Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Міністерство охорони здоров’я України

Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця

Савченко Аліна Валеріївна

 УДК 616.053.5:612.014.482-07-085

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ**

 **ГОСТРОГО ЕПІГЛОТИТУ У ДОРОСЛИХ**

14.03.08 – імунологія та алергологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

### Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник: | доктор медичних наук, професор Попов Микола Миколайович, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, завідувач кафедри загальної та клінічної імунології та алергології. |
| Офіційні опоненти: | доктор медичних наук, професор Мельников Олег Феодосійович, ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка АМН України (м. Київ), завідувач лабораторії патофізіології та імунології;доктор медичних наук, професор Журавльов Анатолій Семенович, Харківський національний медичний університет,завідувач кафедри отоларингології МОЗ України.  |

Захист відбудеться «17» вересня 2009 р. о 15.30 годин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.02 при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України (01004. Київ, бульв. Шевченка, 13; т. 234-69-75).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий «15» серпня 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 26.003.02

доктор медичних наук, професор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ С.Г.Свирид

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Серед найважливіших проблем клінічної імунології та отоларингології інфекційно-запальні захворювання гортані посідають одне з провідних місць. Останнім часом все більшої поширеності в цій групі хвороб набуває гострий епіглотит. Клінічно гострий епіглотит протікає у вигляді катарального або некротичного процесу. Прогресування захворювання (перехід катаральної форми в некротичну) призводить до важчого клінічного перебігу і розвитку ускладнень.

 Раніше дана патологія вважалася характерною тільки для дитячого віку, останнім часом гострий епіглотит все частіше зустрічається у дорослих. За даними міської клінічної лікарні №30 м. Харкова за останні 5 років епіглотит був діагностований у 175 хворих, причому найбільшу питому вагу серед них складали особи працездатного віку (21-60 років). Встановлено, що летальність у дорослих від даного захворювання досягає 1,2-7,1% [Sack J.L., Brock C.D., 2002; Nakamura H., Tanaka H., Matsuda A. et al., 2001].

 Незважаючи на появу на фармацевтичному ринку високоефективних антимікробних препаратів, значного прогресу в лікуванні гострого епіглотиту не досягнуто, у частини хворих спостерігається розвиток некрозу надгортанника з руйнуванням структури хряща. Нерідко це призводить до небезпечних ускладнень. При виникненні обструкції верхніх дихальних шляхів летальність у даного контингенту хворих досягає 16,9-17,6% [Khilanani U., Khatib R.,1984].

Основною причиною низької ефективності традиційної терапії гострого епіглотиту і неможливості прогнозування його перебігу є недостатня вивченість етіології та патогенезу захворювання. Відомо, що у виникненні і розвитку інфекційних захворювань ЛОР-органів провідна роль належить імунним порушенням як системного, так і місцевого характеру, розладу взаємодії окремих ланок імунної системи.

Враховуючи, що перебіг інфекційно-запального процесу, яким є епіглотит, підпорядкований взаємовідношенню імунних механізмів і збудника, а також те, що розробка його адекватної терапії неможлива без урахування характеру змін імунореактивності організму, особливий інтерес становить дослідження імунного статусу хворих на гострий катаральний і некротичний епіглотит і визначення етіологічних чинників даного захворювання. У зв'язку з виявленими порушеннями імунного гомеостазу при епіглотиті найбільш актуальними уявляються розробка підходів до їх корекції і прогностичних критеріїв ускладнень захворювання, а також визначення груп ризику його несприятливого перебігу і пропозиція ефективних заходів з його профілактики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Обраний напрямок досліджень пов'язаний з планом наукових досліджень Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, з програмою науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної імунології та алергології «Розробка ефективних технологій реабілітації імунної системи дітей та дорослих, які страждають на інфекційно-запальні захворювання ЛОР-органів», № держреєстрації 015U002857.

**Мета дослідження** - визначити клініко-імунологічні закономірності виникнення і перебігу гострого епіглотиту у дорослих та ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) в корекції імунних зрушень.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити характер клінічного перебігу епіглотиту у дорослих.
2. Визначити інфекційні збудники запалення надгортанника у дорослих пацієнтів.
3. Вивчити основні фактори загального і місцевого імунітету хворих на гострий епіглотит, ступінь і характер імунних розладів.
4. Дослідити ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в корекції імунних розладів у хворих на епіглотит і вплив на клінічний перебіг захворювання.
5. Визначити групи ризику пацієнтів з урахуванням клінико-імунологічних особливостей перебігу захворювання і факторів, що сприяють їх появі.
6. Визначити прогностичні критерії ускладнень епіглотиту і групи ризику несприятливого перебігу захворювання.

*Об'єкт дослідження:* клітинні та гуморальні фактори місцевого і системного імунітету, мікробний склад відокремлюваного гортаноглотки хворих на гострий епіглотит.

*Предмет дослідження:* клініко-імунологічні особливості перебігу гострого катарального та некротичного епіглотиту у дорослих і ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну людини в корекції імунних зрушень.

 *Методи дослідження*– клінічні, імунологічні, мікробіологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Впершевизначені клініко-імунологічні особливості перебігу гострого епіглотиту у дорослих. Дана розгорнута характеристика клінічного перебігу катаральної і некротичної форм гострого епіглотиту, визначені фактори і умови, що сприяють розвитку захворювання. Встановлено, що гострий епіглотит розвивається на тлі маніфестації гострої або хронічної ЛОР- та бронхо-легеневої патології, які супроводжуються імунними розладами.

Визначені інфекційні збудники запалення надгортанника, їх чутливість до антибіотиків. Доведено, що форма захворювання (катаральна або некротична) не залежить від видового складу мікроорганізмів, які колонізують гортаноглотку.

Вперше визначені імунологічні закономірності перебігу гострого епіглотиту, дана характеристика стану антимікробного імунітету, визначені ступінь і характер імунних розладів. Показано, що розвиток гострого епіглотиту пов'язаний з низькою аффінністю антимікробних антитіл, що продукуються, низькою опсонізуючою здатністю сироватки, пониженою фагоцитарною і біоцидною активністю фагоцитарних клітин. Доведено, що розвиток некрозу надгортанника пов'язаний із збільшенням в сироватці крові рівня автоантитіл до колагену та еластину, дрібно- та середньомолекулярних ЦІК, підвищеною продукцією мононуклеарами ФНПα та екзопродукцією нейтрофілами супероксидних радикалів.

Вперше обгрунтована доцільність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні хворих на гострий епіглотит і доведена його ефективність. Встановлено, що ВВІГ-терапія справляє виражену імунокорегуючу дію, запобігає трансформації катаральної форми захворювання в некротичну; у хворих на некроз надгортанника блокує розвиток запально-дегенеративних процесів і попереджає загрозу ускладнення.

