженнями починалися перехресні кореляції, тобто одна перемінна входила у декілька факторів.

Беручи до уваги показники, які навантажували найпотужніший фактор 1 (кількість операцій щодо ПРС в анамнезі, функціональний стан носового дихання, ступінь порушення функції нюхового аналізатора, рухова активність миготливого епітелію, кількість Т-лімфоцитів (CD2, CD3, CD4, CD8), кількість В-лімфоцитів CD19, загальна кількість лейкоцитів, ІВЛ, фагоцитарний показник, фагоцитарний індекс, Ig A, M, G, активність ПЦК, ЦІК, С3 і С4 компоненти комплексу), він отримав назву «клініко-імунозапальний фактор». При цьому показники, які знаходилися на позитивному полюсі фактора, набували високих значень (зростали), а показники на негативному полюсі фактора — мали низькі значення.

Сукупною дією фактора 1 разом з другим за значущістю фактором (фактором 2) пояснювалася майже половина (46,47 %) варіативності показників.

Враховуючи перемінні, які входили до складу фактора 2 (бальна оцінка поширеності поліпів в порожнині носа, морфологічна міра зрілості поліпа, вміст у інфільтратах строми поліпів: Т-лімфоцитів CD4, CD8, індекс CD4/CD8, CD16, клітин-носіїв HLA-DR антигена, клітин-продуцентів Ig M, Ig G, Ig E, активність у тканині

поліпа ГК, ФФК, ЛДГ, КФК), йому було дано назву «клініко-патоморфологічний фактор».

Фактори 3, 4, 5 і 6 у меншій мірі впливали на варіативність показників, проте, цікавим є те, що їх навантажували певні групи показників.

Так, фактор 3, йому дано назву «імунорегуляторний фактор», навантажувався показниками концентрації цитокінів ІЛ-1 β , 2, 6, 10, ІФН- γ та ПГ E₂ у сироватці крові.

З огляду на те, що навантаження фактора 4 включало переважно характеристики етіологічного інфекційного фактора та відповідних клінічних проявів (бальну оцінку характеру виділень, середню кількість у носоглотці *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, титр антитіл до ЛПС *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, ІІМ з ЛПС *Klebsiella pneumoniae*, зі стрептолізином-О *Streptococcus pyogenes*, з протеїном А *Staphylococcus aureus*), йому було присвоєно назву «клініко-мікробіологічний фактор».

Факторові 5 виявилось властивим навантаження показниками переважно локального імунного та неімунного захисту (вмістом у РГС: секреторного Ig A, мономірного Ig A, Ig G, лактоферину, ІФН- γ), за що він і отримав назву «фактор порушення локального захисту».

Нарешті, фактор 6 навантажувався здебільшого клінічними, антропологічними та епідеміологічними показниками (віком, тривалістю анамнезу ПРС, кількістю ГРЗ за останній рік, поширеністю ПРС у регіоні перебування пацієнта), з огляду на що його було названо «епідеміологічно-демографічним фактором».

На наступному етапі досліджувалася вираженість факторів у групах пацієнтів з уперше діагностованим ПРС і рецидивуючим перебігом захворювання. Встановлено статистично вірогідні відмінності між факторними оцінками в усіх групах за $p < 0,01$.

Враховуючи перемінні, які навантажували фактори, зазначені положення можна інтерпретувати наступним чином: для пацієнтів групи уперше діагностованого ПРС характерними є високі рівні інтенсивності імунного запалення, змін мікробіоценозу за низьких значень дисфункції локального захисту та клініко-епідеміологічних показників. Напроти, за чергового рецидиву ПРС, поряд із незмінним домінуванням імунозапальних зрушень, зростає значення клініко-морфологічного фактора, депресійних змін специфічного та неспецифічного локального захисту та імунологічного фактору в цілому.

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 із критеріїв опрацьовано прогностичний протокол оцінки подальшого прогнозу пі-

для застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу.

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка

включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти (табл.).

Таблиця
Прогностичний протокол оцінки 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 ЛПС <i>Klebsiella pneumoniae</i> , log ₂	2,0–4,0	-5,2
		понад 4,0	+2,0
6	Чисельність поліпів	одиночні	-5,4
		множинні	+2,2
7	Поширеність патологічного процесу в БНП	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 носовий хід	+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 місяць 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 місяць 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 місяць після лікування, КУО/мл	до 10 ⁴	-2,9
		10 ⁴ і більше	+3,4
13	Кількість ГРЗ 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

За кожною клінічною ознакою визначали її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають.

Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез склала 19,8, що визначено згідно формулі $(1-\alpha)/\beta$, 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).

