

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЗАПОРОЖЧЕНКО ПАВЛО ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 616.327.2-002-085

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ КОНСЕРВАТИВНОГО
ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ЇХ УСКЛАДНЕНЬ**

222 “Медицина”

22 “Охорона здоров'я”

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ П.О. Запорожченко

Науковий керівник – Пухлік Сергій Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2026

АНОТАЦІЯ

Запорожченко П.О. Клініко-імунологічні паралелі консервативного лікування різних форм хронічного назофарингіту та профілактики їх ускладнень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань – 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Одеський національний медичний університет, Одеса, 2026 р.

Захист відбудеться у разовій спеціалізованій вченій раді Одеського національного медичного університету МОЗ України, Одеса, 2026 р.

У дисертації наведено результати комплексного клініко-інструментального та імунологічного обстеження і консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт з різними інтеркурентними станами назофарингеальної зони у дітей.

Обґрунтування вибору теми дослідження. Функціонування глоткового мигдалика передбачає накопичення інфекційних та неінфекційних антигенів, тому аденоїд розглядається як резервуар патогенних вірусів і бактерій, а в результаті рецидивуючих вірусних інфекцій та алергізації дитячого організму, схильного до atopії, створюються сприятливі умови для хронізації процесу і розвитку назофарингіту, риносинуситу тощо.

Попри відносно короткий строк маніфестації хронічного назофарингіту у дитячому віці, ускладнення, які це захворювання може викликати (хронічний отит, рецидивуючі гострі середні отити, в тому числі секреторний, гострі та хронічні риносинусити, лімфоденіти, бронхіти) та їх фізіологічні та економічні наслідки вражають: стійка приглухуватість із зниженням соціалізації та навченості, зубо-щелепні аномалії із тривалою реабілітацією, часті лікарняні батьків.

Одним із актуальних напрямків клінічної імунології та оториноларингології є пошук нових технологій для підвищення

антиінфекційної стійкості слизових оболонок дихальних шляхів. Критично важливим для такого пошуку є факт прогресування антибіотикорезистентності у світі. Негативний вплив антибіотикотерапії загострень хронічного назофарингіту та його ускладнень на мікробіоту дитини і запуск порочного кола прискорює рішучість дій у напрямку профілактичного підходу до контролю частоти та тяжкості плинущих рецидивуючих та хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха. Одним з сучасних підходів до вирішення цього завдання є застосування мукозальних вакцин як локального так і системного типів.

Мета дослідження. Підвищити ефективність консервативного лікування хронічного назофарингіту у пацієнтів з та без гіпертрофії глоткового мигдалика, знизити ризик розвитку ускладнень шляхом розробки методики імунomodуючої обгрунтованої фармакотерапії різних етіопатогенетичних варіантів запалення глоткового мигдалика в залежності від асоційованих станів назофарингеальної зони з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б для системного застосування.

Результати. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. За результатами дослідження визначено, що пацієнти з ізольованим хронічним назофарингітом мають часті гострі вірусні риносинусити (77,4 %), як тригерний фактор загострень з наступною тривалою активізацією умовно-патогенної та патогенної бактеріальної флори після загострення, пацієнти з хронічним назофарингітом при гіпертрофії глоткового мигдалика – бактеріальний фактор в обох періодах захворювання (75,6 %), а хворі на хронічний назофарингіт з алергічним ринітом – алергічний (34,2 %) та вірусний (45,9 %) (рецидивуючі респіраторні вірусні інфекції) в періоди загострень та бактеріальний і алергічний у період між загостреннями.

При цьому аналіз стану як системного так і місцевого імунітету у пацієнтів з хронічним назофарингітом без інтеркурентних станів назофарингеальної зони, виявив найбільш суттєві відхилення від значень показників пацієнтів з рекурентними респіраторними інфекціями (контрольна

група 1) та хворих на хронічний назофарингіт з інтеркурентними станами відповідної зони. Так, у переважної кількості хворих основної групи 1 (хронічний назофарингіт без коморбідності) відзначалося вірогідне зниження відносної кількості CD 3⁺ і CD 4⁺ ($p < 0,05$). Було відзначено достовірне зниження імунорегуляторного індексу у пацієнтів цієї групи дослідження $2,02 \pm 0,16$ у порівнянні з контрольною групою 1 - $3,04 \pm 0,05$, $p < 0,05$. Хворі основної групи 1 мали повний спектр статистично значущих змін вмісту цитокінів у ротоглотковому секреті: підвищення кількості прозапального IL-1 β ($p < 0,01$) зниження кількості IFN- α , $p < 0,05$, що свідчить про слабкість противірусної імунної відповіді у цієї категорії хворих на тлі інтенсивного запального процесу. Дослідження вмісту імуноглобулінів класів: M, G, A та E в сироватці крові у хворих основної групи 1 підтверджують найвагоміші зміни імунітету у цієї категорії пацієнтів: IgA та IgM достовірно нижчий у дітей цієї групи відносно контролю, $p < 0,05$, що вказує на те, що організм зараз не бореться з інфекцією або що інфекція була нещодавно.

Аналіз стану клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів основної групи 2 (хронічний назофарингіт на тлі гіпертрофії глоткового мигдалика), виявив помірні відхилення від значень показників контрольної групи 1. Тільки зміни лейкоцитарного статусу достовірно торкаються збільшення кількості лейкоцитів $8,4 \pm 0,7$ у периферичній крові, ніж у пацієнтів контрольної групи 1 - $5,42 \pm 0,43$, $p < 0,05$. У всіх хворих основної групи 2 відзначалося зниження відносної кількості CD 4⁺ -цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$) порівняно контролем – $41,4 \pm 3,5$ та $44,2 \pm 2,9$ відповідно, що не відобразилось на імунорегуляторному індексі і в цілому останній залишався нормальним у переважної кількості хворих на хронічний назофарингіт на тлі гіпертрофії глоткового мигдалика. Хворі основної групи 2 також показали відхилення місцевого імунітету у бік збільшення IL-1 β ($p < 0,05$), без істотних змін IFN- α , що вказує на нормальний рівень противірусного захисту слизових оболонок при високій інтенсивності запалення. Вміст імуноглобулінів класів: M, G, A та

Е в сироватці крові пацієнтів цієї групи не виявив суттєвих відхилень від показників дітей контрольної групи 1.

При оцінці лейкоцитарного статусу пацієнтів основної групи 3 (хронічний назофарингіт при алергічному риніті) виявлено, що рівень лімфоцитів ($44,2 \pm 2,08$) % та еозинофілів ($8,9 \pm 0,6$) % у периферичній крові достовірно вища, ніж у пацієнтів контрольної групи 1, відповідно ($31,5 \pm 3,2$) % та ($4,8 \pm 0,5$) %, ($p < 0,05$). Лімфоцитоз після загострення хронічного назофарингіту може вказувати саме на вірусну природу загострення і залишатися підвищеним протягом декількох тижнів або навіть до 2 місяців. Це вказує на намагання формування активного імунітету. Еозинофілія у період між загостреннями гострих респіраторних захворювань зазвичай не пов'язана безпосередньо з вірусною інфекцією, а вказує на наявність такого фонового atopічного процесу як алергічний риніт. Аналіз стану гуморального імунітету у пацієнтів з хронічним назофарингітом на тлі алергічного риніту, виявив суттєві відхилення від значень показників контрольної групи 1, але усі вони характеризують гіперчутливість при алергічному процесі. Так, у всіх хворих відзначалося збільшення відносної кількості CD 19⁺ – В-лімфоцитів ($p < 0,05$), зниження CD 8⁺ -цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$) та CD 16⁺ –лімфоцитів – кілерів ($p < 0,05$), порівняно з групою порівняння. При цьому значних відмінностей у кількості CD 3⁺ і CD 4⁺ у порівнянні з показниками осіб контрольної групи 1 не відзначалося. Було відзначено достовірне підвищення імунорегуляторного індексу у пацієнтів основної групи 3 майже вдвічі $5,25 \pm 0,03$ порівняно з контрольною групою 1 - $2,89 \pm 0,05$, $p < 0,05$. Пацієнти основної групи 3 демонстрували підвищення показників IL-1 β , $p < 0,05$ та зниження IFN- α відносно контролю при $p < 0,01$, що показує схожість прозапальних і противірусних відносин у цієї категорії досліджуваних з основною групою 1, в якій хворі на хронічний назофарингіт не мають асоційованих захворювань назофарингеальної зони. Вміст імуноглобулінів класів: М, G, А та Е в сироватці крові пацієнтів основної групи 3 дублює вказівку на наявність таких фонових atopічних процесів як алергічний риніт:

надмірна кількість IgM та достовірно вищий IgE ($p < 0,05$). Виключення склав IgA, який також, зазвичай, підвищений у алергіків, але у нашому дослідженні пацієнти з хронічним назофарингітом на тлі алергічного риніту показали суттєве зниження його рівня до вакцинації ($p < 0,05$).

Єдиним показником імунітету слизових оболонок у нашому дослідженні, який був гомогенним серед усіх дітей з хронічним назофарингітом, це sIgA у ротоглотковому секреті (РГС) - встановлення значення якого показало зниження рівня даного імуноглобуліну у пацієнтів трьох основних груп в порівнянні з пацієнтами контрольної групи 1, $p < 0,05$ до вакцинації. Цей факт, що рецидивуючі випадки бактеріальних інфекцій в тому чи іншому періоді захворювання, підтверджені цитологічними та мікробіологічними змінами у носоглотковому секреті досліджуваних пацієнтів, дав можливість призначити для лікування дітей з хронічним назофарингітом мукозальну вакцину Лантіген Б.

Розрив патологічного кола персистуючого запалення, коли достовірно покращення симптомів і цитологічних, мікробіологічних та імунологічних показників після 8-тижневої вакцинації у період без загострення фіксувалося як суттєве, ми рахували клініко-імунологічними доказами припинення хронічного запалення глоткового мигдалика. Стійкість нормалізування показників та симптомів ми оцінювали за регресією кількості, тяжкості, термінів гострих респіраторних захворювань; регресією ускладнень та показів до аденотомії протягом 26 тижнів після закінчення імунокорекції і назвали позитивні зміни цих критеріїв профілактичною спроможністю мукозальної вакцини Лантіген Б.

Після аналізу усіх показників нашого дослідження до та після вакцинації клінічно задовільний результат імунореабілітації, який показав співставимі позитивні зміни з результатами цитологічного, мікробіологічного та імунологічного статусу, був відзначений у 51 з 62 (82,3 %) хворих основної групи 1 (хронічний назофарингіт), у 20 з 41 (48,8 %) хворих основної групи 2 (хронічний назофарингіт при гіпертрофії глоткового мигдалика) і у 85 з 111

(76,6 %) хворих основної групи 3 (хронічний назофарингіт при алергічному риніті) в той час як у пацієнтів контрольної групи 2 (хворі на хронічний назофарингіт, які лікувалися стандартно без мукозальної імунізації Лантігеном Б) – 8 з 35 (22,9 %) при $p < 0,05$ для ОГ 1 та ОГ 3.

Профілактична спроможність мукозальної вакцини Лантіген Б у пацієнтів з хронічним назофарингітом без локальних коморбідних станів, на тлі алергічного риніту та при гіпертрофії глоткового мигдалика доведена із достовірною статистичною різницею ($p < 0,05$) щодо кількості і тяжкості гострих респіраторних вірусних інфекцій відносно групи порівняння, пацієнти якої лікувалися без імунокорекції. Хворі на хронічний назофарингіт без локальних коморбідних станів достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як гострий бактеріальний риносинусит у періоди загострень, хронічний риносинусит без поліпів у періоди між гострими респіраторними захворюваннями, гострий середній отит під час гострих респіраторних захворювань та секреторний отит як у гострий період так і між ними після імунокорекції. Хворі на хронічний назофарингіт з гіпертрофією глоткового мигдалика достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як гострий бактеріальний риносинусит після гострих респіраторних захворювань та секреторний отит як у гострий період так і між гострими респіраторними захворюваннями після імунокорекції. Хворі на хронічний назофарингіт з алергічним ринітом достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як кількість гострих середніх отитів під час гострих респіраторних захворювань та секреторних отитів як у гострий період так і між ними після імунокорекції. Необхідність фіналізуючих аденотомій дуже вірогідно низька ($p < 0,01$) у хворих на хронічний назофарингіт без локальних інтеркурентних станів та з алергічним ринітом після лікування з імунокорекцією завдяки вірогідному нівелюванню частоти та тривалості гострих респіраторних захворювань і частоти ускладнень. З огляду на вікову інволюцію глоткового мигдалика у період з 8-10 років, відтермінування аденотомії щонайменше на 6

місяців може бути остаточною у хворих на хронічний назофарингіт з гіпертрофією глоткового мигдалика, тому такі результати можна вважати задовільними, адже майже половині з них (48,8 %) покази до аденотомії були зняті після консервативного лікування з імунокорекцією мукозальною вакциною Лантіген Б.

Тривалість післяопераційного періоду при хронічному назофарингіті із стійкими ускладненнями достовірно ($p < 0,05$) скорочується при використанні імунокорекції мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки. Імунокорекція мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки перед аденотомією при хронічному назофарингіті із стійким секреторним отитом не показала достовірних відмінностей ($p > 0,05$) від пацієнтів без відповідної корекції. Імунокорекція мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки перед аденотомією при хронічному назофарингіті із хронічним риносинуситом без поліпів статистично вірогідно показала ($p < 0,05$) скорочення строків елімінації хронічного гнійного запалення етмоїдального лабіринту у дітей у післяопераційному періоді.

Загалом суттєві найкращі результати лікування бактеріальною мукозальною вакциною Лантіген Б ми отримали у хворих на хронічний назофарингіт без коморбідності та хронічний назофарингіт з алергічним ринітом. Для хворих на хронічний назофарингіт, асоційований з гіпертрофією глоткового мигдалика, які в нашому дослідженні майже в половині випадків отримали достовірний позитивний клінічний ефект, ми, тим не менш, можемо рекомендувати вакцинацію у якості передопераційної підготовки, адже операція є плановою і потребує максимально санованої ситуації у назофарингеальній зоні для унеможливлення повторення обструкційного синдрому будь-якого генезу та безпечного і скорішого одужання без запального фону, який повторно (після аденотомії) може спрацювати фактором блокування носоглотки без належної імунореабілітації слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Наукова новизна отриманих результатів:

- вперше структуровано форми хронічного назофарингіту в залежності від превалюючих етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів назофаринггеальної зони;
- вперше проаналізована динаміка регресії клініко-імунологічних проявів хронічного назофарингіту без інтеркурентних станів назофаринггеальної зони у пацієнтів при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б;
- вперше проаналізована динаміка регресії клініко-імунологічних проявів хронічного назофарингіту при гіпертрофії глоткового мигдалика у пацієнтів при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б;
- проаналізована динаміка регресії клініко-імунологічних проявів хронічного назофарингіту у пацієнтів з алергічним ринітом при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б;
- вперше конкретизовано використання анамнестичних, анкетних, клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження для оцінки стану назофаринггеальної зони у хворих на хронічний назофарингіт, що має статистично підтвержені характеристики щодо визначення тактики лікування;
- вперше вивчено профілактичну спроможність бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б щодо кількості, тяжкості та тривалості загострень, регресії ускладнень і уникнення хірургічного втручання у хворих з різними етіопатогенетичними варіантами хронічного назофарингіту;
- удосконалено процес вибору варіанту лікувально-профілактичних підходів на основі оцінки динаміки клініко-імунологічних проявів у хворих на хронічний назофарингіт з різними локальними інкурентними станами та без них.

Практичне значення одержаних результатів:

- доповнені наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо можливості подальшого вивчення етіопатогенетичного диференціювання хронічного назофарингіту з позицій асоційованих станів носоглотки;
- впроваджено запропоновану методику анкетування пацієнтів з рекурентними респіраторними інфекціями та їх батьків для підвищення якості диференціальної діагностики, що дозволить значно зменшити діагностичне навантаження хворих на хронічний назофарингіт при покращенні ефективності лікування та якості життя як дітей так і батьків;
- підвищено ефективність лікування хворих на хронічний назофарингіт завдяки профілактичному підходу на основі оцінки динаміки клініко-імунологічних показників з урахуванням коморбідних станів назофарингеальної зони;
- удосконалено спосіб лікування різних етіопатогенетичних форм хронічного назофарингіту з використанням препарату Лантіген Б з метою зменшення показів до хірургічного лікування.

Ключові слова: хронічний назофарингіт, аденоїдит, рецидивуючі респіраторні інфекції, риносинусит, етмоїдальний лабіринт, алергічний риніт, гіпертрофія глоткового мигдалика, середній отит, імунітет, мікробіом, дисбіоз, імунокорекція, мукозальна вакцина, Лантіген Б.

ANNOTATION

Zaporozhchenko P.O. Clinical and immunological parallels of conservative treatment of various forms of chronic nasopharyngitis and prevention of their complications. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge – 22 “Health Care” in the specialty – 222 “Medicine”. – Ministry of Health of Ukraine, Odessa National Medical University, Odesa, 2026.

The defense will take place at a one-time specialized academic council of the Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2026.

The dissertation presents the results of a comprehensive clinical, instrumental and immunological examination and conservative treatment of patients with chronic nasopharyngitis with various intercurrent conditions of the nasopharyngeal zone in children.

Justification of the choice of the research topic:

The functioning of the pharyngeal tonsil involves the accumulation of infectious and non-infectious antigens, therefore the adenoid is considered a reservoir of pathogenic viruses and bacteria, and as a result of recurrent viral infections and allergization of the child's body, prone to atopy, favorable conditions are created for the chronicity of the process and the development of nasopharyngitis, rhinosinusitis, etc.

Despite the relatively short duration of manifestation of chronic nasopharyngitis in childhood, the complications that this disease can cause (chronic otitis, recurrent acute otitis media, including secretory, acute and chronic rhinosinusitis, lymphadenitis, bronchitis) and their physiological and economic consequences are striking: persistent hearing loss with decreased socialization and learning, dental and jaw anomalies with prolonged rehabilitation, frequent hospitalization of parents.

One of the current directions of clinical immunology and otorhinolaryngology is the search for new technologies to increase the anti-infective resistance of the mucous membranes of the respiratory tract. Critically important for such a search is the fact of the progression of antibiotic resistance in the world. The negative impact of antibiotic therapy of exacerbations of chronic nasopharyngitis and its complications on the microbiota of the child and the launch of a vicious circle accelerates the determination of actions towards a preventive approach to controlling the frequency and severity of recurrent and chronic diseases of the upper respiratory tract and ear. One of the modern approaches to solving this problem is the use of mucosal vaccines of both local and systemic types.

Research objective:

To increase the effectiveness of conservative treatment of chronic nasopharyngitis in patients with and without pharyngeal tonsil hypertrophy, to reduce the risk of complications by developing a method of immunomodulatory substantiated pharmacotherapy of various etiopathogenetic variants of pharyngeal tonsillitis depending on associated conditions of the nasopharyngeal zone using the mucosal vaccine for systemic use Lantigen B.

Results:

The dissertation is an independent scientific work. According to the results of the study, it was determined that patients with isolated chronic nasopharyngitis have frequent acute viral rhinosinusitis as a trigger factor for exacerbations with subsequent prolonged activation of opportunistic and pathogenic bacterial flora after exacerbation, patients with chronic nasopharyngitis with hypertrophy of the pharyngeal tonsil have a bacterial factor in both periods of the disease, and patients with chronic nasopharyngitis with allergic rhinitis have allergic and viral (recurrent respiratory viral infections) during periods of exacerbations and bacterial and allergic in the period between exacerbations.

At the same time, the analysis of the state of both systemic and local immunity in patients with chronic nasopharyngitis without intercurrent conditions of the nasopharyngeal zone revealed the most significant deviations from the values of the

indicators of patients with recurrent respiratory infections (control group 1) and patients with chronic nasopharyngitis with intercurrent conditions of the corresponding zone. Thus, in the majority of patients of the main group 1 (chronic nasopharyngitis without comorbidity), a significant decrease in the relative number of CD 3+ and CD 4+ was noted ($p < 0.05$). A significant decrease in the immunoregulatory index was noted in patients of this study group 2.02 ± 0.16 compared to control group 1 3.04 ± 0.05 , $p < 0.05$. Patients of the main group 1 had a full range of statistically significant changes in the content of cytokines in the oropharyngeal secretion: an increase in the amount of pro-inflammatory IL-1 β ($p < 0.01$) a decrease in the amount of IFN- α , $p < 0.05$, which indicates a weak antiviral immune response in this category of patients against the background of an intense inflammatory process. Studies of the content of immunoglobulins of classes: M, G, A and E in the blood serum of patients of the main group 1 confirm the most significant changes in immunity in this category of patients: IgA and IgM are significantly lower in children of this group compared to the control, $p < 0.05$, which indicates that the body is not currently fighting the infection or that the infection was recent.