 **Практичне значення одержаних результатів.** За результатами досліджень для підвищення якості лікування та корекції імунних розладів у хворих нагострий епіглотит запропоновановключення внутрішньовенного імуноглобуліну до комплексної терапії. Це також дозволяє запобігти розвитку ускладнень, скоротити перебування пацієнта на лікарняному ліжку. Визначені групи ризику захворювання і фактори, що сприяють його виникненню. Вони представлені особами з хронічною ЛОР- і бронхо-легеневою патологією, що супроводжується зниженою імунореактивністю організму. Розроблені прогностичні критерії сприятливого і несприятливого розвитку захворювання. (Патент на корисну модель №24965 «Спосіб визначення переходу катаральної форми гострого епіглотиту в некротичну»). Їх використання дозволяє планувати адекватну терапію, об'єктивно оцінювати ефективність її проведення і запобігати переходу катарального запалення надгортанника в некроз і розвитку ускладнень. На підставі даних, які належать до умов і факторів, що сприяють захворюванню на гострий епіглотит, запропоновані підходи до профілактики його виникнення. Одержано патент із застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні епіглотиту (Патент №36366 «Спосіб лікування катаральної та некротичної форми гострого епіглотиту»).

Запропоновані заходи впроваджені в лікувально-профілактичну практику клінік міста Харкова. Результати дослідження використовуються в учбовому процесі і практичній роботі на медичному факультеті Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, кафедрі оториноларингології Харківської медичній академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Автором був проведений науково-патентний пошук по заданій темі, узагальнені дані літератури. Спільно з керівником сформульовані мета та завдання роботи, сплановані клінічні та імунологічні дослідження. Самостійно проведено клінічне обстеження хворих, аналіз історій хвороб, виконані імунологічні дослідження, статистична обробка отриманих результатів. Автором узагальнені результати досліджень, сформульовані основні теоретичні і практичні положення, висновки роботи та практичні рекомендації, здійснено впровадження матеріалів дослідження в лікувальну практику.

У роботі [1, 4, 9, 16] автором з’ясований мікробіологічний склад флори слизової оболонки гортаноглотки хворих на гострий епіглотит. У роботі [2,3,5,6] – визначені особливості імунних розладів та клінічного перебігу гострого епіглотиту. У роботі [7] виявлений стан гуморального імунітету хворих на гострий епіглотит, у роботах [10] – стан фагоцитарної ланки імунітету, [15] – показники антимікробного імунітету. У роботі [12] - з’ясовані критерії переходу катаральної форми гострого епіглотиту до некротичної. У роботах [8,11] визначений імуний стан та динамічні зміни показників імунітету під впливом внутрішньовенного імуноглобуліну. У роботах [13,14,17,18,19] отримані дані про вплив ВВІГ-терапії на імунореактивність пацієнтів та ефективність лікування катаральної та некротичної форм гострого епіглотиту при включенні внутрішньовенного імуноглобуліну до комплексного лікування.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи були представлені у формі доповідей і тез на засіданні наукового медичного товариства оториноларингологів (м. Харків, 2003), щорічній традиційній весняній конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів (м. Київ, 2003); щорічній традиційній осінній конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів (м. Донецьк, 2003); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених і фахівців «Від фундаментальних досліджень до медичної практики» (м. Харків, 2005); Міжнародній студентській науковій конференції «Актуальні питання в сучасній медицині» (м. Харків, 2006); VIII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної та лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (м. Київ, 2006); IX Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної та лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (м. Київ, 2007); засіданні наукового медичного товариства імунологів (м. Харків, 2007); II Національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації «Сучасні досягнення клінічної імунології та алергології» (м. Миргород, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 17 робіт, з них 11 – в профільних виданнях, рекомендованих ВАК України, 6 – в матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій. Одержано 2 патенти України.

**Об'єм і структура дисертації.** Дисертаційна робота виконана на 137 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, текст дисертації проілюстрований 32 таблицями і 5 малюнками. Список використаних літературних джерел складається з 153 найменувань.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Характерклінічного перебігу гострого епіглотиту у дорослих досліджено у 175 пацієнтів, 100 чоловіків, 75 жінок. Епіглотит у стадії інфільтрації – катаральна форма – визначався у 140 пацієнтів (80%): 76 чоловіків і 64 жінок. Абсцес надгортанника (некротична форма) – у 35 пацієнтів (20%): 26 чоловіків, 9 жінок.

Контрольну групу складали 30 практично здорових осіб тієї ж вікової категорії.

Клінічні дослідження проводилися на базі міської клінічної лікарні №30 м. Харкова, імунологічні – ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України» та на кафедрі загальної і клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна.

У роботі використані загальноприйняті методи клінічного обстеження хворих в отоларингології. Дослідження імунної системи проводилися відповідно до рекомендацій Першого національного конгресу імунологів та алергологів України.

Імунологічні дослідження включали визначення абсолютної і відносної кількості CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD25+-клітин методом непрямої мембранної імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл (НПЦ «Медбиоспектр», Москва).

Проліферативну активність лімфоцитів оцінювали в культурі клітин in vitro (РБТЛ) (Пастер Е.У. и др., 1989). Результат реакції враховували морфологічним методом.

Вміст сироваткових імуноглобулінів М, G, A (IgM, IgG, IgA) та секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в слині і відокремлюваному гортаноглотки визначали спектрофотометричним методом з 7% ПЕГ з використанням моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини (Чиркин В.В. и др.,1990).

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів та їх розміри визначали методом селективної преципітації з ПЕГ-6000 (Фролов В.М. и др.., 1991).

Аутоантитіла до колагену та еластину визначали за допомогою ІФА, згідно інструкції, що додається.

Спонтанну цитокінпродукуючу здатність мононуклеарів крові вивчали в культурі in vitro (Лыков А.П. и др., 1998). Концентрацію цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНПα) в культуральному середовищі визначали ІФА з використанням відповідних тест-системи («Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Лізоцим визначали за методом дифузії в агарі (Чернушенко Е.Ф. и др., 1978).

Титр антитіл до умовнопатогенних мікроорганізмів і спільної антигенної детермінанти (САД) бактерій визначали за допомогою ІФА (Филатова С.В. и др., 2001).

Аффінність антитіл (IgG), оцінювали за допомогою відносної величини за методикою Luxton R. і Tompson E. (1990), Тельнюк Я.И. и др. (2003).

Ефективність внутріклітинного кілингу нейтрофілами бактерій оцінювали за методом Nielsen S. (1995).

Продукцію супероксидного радикала нейтрофілами оцінювали за реакцією відновлення цитохрому-С (McCord J.M. et al., 1968).

Внутріклітинну генерацію радикалів досліджували за допомогою флюоресцентного фарбника гидроетидіну (Михальчик Е.В. и др., 1996).

