

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 імуномодуючою 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 ($p < 0,05$), порівняно 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, б-інтерферону, інтерлейкіну-1в 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-1в у 2,7 разів ($p < 0,001$) та г-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-1в в 1,5 разів ($p < 0,001$), зі збільшенням у ньому секреторного імуноглобуліну А в 1,3 рази ($p = 0,014$) та б-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 ксантиноксидази 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 ксантиноксидази, 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 окиснення ліпідів та білків, гуморальний імунітет, цитокіни, лікування, ацетилцистеїн.

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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

4. Кіщук В. В. Форми склероми – вплив на якість життя хворих / В. В. Кіщук, Я. П. Грицун // Оториноларингологія. – 2018. – № 1. – С. 45-50. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, узагальнення матеріалу, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*

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». – № у 2018 06999 ; заявл. 21.06.18 ; опубл. 12.11.18, Бюл. № 21. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

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, Скічко, 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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, узагальнення матеріалу, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

11. Цитокины сыворотки крови больных склеромой / В. В. Кищук, Я. П. Грицун, А. С. Існюк, І. В. Дмитренко, А. І. Барціховський, О. Д. Бондарчук, К. А. Лобко, С. О. Шамрай, С. В. Скичко, В. В. Максимчук, В. І. 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. *(Здобувачем проведени клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведени клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку).*

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. *(Здобувачем проведени клінічні*

спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).