Analysis of the state of cellular and humoral immunity in patients of the main group 2 (chronic nasopharyngitis against the background of pharyngeal tonsil hypertrophy) revealed moderate deviations from the values of the indicators of the control group 1. Only changes in leukocyte status significantly affect the increase in the number of leukocytes (8.4 ± 0.7) in peripheral blood compared to patients of the control group 1 (5.42 ± 0.43), $p < 0.05$. In all patients of the main group 2, there was a decrease in the relative number of CD 4+ cytotoxic lymphocytes ($p < 0.05$) compared to the control group – 41.4 ± 3.5 and 44.2 ± 2.9 , respectively, which was not reflected in the immunoregulatory index and in general the latter remained normal in the majority of patients with chronic nasopharyngitis against the background of pharyngeal tonsil hypertrophy. Patients of the main group 2 also showed a deviation of local immunity towards an increase in IL-1 β ($p < 0.05$), without significant changes in IFN- α , which indicates a normal level of antiviral protection of the mucous

membranes with high intensity of inflammation. The content of immunoglobulins of classes: M, G, A and E in the blood serum of patients of the main group 2 duplicates the indication of the presence of such background atopic processes as allergic rhinitis: excessive amount of IgM and significantly higher IgE ($p < 0.05$). The exception was IgA, which is also usually elevated in allergic patients, but in our study, patients with chronic nasopharyngitis on the background of allergic rhinitis showed a significant decrease in its level before vaccination ($p < 0.05$).

The only indicator of mucosal immunity in our study that was homogeneous among all children with chronic nasopharyngitis was sIgA in OPS - the determination of the value of which showed a decrease in the level of this immunoglobulin in patients of the three main groups compared to patients of control group 1, $p < 0.05$ before vaccination. This fact, recurrent cases of bacterial infections in one or another period of the disease, confirmed by cytological and microbiological changes in the nasopharyngeal secretion of the studied patients, made it possible to prescribe the mucosal vaccine Lantigen B for the treatment of children with chronic nasopharyngitis.

Breaking the pathological cycle of persistent inflammation, when the improvement of symptoms and cytological, microbiological and immunological indicators after 8 weeks of vaccination in the period without exacerbation was recorded as significant, we considered clinical and immunological evidence of the cessation of chronic inflammation of the pharyngeal tonsil. We assessed the stability of the normalization of indicators and symptoms by regression of the number, severity, and terms of acute respiratory diseases; regression of complications and indications for adenotomies within 26 weeks after the end of immunocorrection and called the positive changes in these criteria the prophylactic ability of the mucosal vaccine Lantigen B.

After analyzing all the indicators of our study before and after vaccination, a clinically satisfactory immunorehabilitation result, which showed comparable positive changes with the results of cytological, microbiological and immunological status, was noted in 51 out of 62 (82.3%) patients of the main group 1 (chronic

nasopharyngitis), 20 out of 41 (48.8%) patients of the main group 2 (chronic nasopharyngitis with hypertrophy of the pharyngeal tonsil) and in 85 out of 111 (76.6%) patients of the main group 3 (chronic nasopharyngitis with allergic rhinitis), while in patients of the control group 2 (patients with chronic nasopharyngitis who were treated standardly without mucosal immunization with Lantigen B) – 8 out of 35 (22.9%) at $p < 0.05$ for MG 1 and MG 3.

The prophylactic ability of the mucosal vaccine Lantigen B in patients with chronic nasopharyngitis without local comorbid conditions, against the background of allergic rhinitis and with hypertrophy of the pharyngeal tonsil was proven with a significant statistical difference ($p < 0.05$) in the number and severity of acute respiratory viral infections compared to the comparison group, whose patients were treated without immunocorrection. Patients with chronic nasopharyngitis without local comorbid conditions significantly ($p < 0.05$) showed positive dynamics in relation to such complications as acute bacterial rhinosinusitis during periods of exacerbations, chronic rhinosinusitis without polyps during periods between acute respiratory diseases, acute otitis media during acute respiratory diseases, and secretory otitis media both in the acute period and between them after immunocorrection. Patients with chronic nasopharyngitis with hypertrophy of the pharyngeal tonsil significantly ($p < 0.05$) showed positive dynamics in relation to such complications as acute bacterial rhinosinusitis after acute respiratory diseases and secretory otitis media both in the acute period and between acute respiratory diseases after immunocorrection. Patients with chronic nasopharyngitis with allergic rhinitis significantly ($p < 0.05$) showed positive dynamics regarding such complications as the number of acute otitis media during acute respiratory diseases and secretory otitis both in the acute period and between them after immunocorrection. The need for final adenotomies is very significantly low ($p < 0.01$) in patients with chronic nasopharyngitis without local intercurrent conditions and with allergic rhinitis after treatment with immunocorrection due to a significant leveling of the frequency and duration of acute respiratory diseases and the frequency of complications. Given the age-related involution of the pharyngeal

tonsil between the ages of 8-10, postponing adenoidectomy for at least 6 months may be definitive in patients with chronic nasopharyngitis with hypertrophy of the pharyngeal tonsil, therefore such results can be considered satisfactory, since in almost half of them (48.8%) the indications for adenoidectomy were removed after conservative treatment with immunocorrection with the mucosal vaccine Lantigen B.

The duration of the postoperative period in chronic nasopharyngitis with persistent complications is significantly ($p < 0.05$) reduced when using immunocorrection with a mucosal vaccine as preoperative preparation. Immunocorrection with a mucosal vaccine as preoperative preparation before adenoidectomy in chronic nasopharyngitis with persistent secretory otitis media did not show significant differences ($p > 0.05$) from patients without appropriate correction. Immunocorrection with a mucosal vaccine as a preoperative preparation before adenoidectomy for chronic nasopharyngitis with chronic rhinosinusitis without polyps statistically significantly ($p < 0.05$) showed a reduction in the elimination time of chronic purulent inflammation of the ethmoidal sinuses in children in the postoperative period.

In general, we obtained significantly better results of treatment with the mucosal vaccine Lantigen B in patients with chronic nasopharyngitis without comorbidities and with allergic rhinitis. For patients with chronic nasopharyngitis associated with hypertrophy of the pharyngeal tonsil, who in our study had a significant positive clinical effect in almost half of the cases, we can nevertheless recommend vaccination as preoperative preparation, because the operation is planned and requires the most sanitized situation in the nasopharyngeal area to prevent the recurrence of obstructive syndrome of any origin and safe and speedy recovery without an inflammatory background, which can again (after adenoidectomy) act as a factor in blocking the nasopharynx without proper immunorehabilitation of the mucous membrane of the upper respiratory tract.

Scientific novelty of the obtained results:

- for the first time, the forms of CNP were structured depending on the prevailing etiopathogenetic factors and comorbid conditions of the nasopharyngeal zone;

- for the first time, the dynamics of regression of clinical and immunological manifestations of CNP without intercurrent conditions of the nasopharyngeal zone in patients with standard therapy and with the additional use of the bacterial vaccine Lantigen B were analyzed;

- for the first time, the dynamics of regression of clinical and immunological manifestations of CNP with hypertrophy of the pharyngeal tonsil in patients with standard therapy and with the additional use of the bacterial vaccine Lantigen B were analyzed;

- the dynamics of regression of clinical and immunological manifestations of CNP in patients with allergic rhinitis with standard therapy and with additional use of the bacterial vaccine Lantigen B was analyzed;

- for the first time, the use of anamnestic, questionnaire, clinical and laboratory and instrumental examination methods was specified to assess the condition of the nasopharyngeal zone in patients with CNP, which has statistically confirmed characteristics for determining treatment tactics;

- for the first time, the preventive ability of the mucosal vaccine Lantigen B was studied in terms of the number, severity and duration of exacerbations, regression of complications and avoidance of surgical intervention in patients with different etiopathogenetic variants of CNP;

- the process of choosing a variant of therapeutic and prophylactic approaches based on the assessment of the dynamics of clinical and immunological manifestations in patients with CNP with and without various local concomitant conditions has been improved.

Practical significance of the results obtained:

- scientific data in medicine, in particular otorhinolaryngology, have been supplemented regarding the possibility of further studying the etiopathogenetic

differentiation of CNP from the perspective of associated nasopharyngeal conditions;

- the proposed methodology for questioning patients with RRI and their parents was implemented to improve the quality of differential diagnosis, which will significantly reduce the diagnostic burden of patients with CNP while improving the effectiveness of treatment and the quality of life of both children and parents;

- the effectiveness of treatment of patients with CNP was increased due to a preventive approach based on the assessment of the dynamics of clinical and immunological indicators, taking into account comorbid conditions of the nasopharyngeal zone;

- the method of treating various etiopathogenetic forms of CNP using the drug Lantigen B has been improved in order to reduce the indications for surgical treatment.

Keywords: chronic nasopharyngitis, adenoiditis, recurrent respiratory infections, rhinosinusitis, ethmoidal labyrinth, allergic rhinitis, pharyngeal tonsil hypertrophy, otitis media, immunity, microbiome, dysbiosis, immunocorrection, mucosal vaccine, Lantigen B.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті, опубліковані у наукових фахових виданнях України:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20.
<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>
DOI 10.37219/2528-8253-2024-4-6-7
(Здобувачем самостійно сформульовано гіпотезу та ідею дослідження, поставлено мету та завдання, зібрано літературний матеріал, здійснено аналіз матеріалу та оформлено роботу до друку).
2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>
(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).
3. Запорожченко ПО. Імунологічна оцінка при хронічному назофарингіті з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони. Оториноларингологія.2026;1-2(9):9-17
<https://journal.otolaryngology.iol.com.ua/index.php/otolaryngology/en/article/download/5/4/10>
DOI: <https://doi.org/10.37219/9kbzp448>
(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).
4. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Клініко-імунологічна оцінка результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини. Вісник стоматології. 2026;1(134):61-75

<https://www.visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/684>

<https://doi.org/10.35220/2078-8916-2026-59-1.9>

(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації:

5. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Аналіз профілактичної спроможності мукозальної вакцини Лантіген Б при хронічному назофарингіті з локальними інтеркурентними станами. Інновації в стоматології. 2026;1:149-156

<https://www.innovacii.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/512>

DOI: <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2026.1.24>

(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Пухлік С. М., Запорожченко П.О., Колесніченко В.В. Алергенний профіль при хронічному назофарингіті асоційованому з алергічним ринітом. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня-1 жовтня 2024;103
- <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16203>
- (Здобувачем самостійно поставлено мету та завдання, зібрано матеріал, здійснено аналіз матеріалу та оформлено роботу до друку)*
7. Запорожченко ПО, Шафоростова МЄ, Колесніченко ВВ. Структура захворювань назофаренгеальної зони у дітей з рекурентними респіраторними

інфекціями. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». Івано-Франківськ. 29-30 вересня 2025; 31 <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/18476>

(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	25
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПЕРЕБІГ, КЛІНІКУ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	34
1.1. Визначення і термінологія.....	34
1.2. Механізми та форми хронічного назофарингіту.....	36
1.3. Клінічні прояви хронічного назофарингіту.....	40
1.4. Взаємозв'язок хронічного назофарингіту з алергічним ринітом.....	42
1.5. Взаємозв'язок хронічного назофарингіту з риносинуситами.....	43
1.6. Ускладнення хронічного назофарингіту.....	45
1.7. Критерії діагностики хронічного назофарингіту.....	46
1.8. Лікування хронічного назофарингіту.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	55
2.1. Дизайн дослідження	56
2.2. Клінічна характеристика хворих досліджувальних груп.....	59
2.3. Методи дослідження.....	63
2.3.1. Анкетування.....	63
2.3.2. Оцінка тяжкості симптомів за допомогою візуально-аналогової шкали.....	65
2.3.3. Оториноларингологічне дослідження.....	66
2.3.4. Лабораторні дослідження (загально-клінічні, цитологічні, мікробіологічні).....	68
2.3.5. Алергологічне дослідження.....	70
2.3.6. Імунологічне дослідження.....	71
2.4. Статистична обробка результатів.....	75
РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ РІЗНИХ ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ВАРІАНТІВ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ	76

3.1. Ретроспективна оцінка.....	76
3.2. Клінічна оцінка.....	79
3.3. Імунологічна оцінка.....	92
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ	
ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ВАРІАНТІВ	
ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ З ВИКОРИСТАННЯМ МУКОЗАЛЬНОЇ	
ВАКЦИНИ ЛАНТІГЕН Б.....	
	101
4.1. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами самооцінки пацієнта.....	102
4.2. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами оцінки лікарем стану пацієнта.....	108
4.3. Динаміка змін показників цитології носоглоткового слизу.....	113
4.4. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами кількісної та якісної оцінки мікробіому назофарингеальної зони.....	113
4.5. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами показників системного імунітету.....	116
4.6. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами показників місцевого імунітету.....	120
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СПРОМОЖНОСТІ МУКОЗАЛЬНОЇ	
ВАКЦИНИ ЛАНТІГЕН Б ПРИ ХРОНІЧНОМУ	
НАЗОФАРИНГІТІ.....	
	128
5.1. Аналіз регресії кількості, термінів та тяжкості симптомів при гострих респіраторних захворюваннях.....	128
5.2. Аналіз регресії кількості ускладнень та їх структури.....	130
5.3. Аналіз регресії кількості фіналізуючих аденотомій та показників післяопераційного періоду.....	135
УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	140

ВИСНОВКИ.....	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТОК А СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	172
ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ГМ – глотковий мигдалик
- ГГМ – гіпертрофія глоткового мигдалика
- ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
- ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
- ГВРС – гострий вірусний риносинусит
- ХРСбезП – хронічний риносинусит без поліпів
- ВДШ - верхні дихальні шляхи
- АЗ – алергічні захворювання
- АР – алергічний риніт
- MALT – мукозо-асоційована лімфоїдна тканина
- РРІ – рекурентні/рецидивуючі респіраторні інфекції
- РІЛСН - рецидивуючі інфекції лімфатичних структур носоглотки
- РГС – ротоглотковий секрет
- ГСО - середній гнійний отит
- СО – секреторний отит
- ХНФ – хронічний назофарингіт
- ВАШ – візуально-аналогова шкала
- MSS – оцінка основних симптомів
- МКАТ - моноклональні антитіла
- МКХ – міжнародна класифікація хвороб
- CAOF – код МКХ 11 «Хронічні хвороби мигдаликів і аденоїдів»
- IL-інтерлейкін
- INF - інтерферон
- ВЕБ – вірус Епштейна-Барр
- Th 1 - Т-хелпери 1-го типу
- Th 2 - Т-хелпери 2-го типу
- ALEX – дослідник алергії

IPI - імунорегуляторний індекс

IgE- імуноглобулін E загальний

IgA- імуноглобулін A

sIgA- секреторний імуноглобулін A

IgM- імуноглобулін

IgG- імуноглобулін G

V – візит

ВСТУП

Актуальність теми. Поширеність гострих та хронічних захворювань компонентів кільця Вальдеєра в цілому у світі складає від 2 до 15 %. Такі пацієнти складають 42–65 % амбулаторних хворих і 15-25 % хірургічних випадків у лікаря оториноларинголога та 22-25 % навантаження сімейних лікарів. Частота хронічних аденоїдитів у дітей віком до 14 років досягає 40 % [1,2,3,4,5,6,7].

Функціонування глоткового мигдалика (ГМ) передбачає накопичення інфекційних та неінфекційних антигенів, тому аденоїд розглядається як резервуар патогенних вірусів і бактерій, а в результаті рецидивуючих вірусних інфекцій та алергізації дитячого організму, схильного до atopії, створюються сприятливі умови для хронізації процесу і розвитку назофарингіту, риносинуситу тощо [8,9,10,11,12].

Рекурентні респіраторні інфекції (РРІ) чинять негативний вплив на соматичний і функціональний розвиток дитини і значно впливають на якість життя як дитини так і батьків, зокрема інтенсифікацію користування листками непрацездатності [13,14,15]. Особливого значення набувають ті РРІ, які ускладнюються бактеріальними ураженнями верхніх дихальних шляхів (ВДШ) та вуха, адже їх поширеність складає 42,8-64,5 % [16,17]. Серед найбільш вагомих причин розвитку РРІ та їх впливу на хронізацію запалення у педіатричних пацієнтів виділяють значну кількість респіраторних патогенів та легкість їх передачі, відсутність набутого імунного досвіду у дітей, які не відвідували закладів дошкільної освіти, формування лише типоспецифічного постінфекційного імунітету, наявність соматичної патології, функціональну незрілість імунної системи у дітей [17,18,19,20,21,22,23,46,47,48,49,62].

Хронічне запалення ГМ - поширене захворювання у дитячій популяції, що в тій чи іншій мірі, визначається схильністю до збільшення у розмірі лімфоїдної тканини в анатомічно вузьких місцях, присутністю фонових станів

і захворювань (персистоючої інфекції або вогнищ хронічного запалення), відхиленням в алергостатусі [7,15,24,25,26,27,85,151].

Одним із актуальних напрямків клінічної імунології та отоларингології є пошук нових технологій для підвищення антиінфекційної стійкості слизових оболонок дихальних шляхів [13,28,29,45]. Критично важливим для такого пошуку є факт прогресування антибіотикорезистентності у світі [29,30,31,32]. Негативний вплив антибіотикотерапії загострень хронічного назофарингіту (ХНФ) та його ускладнень на мікробіоту дитини і запуск порочного кола прискорює рішучість дій у напрямку профілактичного підходу до контролю частоти та тяжкості плину рецидивуючих та хронічних захворювань ВДШ та вуха. Одним з сучасних підходів до вирішення цього завдання є застосування мукозальних вакцин як локального так і системного типів [13,33,34,35,36,37,38,39,40,44,45]. Тому виникає необхідність вирішення низки питань щодо вибору адекватної консервативної імунокорегуючої терапії різних етіопатогенетичних форм ХНФ як з так і без гіпертрофії глоткового мигдалика (ГГМ) [7,15, 44,45].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою науково-дослідних робіт (НДР) кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету: «Розробка диференційно-діагностичних критеріїв та етіопатогенетичних методів лікування алергічних, запальних та пухлинних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха», № державної реєстрації 0121U10026 01.2021-12.2025. та «Оптимізація діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих із запальними (інфекційними, алергічними) захворюваннями і травматичними ушкодженнями верхніх дихальних шляхів та вуха» № державної реєстрації 0125U003893 01.2026-12.2031.

Мета дослідження. Підвищити ефективність консервативного лікування хронічного назофарингіту у пацієнтів з та без гіпертрофії глоткового мигдалика, знизити ризик розвитку ускладнень шляхом розробки методики імуномодуючої обґрунтованої фармакотерапії різних етіопатогенетичних

варіантів запалення глоткового мигдалика в залежності від асоційованих станів назофарингеальної зони з використанням мукозальної вакцини для системного застосування Лантіген Б.

Завдання дослідження:

1. Вивчити структуру варіантів ХНФ в залежності від превалюючого етіологічного фактора та коморбідності назофарингеальної зони.
2. Проаналізувати динаміку регресії клініко-імунологічних проявів ХНФ без локальних інкурентних станів у пацієнтів при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б.
3. Проаналізувати динаміку регресії клініко-імунологічних проявів ХНФ у пацієнтів з гіпертрофією ГМ при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б.
4. Проаналізувати динаміку регресії клініко-імунологічних проявів ХНФ у пацієнтів з алергічним ринітом при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б.
5. Визначити профілактичну спроможність бактеріальної мукозальної вакцини Лантіген Б в групах порівняння стосовно частоти, тяжкості та тривалості загострень, частоти ускладнень і уникнення хірургічного лікування.

Об'єкт дослідження – хронічний назофарингіт з різними інкурентними станами назофарингеальної зони.

Предмет дослідження – зміни клінічного стану хворих з різними формами хронічного назофарингіту з та без гіпертрофії глоткового мигдалика, імунологічних, мікробіологічних, цитологічних, алергологічних даних у пацієнтів з різними причинами запалення глоткового мигдалика після застосування бактеріальної вакцини.

Методи дослідження:

а) загальноклінічні (опитування, збір анамнезу, скарг з інтерпретацією відповідно до бальної оцінки візуально-аналогової шкали (ВАШ), об'єктивний огляд);

б) інструментальні (відеоендоскопія ЛОР органів з інтерпретацією відповідно до бальної оцінки MSS);

в) мікробіологічні;

г) імунологічні;

д) алергологічні;

ж) цитологічні;

з) математичні (статистичний аналіз даних).

Наукова новизна отриманих результатів:

- вперше структуризовано форми ХНФ в залежності від превалюючих етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів назофарингеальної зони;
- вперше проаналізована динаміка регресії клініко-імунологічних проявів ХНФ без інтеркурентних станів назофарингеальної зони у пацієнтів при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної вакцини Лантіген Б;
- вперше проаналізована динаміка регресії клініко-імунологічних проявів ХНФ при гіпертрофії глоткового мигдалика у пацієнтів при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної вакцини Лантіген Б;
- проаналізована динаміка регресії клініко-імунологічних проявів ХНФ у пацієнтів з алергічним ринітом при стандартній терапії і з додатковим використанням бактеріальної вакцини Лантіген Б;
- вперше конкретизовано використання анамнестичних, анкетних, клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження для оцінки стану назофарингеальної зони у хворих на ХНФ, що має статистично підтвержені характеристики щодо визначення тактики лікування;

- вперше вивчено профілактичну спроможність мукозальної вакцини Лантіген Б щодо кількості, тяжкості та тривалості загострень, регресії ускладнень і уникнення хірургічного втручання у хворих з різними етіопатогенетичними варіантами ХНФ;
- удосконалено процес вибору варіанту лікувально-профілактичних підходів на основі оцінки динаміки клініко-імунологічних проявів у хворих на ХНФ з різними локальними інтеркурентними станами та без них.