Фагоцитарну активність нейтрофілів досліджували в реакції фагоцитозу. Визначали фагоцитарне число і фагоцитарний індекс. Метаболічну активність нейтрофілів вивчали в спонтанному та індукованому НСТ-тесті (Пастер Е.У. и др., 1989).

Активність комплементу оцінювали за 50% гемолізом гемолітичної системи (Пастер Е.У. и др., 1978).

Активність в нейтрофілах мієлопероксидази та катіонних білків оцінювали цитохімічно (Пирс Э., 1962; Пигаревский В.Е.и др., 1981).

Мікробіологічні дослідження відокремлюваного гортаноглотки проводили загальноприйнятими методами. Ідентифікацію ізолятів проводили у відповідності з положенням Наказу МЗ СРСР № 535 (1985) та відповідно таксономічних тестів визначення бактерій Берджі (Дж. Хоулт и др., 1997). Методи досліджень описані в роботах О. І. Поздеева (2001).

Для корекції імунних розладів застосовувався внутрішньовенний імуноглобулін в дозі 0,4 г/кг маси тіла курсом 5 днів. Дане лікування було призначене 31 хворому на катаральну форму захворювання (2 група), у яких не спостерігалося позитивного клінічного ефекту від традиційної терапії, що проводилася, а результати імунологічних досліджень прогнозували трансформацію захворювання в некротичну форму, і 17 хворим на некроз надгортанника (3 група).

Клінічне обстеження та імунологічні дослідження пацієнтів виконувались на 7, 14, 21 добу від початку лікування.

У роботах автора за темою дисертації використані методи математичної статистики для аналізу отриманих даних. Зокрема, методи оцінки, за допомогою яких з певною імовірністю зроблені висновки відповідно параметрів розподілу, визначення розбіжності між середніми значеннями. Розбіжності показників у групах вважали достовірними при значенні р менше 0,05. Дані приведені у вигляді середнього арифметичного значення М і середнього квадратичного відхилення σ.

До методів статистичної обробки також були включені непараметричні критерії, зокрема обчислення достовірності серед процентних співвідношень в групах і між групами.

Крім того статистична обробка результатів дослідження була здійснена за допомогою Microsoft Excel та програми «MedStat» (серійний № МS000055) ДНПП ТОВ «Альфа», м. Донецьк, згідно рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних (Лакин Г. Ф., 1990, Гланц С., 1999;).

Дослідження проводилися на базі клінічної лікарні № 30 міста Харкова, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова АМН України», кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналіз 175 історій хвороб і клінічних спостережень дозволяє констатувати, що характерною рисою епіглотиту є гострий початок – підвищення температури тіла до 38,7°С, біль у горлі, утруднене ковтання, інспіраторна задишка, синдром інтоксикації, диспное.

При розвитку абсцесу надгортанника вищенаведена симптоматика доповнюється посиленням до нестерпного болю в горлі, відчуттям браку повітря, прийняттям вимушеного положення тіла, хворобливими гримасами.

При непрямій ларингоскопії у хворих на катаральну форму епіглотиту виявлялася дифузна гіперемія, набряк і інфільтрація нейтрофільними гранулоцитами слизової оболонки надгортанника. Надгортанник збільшений в розмірах, практично нерухомий і займає серединне положення, чим обумовлена більшість специфічних скарг і симптомів захворювання. У нижчеполягаючих відділах гортані значних запальних змін не спостерігалося. Голосова щілина візуалізується погано або огляд її неможливий.

У хворих з абсцесом надгортанника язик обкладений брудносірим нальотом, надгортанник потовщений і гиперемований, спостерігається склоподібний набряк, що розповсюджується на грушовидні синуси і черпало-надгортанні складки. Нижчеполягаючі відділи гортані запальним процесом уражені незначно. При абсцедуючому гострому епіглотиті видно гній, що просвічує через набряклу слизову оболонку. У пацієнтів утруднено огляд голосової щілини.

Перехід катаральної форми гострого епіглотиту в некротичну (абсцес надгортанника) спостерігався в 11,4% випадків. Ускладнення при гострому епіглотиті (паратонзиліт, парафарингіт, медіастиніт), виникали у 12,1% пацієнтів. У 16,4% пацієнтів розвивався стеноз гортані.

Аналіз історій хвороб пацієнтів показав, що у 72,0% в анамнезі наголошується хронічна бронхолегенева патологія (бронхіт, пневмонія, пневмосклероз, бронхоектази), у 50,2% - ЛОР-патологія, у 23,4% клінічний статус обтяжений алергічними реакціями у вигляді кропив'янки, алергічного риносинусіту, лікарської та побутової алергії.

 Розвитку некрозу надгортанника передувало катаральне запалення надгортанника.

У всіх випадках гострий епіглотит розвивався на тлі маніфестації гострої або хронічної ЛОР-патології. Найчастіше (у 42,9%) хворих спостерігався хронічний тонзиліт у стадії загострення.

Найбільша захворюваність спостерігається у осіб молодого віку (68,6% складали пацієнти 21-50 років). Характерною рисою епіглотиту дорослих є розвиток захворювання в теплу пору року (87% всіх випадків).

Вивчення біоценозу гортаноглотки пацієнтів з гострим катаральним епіглотитом показало, що при катаральній формі запального процесу мікроорганізми відокремлюваного представлені у 12,3% хворих монофлорою, у 87,6% пацієнтів - бактерійними та мікобактерійними асоціаціями. При абсцесі надгортанника мікрофлора представлена виключно бактерійними та мікобактерійними асоціаціями і частіше включала (у 40,0% випадків проти 23,0% у хворих катаральною формою) 3 і більше видів мікроорганізмів.

Видовий склад мікрофлори гортаноглотки у хворих на катаральну і некротичну форми епіглотиту не розрізнявся. Найбільш частими мікроорганізмами, що вражали гортаноглотку обох груп хворих були S.pneumoniae, S.aureus, S. еpidermidis, S.pyogenes, S.haemolyticus. У хворих на некроз надгортанника гриби роду Candida були присутні в 38,7% випадків, у хворих на катаральну форму захворювання – у 19,9%.

Ступінь колонізації надгортанника у хворих на некротичну формою епіглотиту була достовірно вище (7,3±2,3×108 КОЕ/мл), ніж у хворих на катаральну форму захворювання (3,8±2,3×107 КОЕ/мл).

Дослідження показників крові показали, що розвиток як катаральної, так і некротичної форм гострого епіглотиту супроводжується значним підвищенням кількості лейкоцитів в крові, абсолютного і відносного вмісту моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів, стрімким зростанням частки палочкоядерних форм нейтрофілів. Зниження відносної кількості лімфоцитів в крові не супроводжується зменшенням їх абсолютного числа.