По досягненню порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча, ніж -19,8, ризик рецидиву ПРС міні-

мальний; якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик рецидиву ПРС невизначений; якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища, ніж 19,8, ризик рецидиву ПРС високий.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінки ефективності застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу проведено шляхом динамічного спостереження за пацієнтами. Загалом, за весь час спостереження у вірогідно більшій кількості випадків встановлено високий прогностичний ризик несприятливого виходу ($p=0,01$), помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 3 %, що є клінічно допус-

тимим.

Таким чином, проведення факторного аналізу дозволило встановити ключові фактори розвитку поліпозного риносинуситу, а розробка прогностичного протоколу розширило можливості щодо ранньої діагностики та профілактики рецидиву захворювання.

Висновки

1. В результаті проведеного факторного аналізу встановлено 6 основних факторів, спільною дією яких пояснюється 53,72 % варіативності показників за ПРС. Дією двох найпотужніших факторів («клініко-імунозапального» і «клініко-патоморфологічного фактора») пояснюється 46,47 % змінності показників. Факторні оцінки за найбільш потужним «клініко-імунозапальним фактором» з високим ступенем достовірності відрізняли групи пацієнтів з уперше виявленим ПРС і його рецидивом.

2. Розроблений прогностичний протокол розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування рецидиву ПРС, що обумовлює доцільність його практичного застосування у цій категорії пацієнтів.

Перспективою подальших досліджень є розробка прогностичної дискримінантної моделі до-

цільності застосування бактеріальної аутовакцини у пацієнтів з поліпозним риносинуситом.

Література

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. 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.
4. Ba L. 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. – Vol. 66, № 10. – P. 1296–12303. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02637.x.
5. Hayes S. M. 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. – Vol. 135, № 6. – P. 1648–1651. – DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1929.
6. Tecimer S. H. 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. – Vol. 272, № 4. – P. 915–921. – DOI: 10.1007/s00405-014-3174-4.
7. Pezato R. Systemic expression of inflammatory mediators in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps with and without Aspirin Exacerbated Respiratory Disease / R. Pezato, M. Świerczyńska-Krępa, E. Niżankowska-Mogilnicka [et al.] // Cytokine. – 2016. – Vol. 77. – P. 157–167. – DOI: 10.1016/j.cyt.2015.10.011.

Реферат

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУИТОМ И ПРОТОКОЛ ОЦЕНКИ ДАЛЬНЕЙШЕГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АУТОВАКЦИНЫ

Лупыр А. В.

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

Обследованы 300 пациентов обоего пола в возрасте 17–77 лет с полипозным риносинуситом с применением углубленных клинических, клинико-эпидемиологических, клинико-инструментальных, патоморфологических, биохимических, иммунологических, иммуноферментных методов. С помощью факторного анализа установлены 6 основных факторов, совместным действием которых объясняются 54 % вариативности показателей. Действием двух наиболее мощных факторов («клинико-иммуновоспалительного» и «клинико-патоморфологического фактора») объясняется 47 % изменчивости показателей. Факторные оценки по наиболее мощному фактору с высокой степенью достоверности отличали группы пациентов с впервые выявленным заболеванием и рецидивом. Разработан протокол прогнозирования рецидива полипозного риносинусита, расширяющий арсенал средств диагностики и профилактики заболевания, который повышает их эффективность, что обуславливает целесообразность его практического применения в данной категории пациентов. Перспективой дальнейших исследований является разработка прогностической дискриминантной модели целесообразности применения бактериальной аутовакцины у пациентов с полипозным риносинуситом.

Summary

RESULTS OF FACTOR ANALYSIS OF CLINICAL AND PATHOGENETIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLIPOUS RHINOSINUSITIS AND PROTOCOL OF FURTHER PROGNOSIS VALUATION AFTER COMPLEX TREATMENT INCLUDING BACTERIAL AUTOVACCINE

Lupyr A. V.

Key words: polipous rhinosinusitis, pathogenesis, treatment, autovaccine, efficacy, prognosis.

Three hundred patients of both gender aged 17–77 years with polipous rhinosinusitis underwent a profound study using clinical, epidemiological, instrumental, pathomorphological, biochemical, immunological, immunoenzymatic methods. Using factor analysis 6 main factors have been stated, by joined influence of which about 54 % of variations are explained. About 47 % of parameter variations can be explained by the influence of two most powerful factors ("clinical and immunoinflammatory", "clinical and pathomorphological"). Factor scoring by the most powerful factor has differentiated patients' groups with primarily revealed disease and relapse with high reliability. The protocol of the disease relapse prognosis has been developed. This protocol widens the spectrum of diagnostic and prophylactic measures, improves their efficacy that proves the expediency of its applying for such category of patients. The further perspectives relate to the development of prognostic discriminant model of bacterial autovaccine use in patients with polipous rhinosinusitis.