Практичне значення отриманих результатів:

- доповнені наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо можливості подальшого вивчення етіопатогенетичного диференціювання ХНФ з позицій асоційованих станів носоглотки;
- впроваджено запропоновану методику анкетування пацієнтів з РРІ та їх батьків для підвищення якості диференціальної діагностики, що дозволить значно зменшити діагностичне навантаження хворих на ХНФ при покращенні ефективності лікування та якості життя як дітей так і батьків;
- підвищено ефективність лікування хворих на ХНФ завдяки профілактичному підходу на основі оцінки динаміки клініко-імунологічних показників з урахуванням коморбідних станів назофарингеальної зони;
- удосконалено спосіб лікування різних етіопатогенетичних форм ХНФ з використанням препарату Лантіген Б з метою зменшення показів до хірургічного лікування.

Результати проведеного дослідження впроваджено у практику охорони здоров'я шляхом використання імунокорекції для консервативної терапії або підготовки до хірургічного лікування хворих на хронічний назофарингіт в залежності від різних асоційованих станів назофарингеальної зони в КНП «ООКЛ» ООР», КНП «ООДКЛ» ООР», КНП «Міська клінічна лікарня №11 ОМР», ТОВ «АРТМЕДІУМПРО». Теоретичні і практичні положення дослідження використовуються у навчальному процесі кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано сучасну літературу з досліджуваної проблеми, виконано патентно-інформаційний пошук. Разом із науковим керівником сформульовані мета та завдання дослідження. Також із допомогою наукового керівника проаналізовані отримані результати. Автором проведено включення в дослідження хворих, що знаходились під особистим спостереженням, формування груп, динамічне спостереження в процесі лікування. Автор самостійно проводив відеоендоскопічний ЛОР-огляд, лікування хворих, освоїв методики забору всіх необхідних матеріалів для досліджень назофарингеальної зони: назоцитогам, мікробіологічного дослідження та дослідження ротоглоткового секрету. Статистичний аналіз, співставлення отриманих результатів з літературними даними проведено самим дисертантом. Також самостійно сформульовані всі висновки, проведено узагальнення всіх даних, отриманих в процесі виконання роботи. Самостійно написані всі розділи дисертації та представлення здобутків на наукових форумах та періодичних виданнях. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, які приймали участь у проведенні дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий доробок.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та висновки дисертаційної роботи були оприлюднені на науково-практичній конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах» (Івано-Франківськ, 2024), на науково-практичній конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології» (Івано-Франківськ, 2025).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових робіт, із них 4 статті у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 стаття – в міжнародному періодичному виданні

України, яке входить до наукометричної бази Scopus; 2 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 185 сторінках машинопису (121 сторінка основного тексту), складається з анотації, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаної літератури нараховує 181 джерело, із них 5 – кирилицею, та 176 – латиницею. Робота ілюстрована 25 таблицями та 20 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ПЕРЕБІГ, КЛІНІКУ ТА ЛІКУВАННЯ

ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Визначення і термінологія

Незважаючи на те, що термін «хронічний назофарингіт» зареєстрований як в МКХ 10 (код «J31.1»), так і в МКХ 11 (код «SA09» - хронічний риніт, назофарингіт, фарингіт), більшістю клініцистів до останнього часу використовувався не класифікований термін «хронічний аденоїдит» і його часто плутають з гіпертрофією глоткового мигдалика [42,52,85,90].

Гіпертрофія аденоїдів (SAOF.1) є окремою нозологією в категорії SAOF як «Хронічні хвороби мигдаликів і аденоїдів». Дане захворювання вкладається у визначення, що кодується новою класифікацією під кодом SAOF як «Хронічні хвороби мигдаликів і аденоїдів (Chronic diseases of tonsils or adenoids)» і можливе у двох варіантах: визначене (верифіковане) - SAOF.Y Other specified chronic diseases of tonsils or adenoids і не визначене (не верифіковане) - SAOF.Z Chronic diseases of tonsils or adenoids, unspecified. Позитивною відмінністю МКХ 11, який офіційно увійшов у користування з 1 січня 2022 року і має адаптивний період до 2027 року, є доданий детальний опис для кожного класу, підкласу, категорії, нозології. Згідно з описом груп порушень ВДШ, термін «верхні дихальні шляхи» включає кілька окремих анатомічних областей. Ніс становить верхній сегмент, за яким йдуть носоглоткові та ротоглоткові дихальні шляхи, які проходять від носових хоан та ротової порожнини до надглоткового простору. Носоглоткові дихальні шляхи у дітей включають аденоїдні вегетації – глотковий мигдалик. Ротоглоткові – піднебінні мигдалики [44].

ХНФ – як правило, має алергійну, вірусну, рідше бактеріальну, іноді грибку природу. Однак пусковим моментом у розвитку захворювання

майже завжди є гостра вірусна інфекція ВДШ, а підтримуючим фактором – рецидивуючі гострі вірусні інфекції. Тобто вірусна інфекція ВДШ може проявлятися не тільки гострим вірусним риносинуситом, а й гострим назофарингітом і, у разі верифікованного діагнозу «хронічний назофарингіт» у дітей, називається загостренням ХНФ [15,18,19,20,22,23,47,48,49,50].

Сьогодні термін «рекурентні респіраторні інфекції» застосовується: у разі повторних епізодів гострої респіраторної інфекції (ГРІ) 8 або більше разів на рік; 1 або більше ГРІ ВДШ на місяць в період із вересня до квітня; 3 або більше ГРІ протягом року, які залучають нижні дихальні шляхи. Всі три варіанти не враховують чіткого «прив'язування» до певної нозологічної форми захворювання та збудника, тому можуть називатися як рецидивуючими так і рекурентними [46,47,48,49,62]. На відміну від респіраторних інфекцій, різниця між рекурентним та рецидивуючим тонзилітом існує і полягає у різниці між збудниками загострень при рекурентному, на відміну від рецидивуючого.

Респіраторні віруси є тропними до респіраторного епітелію, не персистують на епітелії ВДШ, викликають гострі вірусні інфекції і, самі по собі, не можуть хронізуватися, навіть попри здатність колонізуватися. Але хронізація запального процесу може відбуватися коли епізоди РРІ виступають співниками бактеріального або алергічного запалення з чи без гіпертрофії ГМ [51,52,53,54,55,62].

Термін рецидивуючі інфекції лімфатичних структур носоглотки (РІЛСН), можливо пов'язаний з персистенцією вірусу Епштейн-Барр (ВЕБ), адже він вважається тропним саме до лімфатичної системи, персистує і самостійно може викликати хронізацію процесу [19,24,43]. РІЛСН майже завжди викликає ХНФ з гіпертрофією ГМ та може співіснувати з РРІ та алергічним ринітом (АР) [8,53,60,85,101,106].

1.2. Механізми та форми хронічного назофарингіту

Як відомо, кільце Вальдейера являє собою структуру, що належить до лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою (MALT) і виконує роль захисту та імунологічної регуляції [55,56,58,59,60].

Нині, гіпертрофію ГМ розглядають як імунореактивний стан, пов'язаний з мобілізацією компенсаторних можливостей лімфоїдного кільця глотки при адаптації організму до антигенного навантаження в період її формування [17,62,112].

Якщо раніше основним чинником хронізації захворювань ВДШ вважалася обструкція носоглотки [4,63], яка порушує носове дихання, то наразі до причин розвитку патології включають інфекційне навантаження представниками умовно-патогенної мікрофлори глоткового біоценозу (стрептококи, стафілококи, гемофільна паличка тощо), респіраторними і лімфотропними вірусами [42,43,68] та/або схильність дитини до алергії [4,5,7,8,22,23,35,90]. Таким чином, персистенція запального процесу в товщі лімфоїдної тканини і рецидиви гострого запалення сприяють формуванню ХНФ.

Гострі респіраторні захворювання ВДШ, особливо при частому їх повторенні, і які у переважній більшості випадків обумовлені вірусами, знижують місцевий і загальний імунітет, послаблюючи специфічні і неспецифічні захисні реакції організму, нерідко зумовлюють нашарування бактеріальної інфекції внаслідок активації ендогенної мікрофлори або екзогенного інфікування, що спричиняє розвиток захворювань по типу вірусно-бактеріальної інфекції. Рецидивуючі респіраторні захворювання сприяють формуванню хронічної патології рото- та носоглотки, що, в свою чергу, підтримує порушення захисних механізмів організму [9,15,62,70,71,72,73].

Бактеріальна компонента запалення, як відомо, виглядає продовженням вірусної інфекції з активізацією умовно-патогенної чи вторинної патогенної

бактеріальної флори [74,77,78]. Однак, не завжди бактеріальному запаленню саме при ХНФ передують гостра респіраторна вірусна інфекція. Можливо це пов'язано з поняттям мікробіому носоглотки, якому протягом останніх років приділяється все більше уваги [74,75,76,79]. Різноманітність і численність збудників інфекційних захворювань, з якими перманентно стикається слизова оболонка респіраторного тракту (у середньому міський житель вдихає не менше 10^4 – 10^5 різних мікроорганізмів), припускає наявність складної, мультикомпонентної організації локального захисту респіраторного тракту. У нормі між мікрофлорою, що потрапляє до носоглотки, та місцевими і загальними факторами імунного захисту існує рівновага, порушення якої може обумовити розвиток і прогресування запальних захворювань [15,20,51]. Колонізація ВДШ нормальною мікрофлорою може забезпечити ефективну протидію іншим патогенам. Як результат, перед збудником інфекції виникає непросте завдання – конкурувати з коменсальною мікрофлорою за рецептори адгезії та поживні речовини на поверхні слизової оболонки, що обмежує його шанси на адгезію, розмноження та поширення. Дослідження виявили, що склад мікробіоти носоглотки пов'язаний зі схильністю до гострих респіраторних захворювань [82,83]. Динаміка змін мікробіому має важливе значення для загострення хронічних захворювань ВДШ [86,87]. Показано, що колонізація патогенами *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та ін. асоціює з більшою частотою респіраторних захворювань, середнього отиту [72,74,77,80,82,83]. Доведений зв'язок між станом мікробіому носоглотки та гіпертрофією ГМ і синдромом обструктивного сонного апное [81,117,118]. Вважається, що стан мікробіому верхніх дихальних шляхів модулює тяжкість респіраторних захворювань [82,86].

Асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом вірусного ураження, зокрема ДНК-вмісним γ -герпесвірусом 4-го типу - Епштейна-Барр (ВЕБ), який володіє виразною лімфотропністю. Місцем первинного інфікування вірусом є

лімфоїдна тканина глоткового і піднебінних мигдаликів [24,43]. ВЕБ, маючи тропізм до В-лімфоцитів, тривало персистує в клітинах хазяїна латентною інфекцією та викликає В-клітинну лімфопроліферацію і, як наслідок, гіпертрофію лімфоїдних утворень, зокрема ГМ [1,56,90,119].

На відміну від ВЕБ, респіраторні віруси (віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, коронавіруси, пікорнавіруси, риновіруси, респіраторно-синцитіальний вірус тощо) мають тропізм до миготливого епітелію ВДШ і не мають схильності до персистування. Для риносинуситу, насамперед, характерні збудники: риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус 5-го типу. Для назофарингіту притаманні реовірус, герпес-вірус, а сьогодні додається ще й COVID-19 [86,87,88]. Як уже відомо, легкий перебіг COVID-19 також проявляється симптоматикою назофарингіту [171].

Респіраторний вірус потрапляє в організм через дихальні шляхи. Первинна репродукція вірусу проходить в клітинах дихальних шляхів. Інфіковані клітини починають виробляти інтерферон. Відбувається десквамація клітин поверхневого шару і через пошкоджені клітини вірус потрапляє в кров, викликаючи вірусемію. Всмоктування продуктів розпаду клітин спричиняє токсичну і сенсibiliзуючу дію. Вірус активує систему протеолізу і зумовлює пошкодження ендотелію капілярів. Це, в свою чергу, викликає геморагії і порушення гемодинаміки з розладами мікроциркуляції. Також, розвивається зміна опірності до бактерій, що призводить до вторинної бактеріальної інфекції [20,28,132,133,136]. В останньому полягає небезпека тривалості та тяжкості інфекційних епізодів, виникнення гнійних ускладнень та хронізація запалення у ГМ. Збільшення ГМ, в такому випадку, пов'язана не тільки з проліферацією, а з набряком та інфільтрацією і за відсутності персистенції вірусу, можливо, має більш зворотній розвиток [150,157].

Для більшості гострих вірусних інфекцій при ХНФ встановлено пряму залежність між вмістом інтерферону в крові і тяжкістю захворювання [51, 52,53]. При тяжкому перебігу захворювання рівень інтерферону, а також

інтерферон-продукуюча активність клітин макрофагально-моноцитарної лінії знижується, а при легкому — зростає [54,87,88].

З позицій анатомо-функціональних особливостей певної частини дихальних шляхів дітей, такі діагнози, як риносинусит, назофарингіт або так званий аденоїдит, позначають захворювання з різною локалізацією запального процесу. Вони мають спільні ознаки, завдяки єдності епітелію респіраторного тракту [20,85]. Однак, у носовій порожнині епітеліальні клітини розташовані на потужній базальній мембрані, під якою міститься достатньо виражений шар судин. А в носоглотці дитини все інакше – під респіраторним епітелієм міститься лімфоїдна тканина. Тобто особливість носоглотки в тому, що в епітелії, який вкриває глотковий мигдалик, на відміну від носової порожнини, немає базальної мембрани, що могла б відділяти війчасті клітини від лімфоїдної тканини. Війчастий епітелій дуже легко руйнується при вірусній інфекції. Тому відсутність базальної мембрани в носоглотці і є причиною того, що в запальний процес залучається не лише війчастий епітелій, а й ГМ дитини, що, можливо, пояснює часту хронізацію процесу саме у пацієнтів педіатричного напрямку, особливо на тлі приєднання бактеріальної компоненти після руйнації респіраторного епітелію вірусами при ГРЗ [86,87,88].

Етіологічними факторами розвитку гіпертрофії ГМ та назофарингіту у дитячому віці є не тільки рецидивуючі і рекурентні вірусні та бактеріальні інфекції, але й алергічні захворювання (АЗ) [93,94,95]. Причому, інфекційні агенти, точніше їх недостатність, можуть мати вплив на баланс основних типів імунологічних реакцій дитини: протиінфекційний захист (Th1) чи алергія (Th2), формуючи, таким чином, АЗ. Так, алергічний фактор, пов'язаний з відсутністю своєчасної та потужної імунізації при слабкому вірусному та бактеріальному навантаженні, стає первинним в етіології ХНФ. В імунній системі людини при народженні в нормі превалює функція Th2. Однак після народження в період дозрівання імунної системи в нормі має відбутися зміна орієнтації в співвідношенні функції Т-лімфоцитів-хелперів на користь

посилення функції Th1. Цьому сприяють вірусні й бактеріальні антигени, які, активуючи макрофаги, підтримують продукцію останніми ІЛ-12. У свою чергу ІЛ-12, впливаючи на Th0, зрушує їх диференціацію в бік Th1, що продукують γ -ІНФ і пригнічують функцію Th2 [96,97]. Таким чином, хоча це і парадоксально звучить, поліпшення якості життя, зниження кількості вірусних і бактеріальних захворювань у дитинстві, в тому числі туберкульозу, призводить до посилення функції Th2 і розвитку алергійних реакцій у майбутньому, в тому числі з боку ГМ [97,98,99,127].

Одже, за переважним етіопатогенетичним компонентом виділяють вірусну, бактеріальну та алергічну форми ХНФ, хоча клінічно визначити, який саме етіологічний фактор є домінуючим в кожному конкретному випадку, досить складно [23,28].

1.3. Клінічні прояви хронічного назофарингіту

Клінічні прояви ХНФ залежать від превалюючої форми запалення, розміру ГМ та супутніх станів ринофарингеальної зони. Частота розвитку хронічного аденоїдиту становить до 10 % у хворих без гіпертрофії глоткового мигдалика, а за її наявності — значно більше (21,5–83,7 %) [90,119,120,121].

Таблиця 1.1.

Найбільш вірогідні клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту

Етіопатогенетичні форми ХНФ	Найбільш вірогідні клінічні прояви
ХНФ на тлі бактеріального запалення	слизово-гнійні або гнійні виділення з носа; затікання виділень по задній стінці глотки; кашель, переважно нічний; рецидивуючі гострі середні отити; періодичне порушення носового дихання; головний біль; періодичний субфібрилітет; загальна слабкість;

Продовження табл. 1.1

ХНФ у пацієнтів з АР	<p>прозорі рясні виділення з носа; закладеність носа, яка погіршується в ранкові часи; кольорові виділення з носа переважно вранці; затікання виділень з носа по задній стінці глотки та часта необхідність сікання або шморкання; кашель, який мало залежить від часу доби; головний біль; порушення сну; посилення симптомів при контакті з причинними алергенами;</p>
ХНФ на тлі бактеріального запалення з гіпертрофією ГМ	<p>слизово-гнійні або гнійні виділення з носа; затікання виділень по задній стінці глотки; кашель, переважно нічний; неможливість висікатись; стійке порушення носового дихання; часті та довготривалі загострення; рецидивуючі гострі середні отити; стійкі секреторні отити; головний біль; періодичний субфібрилітет; загальна слабкість; порушення сну (обструктивні апное сну); порушення апетиту; порушення прикусу; порушення пропорцій лицьового скелету; енурез; погана успішність при навчанні;</p>
ХНФ на тлі АР з гіпертрофією ГМ	<p>прозорі рясні виділення з носа; стійка закладеність носа; кольорові виділення з носа переважно вранці; затікання виділень по задній стінці глотки та часта необхідність сікання або шморкання; кашель, який мало залежить від часу доби; стійкі секреторні отити; порушення сну (обструктивні апное сну); посилення симптомів при контакті з причинними алергенами; порушення прикусу; порушення пропорцій лицьового скелету; енурез; погана успішність при навчанні;</p>

1.4. Взаємозв'язок хронічного назофарингіту з алергічним ринітом

ХНФ розвивається у 22 % дітей з АР [89,100]. ХНФ з гіпертрофією ГМ та АР досить часто поєднання в дитячому віці, де атопія, частіше всього, рахується преморбидним станом. Патологія лімфоепітеліального глоткового кільця погіршує плин алергопатології і навпаки [98]. Особливостями респіраторної інфекції у пацієнтів з алергією є: персистуюче запалення, недостатня бар'єрна функція слизових оболонок, дисбаланс Th1/Th2, значне зниження sIgA [94,127]. У пацієнтів з атопією порушений синтез інтерферонів IFN - α , - β , - γ , що корелює зі ступенем тяжкості риніту та астми, зниженнями легеневої функції і маркерами запалення. У пацієнтів з алергічними захворюваннями порушена регуляція Толл—подібних рецепторів (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9), які розпізнають РНК респіраторних вірусів і стимулюють продукцію інтерферонів, збільшується експресія молекул адгезії ICAM-1, а саме ці молекули використовують риновіруси для потрапляння в клітини епітелію слизової оболонки ВДШ [130,131,132,133].

Гіперплазія аденоїдів виявляється у 12,4 % дітей з алергічними захворюваннями, особливо із сенсibiliзацією до домашнього пилу та в умовах високої експозиції сигаретного диму [103] незалежно від віку пацієнтів [104]. В іншому дослідженні серед дітей з гіперплазією аденоїдів 75,2 % мали сенсibiliзацію до різних алергенів [102]. Також вирогідне збільшення поширеності гіперплазії ГМ в дітей може бути зумовлене високим рівнем антигенного навантаження навколишнього середовища [100,103].

Таким чином, хронічне запалення ГМ (інфекційне та неінфекційне – алергічне), локальна імунодепресія, бактеріальна патогенезація носоглотки – три основних елементи, що сприяють тривалому перебігу, прогресуванню ХНФ і незадовільним результатам консервативного та хірургічного лікування [7,25,103,107]. Однак, у алергіків імунітет другого типу є гіперчутливим, навіть, до непатогенних агентів (неінфекційний тип імунної реакції) [13,18]. Тому покращувати цю ланку імунітету в комплексі заходів по зменшенню РРІ

при ХНФ у дітей з коморбідним станом у вигляді АР може бути навіть небезпечним, так як це може призвести до ще більш бурхливої алергічної реакції та, як наслідок, погіршення стану щодо загострень ХНФ та стійкої обструкції назофарингеальної зони.

1.5. Взаємозв'язок хронічного назофарингіту з риносинуситами

ГМ відносять до периферичних органів імунної системи, що забезпечують слизову оболонку порожнини носа і приносних пазух імунокомпетентними клітинами і контролюють адекватність місцевої імунної відповіді, відомої як мукозальний імунітет [58,61,63,64]. ГМ у дитини – це велике екзофітне лімфоїдне утворення носоглотки, вкрите війчастим епітелієм, який контактує безпосередньо з лімфоїдними фолікулами мигдалика і, фактично, це єдиний мигдалик, вкритий війчастим епітелієм так само як і слизова порожнина носа та пазух. Лімфаденоїдна тканина глотки бере участь не тільки в антибактеріальному, але й антивірусному імунітеті за рахунок продукції неспецифічних чинників антивірусного імунітету — інтерферонів. Мигдалики продукують лізоцим, антитіла та підтримують видовий склад нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів [12,28,34].