 При обох формах епіглотиту спостерігається зниження відносного і абсолютного вмісту CD3+- і CD4+-клітин, достовірне підвищення числа активованих лімфоцитів (CD25+-клітин) і В-лімфоцитів (CD19+-клітин). При цьому не відбувається помітного підвищення частки лімфоцитів з цитотоксичними властивостями (CD8+ і CD16+-клітин). У хворих спостерігається підвищення спонтанної проліферативної активності лімфоцитів на тлі зниженої ФГА-індукованої бласттрансформуючої здатності.

 При дослідженні сироваток хворих було встановлено, що розвиток катаральної і некротичної форм епіглотиту супроводжується зростанням концентрації основних класів Ig (А, М, G) і підвищенням титру антитіл до інфекційних збудників захворювання (Табл. 1,2).

 Таблиця 1

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові хворих на епіглотит (М± σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  Показники | Здорові особи | Хворі на катаральну форму | Хворі на некротичнуформу |
| IgА, г/л IgМ, г/л IgG, г/л | 1,7±0,161,8±0,18 12,6±1,14 | 2,9±0,58\* 2,5±0,26\* 18,8±3,56\* | 3,2±0,59\* 2,6±0,26\* 20,14±3,62\* |

**\*-** достовірність відмінностей показників хворих від показників здорових осіб (р<0,05)

 Таблиця 2

Вміст антитіл (від.од.) до інфекційних збудників епіглотиту у сироватці крові хворих (М±σ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  Mикробні антигени | Хворі на катаральнуформу | Хворі на некротичнуформу |
| S. рneumoniae | 2,1±0,3 | 2,0±0,3 |
| С. аlbicans | 1,4±0,2 | 1,4±0,2 |
| S. ерidermidis | 1,9±0,2 | 1,9±0,3 |
| Е. faecalis | 1,7±0,2 | 1,8±0,2 |
| S. haemolyticus | 2,3±0,3 | 2,4±0,3 |
| S. руоgenes | 1,9±0,3 | 2,0±0,3 |
| САД | 2,1±0,3 | 2,2±0,3 |

Антимікробні антитіла у високих титрах вироблялися до всіх збудників, що висівалися з гортаноглотки хворих, і спільної антигенної детермінанти (САД) бактерій. У хворих на катаральну форму епіглотиту аффінність продукованих антитіл виявляла тенденцію до зниження, у хворих на некротичну форму – була достовірно нижча, ніж у хворих на катаральну форму і осіб контрольної групи (Табл. 3).

 Таблиця 3

Аффінність антитіл (від.од.) хворих епіглотитом до САД мікробів (М±σ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Здорові особи | Хворі на катаральнуформу | Хворі на некротичну форму |
| >1000 | 868±182,3 | 446±81,8\*,\*\* |

\* - достовірність відмінностей показників хворих від показників здорових осіб (р<0,05)

\*\* - достовірність відмінностей показників хворих на некротичну форму від показників хворих на катаральну форму епіглотиту (р<0,05)

Розвиток епіглотиту супроводжується підвищенням рівня комплементу: у хворих на катаральну форму до 66,8±12,7 ум.од., на некротичну форму – 73,4±13,3 ум.од., у здорових осіб значення комплементу становили 60,0±10,0 ум.од.

У хворих на катаральну і некротичну форми епіглотиту продукція мононуклеарами крові прозапальних цитокінів ІЛ-1β (197,7±37,6 пг/мл – катаральна форма, 267,2±60,1 пг/мл – некротична форма) та ІЛ-6 (136,5±33,8 пг/мл – катаральна форма; 199,4±38,4 пг/мл – некротична форма) підвищена відповідно в 2,2/1,9 і 2,9/2,8 рази (при показниках у здорових осіб ІЛ-1β - 89,4±16,3 пг/мл та ІЛ-6 - 69,7±13,9 пг/мл).

Вивчення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів виявило тенденцію до зниження цієї функції у хворих на катаральну форму гострого епіглотиту і достовірне ослаблення її у хворих з абсцесом надгортанника в порівнянні із здоровими особами (табл. 4). Ефективність нейтрофільного внутріклітинного кілингу бактерій у хворих 2 групи в 1,8 разів, а у хворих 3 групи - в 2,6 разів поступалася цьому показнику клітин осіб контрольної групи.

 Таблиця 4

Фагоцитарна і бактерицидна активність нейтрофілів хворих на епіглотит

 (М±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники |  Здорові особи | Хворі накатаральну форму | Хворі нанекротичну форму |
| ФІ %ФЧВідсоток бактерій, що вижили післяфагоцитозу (ВК) | 75,6±7,15,7±0,65,0±0,5 | 61,9±6,84,1±0,4\*9,5±1,1\* | 43,1±4,6\*,\*\*3,0±0,3\*,\*\*15,9±1,49\*,\*\* |

\* — достовірність відмінностей показників хворих від показників здорових осіб (р<0,05)

\*\* — достовірність відмінностей показників хворих на катаральну форму епіглотиту від показників хворих на некротичну форму (р<0,05)

Низька фагоцитарна здатність клітин хворих на некротичну форму епіглотиту спостерігалася і відносно опсонізованих автосироваткою бактерій. Донорська сироватка у якості опсонинів істотно підвищувала фагоцитарну здатність і бактерицидність клітин хворих на некроз надгортанника. При цьому достовірно підвищувалося як число нейтрофілів, що беруть участь у фагоцитозі, так і число бактерій, що захоплює одна клітина. Сироватка хворих на катаральну форму епіглотиту проявляла опсонізуючу активність, близьку цьому показнику сироватки здорових донорів. При цьому фагоцитарне число нейтрофілів хворих і внутріклітинний кілинг відносно опсонізованих автосироваткою бактерій залишалися достовірно нижче, ніж аналогічні показники здорових осіб.

 Отримані дані свідчать про те, що у хворих на епіглотит знижені як опсонізуючі властивості сироватки, так і фагоцитарна здатність клітин, що особливо яскраво проявляється у хворих на некротичну форму.

Дослідження мікробіцидних систем фагоцитів виявило їх нижчу активність у хворих на епіглотит в порівнянні із здоровими особами (Табл.5).