Таким чином забезпечується місцевий захист слизової оболонки порожнини носа і приносних пазух, що пояснює часте поєднання риносинуситу і аденоїдиту у разі відсутності такого захисту на тлі хронічного запалення ГМ [65,66]. Тому у дітей часто відзначають замкнуте коло: у разі первинності розвитку гострого риносинуситу патологічний секрет із приносних пазух транспортується безпосередньо в носоглотку, де глотковий мигдалик відповідає адекватним запаленням на цю агресію, з іншого боку — при первинності розвитку бактеріального запалення в глотковому мигдалику створюються сприятливі умови для розвитку риносинуситу внаслідок блоку носоглотки набряклого лімфаденоїдною тканиною і погіршення носового дихання та вентиляції приносних пазух

[37,61,63,65,71]. Глотковий мигдалик за таких обставин гіпертрофується, блокуючи тим самим носову частину глотки і порожнину носа. Погіршення носового дихання викликає зниження аерації приноскових пазух і, як наслідок, обтяження та хронізацію перебігу риносинуситу. Оскільки, найбільш розвиненими приносковими пазухами у дітей є етмоїдальні, то найчастіше розвивається запалення саме решітчастого лабіринту – етмоїдит [122,123].

І риносинусит, і назофарингіт є запаленням верхніх дихальних шляхів, але різних анатомічних зон. В умовах запалення, особливо гострого, складно уявити абсолютно ізольоване ураження носа з приносковими пазухами або носоглотки. Тому доречніше говорити про переважне ураження того чи іншого відділу ВДШ [61,63,122].

Риносинусит характеризується появою двох або більше симптомів, один із яких належить до великих (закладеність або повна обструкція носа і виділення з носа – ринорея/постназальне затікання), а також один чи більше малих симптомів (біль/стискання у проєкції приноскових пазух, зниження або втрата нюху у дорослих і кашель, переважно, у дітей). Назофарингіт проявляється закладеністю (неприємні відчуття в носоглотці), виділеннями з носа (постназальне затікання) при відсутності вираженої ринореї. Таким чином, симптоми цих захворювань досить схожі. Відмінності полягають в різному анатомічному субстраті запалення. При назофарингіті в запальний процес залучається ГМ – частина лімфоїдного глоткового кільця, а це, в свою чергу, складова периферичної імунної системи. Тому в разі назофарингіту ми бачимо реакцію імунної системи, а саме: збільшення задньошийних лімфатичних вузлів і лімфоїдних гранул глотки. У цьому полягає специфіка симптоматики, пов'язана безпосередньо з локалізацією запального процесу в носоглотці [61].

1.6. Ускладнення хронічного назофарингіту

Запальний та обструкційний характер захворювань ГМ приводить до таких ускладнень в дитячому віці, як гострий середній гнійний отит, гострий бактеріальний риносинусит, рецидивуючий або рекурентний тонзиліти, шийні лімфаденіти [67,68,69,108,109].

Як зазначено в «Клінічній настанові, заснованій на доказах (гострий середній отит)» (2021) [108], проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і гострого середнього отиту (ГСО), зокрема, є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Лікарі у всьому світі одноставно вважають, що ГСО є перш за все дитячою інфекцією, оскільки він набагато частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих, залишаючись найпоширенішою педіатричною інфекцією, для лікування якої призначають антибіотики. На теперішній час остаточно визнано, що гострий середній отит є мультифакторним захворюванням [111], виникненню якого сприяють: дисфункція евстахієвої труби, алергія, вірусна та бактеріальна інвазія, хронічний аденоїдит, зниження циліарної функції слизової оболонки середнього вуха, вплив диму, шлунково-стравохідний рефлюкс, аутоімунні, ендокринні (цукровий діабет) та інші соматичні захворювання [72,113,114].

Оскільки ХНФ (J31.10 в МКХ 10), особливо на тлі АР, часто супроводжується гіпертрофією ГМ, виникають такі ускладнення з боку середнього вуха, як хронічний серозний середній отит (H65.2 в МКХ 10), хронічний слизовий середній отит (H65.3 в МКХ 10) та хронічний отит з перфорацією барабанної перетинки (H72.0, H72.1, H72.2, H72.8 в МКХ 10), які призводять до стійкої кондуктивної приглухуватості, що може спричинити порушення мовного розвитку та соціалізації і навченості [111,118,120,177,178,179].

Гіперплазія аденоїдів у дітей може призвести до ряду супутніх захворювань в тому числі апное сну [81,117,118].

Також при стійкій гіпертрофії ГМ на тлі ХНФ формуються різні варіанти зубо-щелепних аномалій, які потребують довготривалої корекції у разі їх формування [120,122].

1.7. Критерії діагностики хронічного назофарингіту

Оскільки, назофарингіт – запалення не тільки слизової оболонки, а й лімфоїдної тканини носоглотки, яка, як вже відмічалось, є складовою периферичної імунної системи, то постановка діагнозу та спостереження в динаміці виконується завдяки оториноларингологічному, імунологічному, а у разі алергічного риносинуситу чи алергічного назофарингіту, ще й алергологічному обстеженню [1,5,14,125,126,128,129,130,140].

У сучасному світі багато уваги приділяється якості життя пацієнта. Анкетування є вдалою формою визначення не тільки цього показника, а й зручним та економічно виправданим орієнтиром для спостереження за результатами лікування в динаміці. Також анкетування є вдалим інструментом первинного визначення діагнозу з позицій його плину, особливо при хронічних та рецидивуючих захворюваннях. За визначенням дитячих психологів, діти з п'ятирічного віку можуть сформулювати словесно свої відчуття, сприйняття довкілля. Поряд з цим, за певних обставин, часті захворювання дітей мають великий психоемоційний вплив на батьків. І це, надалі, істотно впливає на якість життя і батьків і дитини [124]. Стартове анкетування виконується на першому етапі знайомства, під час збору скарг та анамнезу, які набувають особливо цінного сенсу при хронічних та алергічних захворюваннях.

На сьогодні найбільш раціональним оглядовим методом діагностики не тільки гіпертрофії ГМ та ХНФ, а й риносинуситів є ендоскопічне дослідження порожнини носа і носової частини глотки [125,126,140]. Діагностичними критеріями при ендоскопії носа та носоглотки для ХНФ є: стан слизової оболонки (набряк, колір, виділення) носа, особливо верхнього та середнього

носових ходів куди відкриваються приносіві пазухи, розмір ГМ з 3-х ступеневою градацією, співвідношення латеральних полюсів ГМ з співвустями слухових труб, стан поверхні (гладка бугриста), колір (рожевий, блідий, синюшний, гіперемований), характеристики носоглоткового секрету (консистенція, кількість, колір) [126].

Рекомендовані лабораторні дослідження при діагностиці АЗ: цитологія мазка зі слизової оболонки порожнини носа (назоцитограма); вміст еозинофілів і концентрації IgE у сироватці крові; шкірні прик-тести, молекулярна алергодіагностика, провокаційні проби [14,125,126,128,129].

З усіх методів визначення різних видів імунітету та для захворювань верхніх дихальних шляхів з хронічним характером перебігу є висновок про недостатність факторів як вродженого, так і набутого імунітету, особливо в період клінічної ремісії захворювання. Особлива роль у захисних реакціях належить гуморальній компоненті, у якій найбільш стабільним показником є рівень секреторного імуноглобуліну класу А (sIgA), та його концентрація нижче 0,4 г/л може свідчити про наявність його дефіциту [161]. Прозапальний імуноглобулін класу G (IgG) у більшості випадків визначається в ротоглотковому секреті (РГС) при хронічних захворюваннях носо- та ротоглотки у підвищеній концентрації, що опосередковано свідчить про збільшення судинної проникності та є компонентом загострення хронічного запалення. У зв'язку з цим, визначення даного імуноглобуліну в оцінці локального імунітету ротової порожнини можна вважати за доцільне, що узгоджується з думкою низки авторів [33,34,35]. Що стосується діагностичної цінності визначення інтерферонів, лише стабільно низькі показники можуть вказувати на недостатню протівірусну активність [51,52,53,54]. Дослідження рівня прозапальних цитокінів (Іл-1, Іл-8) РГС хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів може не тільки свідчити про активність запального процесу, а й служити оцінюючим критерієм ефективності лікувальних заходів, як це показано для системних (у сироватці крові) показників різних захворювань запального характеру [87,88,134].

Також, виявлено достовірне підвищення макрофагального запального протеїну Mir-1b у РГС при хронічному тонзиліті та фарингіті, тоді як при хронічному катаральному риніті ці зміни в концентрації мали характер тенденції. Зміни у вмісті лізоциму в РГС можна охарактеризувати як виражену тенденцію до зниження концентрації цього ферменту, проте не виявлено стабільності відхилень, що не дозволяє віднести цей показник до тестів діагностичної цінності [52].

За останні 20 років був накопичений значний клініко-імунологічний потенціал з вивчення факторів імунітету, переважно гуморальної ланки (імуноглобуліни, цитокіни, дефензини та інші фактори вродженого імунітету) та проведена адаптація цих показників до питань імунодіагностики та імунологічної оцінки ефективності різних лікувальних заходів як хірургічних так і консервативних [130,131,133,141,142,143]. Дослідження рівня sIgA у слині хворих із запальними захворюваннями ВДШ та вуха показало, що, як правило, вміст цього білка у хворих з хронічною патологією запального генезу був зниженим або мав виразний вектор до зниження, за винятком рівня у хворих на секреторний отит, тоді як мономерна (сироваткова) форма (mIgA) навпаки, підвищується у всіх хворих, що опосередковано може свідчити про деградацію секреторного імуноглобуліну під дією гідролаз мікробів [161], а також про збільшення судинної проникності та виходу білків у тканини з судинного русла. Імуноглобулін класу М (IgM) практично не визначається ні в слізній рідині, ні в слині, ні в РГС в цілому [33,34]. Сліди цього білка найчастіше зустрічаються при хронічних процесах у ротоглотці – тонзилітах та фарингітах, коли має місце підвищення капілярної проникності. Підвищення рівня IgG у РГС вище 0,1-0,15 г/л слід розглядати як пролонгацію запалення за рахунок формування імунних комплексів з мікробними та іншими антигенами та пошкодження тканини за рахунок фіксації компонентів комплементу [35,66,137,142]. Дослідження рівня про- (інтерлейкін-1 β , Іл-8) та протизапальних (Іл-4 та Іл-10) цитокінів у РГС показує підвищений вміст прозапальних цитокінів, особливо виражене при загостреннях запального

процесу. Дослідження рівня α та γ -інтерферонів у РГС хворих показує їх багаторівневий вміст залежно від локалізації запального процесу. Щодо рівня протизапальних цитокінів, то їх визначення є на межі чутливості методу – їх кількість перебувала на рівні $<0,5$ пг/мл, що створює труднощі під час статистичної оцінки даних. Разом з тим, слід звернути увагу, що рівень прозапальних цитокінів у хворих на стадії клінічної ремісії хоч і знижується в порівнянні з загостренням запального процесу, але залишається достовірно вищим у порівнянні зі значеннями в практично здорових осіб (ПЗО), що передбачає відсутність повної елімінації флогогенів, недостатність механізмів елімінації та високу ймовірність загострень [133,141]. У стадії клінічної ремісії вміст IFN- α в РГС практично не відрізняється від показників у ПЗО (23,5 нг/мл у середньому за всіма нозологіями в цілому та 15,0 нг/мл – у контролі). IFN- γ при хронічному фарингіті і хронічному катаральному риніті за кількісною характеристикою мало відрізняється від значень ПЗО, хоча і має виразний вектор змін у бік зниження показника, тоді як при хронічному тонзиліті (ХТ) його вміст є достовірно більш низьким (48,5 пг/мл у ПЗО та 11,2 пг/мл при ХТ) [87,88].

1.8. Лікування хронічного назофарингіту

ХНФ патогенетично ґрунтується на хронічному запаленні, тому назальні стероїди були запропоновані як варіант медикаментозного лікування, однак з короткостроковим незначним успіхом [138,139,147,148]. Ефективність топічних кортикостероїдів була значно вищою у пацієнтів із поєднанням гіпертрофії ГМ і АР, що умовно можна визначити як «алергічний ХНФ» [10,147]. Однак, фармакологічний контроль при алергічному ХНФ, як і при інших алергічних захворюваннях є таким, що полегшує симптоми під час прийому препаратів і, у разі відсутності ідентифікування причинного алергену, його елімінації чи проведення гіпосинсібілізації, не має довготривалого ефекту та не профілактують ускладнення алергічного процесу

– полісенсibiliзацію, бронхіальну астму та РРІ. Крім того, довготривалий прийом інтраназальних кортикостероїдів пригнічує місцевий імунітет верхніх дихальних шляхів, запускаючи патологічне коло відносно активізації інфекційного запалення ГМ.

Одним зі способів лікування гіпертрофії ГМ при ХНФ був і залишається хірургічний, але в останні роки існують рекомендації утримуватись від аденотомії, за винятком наявності чітких показань [60,107,112], оскільки вона дає позитивний ефект лише як засіб усунення механічних перешкод носовому диханню, не впливаючи на причини патологічного процесу в носоглотці дітей із гіперплазією ГМ. Не слід забувати, що навіть гіпертрофованій ГМ продовжує відігравати суттєву роль у функціонуванні імунної системи дитини [63,141,145,146].

Аденоїдектомія показана дітям для лікування розладів дихання уві сні, обструкції носових дихальних шляхів, рецидивуючого гострого середнього отиту та хронічного риносинуситу. У 2016 році була випущена нова рекомендація, яка не підтримує аденоїдектомію за первинним показанням до середнього отиту у дітей віком до 4 років, у тому числі з попередньою тимпаностомією, якщо немає чітких показань, таких як закладеність носа або хронічний аденоїдит. Хоча аденотонзилектомія є основою лікування синдрому обструктивного апное сну (СОАС), останні дослідження показали, що пацієнти без ожиріння з помірним СОАС і малими мигдалинами мають порівняльні переваги з аденоїдектомією з меншою кількістю ускладнень, тому було проведено оцінку нових не хірургічних методів лікування, включаючи імунотерапію [42,43].

В реальній клінічній практиці частота гіпертрофії ГМ у пацієнтів із ХНФ значно переоцінюється і такі пацієнти зазвичай є претендентами на проведення аденотомії. Однак, аденотомія часто не вирішує проблему, оскільки симптоми залишаються у 19-26 % пацієнтів [112]. Досить часто таким пацієнтам показане повторне хірургічне втручання та/або етіопатогенетичне консервативне лікування. Метааналіз стосовно необхідності повторної

аденотомії, показує що її основною причиною був супутній запальний процес (інфекційний чи алергічний), який потребує імунокорекції [43,148,149,150,151].

В багатьох дослідженнях вивчалась ефективність антибактеріальної терапії при загостреннях ХНФ, однак її ефективність невисока [149,152,153]. Слід зауважити, що лікування бактеріальних загострень ХНФ за допомогою антибіотикотерапії, в найкращому випадку, знижують ризики виникнення гнійних ускладнень - середнього отиту, бронхіту, бактеріального риносинуситу [151]. В найгіршому, але очікуваному випадку, часте використання системної антибіотиотерапії при загостреннях ХНФ, навпаки, негативно впливає на мікробіом, сприяє росту мікотичних уражень носоглотки і запускає круговий механізм проблеми [15,84]. У світлі цих даних вивчення можливостей впливу на мікробом носоглотки у пацієнтів із ХНФ було би цікавим, оскільки традиційні засоби не дають очікуваних результатів [77,78,154]. Також, багатьох спеціалістів насторожує проблема формування резистентності умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, що може бути пов'язано з постійним еволюціонуванням бактерій – передачею генів резистентності і створення ними біоплівки як адаптаційного механізму [155,156,157,158,159].

У зв'язку з тим, що ефективна ерадикація патогенних агентів за допомогою традиційної антибактеріальної терапії неможлива при ХНФ, а інші методи фармакотерапії малоефективні, а іноді, навіть протипоказані, перспектива полягає у модуляції активності носоглоткової імунної системи, що є найважливішим фактором, який дозволяє опосередковано контролювати поствірусну активізацію бактеріальної флори через зниження епізодів тяжкості гострих вірусних інфекцій, безпосередньо нормалізує стан мікробіому носоглотки та, як наслідок, проявляє терапевтичну ефективність саме при хронічних захворюваннях респіраторного тракту [14,17,160].

Інтерферон (IFN- α , β , γ) є важливим медіатором імунної системи, що продукується відразу після надходження вірусу в організм та індукує розвиток

неспецифічного противірусного імунного захисту [87,88]. У продукції ендogenous інтерферону беруть активну участь різноманітні клітини організму. Синтез цих цитокінів значно збільшується при дії продуктів мікробного походження і не тільки в кровотворних органах (ендотеліоцити, фібробласти), а й у місцях агресії або ушкоджень (моноцити, макрофаги) [53,54]. Існують два основних підходи до використання інтерферону при вірусних захворюваннях — введення готових препаратів екзогенного та стимуляція вироблення ендogenous інтерферону. Застосування готових препаратів інтерферону людини є ефективним при деяких захворюваннях, але їх виготовлення є дорогим та складним процесом. Іншим методом лікування захворювань вірусної природи є індукція власного (ендogenous) інтерферону, особливо, для посилення противірусної відповіді при гострих респіраторних вірусних епізодах на тлі хронічних запальних захворювань [47,52,55,161].

Природні фактори стійкості та адаптивна імунна відповідь при ХНФ також формуються під час інфекцій, зумовлених бактеріями [114,162]. У разі інфекцій, спричинених бактеріями, які характеризуються локальною інвазивністю та локальною токсигенністю і здатністю продукувати ферменти, що руйнують міжклітинну речовину сполучної тканини, створюється антибактеріальний і антитоксичний імунітет. У знищенні патогенів беруть участь і гуморальні (антитіла), і клітинні фактори імунітету [30,163]. До цієї найчисленнішої групи бактерій належать такі збудники різних локальних гнійно-запальних процесів як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, які крім токсинів продукують широкий спектр ферментів агресії (гіалуронідазу, лецитиназу, фібринолізин, ДНКазу), що забезпечують йому поширення та існування в міжклітинному просторі. У створенні протистафілококового імунітету беруть участь антитіла, що інактивують токсини і ферменти, та антитіла, що опсонізують бактеріальні клітини, а також фагоцити, які поглинають опсонізовані бактерії і руйнують їх. Імунітет після перенесеної стафілококової інфекції є ненапруженим і нетривалим, що зумовлюється виділенням стафілококом великої кількості

різних токсичних факторів, здатних гальмувати функції клітин імунної системи та руйнувати їх, а також інгібувати функціонування більшості факторів природної резистентності й адаптивної імунної відповіді [31,32]. Саме тому, щоб поновлювати певну імунну стійкість до подібних інфекційних агентів при ХНФ дитина повинна, якщо не часто, то, напевно, регулярно хворіти. Для інфекцій, що асоціюються зі слизовими оболонками, незалежно від того, чи супроводжуються вони колонізацією бактеріями епітелію, чи проникненням і розмноженням в епітелії, чи обмежуються лише проникненням їх крізь епітелій, велике протективне значення мають секреторні IgA (sIgA), які, зв'язуючись з адгезинами на поверхні бактерій, блокують прикріплення останніх до епітеліальних клітин [18,74].

Протективний ефект sIgA реалізується у разі повторного інфікування [161]. З урахуванням цього, створення протективного штучного імунітету до мікроорганізмів, замість перенесення регулярних та частих респіраторних інфекцій, можна досягти введенням очищених адгезинів бактерій, що підтверджене у літературі багатьма даними про імуномодулюючі ефекти бактеріальних лізатів при тонзилітах, бронхітах, ВЕБ асоційованих ХНФ, РРІ [38,45,158,159,163,164,165,166,167,168,169].

Використання бактеріальних лізатів зумовлює контакт антигенів найбільш значущих збудників гострих респіраторних захворювань з макрофагами, що перебувають у слизових оболонках респіраторного та шлунково-кишкового тракту, з подальшою їх презентацією лімфоцитам MALT-системи. У результаті цього з'являються комітовані клони В-лімфоцитів, що продукують специфічні антитіла до антигенів збудників, що містяться в бактеріальних імунотропних препаратах. Крім того, міграція комітованих В-лімфоцитів в інші лімфоїдні утворення MALT-системи і подальша їх диференціація в плазмочити призводять до продукції специфічного секреторного IgA і розвитку ефективного місцевого імунного захисту проти основних збудників ГРЗ. Ефективність використання цієї групи препаратів пов'язана з активацією ефektorів вродженого імунітету і, таким

чином, сприяє підвищенню рівня IFN- α в периферичній крові хворої дитини на рецидивуючі та хронічні захворювання ВДШ та вуха [45,136,170,].

Висновки до розділу 1

Аналіз літературних джерел свідчать про актуальність на теперішній час проблеми корекції імунологічного статусу дитини як профілактичного засобу контролю захворюваності на РРІ та хронізації запалення елементів лімфоепітеліального кільця, яка визначається як переважна проблема дитячого віку зі сталими показниками захворюваності і можливістю розвитку ускладнень. При тому, що вроджений імунітет теоретично забезпечує захист ВДШ та вуха від патогенів практично на всіх рівнях, мультифакторний характер етіопатогенезу і коморбідність сприяють формуванню безлічі клінічних варіантів перебігу ХНФ, що знижує ефективність застосування уніфікованих підходів. Недоліком дослідження по проблемі слід визнати недостатню увагу визначенню особливостей перебігу ХНФ у дітей без гіпертрофії ГМ і вплив супутньої патології назофарингеальної зони. Це тим більш важливо, що створення штучного імунного захисту у дитини атопіка і неадекватна за силою імунна ланка здатна викликати або підтримувати протилежний прозапальний ефект. Тому, за відсутності «золотого стандарту» лікування ХНФ і ризику розробки алгоритмів з присутністю хірургічного фактору, дослідження профілактичного потенціалу консервативного лікування ХНФ і його ускладнень у дітей є актуальним.

Результати даного розділу опубліковані у наступних працях:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20.

<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основним чинником хронізації захворювань ВДШ вважається не тільки обструкція носоглотки, яка порушує носове дихання, а й розвиток інфекційного навантаження представниками умовно-патогенної мікрофлори глоткового біоценозу (стрептококи, стафілококи, гемофільна паличка тощо), респіраторними і лімфотропними вірусами та/або схильність дитини до алергії. Таким чином, персистенція запального процесу в товщі лімфоїдної тканини, рецидиви гострого запалення у вигляді ГВРС, локальна імунодепресія та алергія сприяють формуванню та підтримці ХНФ. Розуміння етіопатогенетичних особливостей робить можливим призначати лікування на основі індивідуалізації згідно з конкретною патофізіологічною ситуацією і супутними станами назофарингеальної зони та імунного статусу дитини, що дозволяє досягти прецизійності фармакотерапії.

Лантіген Б містить суспензію бактеріальних антигенів, отриманих у процесі контрольованого автолізу деяких видів мікроорганізмів, які є найчастішими збудниками інфекцій дихальних шляхів (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* групи А, *Brachmanella (Moraxella) catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* типу b і *Klebsiella pneumoniae*). Профілактична дія препарату Лантіген Б, яка при сублінгвальному застосуванні реалізується через стимуляцію місцевих імунних процесів шляхом абсорбції бактеріальних антигенів через слизову оболонку ротової порожнини та глотки, призводить до утворення секреторних Іg А підслизовими плазматичними клітинами, підвищує рівень вироблення слинних та циркулюючих ІgА, ІgМ, ІgG. Варто зазначити, що Лантіген Б – єдиний препарат бактеріального лізату в Україні, зареєстрований як вакцина, що підкреслює його суттєву профілактичну ефективність.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності консервативного лікування хронічного назофарингіту у пацієнтів з та без гіпертрофії глоткового мигдалика і алергічного риніту, зниження ризику

розвитку ускладнень шляхом розробки методики імуномодуючої обґрунтованої фармакотерапії різних етіопатогенетичних варіантів запалення глоткового мигдалика з використанням бактеріальної мукозальної вакцини для системного застосування Лантігену Б.

Дослідження виконане на базі кафедри оториноларингології ОНМедУ впродовж 2023-2026 рр. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики Одеського національного медичного університету (протокол № 05 від 13.05.2026 р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Адаптовані клінічні настанови МОЗ України: наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 (гострий вірусний риносинусит), наказ МОЗ України №499 від 16.07.2014 (гострі респіраторні інфекції), наказ МОЗ України №1793 від 13.10.2023 (хронічні риносинусити), наказ МОЗ України від 24.03.2009 № 181 (хронічні фарінгіти).

2.1. Дизайн дослідження

На першому етапі дослідження виконувався відбір пацієнтів з підозрою на хронічний назофарингіт серед щонайменше 315 дітей Одеської, Херсонської та Миколаївської областей, які зверталися за спеціалізованою медичною допомогою до діагностичних, консультативних та лікувальних центрів м. Одеси з приводу РРІ ВДШ та вуха (часто хворіючі діти) методом анкетування та ретроспективної оцінки медичної документації. Використовувалася анкета-опитувальник про наявність даних та скарг, характерних для ХНФ (табл.2.6), яка розроблена нами на основі шкали Лікерта. Після проведеного скринінгу, для подальшого поглибленого обстеження та лікування, ми відібрали 249 пацієнтів у віці 2-16 років з кількістю бала вище 100.

На другому етапі 249 пацієнтів шляхом аналізу даних про анамнез хвороби, анамнез життя, генетичний анамнез, алергоанамнез за типом виникнення проявів алергії (шкірна або респіраторна форми), анамнез за коморбидності (АР, бронхіальна астма, рекурентний або рецидивуючий тонзиліт, ГГМ, хронічний риносинусит без поліпів, стійка кондуктивна приглухуватість, хронічний отит), наявність типових ускладнень після загострень нежиті (гострий середній отит, гострий бактеріальний риносинусит, гострий тонзилофарингіт, шийний лімфаденіт), а також клініко-інструментального (відеоендоскопічний ЛОР-огляд) та лабораторного (цитологічне, мікробіологічне, імунологічне, алергологічне) обстеження пацієнтів. Виявилось, що 214 осіб з ХНФ можна поділити на 3 основні групи: ХНФ без коморбидності, ХНФ+ ГГМ та ХНФ+АР. Контрольну групу 1 склали 35 дітей, які хворіють на РРІ, але в період між загостреннями мають повне одужання.

На третьому етапі виконаний аналіз результатів лікування з (n=214) та без (n=35) мукозальної вакцини Лантіген Б з оцінкою такого лікування по основних групах в залежності від етіопатогенетичного варіанту назофарингіту в період між загостреннями, а також з оцінкою впливу на кількість та тривалість загострень, розвиток ускладнень та мінімізації кількості аденотомій у хворих на хронічний назофарингіт в основних та контрольній групі 2. Контрольну групу 2 склали 35 дітей хворих на ХНФ, без урахування різних етіопатогенетичних варіантів які лікувалися без використання мукозальної вакцини Лантіген Б.

Оцінка результатів лікування проводилася спостереженням за динамікою скарг, симптомів та лабораторних (імунологічних, цитологічних, мікробіологічних) показників через 8 тижнів після початку вакцинації Лантігеном Б (у період між загостреннями) з урахуванням частоти, тяжкості та тривалості епізодів загострень назофарингітів, ускладнень та аденотомій протягом 6 місяців після вакцинації (табл.2.1.).

Таблиця 2.1.

Програма дослідження

Візит (V)	V1	V2	V*	V*	V*	V*	V3	V*	V*	V*	V4
Тиждень	0	1					8				26
Анкетування	+										+
Оцінка тяжкості ВАШ	+						+				+
Ендоскопічний ЛОР огляд	+						+				+
ЗАК+заг. Ig E	+						+				
Назоцитограма	+						+				
Мікробіологічне дослідження з носоглотки	+						+				
Імунограма	+						+				
Секреторний Ig A	+						+				
α - інтерферон, ІЛ-1 β	+						+				
Алерготестування	Під час першого візиту при алергічних проявах або позитивних загально-клінічних показниках										
Оцінка кількості загострень	+										+
Оцінка тяжкості загострень	+										+
Оцінка тривалості загострень	+										+
Оцінка кількості ускладнень	+										+
Оцінка кількості аденотомій	+										+

Примітки:

1. V1 - тиждень 0: анамнез, тестування, огляд, включення в дослідження;

2. V2 - тиждень 1: отримання результатів досліджень, призначення лікування (курс Лантігену Б у пацієнтів основних груп);

3. V3 - тиждень 8: оцінка стану, ефективності лікування;

4. V4 - тиждень 26: оцінка кількості загострень, ускладнень, аденотомій;

5. V* - візит під час можливих загострень.

Усі пацієнти з першого тижня дослідження отримували базове лікування ХНФ, рекомендоване клінічними рекомендаціями: ендоназальні іригації фізіологічним розчином морської води 2 рази на день і топічний мометазону фуроат (пацієнтам з підтвердженим алергологічним статусом та ГГМ) по 1 інсталяції в кожную ніздрю 1 раз на день в сумарній дозі 50 мкг пацієнтам до 6 років; по 1 інстиляції в кожную ніздрю двічі на день в сумарній дозі 100 мкг пацієнтам від 6 до 12 років; по 2 інсталяції в кожную ніздрю двічі на день в сумарній дозі 200 мкг пацієнтам 12 до 16 років. Пацієнти, включені в основну групу, додатково отримували препарат Лантіген Б по 15 капель під язик натщесерце 1 раз на добу віком до 10 років – 21 день; по 15 капель під язик натщесерце 2 рази на добу віком старше 10 років – 21 день. Після перерви протягом 14 днів, знов повторювали 14-ти денний прийом Лантігену Б. Препарат зареєстрований в Україні і доступний без рецепта.

Під час загострень ХНФ після респіраторних вірусних інфекцій, у разі звернення, лікування пацієнтів усіх груп заключалося у збільшення частоти носового душу до 4 разів на день, а також комбіновані краплі для перорального застосування, що містять фенілефрин (симпатоміметичний амінофілін) та хлорфеніраміну малеат (блокатор H₁-гістамінових рецепторів), внутрішньо, у дозуванні залежно від віку, 3 рази на добу. Показаннями до застосування було симптоматичне лікування гострих та хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів: риніти, синусити, фарингіти [180].

2.2. Клінічна характеристика хворих досліджувальних груп

Після скринінгу за допомогою анкети до 3-х основних та 2-х контрольних груп дослідження включались пацієнти, які відповідали критеріям включення і не відповідали критеріям не включення та виведення.

Критеріями включення:

- інформована згода батьків на участь у дослідженні;

- вік: 3-16 років;
- відсутність стану повного здоров'я назо-фарингеальної зони у період між загостреннями хронічного назофарингіту;
- відсутність протипоказань до призначеної терапії.

Критерії виключення:

- важка супутня патологія носа, приносових пазух та носоглотки;
- діти з лабораторно підтвердженими імунодефіцитними станами;
- відсутність належної медичної персональної документації на протязі 1-го року перед початком дослідження.

Критеріями виведення пацієнтів із дослідження була неможливість спостереження протягом всього періоду спостереження або виявлення критеріїв не включення протягом періоду дослідження.

Дані про розподіл обстежуваних пацієнтів згідно віку та статі після другого етапу дослідження наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2.

Розподіл обстежуваних пацієнтів щодо віку та статі в залежності від етіопатогенетичного варіанту ХНФ та передбачуваного лікування

Групи	Лікування	Етіо-патогенетичні варіанти ХНФ	Стать		Середній вік, роки
			Ж n=151	Ч n=133	
Основна	С+МВ n=214	1 ХНФ n=62	27 (43,55 %)	35 (56,45 %)	11,7
		2 (ХНФ+ ГГМ) n=41	19 (46,34 %)	22 (53,66 %)	5,8
		3 (ХНФ+АР) n=111	67 (60,36 %)	44 (39,64 %)	14,5
Контрольна 1	Не лікувалася n=35	Без ХНФ	19 (54,29%)	16 (45,71%)	12,3
Контрольна 2	С n=35	1+2+3 n=35	19 (54,29%)	16 (45,71%)	7,6

Примітки:

1. С - стандартне лікування;
2. МВ – лікування з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б;
3. ХНФ+ГГМ – хронічний назофарингіт з гіпертрофією глоткового мигдалика;
4. ХНФ - хронічний назофарингіт без гіпертрофії глоткового мигдалика та алергічного риніту;
5. ХНФ+АР – хронічний назофарингіт на тлі алергічного риніту.

Середній вік 62 пацієнтів 1-ї основної групи склав 11,7 року, 41 дитини 2-ї основної групи - 5,8 року, 111 осіб 3-ї основної групи - 14,5 року, дітей контрольної групи 1 – 12,3 року, дітей контрольної групи 2 – 7,6 року. Аналіз груп за віком методами описової статистики наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Розподіл хворих за віком (абс.ч/%)

Показник	Група	Статистичні показники					
		n	Сер. арифм.	Медіана	Станд. відхилення	Мін	Макс
Вік, роки	Основна 1	62	11,7	7,0	5,26	4	16
	Основна 2	41	5,8	4,0	3,70	3	14
	Основна 3	111	14,5	9,0	5,13	3	15
	Контрольна 1	35	12,3	8,0	5,15	2	16
	Контрольна 2	35	7,6	6,0	2,34	3	16

Порівняння груп за віком виконано за допомогою методів описової статистики, оскільки дані в групах розподілені нормально (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Порівняння груп за віком за методами описової статистики

Показник	Група	Асиметрія	Ст. від. асиметрії	Ексцес	Ст. від. Ексцес
Вік	Основна 1	0,665	0,498	0,102	0,872
	Основна 2	0,854		0,107	
	Основна 3	0,134		0,095	
	Контрольна 1	0,348		0,105	
	Контрольна 2	0,554		0,103	

Таким чином, ґрунтуючись на результатах аналізу (див. табл.2.4) можна дійти висновку, що групи були сформовані статистично однорідними за віком.

До 1-ї основної групи (n=62) включено 35 (56,45 %) хлопчиків і 27 (43,55 %) дівчаток, до 2-ї основної групи (n=41) включено 22 (53,66 %) хлопчиків і 19 (46,34 %) дівчаток, до 3-ї основної групи (n=111) включено 44 (39,64 %) хлопчиків і 67 (60,36 %) дівчаток, в контрольну групу 1 (n=35) включено 16 (45,71 %) хлопчиків і 19 (54,29 %) дівчаток, в контрольну групу 2 (n=35) включено 16 (45,71 %) хлопчиків і 19 (54,29 %) дівчаток (табл. 2.5).

Таблиця 2.5.

Розподіл досліджуваних за статтю, абс/%

Група	хлопчики		дівчатка		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Основна 1	35	56,45	27	43,55	62	100,0
Основна 2	22	53,66	19	46,34	41	100,0
Основна 3	44	39,64	67	60,36	111	100,0
Контрольна 1	16	45,71	19	54,29	35	100,0
Контрольна 2	16	45,71	19	54,29	35	100,0
$\chi^2=0,124$ $p=0,6831$						

Таким чином, за основними демографічними ознаками всі групи були співставні.

2.3. Методи дослідження

2.3.1. Анкетування

Під час первинного скринінгу ми анкетували батьків часто хворюючих на нежить дітей за допомогою спеціально створеного опитувальника (табл.2.6).

Таблиця 2.6.

Опитувальник для диференційної діагностики між хронічним назофарингітом та рекурентними респіраторними інфекціями

(питання для батьків)

№	0 бала – рідко 10 бала – часто 20 бала – дуже часто (більше 8 разів на рік)	Оцініть виразність симптомів/скарг в балах			0 бала – рідко 10 бала – часто 20 бала – дуже часто	Оцініть виразність симптомів/скарг в балах		
		0	10	20		0	10	20
1	Як часто Ваша дитина хворіє на гострі респіраторні інфекції після контакту з вже захворілими?				Як часто Ваша дитина хворіє на загострення нежиті після відвідування дитячого колективу?			
2	Як часто гострі респіраторні інфекції починаються з підвищення температури тіла та болі у горлі?				Як часто загострення нежиті починається відразу з кольорових виділень з носа?			
3	Як часто виділення з носа супроводжується виділеннями назовні та/або шморганням?				Як часто виділення з носа супроводжується затіканням по задній стінці глотки?			
4	Як часто нежить супроводжується гострим середнім отитом?				Як часто в проміжках між загостреннями нежиті ваша дитина погано чує?			

Продовження табл.2.6

5	Як часто під час гострої нежиті у Вашої дитини переважає денний кашель?				Як часто під час загострень нежиті у Вашої дитини переважає нічний кашель?			
6	Як часто гострі респіраторні захворювання у Вашої дитини закінчуються через 7-10 днів?				Як часто загострення нежиті у Вашої дитини є довготривалими (більше 2-х тижнів)?			
7	Як часто в проміжках між загостреннями нежиті Ви фіксуєте стан відсутності виділень з носа?				Як часто в проміжках між загостреннями нежиті Ви фіксуєте виділення з носа та\або кашель?			
8	Як часто в проміжках між гострими респіраторними інфекціями Ви фіксуєте стан нормального носового дихання?				Як часто в проміжках між загостреннями нежиті Ви фіксуєте утруднення носового дихання?			
9	Як часто гострі респіраторні вірусні інфекції виліковуються тільки з використанням антибіотикотерапії?				Як часто загострення нежиті виліковуються тільки з використанням антибіотикотерапії?			
	Всього бала				Всього бала			
	Всього бала							

Анкета складається з 9 пар запитань, відповідь на які не в усіх парах є взаємовиключними, але у разі позитивної відповіді (10-20 бала) на запитання в правій графі підтверджує підозру на ХНФ і оцінюється в десятичних цифрах відповідно частоті ознак від 0 до 20. Питання в лівій графі оцінюються аналогічно та переважання позитивних (10-20 бала) відповідей тут свідчить

2.3.3. Оториноларингологічне дослідження

Ретельний збір анамнезу поєднувався з повним оториноларингологічним обстеженням, в якому важливу роль відіграє ендоскопія. Це дає змогу використовувати системний підхід для диференціальної діагностики, виявлення ускладнень, коморбідних та супутніх станів у назофарингеальній зоні та вусі, а також проводити відеофіксацію для динамічного спостереження та порівняння.

Ендоскопічне дослідження проводилося усім 284 пацієнтам під час всіх візитів в період спостереження, передбаченого дизайном дослідження.

Огляд порожнини носа здійснювався у положенні хворого сидячи за застосуванням жорстких ендоскопів різного кута огляду фірми “Karl Storz” діаметром 4 або 2,7 мм з торцевою оптикою (рис. 2.2). Дослідження проводили згідно Європейських рекомендацій щодо діагностики з ринології [126].



Рис. 2.2. Ендоскоп Карл Шторц (Karl Storz). Діаметр — 4,0 мм, довжина — 110 мм, кут 0°.

Перед початком дослідження деяким пацієнтам проводили аплікаційну анестезію розчином місцевого анестетика з додаванням анемізуючих речовин у разі необхідності та негативного алергологічного анамнезу стосовно місцевих анестетиків. Дослідження проводили за алгоритмом запропонованим Штамбергером (Shtamberger, 1991). Ендоскоп з прямою оптикою проводили по дну порожнини носа та оцінювали стан слизової оболонки порожнини носа, загального носового ходу. Оцінювалась наявність та характер виділень. Другим етапом проводили огляд носоглотки. Оцінювали розмір глоткового мигдалика відповідно до трьохступеневої оцінки: 1-й ступінь - тканина мигдалика прикриває верхню частину леміша,

2-й ступінь — верхні дві частини леміша і 3-й ступінь — повністю або майже повністю прикритий леміш. Збільшення розміру ГМ може відбуватися за рахунок гіперплазії лімфоїдної тканини і тоді при ендоскопії аденоїди вегетації виглядають гладкими, без долчатої структури та не мають прозорого, ніби інфільтрованого рідиною, шару на поверхні. Також збільшення розміру ГМ, хоча й не таке суттєве, може бути пояснено набряком (алергічним або інфекційним) і такі аденоїдні вегетації зберігають долчасту структуру з поглибленими — криптами, але виглядають немов вкритим прозорим шаром набряку кольором від блідого, блідо-рожевого, рожевого, гіперемованого до яскраво-червоного. Окрім оцінки розміру та набряку ГМ, також фіксують наявність та характер виділень на ньому [178]. Третім етапом, при вийманні ендоскопа, оглядали середній носовий хід та остеомеатальний комплекс.

При ГВРС фіксували геморагічний петехіальний висип на слизовій оболонці носоглотки та м'якому піднебінні та дужках, гіперемію та набряк слизових оболонок носа, носоглотки та зіва. В перші 2-3 дні ГВРС виділення з носа рясні та прозорі, а у поствірусній фазі їх стає менше, приєднується кольоровість слизу та загустівання його, також зменшується набряк. Така динаміка даних опитування та огляду пацієнтів обумовлює мінливість скарг та симптомів саме при ГВРС, що не притаманно АР та бактеріальному запаленню назофарингеальної зони. Кольорові густі виділення саме у загальному носовому ході свідчать про поствірусний характер запалення. Гнійні виділення в області середнього та верхнього носових ходах маніфестують гострий чи хронічний бактеріальний риносинусит. Гнійні нашарування, зафіксовані ендоскопічно, на ГМ говорять про бактеріальний характер назофарингіту. А от при неускладненому алергічному риніті фіксували рідкі, рясні та прозорі і, навіть, пінисті виділення протягом всього періоду клінічних проявів, стільки скільки діє причинний алерген. Слизова оболонка носа та носоглотки при алергічному запаленні бліда або блакитно-

сіра та набрякла, а при вірусному чи бактеріальному запаленні гіперемована та набрякла.

Під час виконання отоскопії, визначали ретракцію або випинання барабанної перетинки, колір, прозорість, рівні повітря і рідини або бульбашки.

Ключові симптоми були оцінені лікарем по 4-бальній шкалі від 0 до 3 бала: 0 - симптоми відсутні, 1 - незначний прояв, 2 - помірні, 3 - сильні/дуже сильні.

2.3.4. Лабораторні дослідження (загальноклінічні, цитологічні, мікробіологічні)

Виконані у клініко-діагностичній лабораторії БЦМ Одеського національного медичного університету (свідоцтво № 04-0053/2023 про відповідальність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 від 29.12.2023).