Таблиця 5

Показники кисеньзалежної та кисеньнезалежної біоцидності нейтрофілів хворих на епіглотит (M±σ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Здорові особи | Хворі наКатаральну форму | Хворі нанекротичну форму |
| Сп НСТ-тест, % | 11,6±1,08 | 16,9±1,73\* | 8,1±1,02\*,\*\* |
| Інд НСТ-тест, % | 28,1±2,05 | 25,6±2,16 | 16,1±2,01\* |
| Мієлопероксидаза, СЦК | 2,4±0,25 | 2,0±0,23 | 1,6±0,20\* |
| Катіонні білки, СЦК |  1,49±0,08 | 1,31±0,09 | 0,88±0,09\*,\*\* |
| Лізоцим, мкг/мг |  147,9±22,6 | 148,1±23,7 | 82,5±17,5\*,\*\* |

\* — достовірність відмінностей показників хворих від показників здорових осіб (р<0,05)

\*\* — достовірність відмінностей показників хворих на некротичну форму від показників хворих на катаральну форму епіглотиту (р<0,05)

Якщо у хворих на катаральну форму епіглотиту в нейтрофілах спостерігається лише тенденція до зниження вмісту мієлопероксидази і катіонних білків на тлі підвищеної спонтанної продукції супероксидних радикалів, то у хворих на некротичну форму як кисеньзалежні, так і кисеньнезалежні механізми бактерицидності істотно пригнічені.

Дослідження свідчать про те, що розвиток гострого епіглотиту тісно асоційований із змінами в реактивності фагоцитарної і гуморальної ланок імунітету. Отримані дані підтверджують, що визначальним чинником розвитку епіглотиту є активність і форма імунореагування організму на інфекційні агенти. Клінічні спостереження демонструють, що розвитку епіглотиту завжди передують гострі або хронічні інфекційно-запальні захворювання дихальної системи або ЛОР-органів, що супроводжуються імунними розладами.

Проведені дослідження засвідчили, що у хворих на некротичну форму епіглотиту, на відміну від хворих на катаральну форму, у яких захворювання протікало без ускладнень, спостерігалося достовірне підвищення в сироватці крові рівня середньо- і дрібномолекулярних ЦІК (1,32±0,06 г/л та 1,07±0,05 г/л, у хворих на катаральну форму захворювання відповідно 0,62±0,04 г/л та 0,42±0,02 г/л, у здорових осіб – 0,58±0,04 г/л та 0,41±0,02 г/л), вмісту автоантитіл до колагену та еластину (2,1±0,24 від.од. та 2,0±0,22 від.од., у хворих на катаральну форму - 1,2±0,14 від.од. та 1,1±0,10 від.од.), продукції ФНПα мононуклеарами крові більше, ніж удвічі (291,5±59,4 пг/мл, у хворих на катаральну форму захворювання – 141,6±27,8 пг/мл, у здорових осіб – 103,6±21,7 пг/мл). Крім того, у хворих на некроз надгортанника продуковані антибактеріальні антитіла мали значно (р<0,05) меншу аффінність, ніж у хворих на катаральну форму захворювання і здорових осіб.

Аналіз імунограм хворих на епіглотит показав, що у всіх хворих (16 чоловік), у яких катаральне запалення надгортанника надалі трансформувалося в некроз, спостерігалося динамічне зростання вищеперелічених показників, тоді як у осіб, захворювання яких протікало без ускладнень, ці показники істотно не змінювалися.

Виявлені відмітні ознаки в перебігу окремих форм епіглотиту дозволили сформулювати прогностичні критерії сприятливого і несприятливого перебігу катаральної форми епіглотиту. Такими є: аффінність продукованих антитіл, концентрація середньо- та дрібномолекулярних ЦІК, титр автоантитіл до колагену та еластину, продукція ФНПα.

Проведені дослідження показали, що розвиток некрозу надгортанника асоційований з підвищеним викидом в позаклітинний простір супероксидних радикалів, збільшенням в сироватці крові концентрації автоантитіл до колагену та еластину, середньо- і дрібномолекулярних ЦІК, підвищеною продукцією мононуклеарами ФНПα. Відомо, що ці фактори мають цитолітичні властивості і здатні призводити до ушкодження тканини. Вони з'являються в результаті розвитку імунної реакції на інфекційні агенти і спочатку відіграють захисну роль, проте згодом ці фактори набувають агресивних властивостей і виступають індукторами пошкодження матриксу хряща, фрагментації колагену, дегенеративно-деструктивних процесів в надгортаннику.

Враховуючи, що гострий епіглотит протікає на тлі зниженого антимікробного імунітету, а також те, що імунні реакції відіграють важливу роль в розвитку захворювання і деструкції тканини хряща, доцільним уявляється включення в комплексну терапію таких хворих імунокорегуючих засобів.

Беручи до уваги, що гострий епіглотит супроводжується високою температурною реакцією, лейкоцитозом, підвищеною продукцією основних прозапальних цитокинів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНПα) і асоційований з низькою активністю антимікробних антитіл, що виробляються, а також з низькою аффінністю та опсонізуючими властивостями сироватки, наш вибір серед імунотропних препаратів зупинився на внутрішньовенному імуноглобуліні людини.

Виходячи з характеру і тяжкості перебігу епіглотиту, ВВІГ-терапія була призначена 31 хворому на катаральну формою захворювання (2 група), у яких не спостерігалося позитивного клінічного ефекту від традиційної терапії, що проводилася, а результати імунологічних досліджень прогнозували трансформацію захворювання в некротичну форму, і 17 хворим на некроз надгортанника (3 група).

Базисна терапія включала антибактеріальну, протизапальну, дезинтоксикаційну терапію.

Було встановлено, що на 7-у добу від початку імунотерапії у 93,5% хворих на катаральну форму епіглотиту і 86,3% хворих на некротичну форму повністю зникали або значно зменшувалися основні клінічні симптоми захворювання (біль в горлі, утруднене ковтання, інтоксикація, диспное, лихоманка). У жодного пацієнта 2 групи, що одержав внутрішньовенний імуноглобулін, не спостерігалося трансформації катаральної форми захворювання в некротичну. Термін перебування хворих, як катаральною, так і некротичною формами в стаціонарі зменшився в 1,5 рази в порівнянні з хворими, яким не проводилася ВВІГ-терапія.

Помітні позитивні зрушення у хворих обох груп спостерігалися і в імунореактивності. На 7 добу від початку терапії внутрішньовенним імуноглобуліном у відокремлюваному гортаноглотки підвищувалася концентрація sIgA і IgG, в сироватці крові спостерігалося зростання вмісту антитіл до САД бактерій, підвищення їх аффінности і опсонізуючих властивостей сироватки. Нейтрофіли хворих виявляли підвищення фагоцитарної активності і здатності до внутріклітинного кілингу бактерій. З боку мононуклеарів крові простежувалася виражена тенденція до зниження продукції основних прозапальних цитокинів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНПα).

На 14 добу у хворих на катаральну і некротичну форми епіглотиту відбувалося істотне зниження концентрації середньо- і дрібномолекулярних імунних комплексів, рівня антитіл до колагену та еластину. Нормалізація складу популяцій і субпопуляцій лімфоцитів відбувалася на 21 добу від початку імунотерапії. Таким чином, в результаті досліджень було встановлено, що ВВІГ-терапія справляє виражений ефект відносно імунних процесів, що відіграють важливу патогенетичну роль в прогресуванні захворювання і розвитку дегенеративних процесів в надгортаннику.