Загальний аналіз крові

Кількість лейкоцитів у крові (в $1 \times 10^9/\text{л}$) підраховували таким чином - розводили кров у 20 разів, для чого суху пробірку наливали 0,4 мл 3 % оцтової кислоти, пофарбованої кількома краплями розчину метиленового синього. З пробірки з кров'ю набирали 0,02 мл крові в піпетку, після чого кінчик піпетки витирали фільтрувальним папером. Кров з піпетки змішували з оцтовою кислотою. Підготовлену камеру Горяєва заповнювали розведеною кров'ю та залишали у горизонтальному положенні на 1 хвилину, після чого проводили підрахунок лейкоцитів.

Кількість лімфоцитів та еозинофілів у крові (в $1 \times 10^9/\text{л}$ крові) підраховували за допомогою універсального методу морфологічного дослідження формених елементів крові з диференційованим підрахунком лейкоцитарної формули. На сухе предметне скло, розташоване в горизонтальному положенні, наносять невелику краплю крові, і розподіляли її

по поверхні за допомогою чистого шліфувального скла, розташовуючи його під кутом 45°. Через 25-40 хвилин, промивали в дистильованій воді та висушували. Кількість досліджуваних клітин у 1 мл крові визначали шляхом підрахунку 200 клітин у світловому мікроскопі, з використанням імерсійної олії та імерсійного об'єктива (збільшення окуляра 15, об'єктив 90).

Назоцитограма

Виконання цитологічного дослідження назофарингеального секрету проводили у мазок-відбиток з поверхні слизової оболонки задньої стінки носоглотки і зі слизової порожнини носа. Умови доставки біоматеріалу: не пізніше 48 годин при температурі від 20 до 25°C. Цитологічні мікропрепарати фарбували за методом Романовського-Гімзе. При мікроскопічному дослідженні підраховували кількість клітин різних шарів багатошарового плоского епітелію глотки та порожнини носа. Склад оцінюваних показників: кількість лейкоцитів (абс., %), еозинофільні гранулоцити, нейтрофільні гранулоцити, моноцити, лімфоцити, епітелій, флора коки, ступінь колонізації. Інтерпретація результатів: співвідношення в мазку еозинофілів і нейтрофілів лейкоцитів відображало ступінь вираженості алергічного і інфекційного компонентів запалення. Підвищена кількість нейтрофільних лейкоцитів і мікрофлори вказувала на наявність бактеріальної інфекції. Переважання в мазку еозинофілів (більше 5 %) свідчило про загострення алергічних захворювань. Підвищена кількість нейтрофілів і еозинофілів характерно для алергічного риніту, ускладненого вторинною інфекцією.

Мікробіологічне дослідження

Мікробіоценози назофарингеального секрету визначали за допомогою стандартних бактеріологічних та мікроскопічних методів. Процедура дослідження передбачала забір під ендоскопічним контролем матеріалу із носоглотки для бактеріологічного дослідження до та після лікування. Отриманий матеріал засівали на набір стандартних поживних середовищ.

Культивували в аеробних, анаеробних умовах і в умовах зниженого вмісту кисню. Мікробіологічне дослідження передбачало визначення всіх видів мікроорганізмів, що персистують на слизовій оболонці носоглотки. Популяційний рівень мікроорганізмів виражали числом колонійутворюючих одиниць в 1 мл змивів (КОУ/мл) за формулою $X = 20 \times M \times N$, де X – число КОУ/мл, 20 – постійний коефіцієнт при посіві 0,1 мл проби; M – кількість колоній, що виростили; N – розведення.

2.3.5. Алергологічне дослідження

Виконано у відділенні лабораторної діагностики та молекулярно-генетичних досліджень Центру реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ (свідоцтво про технічну компетентність № 2-15 125 від 18.11.2025 р.).

На другому етапі дослідження з метою клінічної верифікації діагнозів алергійних захворювань, пацієнти з АР були обстежені на наявність IgE антитіл до рослинних (мікст інгаляційний BAG-IX1), побутових (мікст комірних кліщів BAG-DX1), харчових алергенів (мікст харчовий BAG-FX1), тип блоту ECAST®2000 LISA Kit (екстрактна серологічна стратегія). Матеріалом для дослідження була сироватка крові пацієнтів, яка використовувалась у об'ємі 300 мкл. Дослідження проводилося у відповідності з інструкцією виробника методом імуноблотінгу.

Визначення концентрації специфічних IgE базувалася на міжнародній стандартній калібрувальній кривій (WHO 75/502 Standard for Total IgE, аналітичні межі – від 0,35 МО/мл до 1000 МО/мл) та здійснювалось автоматично за допомогою програмного продукту В4С. Додатково визначався клас реакції відповідно до RAST (табл. 2.7).

Таблиця 2.7.

Відповідність класу реакції за RAST та концентрації IgE (МО/мл)

Клас RAST	Концентрація IgE (МО/мл)	Коментар
0	<0,35	Відсутність IgE антитіл чи рівень поза межами детекції
1	0,35 – 0,69	Низька концентрація sIgE
2	0,7 – 3,49	Підвищений рівень sIgE
3	3,5 – 17,49	Значно підвищений рівень sIgE
4	17,5 – 49,9	Висока концентрація sIgE
5	50,0 – 100,0	Дуже висока концентрація sIgE
6	>100,0	Надзвичайно високий рівень sIgE

Якщо пацієнти на момент дослідження мали результати молекулярної алергодіагностики (ALEX), яка була виконана в сертифікованих лабораторіях, використовувалися результати цих досліджень.

2.3.6. Імунологічне дослідження

Виконано у відділенні лабораторної діагностики та молекулярно-генетичних досліджень Центру реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ (свідоцтво про технічну компетентність № 2-15 125 від 18.11.2025 р.)

Визначення показників клітинного та гуморального імунітету здійснювалося імуноцитохімічним методом з використанням моноклональних антитіл (ПАП-метод з використанням імунного комплексу пероксидаза – антипероксидаза) [112] і було проведено у 249 хворих з ХНФ, до та через 8 тижнів після лікування. У периферичній крові визначали:

- лейкоцити, відносний та абсолютний вміст;
- лімфоцити, абсолютний вміст;

- еозинофіли, відносний вміст;
- CD 3 - Т-лімфоцити, відносний та абсолютний вміст;
- CD 4 – Т-хелпери, відносний та абсолютний зміст;
- CD 8 – Т-супресори, відносний та абсолютний зміст;
- співвідношення (CD 4 /CD 8);
- CD 19 – В-клітини, відносний та абсолютний вміст;
- CD 16 – природні кілери, відносний та абсолютний зміст;
- CD 25 - рецептор ІЛ-2, відносний та абсолютний зміст;
- IgA;
- IgM;
- IgG;
- загальний IgE.

Імуноцитохімічний метод визначення показників клітинного та гуморального імунітету за допомогою моноклональних антитіл (ПАП-метод)

1. 4-5 мл гепаринізованої венозної крові розводили фізіологічним розчином у співвідношенні 1:2. Піпеткою акуратно нашаровували розведену кров на 3-4 мл градієнта щільності фікол ($d=1,076-1,077 \text{ г/см}^3$), виробник «Лабораторія Гранум», Україна.

2. Центрифугували пробірки протягом 40 хв при 2000 об/хв, після чого обережно знімали білясте кільце мононуклеарів з градієнта щільності і поміщали в 1-2 центрифужні пробірки, розводили фізіологічним розчином.

3. Двічі відмивали (шляхом центрифугування) клітини, зливаючи надосадову рідину і ресуспендуючи осад у новій порції фізіологічного розчину, 1-е центрифугування триває 10 хв при 2000 об/хв, 2-е – 5 хв при 1500 об/хв.

4. Після останнього центрифугування до осаду додавали невелику кількість фізіологічного розчину, ретельно ресуспендували і проводили підрахунок кількості живих та мертвих клітин у камері Горяєва, готували суспензію з необхідною концентрацією клітин 2-4 млн. в 1 мл фізіологічного розчину.

5. На предметне скло наносили велику краплю (0,1 мл) суспензії виділених у градієнті щільності фікол та відмитих моноклеарних клітин з концентрацією $2-4 \times 10^6$ /л. Поміщали скло у вологу камеру і залишали при температурі 4 °С для осідання клітин в строго горизонтальному положенні. Через 20 хвилин скло виймали з холодильника, знімали надлишок рідини і швидко висушували шар клітин, що утворився при кімнатній температурі під вентилятором.

6. Препарати поміщали у посуд для фіксації мазків (фіксація в парах 10 % нейтрального формаліну), після чого занурювали у склянку з розчином, що відмивали фосфатно-буферний сольовий розчин до початку імуноцитохімічної реакції. Видаляли надлишок вологи навколо мазка за допомогою фільтрувального паперу.

7. Наносили 20-50 мкл первинних моноклональних антитіл (МКАТ) певної специфічності так, щоб реагент був рівномірно розподілений по всій площі зазначеної зони реакції. Інкубували 1-2 години за кімнатної температури. Обережно змивали первинні МКАТ шляхом занурення скла у склянки з трьома змінами ЗФР на 10-15 хв. Видаляли надлишок розчину, що відмиває, промокуванням фільтрувальним папером.

8. Наносили 20-50 мкл кролячої сироватки проти імуноглобулінів мишей (сполучна сироватка) у надлишковому титрі. Інкубували 30 хвилин. Ретельно відмивали препарат.

9. Наносили в зону реакції 20-50 мкл ПАП-комплексу. Інкубували 30 хвилин, відмивали препарат.

10. Проводили цитохімічну реакцію визначення активності пероксидази, для чого поміщали препарат у розчин 3,3-діамінобензидину тетраклориду на 15 хв. Промивали дистильованою водою і фарбували ядра 1 % розчином метилового зеленого.

11. Мікроскопували зі збільшенням об'єктиву $\times 80$, окуляра $\times 15$, (мікроскоп фірми AXIOLab, Нідерланди). Клітини, що мали досліджуємий

антиген, що зв'язався з пероксидазою хрому, мали по краю цитоплазми темний обідок коричневого кольору.

Імуноглобуліни класів А, М, G, Е визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів (виробник лабораторії «Гранум», Україна). Імуноглобулін Е визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів фірми «Хема», Україна. Робота проводилася на автоматичному імунофлюоресцентному аналізаторі АІА-900 (виробництво Китай), з точністю 0,01 та похибкою 7 %. Гемолізовані сироватки не використовувалися. Усі аналізи проводили за загальноприйнятими методиками, результати оцінювали за калібрувальним графіком. Набори реагентів є наборами, основними компонентами яких є моноклональні антитіла, які адсорбовані на поверхні лунок полістирольного планшета. Підрахунок результатів імуноферментного аналізу проводився згідно з інструкціями до тест-систем. Принцип аналізу полягає у сендвіч-варіанті трифазного імуноферментного аналізу на планшетах (час інкубації – чотири години). Для аналізу потрібно 100 мкл сироватки крові, контрольні зразки забезпечуються виробником. В лунку планшета з іммобілізованим специфічним антигеном (анти-IgE-антитіла) вносили досліджуваний зразок. IgE загальний із зразка зв'язується з антитілами на поверхні лунки. Незв'язаний матеріал видаляли за допомогою відмивання. В лунку планшета вносили кон'югат (інші анти-IgE-антитіла, мічені пероксидазою). Після повторного відмивання активність ферменту, пов'язаного на поверхні лунки планшета, виявляли за допомогою додавання субстрату і вимірювали методом спектрофотометрії, при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність колірної реакції прямо пропорційна кількості загального імуноглобуліну у досліджуваному зразку.

Крім цього, аналогічним методом твердофазного імуноферментного аналізу на автоматичному імуноферментному аналізаторі Multiskan EX (виробництво Китай), було досліджено вміст інтерферон- α (α -ІФН) та інтерлейкін ІЛ-1 β у РГС досліджуемого контингенту з використанням

діагностичних наборів (виробник діагностичних наборів фірма IBL GmbH, Німеччина).

При визначенні секреторного імуноглобуліну класу А в РГС використовували імуноферментний метод (StatFax (виробництво США). Результати виражали в г/л. Ротоглотковий секрет отримували натщесерце без стимуляції слиновиділення та проведення гігієни порожнини рота, як це вказано у методичних рекомендаціях Інституту отоларингології Національної академії медичних наук України. [172].

2.4. Статистична обробка результатів

Статистична обробка результатів проводилася з використанням параметричних та непараметричних методів статистики. Статистичний аналіз даних було проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8.0. Результати досліджень є базою даних, що є електронною таблицею у форматі вищезазначеної програми. Для оцінки чисельних показників розраховували середнє арифметичне (M) та помилку середнього (m) з використанням t -критерію Стюдента для незалежних та залежних вибірок. Для перевірки розподілу кількісних даних використовувався критерій Шапіро-Вілкса. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції (r) Спірмена.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ РІЗНИХ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ВАРІАНТІВ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ

Головною характеристикою ХНФ, на відміну від РРІ, окрім зберігання протягом тривалого періоду часу, є відсутність стану повного одужання у періодах між загостреннями. У дитячому віці при виникненні або посиленні нежиті завжди постає питання: гострий вірусний риносинусит (ГВРС), гострий назофарингіт (або загострення хронічного) чи маніфестація АР? Зрозуміло, ці діагнози зі змінним успіхом чергуються у більшості дітей. Але, на наш погляд, така мінливість більше притаманна дітям без хронічних захворювань назо-фарингеальної зони. Коморбідність - супутник більшості хронічних захворювань, які як провокують так і підтримують хронізацію. На основі проведених досліджень ми підтвердили роль коморбідних станів, які при ХНФ обумовлюють превалювання одних і тих самих причин загострень, які належать конкретному пацієнту з тільки йому властивим набором умов та особливостей: ГГМ, АР, вірусне та бактеріальне навантаження і мікробіом (стан коменсальної мікрофлори) відповідної зони – при супроводі загального імунного статусу та місцевих факторів імунного захисту слизової оболонки ВДШ. Проте, нам вдалося згрупувати досліджувальних по збігу певних ознак, які викликають загострення та є провідними факторами запалення при ХНФ і підтримують його у період між загостреннями.

3.1. Ретроспективна оцінка

Оцінка початку загострень ХНФ:

Варіант 1 - зазвичай загострення нежиті без продромальних явищ та без гіпертермії на початку захворювання; загострення нежиті після звичайного відвідування дитячого колективу; загострення нежиті без контакту з хворими на ГВРС; початок загострення нежиті відразу з кольорових виділень з носа;

субфебрильна температура через 3-5 днів від початку загострення ХНФ або загострення ХНФ проходять без підйому температури тіла; виділення з носа супроводжується затіканням по задній стінці глотки та\або кашлем; під час загострень нежиті у дитини переважає нічний кашель; часті ускладнення – гострий гнійний середній отит, ГВРС, бронхіт, пневмонія, шийний лімфаденіт тощо.

Варіант 2 - зазвичай загострення нежиті після контакту з хворими на ГВРС; осінньо-зимній період найбільш напружений стосовно частоти загострень ХНФ; загострення починаються з продромальних явищ та гіпертермії з перших годин захворювання, іноді присутні ускладнення.

Варіант 3 - обтяжений алергологічний анамнез; відсутність залежності виникнення загострення від відвідування колективу і помірна від контакту з хворими на ГВРС; присутність загострень в залежності від контакту з причинним алергеном; загострення часто проходять без гіпертермії, можливий нетривалий субфібрилітет; загострення рідко ускладнюються гнійними отитами та бактеріальними риносинуситами; ефективна протиалергічна терапія загострень ХНФ.

315 батькам часто хворіючих дітей (більше 8 епізодів РРІ на рік) під час першого візиту пропонувалося обрати один з 3-х вищеперелічених варіантів опису плинину захворювання до звернення після заповнення опитувальника (табл.2.6). Якщо батьківська характеристика співпадала з результатами аналізу представленої медичної документації (284 пацієнтів), дитину було запрошено до подальшого дослідження. У 35 з 284 дітей не підтвердився ХНФ так як у період між загостреннями усі показники (дані медичної документації до включення у дослідження, скарги, дані огляду, лабораторні дослідження) були у межах норми і вони були включені у контрольну групу 1 (КГ 1) як діти з РРІ без ХНФ. 35 з 249 пацієнтів з підтвердженим діагнозом ХНФ, батьки яких не змогли впевнено обрати один з варіантів опису плинину захворювання до звернення, були розподілені до контрольної групи 2 (КГ 2) в якій усі етіопатогенетичні варіанти ХНФ розподілилися хаотично, не зважаючи на

супутні стани. Згодом пацієнти цієї групи лікувалися стандартною схемою лікування без мукозальної вакцини Лантіген Б. Батьки 31 з 315 дітей відмовились від участі у дослідженні або не пройшли відбору за іншими критеріями включення/виключення. Одже, 214 пацієнтів з ХНФ, а не з РРІ, батьки яких впевнено описали плин захворювання до дослідження з документальними підтвердженнями, склали 3 основні групи: 62 дитини з ХНФ (ОГ 1), 41 з ХНФ при ГГМ та 111 дітей з ХНФ при АР (ОГ 3).

Тип плину ХНФ за анамнестичними, анкетними та ретроспективними документальними даними представлений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

**Провідні фактори загострення при ХНФ за анамнестичними,
анкетними та документальними ретроспективними даними у групах
дослідження**

Фактори загострень	ОГ 1 n=62		ОГ 2 n=41		ОГ 3 n=111		КГ 1 n=35	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Без ГВРС	12	19,4	31	75,6*	22	19,8	11	31,4
Часті ГВРС	48	77,4**	8	19,5	51	45,9	11	31,4
Алергічний	2	3,2	2	4,9	38	34,2	12	34,3

Примітки:

1. * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
2. ** - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,01.

48 (77,4 %) хворих на ХНФ (ОГ 1) з дуже високою вірогідністю ($p < 0,01$) причиною загострень мають часті епізоди ГВРС. Хворі на ХНФ при ГГМ (ОГ 2) 31 (75,6 %) продемонстрували найвищу залежність від бактеріальної компоненти запалення майже без ГВРС при $p < 0,05$. У хворих на ХНФ з АР (ОГ 3) не все так однозначно і з вірогідною різницею жоден з факторів не проявив себе, хоча у досить помітної кількості пацієнтів - 51 (45,9 %) - загострення залежать від частих ГВРС.

Продовження табл. 3.2

Мінливість симптомів	З	46	74,2*	14	34,1	21	18,9*	16	45,7
	МЗ	33	53,2	13	31,7	59	53,2	0	0
утруднення носового дихання і вдень і вночі	З	22	35,5*	41	100*	22	19,8*	21	60
	МЗ	12	19,4*	36	87,8**	28	25,2*	0	0
утруднення носового дихання тільки вночі	З	40	64,5 ^a	0*	0*	89	80,2*	14	40
	МЗ	21	33,9*	5	12,3	34	82**	4	11,4
переважання кольорових виділень з носа	З	8	12,9* ^a	29	70,7*	17	15,3* ^a	13	37,1
	МЗ	54	87,1**	30	73,2**	29	26,1*	0	0
переважання виділень з носа без кольору	З	54	87,1 ^a	12	29,3*	94	84,7*	22	62,9
	МЗ	8	12,9*	11	26,8	82	73,9*	15	42,9
постназальне затікання	З	33	53,2	35	85,4*	31	27,9	11	31,4
	МЗ	23	37,1*	28	68,3**	32	28,8*	0	0
субфібрилітет	З	9	14,5*	34	82,9* ^a	8	7,2**	11	31,4
	МЗ	23	37,1* ^a	22	53,7*	25	22,5* ^a	3	8,6
закладеність вух	З	34	54,8 ^a	32	78*	43	38,7*	19	54,3
	МЗ	25	40,3	29	70,7*	35	31,5**	5	14,3
біль у вусі/вухах	З	26	41,9 ^a	19	46,3 ^a	37	33,3 ^a	15	42,9
	МЗ	1	1,6	8	19,5*	4	3,6	0	0

Примітки:

1. * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
2. ** - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,01;
3. ^a - Наявна статистично значима різниця між періодами захворювання. Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
4. ПЗ – період захворювання; З – під час загострення; МЗ – між загостреннями.

Продромальні явища, гіпертермія на початку загострення, мінливість симптомів під час загострень із значимою різницею відносно КГ 1 та переважання виділень без кольору під час загострень відносно періодів між загостреннями говорять про значущість респіраторної вірусної інфекції під час загострень у пацієнтів з ХНФ без коморбідності (ОГ 1). Достовірне

переважання кольорових виділень з носа у період між загостреннями у цієї категорії хворих і відносно пацієнтів КГ 1 і відносно періодів загострення може вказувати на тривалу вторинну патогенезацію умовно-патогенної бактеріальної флори після ГВРС та хронічний плин захворювання.

Відсутність продромальних явищ, гіпертермії на початку загострення, мінливості симптомів під час загострень із значимою різницею відносно КГ та переважання кольорових виділень в обох періодах ХНФ відносно КГ у пацієнтів з ХНФ при ГГМ можуть говорити про провідну роль бактеріального навантаження як в момент загострення так і після нього. Достовірне утруднення носового дихання і в день і вночі, закладеність та біль у вусі відносно періодів захворювання, а також постназальне затікання та нічний кашель у період загострення, які превалюють у пацієнтів ОГ 2 підтверджують значну роль гіпертрофованого стану ГМ.