Спостереження виявили, що зникнення клінічних симптомів захворювання дещо випереджає нормалізацію імунного статусу хворих.

Можна вивести, що ВВІГ-терапія справляє виражений клінічний та імунокорегуючий ефекти. Включення її в комплексну терапію хворих на гострий епіглотит дозволяє запобігти у пацієнтів з катаральною формою з несприятливим перебігом прогресуванню захворювання і розвитку некрозу надгортанника, а у хворих з некротичною формою захворювання ефективно купірувати запально-дегенеративні процеси в надгортаннику і попереджати розвиток важких структурних змін в гортаноглотці і прилеглих структурах.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та розв’язання науково-практичної задачі клінічної імунології, що полягає у встановленні особливостей клініко-імунологічного перебігу гострого епіглотиту у дорослих та визначення характеру, ступеня імунних розладів, імунопатогенетичних факторів некрозу надгортанника у цих хворих; запропоновано та доведено ефективність корекції імунних порушень та профілактики ускладнень гострого епіглотиту за допомогою застосування внутрішньовенного імуноглобуліну.

1. У дорослих гострий епіглотит може протікати у вигляді катарального або некротичного запального процесу. Некротичний епіглотит є продовженням несприятливого перебігу катарального епіглотиту. Для некротичного епіглотиту характерний важчий клінічний перебіг захворювання і розвиток ускладнень. Виникнення епіглотиту відбувається на тлі маніфестації гострої або хронічної бронхолегеневої та ЛОР-патології і є вторинним процесом по відношенню до них. У 72,0% хворих на епіглотит в анамнезі виявляється хронічна бронхолегенева патологія, у 50,8% - хронічна ЛОР-патологія, у 23,4% - алергічні реакції на різні чинники. Особи з хронічними захворюваннями ЛОР-органів та дихальної системи, які супроводжуються імунними розладами, складають групу ризику з розвитку гострого епіглотиту.

2. Інфекційні збудники запалення надгортанника у дорослих пацієнтів представлені патогенними та умовно-патогенними бактеріями серед яких найчастіше зустрічаються S.pneumoniae, S.aureus, S. еpidermidis, S.pyogenes, S.haemolyticus та гриби роду Candida. У хворих на некроз частіша наявність серед біоценозу грибів роду Candida – в 38,7% випадків, в порівнянні з пацієнтами з катаральною формою (19,9%). Форма захворювання (катаральна або некротична) не залежить від видового складу мікрофлори, що колонізує гортаноглотку. У хворих на некроз надгортанника мікрофлора частіше представлена мікобактерійними асоціаціями, що складаються з трьох і більше мікроорганізмів (40,0% проти 23,0% випадків). Ступінь колонізації бактеріальних клітин мікрофлори слизової надгортанника у хворих на некротичну форму достовірно вище (7,3±2,3×108 КУО/мл), ніж у хворих на катаральну форму захворювання (3,8±2,3×107 КУО/мл), р<0,05.

3. Розвиток епіглотиту протікає на тлі зниження активності основних протимікробних чинників імунітету: аффінності продукованих антитіл, опсонізуючих властивостей сироватки, фагоцитарної і біоцидної активності нейтрофілів. У хворих на катаральну і некротичну форму епіглотиту розлади імунореактивності носять однотипний характер, більш виражений у осіб з некрозом надгортанника.

4. Відмітними імунологічними ознаками некротичної форми захворювання, від катаральної, є високий рівень у сироватці крові дрібно- і середньомолекулярних ЦІК (1,07±0,05г/л і 1,32±0,06г/л проти 0,42±0,02г/л і 0,62±0,04г/л), автоантитіл до колагену та еластину (2,1±0,24 від.од. і 2,0±0,22 від.од. проти 1,2±0,14 від.од. і 1,1±0,10 від.од.), підвищена продукція мононуклеарами крові ФНПα (291,5±59,4пг/мл проти 141,6±27,8 пг/мл), низька аффінність продукованих антимікробних антитіл (450,0±90,6 від.од. проти 968,0±182,3 від.од.). Трансформація катаральної форми епіглотиту у некротичну супроводжується маніфестацією всіх перерахованих імунологічних показників. Пацієнти із зазначеними змінами показників належать до осіб з несприятливим перебігом захворювання.

5. Розвиток некрозу надгортанника асоціюється з підвищеною екзопродукцією лейкоцитами крові супероксидних радикалів, прозапальних цитокинів ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНПα, динамічним підвищенням у крові рівня автоантитіл до колагену та еластину, дрібно- і середньомолекулярних ЦІК.

6. Включення внутрішньовенного імуноглобуліну в комплексну терапію хворих на гострий епіглотит справляє виражений позитивний вплив на клінічний перебіг хвороби. У пацієнтів з катаральною формою захворювання з несприятливим перебігом, запобігає прогресуванню захворювання і розвитку некрозу надгортанника, у хворих на некротичну форму – ефективно купірує запально-дегенеративні процеси в надгортаннику і попереджає розвиток ускладнень. Термін перебування хворих як з катаральною, так і з некротичною формою епіглотиту в стаціонарі скорочується в 1,5 рази порівняно з хворими, що не отримували внутрішньовенний імуноглобулін.

7. Під впливом ВВІГ-терапії у хворих на гострий епіглотит підвищується антимікробний імунітет, відбувається нормалізація імунних процесів, які беруть участь у розвитку запалення і дегенеративних процесах у надгортаннику. У хворих на гострий епіглотит виявляється пряма залежність між нормалізацією імунного статусу і сприятливим клінічним перебігом захворювання. Нормалізація клінічного статусу випереджає нормалізацію імунного статусу хворих.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Особам з хронічними захворюваннями ЛОР-органів і бронхо-легеневої системи слід рекомендувати проведення імунологічного обстеження з метою виявлення імунних розладів і своєчасної їх корекції, а також санацію осередків інфекції.

2. Беручи до уваги можливість трансформації катаральної форми епіглотиту у некротичну, лікування хворих слід проводити під контролем етапних імунограмм, визначаючи при цьому прогностичні показники сприятливого і несприятливого перебігу.

3. Хворим на катаральну форму епіглотиту, в яких не спостерігається в процесі лікування клінічного поліпшення, а прогностичні імунологічні показники вказують на несприятливий перебіг захворювання, до лікування слід включати внутрішньовенний імуноглобулін в дозі 0,4г/кг маси тіла, курсом 5 днів.

4. У лікуванні хворих на некротичну форму гострого епіглотиту як засіб імунокоррекції, підвищення антимікробного імунітету, пригнічення запально-дегенеративних процесів в надгортаннику, слід рекомендувати внутрішньовенний імуноглобулін.

**ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гарюк Г.И. Этиологические аспекты эпиглоттитов / Гарюк Г.И., Савченко А.В. // Журнал вушних, носових та горлових хвороб.- 2003.- №3с’.- С.12-13.
2. Гарюк Г.И. К вопросу об остром эпиглоттите / Гарюк Г.И., Савченко А.В. // Журнал вушних, носових та горлових хвороб.- 2003.- №5с’.- С.137.
3. Савченко А.В. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с эпиглоттитом / Савченко А.В. // Від фундаментальних досліджень до медичної практики : Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів, 16 лист. 2005 р. : тези допов. – Харків, 2005. – С. 140-141.
4. Савченко А.В. Острый эпиглоттит: этиология, клиника / Савченко А.В. // Актуальні питання в сучасній медицині: Міжнародна студентська наукова конференція, 26-27 квітня 2006 р. : тези допов. – Харків, 2006. – С. 31-32.
5. Попов Н.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных некротической формой острого эпиглоттита / Попов Н.Н, Савченко А.В. // Імунологія та алергологія. – 2006. – № 2'. – Матеріали VIII Української науково-практичної конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації. – С. 104.
6. Гарюк Г.И. Характер клинического течения острых эпиглоттитов и сопряженной ЛОР-патологии / Гарюк Г.И., Попов Н.Н, Савченко А.В. // Международный медицинский журнал.- 2006.- Том 12, №2.- С.52-59.
7. Попов Н.Н. Состояние гуморального иммунитета больных острым эпиглоттитом / Попов Н.Н., Савченко А.В., Романова Е.А. // Експериментальна і клінічна медицина.- 2006.- №2.- С.96-99.
8. Попов Н.Н. Иммунный статус больных острым эпиглоттитом / Попов Н.Н., Савченко А.В., Романова Е.А. // Проблеми медичної науки та освіти.- 2006.- №.3- С.24-27.

9. Попов Н.Н. Микробные ассоциации гортаноглотки пациентов с острым эпиглоттитом / Попов Н.Н., Савченко А.В., Высеканцев И.П. //Анналы Мечниковского института.-2007.-№1.-C.25-29. – Режим доступу до журн. : ([www.imiamn.org/journal.htm](http://www.imiamn.org/journal.htm))

10. Попов Н.Н. Состояние фагоцитарного звена иммунитета больних острым эпиглоттитом / Попов Н.Н., Савченко А.В. // Імунологія та алергологія.-2007.- №1’- С.46-49.

11. Савченко А.В. Динамика изменения показателей иммунитета больных острым эпиглоттитом под влиянием IVIG-терапии / Савченко А.В., Попов Н.Н. // Імунологія та алергологія.-2007.- №2’- Матеріали IX Української науково-практичної конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації. Київ. С.75.

12. Пат. u200701191 Україна, МПК G 01 N 33/483. Спосіб визначення переходу катаральної форми гострого епиглотиту до некротичної / Попов М.М., Савченко А.В.; заявник та патентовласник Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. – № 24965 замовл. 05.02.2007; опубл. 25.07.2007, Бюл. № 11.

13. Попов Н.Н. Влияние IVIG-терапии на иммуно-патогенетические факторы некроза надгортанника / Попов Н.Н., Савченко А.В., Романова Е.А. // Анналы Мечниковского института.- 2007.- №4 - C.30-35. – Режим доступу до журн.: ([www.imiamn.org/journal.htm](http://www.imiamn.org/journal.htm)).

14. Савченко А.В. Влияние терапии внутривенным иммуноглобулином на состояние общего и местного иммунитета больных острым эпиглоттитом / Савченко А.В., Попов Н.Н. // Медицинская иммунология.- 2008.- №1 - Том 10 - С.71-76.

15. Попов Н.Н. Состояние антимикробного иммунитета у больных острым эпиглоттитом / Попов Н.Н., Савченко А.В., Романова Е.А. // Микробиология, эпидемиология и иммунология.- 2008.- №3 - С.44-47.

1. Попов Н.Н. Микрофлора надгортанника больных катаральной и некротической формами эпиглоттита / Попов Н.Н., Савченко А.В., Высеканцев И.П. // Вісник Харківського Національного Університету ім.Каразіна В.Н. Серія Медицина.- 2007.- №774.- Выпуск 14. – С.123-127.

17. Савченко А.В. Эффективность IVIG-терапии больных некротической формой острого эпиглоттита / Савченко А.В., Попов Н.Н. // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 4. – Матеріали ІІ Національного конгресу з імунології, алергології та імунореабілітації на тему «Сучасні досягнення клінічної імунології й алергології». Київ-Миргород. – С. 105.

1. Попов Н.Н. Влияние IVIG-терапии на иммунореактивность пациентов с некротической формой острого эпиглоттита / Попов Н.Н., Савченко А.В., Романова Е.А. // Імунологія та алергологія.- 2008.- №2 -С.59-63.
2. Пат. u200805895 Україна, МПК А 61 К 31/00 А 61 К 35/00. Спосіб лікування катаральної та неркотичної форми гострого епиглотиту/ Попов Н.Н., Савченко А.В.; заявник та патентовласник Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. – № 36366 замовл. 06.05.2008; опубл. 27.10.2008, Бюл. № 20.

АНОТАЦІЯ

Савченко А.В. Клініко-імунологічна характеристика перебігу гострого епіглотиту у дорослих.- Рукопис.

Дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2009.

Дисертація присвячена дослідженню характера, ступеня та особливостей імунних порушень у хворих на гострий епіглотит та ефективності їх корекції за допомогою внутрішньовенного імуноглобуліну.

Встановлено, що гострий епіглотит розвивається на тлі маніфестації гострої або хронічної ЛОР- та бронхо-легеневої патології, які супроводжуються імунними розладами. Показано, що розвиток гострого епіглотиту пов'язаний з низькою аффінністю антимікробних антитіл, що продукуються, низькою опсонізуючою здатністю сироватки, пониженою фагоцитарною і біоцидною активністю фагоцитарних клітин. Установлено, що некроз надгортанника пов'язаний зі збільшенням в сироватці крові рівня автоантитіл до колагену та еластину, дрібно- та середньомолекулярних ЦІК, підвищеною продукцією мононуклеарами ФНПα та екзопродукцією нейтрофілами супероксидних радикалів.

Обгрунтована доцільність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні хворих на гострий епіглотит і доведена його ефективність.

Ключові слова: гострий епіглотит, імунний статус, імунокорекція.

АННОТАЦИЯ

Савченко А.В. Клинико-иммунологическая характеристика течения острого эпиглоттита у взрослых.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.08 – иммунология и аллергология – Национальный медицинский университет имени О.О.Богомольца, Киев, 2009.

Диссертация посвящена исследованию характера, степени и особенностей иммунных нарушений у больных острым эпиглоттитом и эффективности их коррекции при помощи внутривенного иммуноглобулина.

У взрослых острый эпиглоттит может протекать в виде катарального или некротического воспалительного процесса. Некротический эпиглоттит является продолжением неблагоприятного течения катарального эпиглоттита. Для некротического эпиглоттита характерно более тяжелое клиническое течение заболевания и развитие осложнений.

 Наибольшая заболеваемость наблюдается у лиц молодого возраста (21-50 лет). Характерной чертой эпиглоттита у взрослых является развитие заболевания в теплое время года.

Возникновение эпиглоттита происходит на фоне манифестации острой или хронической бронхо-легочной, ЛОР-патологии и является вторичным процессом по отношению к ним. У больных острым эпиглоттитом в анамнезе также выявляются аллергические реакции на различные факторы.

Лица с хроническими заболеваниями ЛОР-органов и дыхательной системы, которые сопровождаются иммунными расстройствами, составляют группу риска развития острого эпиглоттита.

Инфекционные возбудители воспаления надгортанника у взрослых пациентов представлены патогенными и условно-патогенными бактериями, среди которых чаще всего встречаются S.pneumoniae, S.aureus, S. еpidermidis, S.pyogenes, S.haemolyticus и грибы рода Candida.

У больных с некрозом надгортанника чаще присутствуют в биоценозе грибы рода Candida, по сравнению с пациентами с катаральной формой.

 Форма заболевания (катаральная или некротическая) не зависит от видового состава микрофлоры, которая колонизирует гортаноглотку. У больных с некрозом надгортанника микрофлора чаще представлена мико-бактериальными ассоциациями, которые состоят из трех и более микроорганизмов.

Степень колонизации бактериальных клеток микрофлоры слизистой надгортанника у больных некротической формой достоверно выше, чем у больных катаральной формой заболевания.

Исследования показателей крови показали, что развитие как катаральной, так и некротической форм острого эпиглоттита сопровождается значительным повышением количества лейкоцитов в крови, абсолютного и относительного содержания моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, стремительным ростом части палочкоядерных форм нейтрофилов.

Снижение относительного количества лимфоцитов крови не сопровождается уменьшением их абсолютного числа.

При обеих формах эпиглотитта наблюдается снижение относительного и абсолютного содержания CD3+- и CD4+-клеток, достоверное повышение числа активированных лимфоцитов (CD25+-клеток) и В-лимфоцитов (CD19+-клеток). При этом не происходит заметного повышения части лимфоцитов с цитотоксическими свойствами (CD8+ и CD16+-клеток).

При исследовании сывороток больных было установлено, что развитие катаральной и некротической форм эпиглоттита сопровождается ростом концентрации основных классов Ig (А, М, G) и повышением титра антител к инфекционным возбудителям заболевания.

Развитие эпиглоттита протекает на фоне снижения активности основных противомикробных факторов иммунитета: аффинности продуцируемых антител, опсонизирующих свойств сыворотки, фагоцитарной и биоцидной активности нейтрофилов. У больных катаральной и некротической формами эпиглоттита расстройства иммунореактивности носят однотипный характер, более выраженный у лиц с некрозом надгортанника.

Отличительными иммунологическими признаками некротической формы заболевания от катаральной являются высокий уровень в сыворотке крови мелко- и среднемолекулярных ЦИК, аутоантител к коллагену и эластину, повышенная продукция мононуклеарами крови ФНОα, низкая аффинность продуцируемых антимикробных антител.

Трансформация катаральной формы эпиглоттита в некротическую сопровождается манифестацией всех перечисленных иммунологических показателей.

Пациенты с вышеописанными изменениями показателей принадлежат к лицам с неблагоприятным течением заболевания.

Развитие некроза надгортанника ассоциируется с повышенной экзопродукцией лейкоцитами крови супероксидных радикалов, провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6.

Включение внутривенного иммуноглобулина в комплексную терапию больных острым эпиглоттитом приводит к выраженному положительному влиянию на клиническое течение болезни.

У пациентов с катаральной формой заболевания с неблагоприятным течением, предотвращает прогрессирование заболевания и развитие некроза надгортанника, у больных с некротической формой – эффективно купирует воспалительно-дегенеративные процессы в надгортаннике и предупреждает развитие осложнений.

Срок пребывания больных, как с катаральной, так и с некротической формами эпиглоттита в стационаре сокращается по сравнению с больными, которые не получали внутривенный иммуноглобулин.

Под влиянием ВВИГ-терапии у больных острым эпиглоттитом повышается антимикробный иммунитет, происходит нормализация иммунных процессов, которые участвуют в развитии воспаления и дегенеративных процессах в надгортаннике.

У больных острым эпиглоттитом выявляется прямая зависимость между нормализацией иммунного статуса и благоприятным клиническим течением заболевания. Нормализация клинического статуса опережает нормализацию иммунного статуса больных.

Ключевые слова: острый эпиглоттит, иммунный статус, иммунокоррекция.

ABSTRACT

Savchenko A.V.Clinical and immunological characteristics of the course in the acute epiglottitis in adults.- Manuscript.

Dissertation for the degree of the Candidate of Medical Science in the specialty 14.03.08 – Immunology and Allergology – National Medical University named Bogomoltsa O.O., Kyiv, 2009.

The thesis is devoted to the study of character, degree and characteristics of immune disorders in adult’s patients with acute epiglottitis, as well as efficacy of their correction using human intravenous immunoglobulin.

It is determined that acute epiglottitis develops with underlying manifestation of acute or chronic ENT- and broncho-pulmonary pathologies which are accompanied by immunological disorders. It is approved that the development of acute epiglottitis is connected with the low affinity of produced antimicrobial antibodies, low opsonizing ability of serum, low phagocytic and biocidal activity of hematophages. It is determined that epiglottis necrosis is connected with the increase of auto-antibodies level in the blood serum with respect to collagen and elastine, small-molecular and medium-molecular CIC, high production of TNFα by the mononuclear cells and exoproduction of superoxide radicals by neutrophils.

The expedience and the efficiency of IVIG application are proved during treatment of patients with acute epiglottitis.

Key words:acute epiglottitis, immunity state, immunocorrection.

**Савченко** Аліна Валеріївна

**Клініко-імунологічна характеристика перебігу гострого епіглотиту у дорослих**

Автореферат

Підписано до друку 03.08.09 Формат 60х84/16 Папір офсетний. Друк ризографічний

Ум.-друк. арк.. 1,0

Обл.-вид. арк. 1,0 Наклад 100 прим.

**Підприємство УВОІ «Допомога»УСІ»**

**Свідоцтво про державну реєстрацію №531018**

**03056, м. Київ, пров.Політехнічний 6, корп. 5 (КПІ)**

**Тел.: 241-71-46**

  Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>