Достовірне превалювання продромальних явищ на початку загострення у хворих на ХНФ при АР (ОГ 3) можуть вказувати на вірусну етіологію загострень майже у половини пацієнтів – 51 (45,9 %). Проте, вірогідна низька мінливість симптомів під час загострень у пацієнтів цієї групи може вказувати на загострення ХНФ алергенного походження при контакті з причинним алергеном, або при зміні умов контакту (опалювальний сезон при алергії на мікрокліщі домашнього пилу). Вірогідно високий відсоток 34 (82 %) утруднення носового дихання саме вночі у період між загостреннями, достовірно низький відсоток 28 (25,2 %) утруднення носового дихання і вдень і вночі під час загострень та така ж значуща різниця 82 (73,9 %) переважання виділень з носа без кольору в період між загостреннями можуть акцентувати нашу увагу на алергічну компоненту і загострень і хронізації у пацієнтів ОГ 3. Про низьке значення бактеріального запалення у хворих на ХНФ при АР говорять рідкісні 17 (15,3 %) епізоди переважання кольорових виділень з носа під час загострень відносно КГ 1, а у період між загостреннями цей показник хоч і достовірно вищий ніж у КГ 1 ($p < 0,05$), але не такий значущий як у пацієнтів ОГ 1 та ОГ 2 ($p < 0,01$).

Під час наступного кроку дослідження, яким є ендоскопічний ЛОР огляд, виявилось, що тріада симптомів притаманних ГВРС, яка відповідає першим трьом рядкам таблиці 3.3, де відображений повний спектр відеоендоскопічної візуалізації досліджуваних груп, з дуже вірогідною різницею представлений у пацієнтів ОГ 1 (ХНФ). При цьому набряк слизової оболонки носа (НСОН) під час загострення ХНФ вірогідно має значення відносно КГ 1 (85 з 111 (76,6 %)) й у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР).

Слизово-гнійні виділення (СГВ) у середньому та\або верхньому носовому ходах (НХ) під час загострення мають достовірне значення у пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) і це єдина група, де цей симптом вірогідно зберігається й між загостреннями у 9 (22 %) та в обох фазах ХНФ вказує на супутній бактеріальний риносинусит. СГВ у загальному носовому ході, як свідок бактеріального навантаження слизової оболонки носа без залучення синусів, достовірно має значення у пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) і при загостренні і між загостреннями ХНФ – 35 (85,4 %) та 33 (80,5 %) відповідно.

Патологічний колір ГМ (блідий при алергічному запалені і гіперемований при інфекційному) релевантний для пацієнтів ОГ 1, ОГ 2 та ОГ 3 причому в обох фазах ХНФ – 47 (75,8 %) і 38 (61,3 %); 36 (87,8 %) і 32 (78 %) та по 92 (82,9 %) відповідно, причому у період між загостреннями при $p < 0,01$ відносно КГ 1.

Таблиця 3.3.

Кількісна характеристика симптомів при ендоскопічній візуалізації усіх груп пацієнтів з ХНФ у різні періоди захворювання

Дані відеоендоскопії	ПЗ	ОГ 1 n=62		ОГ 2 n=41		ОГ 3 n=111		КГ 1 n=35	
		аб с	%	аб с.	%	абс. %	%	аб с.	%
Гіперемована слизова носової порожники	З	60	96,8*	13	31,7*	45	40,5	22	62,9
	МЗ	2	3,2 ^а	2	4,9	4	3,6 ^а	2	5,7 ^а
Набряк слизової оболонки носа	З	59	95,2**	11	26,8	85	76,6*	16	45,7
	МЗ	3	4,8 ^а	5	12,2	93	83,8	3	8,6 ^а

Продовження табл. 3.3

Петехії на слизовій оболонці ВДШ	З	55	88,7**	0	0	37	33,3	19	54,3
	МЗ	0	0 ^a	0	0	1	0,9 ^a	0	0 ^a
Слизово-гнійні виділення у верхньому та/або середньому носовому ході	З	22	35,5	25	61*	44	39,6	10	28,6
	МЗ	4	6,5	9	22* ^a	3	2,7	0	0 ^a
Слизово-гнійні виділення у загальному носовому ході	З	32	51,6	35	85,4*	33	29,7*	26	74,3
	МЗ	34	54,8*	33	80,5**	7	6,3	1	2,9
Патологічний колір ГМ	З	47	75,8*	36	87,8*	92	82,9*	14	40
	МЗ	38	61,3**	32	78**	92	82,9**	1	2,9
Набряк ГМ, зглаженість його поверхні	З	53	85,5*	38	92,7*	103	92,8*	12	34,3
	МЗ	31	50 ^a	27	65,9	85	76,6	5	14,3
Слизово-гнійні нашарування на ГМ	З	23	37,1	41	100**	36	32,4	11	31,4
	МЗ	51	82,3** ^a	40	97,6**	35	31,5*	0	0
Аденоїдні вегетації 3 ст.	З	0	0	36	87,8*	31	28	9	25,7
	МЗ	0	0	36	87,8*	25	22,5	9	25,7
Ознаки ГСО	З	36	58,1*	22	53,7*	33	29,7	12	34,3
	МЗ	2	3,2 ^a	7	17,1* ^a	1	0,9 ^a	0	0
Трансудат за б/п без ознак запалення	З	11	17,7	26	63,4*	55	49,5*	8	22,9
	МЗ	15	24,2*	24	58,5*	32	28,8*	2	5,7
Збільшені шийні лімфовузли	З	41	66,1**	36	87,8**	33	29,7*	4	11,4
	МЗ	41	66,1**	31	75,6**	18	16,2*	2	5,7

Примітки:

1. * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
2. ^a - Наявна статистично значима різниця між періодами захворювання. Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
3. ПЗ – період захворювання; З – під час загострення; МЗ – між загостреннями.

Набряк ГМ супроводжує пацієнтів усіх досліджуваних груп у високому відсотку випадків як при загостренні так і у період між загостреннями, але для

пацієнтів ОГ 1 з вірогідною різницею менше у період між загостреннями – 31 (50 %).

Слизово-гнійні нашарування на ГМ мають вірогідне значення для пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) в обох фазах захворювання – 41 (100 %) та 40 (97,6 %) і з вірогідною різницею відносно КГ 1 не мають провідного значення у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) між загостреннями. А от для пацієнтів ОГ 1(ХНФ) вони фіксуються у 51 (82,3 %) хворого у період між загостреннями з вірогідним зниженням їх присутності 23 (37,1 %) під час загострення. Можливо, це пов'язано з вираженим набряком мигдалика у відповідний період, а також з домінуванням респіраторного вірусу у слизовій оболонці ВДШ під час ГВРС.

ГГМ, тобто аденоїдні вегетації 3-го ступеня, присутня у пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) та ОГ 3 (ХНФ+АР), але з вірогідною різницею 36 (87,8 %) тільки у ОГ 2.

Ознаки гострого середнього отиту (гіперемія, потовщення та/або випинання барабанної перетинки, ексудат за нею) при огляді під час загострення вірогідно частіше зустрічаються у пацієнтів ОГ 1(ХНФ) та ОГ 2 (ХНФ+ГГМ)– 36 (58,1 %) та 22 (53,7 %) відповідно, причому у дітей без ГГМ, навіть, частіше ніж з такою, що підтверджує - розмір і стан лімфоїдної тканини це різні характеристики.

Трансудат за барабанною перетинкою без ознак запалення вірогідно часто відносно КГ 1 зустрічається у пацієнтів усіх ОГ в обидва періоди захворювання окрім ОГ 1, в якій під час загострення превалює саме ГСО.

Збільшені шийні лімфовузли спостерігаються в усіх ОГ в обидва періоди захворювання, але для ОГ 1 (ХНФ) та ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) з дуже вірогідною різницею, а для ОГ 3 (ХНФ+АР) з вірогідною, що, на наш погляд, пов'язане з меншим впливом інфекційного фактору хронізації назофарингіту у пацієнтів з atopією.

Подальший аналіз клінічних даних передбачував оцінку назоцитограм. Ми розглядали показники клітинного складу назоцитограм з метою

приведення даних у такі, що підлягають статистичній оцінці і мають числовий вираз (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Порівняльна характеристика середніх показників назоцитограм у різні періоди захворювання в досліджуваних групах (M±m)

Дані назоцитограми	ПЗ	ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 1 n=35
Макрофаги (моноцити)	З	11,2±2,24	12,1±1,32	5,4±0,8*	11,2±1,32
	МЗ	6,1±3,23 ^a	11,7±1,56*	4,8±1,16	4,1±1,01 ^a
Еозинофільні гранулоцити	З	4,35±2,1	4,42±2,5	8,35±0,87*	5,45±1,05
	МЗ	3,32±1,2 ^a	2,33±0,32 ^a	7,32±1,25*	3,22±0,39 ^a
Лімфоцити	З	14,5±2,5	7,4±2,2*	14,8±1,15	13,8±0,82
	МЗ	7,4±3,8 ^a	7,2±2,5	5,4±1,8 ^a	6,22±1,81 ^a
Лейкоцити	З	12,03±2,5	15,12±1,13*	9,03±1,5	11,12±1,13
	МЗ	11,6±2,23*	13,53±1,6*	10,6±1,42*	4,84±0,6 ^a
Нейтрофільні гранулоцити	З	86,3±2,05*	89,5±1,34*	76,3±1,18	77,6±1,04
	МЗ	82,4±2,33*	87,2±1,68*	62,4±1,24 ^a	63,4±1,17 ^a

Примітки:

- * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
- ^a - Наявна статистично значима різниця між періодами захворювання. Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
- ПЗ – період захворювання; З – під час загострення; МЗ – між загостреннями.

Кількість макрофагів та лімфоцитів, що демонструють вірусне навантаження слизової оболонки носоглотки, достовірно збільшується як у хворих КГ 1 (РРІ) під час гострих респіраторних інфекцій так і у пацієнтів ОГ 1(ХНФ) при загостренні та вірогідно знижується між загостреннями, що говорить про переважання респіраторних вірусів (не здатних тривало персистувати) у момент загострення. Така ж динаміка простежується у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР), але тільки для лімфоцитів. Хворі ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) характеризуються стабільним моноцитозом в обидва періоди ХНФ з суттєвою різницею по відношенню до КГ 1 після загострення і це може вказувати не на гострі вірусні респіраторні інфекції, а на персистенцію лімфотропного ВЕБ,

адже в усіх пацієнтів цієї групи спостерігалася ГГМ (аденоїдні вегетації 3-го ступеня) [19,24,43].

Кількість еозинофілів, які демонструють активність алергічного процесу, вірогідно та стабільно висока в обидва періоди хвороби у пацієнтів ОГ 3 відносно КГ 1. В ОГ 1 та ОГ 2 незначна еозинофілія при загостренні вірогідно зменшується в період між загостреннями.

Кількість лейкоцитів та нейтрофільних гранулоцитів, які демонструють бактеріальне навантаження, вірогідно та стабільно вище в період між загостреннями у пацієнтів усіх ОГ відносно КГ 1, хоча невірогідно зменшується між періодами захворювання у ОГ 1 та ОГ 2. В ОГ 3 лейкоцитоз невірогідно зростає у період між загостреннями, що вказує на бактеріальний компонент запалення саме у цей період поряд з алергічним. Нейтрофільоз носового слизу також присутній у всіх ОГ у період загострення, але не вірогідно до КГ 1 у пацієнтів ОГ 3. Він вірогідно знижується у періоди між загостреннями у хворих обох цих груп і залишається значущим в ОГ 1 та ОГ 2.

Пацієнти КГ 1 (з РРІ без ХНФ) після загострення демонструють вірогідну різницю кількості усіх клітин назоцитограми в бік нормалізації у порівнянні з гострим періодом.

Стан колонізації слизової носа усіх досліджуваних дітей при оцінці назоцитограми представлений у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Кількісна оцінка колонізації слизової носа в досліджуваних групах у різні періоди захворювання

Кількість флори	ПЗ	ОГ 1 n=62		ОГ 2 n=41		ОГ 3 n=111		КГ 1 n=35	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
«-»	З	10	16,1*	0	0*	22	19,8	9	25,7
	МЗ	1	1,6**	2	4,9*	21	18,9	8	22,9
«+»	З	13	21*	2	4,9*	23	20,7	11	31,4
	МЗ	8	13*	6	14,6*	24	21,6*	12	34,3

Продовження табл. 3.5

«++»	З	19	30,6*	7	17,1	24	21,6	8	22,9
	МЗ	11	17,7*	9	22	12	10,8*	11	31,4
«+++»	З	21	33,9*	34	83**	30	27*	5	14,3
	МЗ	17	27,4*	13	31,7*	36	32,4*	4	11,4
«++++»	З	11	17,7*	4	9,8	12	10,8	2	5,7
	МЗ	25	40,3**	11	26,8*	18	16,2*	0	0

Примітки:

1. * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
2. ^a - Наявна статистично значима різниця між періодами захворювання. Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
3. ПЗ – період захворювання; З – під час загострення; МЗ – між загостреннями;
4. «-» - відсутня;
5. «+» - невелика кількість;
6. «++» - помірна кількість;
7. «+++» - велика кількість;
8. «++++» - дуже велика кількість.

Патологічні рівні колонізації («++++» та «+++») притаманні усім основним групам досліджуваних: ОГ 1– 32 (51,6 %) та 42 (67,7 %), ОГ 2 – 38 (92,7 %) та 24 (58,5 %), ОГ 3 – 42 (37,8 %) та 54 (48,6 %) відповідно при загостренні та без загострення на відміну від дітей КГ 1 – 7 (20 %) та 4 (11,2%). Не вірогідне превалювання патологічної колонізації у пацієнтів ОГ 3, як у період загострення так і між загостреннями підкреслює домінування алергічного запалення в обидва періоди ХНФ у інших представників цієї групи.

Мікробіологічне дослідження носоглоткового секрету хворих на ХНФ демонструє не тільки кількісні, а й якісні зміни мікробіоценозу носоглоткового слизу, як під час загострення назофарингіту так у період між загостреннями (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6.

**Мікрофлора носоглотки в досліджуваних групах у різні періоди
захворювання**

Мікроорганізм	ПЗ	Рівень мікроорганізмів (КУО/мл)			
		ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 1 n=35
Staphylococcus aureus	З	4,41±0,68	5,41±0,15*	2,36±0,07	3,52±0,18
	МЗ	7,8±1,22* ^a	4,85±0,36*	-	2,72±0,14
S. epidermidis	З	4,54±1,2	5,12±0,09*	2,42±0,12	3,08±0,16
	МЗ	5,36±0,12*	4,56±0,06*	-	2,53±0,08
Streptococcus pyogenes	З	3,22±1,4	6,64±0,23* ^a	3,26±0,08 ^a	4,21±0,15
	МЗ	4,11±2,28*	3,68±0,06* ^a	3,04±0,08* ^a	-
S. viridans	З	-* ^a	-*	2,55±0,14	2,53±0,12
	МЗ	2,53±0,78	5,33±0,09 ^a	3,41±0,11* ^a	2,55±0,06
S. salivarius	З	1,82±0,13*	-	3,15±0,08	3,44±0,13
	МЗ	3,13±1,03*	5,94±0,36 ^a	3,94±0,36	3,78±0,32
Pneumococcus pneumoniae	З	- ^a	4,03±0,15*	-	2,86±0,07
	МЗ	5,62±1,14*	3,53±0,11*	-	-
Haemophilus influenzae	З	- ^a	3,86±0,23* ^a	3,56±0,25* ^a	2,19±0,01
	МЗ	4,48±0,55*	2,65±0,12*	-	-
Pseudomonas aeruginosa	З	-	4,31±0,05* ^a	-	3,75±0,06
	МЗ	3,01±0,02	-	-	-
Escherichia coli	З	-	-	-	-
	МЗ	2,95±0,12* ^a	3,94±0,17* ^a	-	-
Klebsiella pneumoniae	З	2,85±0,11 ^a	4,24±0,22*	3,12±0,7*	-
	МЗ	4,22±0,11*	5,32±0,36*	-	2,33±0,65
Lactobacillus spp.	З	-	-	3,72±0,09*	-
	МЗ	2,35±0,25*	5,34±0,18* ^a	5,75±0,20 ^a	7,04±0,13
Bifidobacterium spp.	З	-	-	2,47±0,10	2,05±0,14
	МЗ	4,25±0,18* ^a	3,48±0,22* ^a	2,74±0,17 ^a	5,72±0,18
Дріжджоподібні гриби роду Candida	З	2,75±0,56*	2,67±0,45*	-	-
	МЗ	1,67±0,45* ^a	3,54±1,15* ^a	2,12±0,23* ^a	-

Примітки:

- * - Найважливіша статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ 1). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;

2. ^a - Наявна статистично значима різниця між періодами захворювання. Висновок зроблений при рівні значимості 0,05;
3. ПЗ – період захворювання; З – під час загострення; МЗ – між загостреннями.

Під час перших трьох днів загострення у пацієнтів ОГ 1(ХНФ) відмічаються не суттєві зсуви мікробного пейзажу, які характеризуються помірною колонізацією носоглотки умовно патогенними (піогенним стрептококом ($3,22 \pm 1,4$) КУО/мл, епідермальним стафілококом – ($4,54 \pm 1,2$) КУО/мл, золотистим стафілококом – ($4,41 \pm 0,68$) КУО/мл) та представниками симбіонтної мікрофлори (*S. Viridans* ($2,53 \pm 0,78$) КУО/мл та *S. Salivarius* ($3,13 \pm 1,03$) КУО/мл) в асоціації з грибами роду *Candida* ($2,75 \pm 0,56$) КУО/мл. Після ГВРС колонізація *Pneumococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Klebsiella pneumoniae* статистично значимо збільшується. Не вірогідно, але підвищується колонізація такого патогену як *Streptococcus pyogenes*. Також підвищується колонізація таких умовних патогенів як *Staphylococcus aureus* (вірогідно), *S. Epidermidis* (не вірогідно). Колонізація такою симбіонтною мікрофлорою як *S. Viridans* та *S. Salivarius* знижується в період між загостреннями у пацієнтів ОГ 1, але без вірогідної різниці, хоча *S. Viridans* зникає повністю. Повернення іншої симбіонтної мікрофлори після ГВРС відбувається без вірогідної різниці для *Lactobacillus spp.* та з вірогідною різницею для *Bifidobacterium spp.*

Під час загострення у пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) відмічаються суттєві зсуви мікробного пейзажу, які характеризуються надмірною колонізацією носоглотки умовно патогенними (піогенним стрептококом ($6,64 \pm 0,23$) КУО/мл, епідермальним стафілококом – ($5,12 \pm 0,09$) КУО/мл, золотистим стафілококом – ($5,41 \pm 0,15$) КУО/мл) та патогенними видами бактерій (пневмококом ($4,03 \pm 0,15$) КУО/мл, гемофільними бактеріями ($3,86 \pm 0,23$) КУО/мл, синьо-гнійною паличкою ($4,24 \pm 0,22$) КУО/мл) в асоціації з грибами роду *Candida* ($2,67 \pm 0,4$) КУО/мл. Колонізація *Streptococcus pyogenes*,

Haemophilus influenza та *Pseudomonas aeruginosa* статистично значимо зменшується після загострення ХНФ, а колонізація *Staphylococcus aureus*, *S. Epidermidis* та *Pneumococcus pneumonia* якщо і знижується в період між загостреннями ОГ 2 (ХНФ+ГГМ), то без вірогідної різниці. На фоні такої надмірної колонізації умовнопатогенною та патогенною флорою спостерігається практично повна відсутність представників симбіонтної мікрофлори – лактобактерій, біфідобактерій та слинних стрептококів у період загострення і повернення їх після загострення, але статистично значимо для *S. Viridans* та *S. Salivarius* і без вірогідної різниці для *Lactobacillus spp.* Та *Bifidobacterium spp.*

Під час загострення у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) відмічаються не суттєві зсуви мікробного пейзажу, які характеризуються надмірною колонізацією носоглотки умовно патогенними (піогенним стрептококом ($3,26 \pm 0,08$) КУО/мл, епідермальним стафілококом – ($2,42 \pm 0,12$) КУО/мл, золотистим стафілококом – ($2,36 \pm 0,07$) КУО/мл) та деякими патогенними видами бактерій у помірній кількості (*Klebsiella pneumoniae* ($3,12 \pm 0,7$) КУО/мл та гемофільними бактеріями ($3,56 \pm 0,25$) КУО/мл) без асоціації з грибами роду *Candida*. Колонізація *Haemophilus influenza* та *Klebsiella pneumoniae* статистично значимо зменшується після загострення ХНФ при АР. Колонізація *Staphylococcus aureus*, *S. Epidermidis* та *Streptococcus pyogenes* також вірогідно знижується в період між загостреннями у пацієнтів ОГ 3. На фоні помірної колонізації умовнопатогенною та патогенною флорою зберігається присутність представників симбіонтної мікрофлори – лактобактерій, біфідобактерій та слинних стрептококів у період загострення і збільшення їх після загострення, але без вірогідної різниці.

Значимість бактеріального фактору у проміжках між загостреннями, який може забезпечувати хронізацію назофарингіту у досліджуваних пацієнтів, ми оцінювали по ступеня дисбіозу носоглотки (рис. 3.1).

Дуже суттєвими змінами мікробіому відносно КГ 1 відрізняється ОГ 2 (ХНФ+АР) 39 представників якої (95,1 % випадків) мають дисбіоз 3-го

ступеня, ніхто з них не володіє нормофлорою у назофарингеальній зоні. 54 (87,1 %) пацієнта ОГ 1 мали ознаки дисбіозу 2-го ступеня, тільки 5 (8,1 %) та 3 (4,8 %) мали 1-й ступінь і 3-й ступінь дисбіозу відповідно, що також вказує на суттєві зміни мікробіому у цих хворих відносно КГ 1. 68 (61,3 %) пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) мали ознаки дисбіозу 2-го ступеня, тільки 16 (14,4 %) та 27 (24,3 %) мали 1-й ступінь і 3-й ступінь дисбіозу відповідно, що також вказує на суттєві зміни мікробіому у цих хворих відносно КГ 1.

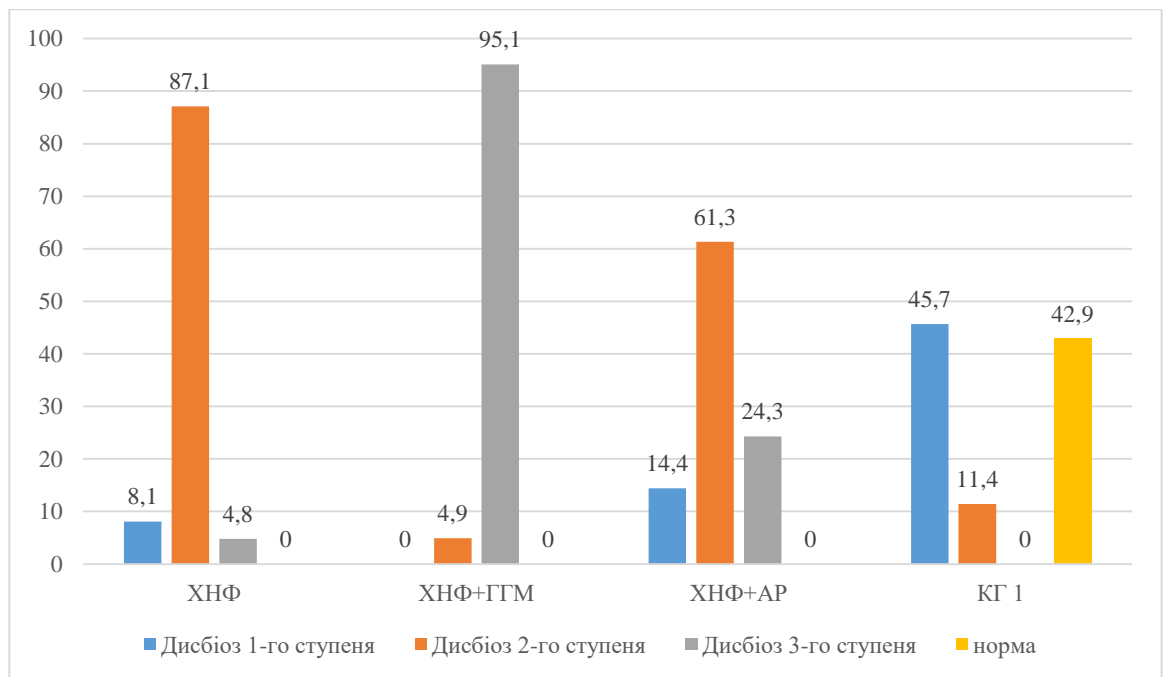


Рис. 3.1. Розподілення ступенів дисбіозу носоглотки у період між загостреннями ХНФ між досліджуваними групами

Дуже вірогідна різниця у бік дисбіозу 3-го ступеня (95,1 %) у пацієнтів з ХНФ при ГГМ (ОГ 2) може пояснюватись блокуванням хоан та носоглотки для евакуації слизу як під час загострення так і після нього та якісними і кількісними змінами мікробіому [63,122]. Також ГГМ часто виникає на тлі ВЕБ інфекції схильної до тривалої персистенції в В-лімфоцитах мигдалика, що веде до імунологічної толерантності та імунодепресії, яка, в свою чергу, може бути основою порушення балансу мікроорганізмів, в тому числі бактерій [26,45,56].

3.3. Імунологічна оцінка

Для вивчення імунного статусу та імунологічної інтерпретації кожної форми ХНФ ми проаналізували результати деяких імунологічних показників хворих усіх груп у період між загостреннями (табл.3.7).

Таблиця 3.7.

Порівняльна характеристика середніх імунологічних показників у пацієнтів з різними формами ХНФ (M±m)

Імунологічні показники	ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 1 n=35
Лейкоцити г/л	6,6±0,78	8,4±0,7*	5,2±0,78	5,42±0,43
Лімфоцити %	39,4±2,8*	35,2±2,1	44,2±2,08*	31,5±3,2
Лімфоцити г/л	2,84±0,97*	2,04±0,13	3,13±0,35*	1,54±0,24
Еозинофіли %	4,1±0,3	4,5±0,4	8,9±0,6*	4,8±0,5
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , %	55,3±4,4*	61,7±5,9	58,1±4,1	62,3±3,2
Т-лімфоцити CD3 ⁺ , г/л	0,91±0,08*	1,19±0,1	1,18±0,08	1,43±0,04
Т-хелпери CD 4 ⁺ , %	36,2±5,1*	41,4±3,5*	46,7±4,6	44,2±2,9
Т-хелпери CD 4 ⁺ , г/л	0,46±0,07	0,42±0,23*	0,96±0,23	0,71±0,12
Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ %	17,9±1,4	14,1±2,1	8,9±0,7*	15,3±1,2
Т-цитотоксичні CD 8 ⁺ г/л	0,12±0,07*	0,27±0,08	0,19±0,03*	0,25±0,04
Імунорегуляторний індекс CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺	2,02±0,16*	2,94±0,7	5,25±0,03*	2,89±0,05
Кілери CD 16 ⁺ %	14,6±0,8	12,8±1,1	9,4±0,9*	13,5±0,6
Кілери CD 16 ⁺ г/л	0,26±0,04	0,21±0,03	0,18±0,04*	0,23±0,03
В-клітини CD 19 ⁺ %	13,2±2,1	14,4±2,4	18,5±1,8*	12,2±2,9
В-клітини CD 19 ⁺ г/л	0,23±0,02	0,28±0,03	0,38±0,03*	0,24±0,05
CD 25 ⁺ -рецептор ІЛ-2 %	21,1±1,3	20,7±1,9	15,2±1,9*	22,3±2,4
CD 25 ⁺ -рецептор ІЛ2 г/л	0,39±0,03	0,49±0,02	0,58±0,08*	0,34±0,05

Примітка. * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

При оцінці лейкоцитарного статусу пацієнтів ОГ 1(ХНФ) виявлено, що кількість лімфоцитів (39,4±2,8) % у периферичній крові достовірно вища, ніж у пацієнтів КГ 1 (31,5±3,2) %, p<0,05.

Аналіз стану клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів ОГ 1, виявив суттєві відхилення від значень показників КГ 1. Так, у переважної

кількості хворих відзначалося вірогідне зниження відносної кількості CD 3⁺ і CD 4⁺ ($p < 0,05$) у порівнянні з КГ 1. При цьому значних відмінностей у кількості CD 19⁺ та CD 25⁺ – В-лімфоцитів ($p > 0,05$), у порівнянні з показниками осіб КГ 1 не відзначалося. Було відзначено достовірне зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ) у пацієнтів ОГ 1 (ХНФ) $2,02 \pm 0,16$ у порівнянні з КГ 1 $3,04 \pm 0,05$, $p < 0,05$.

При оцінці імунного статусу пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) виявлені найменші зміни системного імунітету. Так зміни лейкоцитарного статусу достовірно торкаються збільшення кількості лейкоцитів $8,4 \pm 0,7$ у периферичній крові, ніж у пацієнтів КГ 1 - $5,42 \pm 0,43$, $p < 0,05$.

Аналіз стану клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів ОГ 2, виявив помірні відхилення від значень показників КГ 1. Так, у всіх хворих відзначалося зниження відносної кількості CD 4⁺ -цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$) порівняно з КГ 1 – $41,4 \pm 3,5$ та $44,2 \pm 2,9$ відповідно, що не відобразилось на ІРІ і в цілому останній залишався нормальним у переважній кількості представників ОГ 2.

При оцінці лейкоцитарного статусу пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) виявлено, що кількість лімфоцитів ($44,2 \pm 2,08$) % та еозинофілів ($8,9 \pm 0,6$) % у периферичній крові достовірно вища, ніж у пацієнтів КГ 1, відповідно ($31,5 \pm 3,2$) % та ($4,8 \pm 0,5$) %, ($p < 0,05$). Пошкоджуюча дія еозинофілів забезпечується за рахунок їх білків: еозинофільного катіонного протеїну, головного основного протеїну, еозинофільної пероксидази та еозинофільного нейротоксину. Ці субстанції сприяють посиленню судинної проникності та виходу плазмових білків, забезпечуючи субепітеліальне еозинофільне запалення [94,95,98].

Аналіз стану гуморального імунітету у пацієнтів ОГ 3, виявив суттєві відхилення від значень показників КГ 1. Так, у всіх хворих відзначалося збільшення відносної кількості CD 19⁺ – В-лімфоцитів ($p < 0,05$), зниження CD 8⁺ -цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$) та CD 16⁺ –лімфоцитів – кілерів ($p < 0,05$), порівняно з КГ 1. При цьому значних відмінностей у кількості CD 3⁺

і CD 4⁺ у порівнянні з показниками осіб КГ не відзначалося. Даний факт, ймовірно, можна пояснити наявністю дисбалансу між субпопуляціями Т-хелперів 1-го типу у бік домінування Т-хелперів 2-го типу і, відповідно, активації CD 19⁺ на тлі супресії Th1-лімфоцитів та активованих ними CD 8⁺ [123]. Було відзначено достовірне підвищення ІРІ у пацієнтів з ХНФ при АР майже вдвічі $5,25 \pm 0,03$ порівняно з КГ $1\ 2,89 \pm 0,05$, $p < 0,05$.

Первинний механізм супресорної активності Т-лімфоцитів є деструкцією метаболічної активності. Одним з рецепторів ІЛ-2 на лімфоцитах периферичної крові є CD25⁺, рецептор ранньої активації. Кількість рецепторів до ІЛ-2 (CD25⁺), експресованих на Т-лімфоцитах хелперах першого типу, свідчить про їх функціональний стан. За гіперактивних синдромів кількість цих клітин зростає (гострі та хронічні лімфолейкози, тимома, відторгнення трансплантата), крім того, їх підвищення може свідчити про ранню стадію запального процесу [127]. CD25⁺-активовані Т-лімфоцити стимулюють антитілоутворення і цитотоксичність. Цей показник відображає здатність лімфоцитів до проліферації та диференціювання, характеризує функціональний стан активованих Т-лімфоцитів [130]. Регуляторні Т-клітини відіграють істотну роль у підтримці імунного гомеостазу. Вони можуть пригнічувати активацію, проліферацію та ефекторні функції широкого кола імунокомпетентних клітин, включно з CD4⁺, CD8⁺, В-лімфоцитами та антигенпрезентуючими клітинами. Вивчення відсоткових показників молекулярного маркера CD 25⁺ (показник активації ІЛ-2) ($15,2 \pm 1,9$) % показало, що його значення достовірно знижено у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) порівняно з КГ 1 ($22,3 \pm 2,4$; $p < 0,05$).

При дослідженні вмісту імуноглобулінів класів: М, G, А та Е в сироватці крові різних обстежених груп було встановлено (табл.3.8), що рівень IgA був більш низьким у ОГ 1, ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) та ОГ 3 (ХНФ+АР) відносно КГ 1, але достовірно тільки для ОГ 1 та ОГ 3, $p < 0,05$. IgM достовірно нижчий в ОГ 1 хворих відносно КГ 1, $p < 0,05$, що вказує на те, що організм зараз не бореться з інфекцією або що інфекція була нещодавно. Враховуючи що імунограма усім

пацієнтам виконувалася тільки у період між загостреннями, обидва твердження стосовно зниженої кількості IgM є справедливими. Надмірна кількість IgM (ОГ 3, $p < 0,05$) вважається несприятливим фактором, оскільки може призводити до надмірної активації системи комплементу та індукції комплементоопосередкованого цитолізу[32,33,35] і часто зустрічається саме у алергіків, але, на відміну від IgA (теж підвищений у алергіків) у пацієнтів з ХНФ знижений у нашому дослідженні попри паралельний алергічний процес. IgG недостовірно вищий в усіх досліджуваних групах відносно КГ 1, $p > 0,05$, але в межах норми, що може говорити про не глибокі зміни в імунному статусі більшості наших досліджуваних. IgE достовірно вищий тільки у ОГ 3 (ХНФ+АР), при показниках близьких до нормальних у ОГ 1 та ОГ 2 (ХНФ+ГГМ).

Таблиця 3.8.

Вміст імуноглобулінів А, М, G та E у сироватці крові в досліджуваних групах (M±m)

Показники	ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 1 n=35
Ig A, г/мл	0,37±0,14*	1,23±0,22	0,44±0,19*	2,56±0,13
Ig M, г/мл	0,44±0,02*	1,65±0,14	2,58±0,3*	1,68±1,02
Ig G, г/мл	8,2±1,41	9,9±1,4	8,7±2,03	6,11±2,2
Ig E, МО/мл	106,1±8,3	115,1±11,2	292,5±15,8*	117,4±6,8

Примітка. * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

Таким чином, гіперімуноглобулінемія Ig E характерна для хворих на АР. Синтез Ig E є Т-залежним процесом. Основним інтерлейкіном, що бере участь у перемиканні плазматичних клітин із синтезу Ig M на Ig E, є ІЛ-4 (продукт Т-хелперів другого типу). Крім дії ІЛ-4, необхідний прямий контакт між плазматичною клітиною та Т-хелпером 2-го типу, що полягає у взаємодії молекул CD 40⁺ CD 40^{+L}. Крім ІЛ-4, Т-хелпери 2-го типу виробляють також ІЛ-3, ІЛ-5, ІЛ-10. ІЛ-3 та ІЛ-5, необхідні для розвитку та активації опасистих клітин та еозинофілів, що у свою чергу забезпечують реалізацію патохімічної

та патофізіологічної стадій алергічної реакції. При цьому γ -інтерферон, що продукується Т-хелперами першого типу, пригнічує синтез Ig E та сприяє синтезу Ig G (тобто γ -ІФН та ІЛ-4 діють як антогоністи). Підтримка синтезу Ig E також залежить від дії інших інтерлейкінів (зокрема, ІЛ-4, ІЛ-6)[132,134].

Стан імунітету ротоглотки пацієнтів оцінювався за вмістом в РГС – противірусного чинника – раннього інтерферону альфа (α -IFN) та прозапального цитокіну ІЛ-1 β (табл.3.9).

Таблиця 3.9.

Вміст різних груп цитокінів в ротоглотковому секреті в досліджуваних групах, Ме (25% - 75%)

Групи	Вміст цитокінів у ротоглотковому секреті	
	ІЛ-1 β , пг/мл	IFN- α , пг/мл
ОГ 1	65,5 (45-74)**	10,7 (5-15)*
ОГ 2	48,5 (19-56)*	19,6 (9-31)
ОГ 3	46,2 (31-55)*	7,2 (3-13)**
КГ 1	22,3 (17-26)	19,1 (13-24)

Примітки:

1. * - достовірна різниця з показниками між групами ($p < 0,05$);
2. ** - достовірна різниця з показниками між групами ($p < 0,01$).

Хворі ОГ 1 (ХНФ) мали повний спектр статистично значущих змін вмісту цитокінів у РГС: підвищення кількості прозапального ІЛ-1 β ($p < 0,01$) зниження кількості IFN- α , $p < 0,05$, що свідчить про слабкість противірусної імунної відповіді у цієї категорії хворих[51,88] на тлі інтенсивного запального процесу. Хворі ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) показали відхилення місцевого імунітету у бік збільшення ІЛ-1 β ($p < 0,05$), без істотних змін IFN- α , що вказує на нормальний рівень противірусного захисту слизових оболонок при високій інтенсивності запалення. Пацієнти ОГ 3 (ХНФ+АР) демонстрували підвищення показників ІЛ-1 β , $p < 0,05$ та зниження IFN- α відносно КГ 1 при $p < 0,01$, що показує схожість прозапальних і противірусних відносин у цієї категорії

досліджуваних з ОГ 1, в якій хворі на ХНФ не мають асоційованих захворювань назо-фарингеальної зони.

Також, стан місцевого імунітету ротоглотки пацієнтів оцінювався за вмістом в РГС концентрацій секреторного імуноглобуліну А (sIgA), оскільки він є основним фактором гуморального імунітету слизових оболонок. (табл. 3.10).

Таблиця 3.10.

Вміст секреторного IgA в ротоглотковому секреті у пацієнтів з різними формами ХНФ, Me (25% - 75%)

	ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 1 n=35
sIgA, мкг/мл	32,7 (24-47)*	34,5 (25-45)*	32,4 (27-42)*	45 (42-65)

Примітка. * - Наявна статистично значима різниця відносно контрольної групи (КГ). Висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

Визначення рівня sIgA у РГС показало зниження рівня даного імуноглобуліну у пацієнтів усіх досліджуваних груп в порівнянні з КГ 1, $p < 0,05$.

Висновки до розділу 3

Показано, що пацієнти з ХНФ в залежності від супутніх станів назо-фарингеальної зони поділяються на 3 різні варіанти плину захворювання. Дані ретроспективного аналізу документації, анкетування, аналіз скарг та симптомів під час ендоскопічного огляду при загостренні та між загостреннями достовірно вказують на відмінності причин загострень та хронізації ХНФ у дітей з ГГМ, АР та дітей без ГГМ і без АР.

Продромальні явища (77,4 %) з гіпертермією (66,1 %) на початку загострення та мінливість симптомів (74, 2%) при переважанні виділень з носа без кольору (87,1 %) під час загострення, моноцитоз $11,2 \pm 2,24$ і лімфоцитоз $14,5 \pm 2,5$ тільки під час загострення у дітей з ізольованим ХНФ (ОГ 1)

підтверджують вірусний фактор загострень ХНФ у цієї категорії хворих. Слизово-гнійні виділення у загальному носовому ході (54,8 %) , слизово-гнійні нашарування на ГМ у (82,3 %), лейкоцитоз у назоцитогамі $11,6 \pm 2,23$ та дисбіоз носоглотки 2-го ступеня у 87,1 % хворих цієї групи у період між загостреннями вірогідно засвідчують часті ГВРС, як тригерний фактор загострень з наступною тривалою активізацією умовно-патогенної та патогенної бактеріальної флори після ГРВІ, що демонструє хронізацію запалення у назофарингсі у даної категорії досліджуваних.

Переважає кольорових виділень з носа як під час загострень (70,7 %) так і між ними (73,2 %), утруднення носового дихання і вдень і вночі в обидва періоди захворювання (100 % та 87,8 % відповідно), постназальне затікання (85,5 % та 68,3 % відповідно), лейкоцитоз $15,12 \pm 1,13$ під час загострення і $13,53 \pm 1,6$ після загострення, дисбіоз носоглотки 3-го ступеня у 95,1 % хворих на ХНФ при ГГМ (ОГ 2) вказує на значне превалювання бактеріального фактору в обидва періоди захворювання.

Домінування виділень з носа без кольору як під час загострення так і після нього (84,7 % та 73,9 % відповідно), невірогідна присутність продромальних явищ та гіпертермії на початку загострень (45,9 % та 29,7 % відповідно), не часта гіперемія слизової оболонки носа (40,5%) на тлі частого набряку (76,6 %) під час загострення у пацієнтів з ХНФ при АР (ОГ 3), а також еозинофілія носового слизу в обидва періоди ХНФ ($8,35 \pm 0,87$ та $7,32 \pm 1,25$) і лейкоцитоз між загостреннями $10,6 \pm 1,42$ з лімфоцитозом $14,8 \pm 1,15$ під час загострення говорять про алергічний та вірусний чинник (часті ГВРС) в періоди загострень та бактеріальний і алергічний у період між загостреннями.

Показники стану системного та місцевого імунітету, стану мікробіому носоглотки та клітинного складу носового слизу повністю підтверджують опис різних етіопатогенетичних варіантів плину ХНФ в залежності від коморбідності назофарингеальної зони. Так, найбільші зміни як місцевого так системного імунітету показують представники ОГ 1(без коморбідності) та ОГ 3 (ХНФ+АР). Однак, такі показники системного імунітету у пацієнтів ОГ 3

(ХНФ+АР) як відсутність зниження Т-лімфоцитів CD3⁺, зниження Т-лімфоцитів CD8⁺, підвищений ІРІ, зниження Т-лімфоцитів CD16⁺, підвищення Т-лімфоцитів CD19⁺, зниження Т-лімфоцитів CD25⁺, підвищення Іg М (мономерного), підвищення Іg Е вказують на імунологічний профіль алергіка. При цьому повний спектр змін усіх показників місцевого імунітету у РГС у хворих ОГ 3 (ХНФ+АР) - підвищення ІL-1β, зниження ІFN-α, зниження sІgА – швидше за все, забезпечують хронізацію інфекційного запалення носоглотки у даної категорії досліджуваних. Представники ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) показали високий рівень бактеріального навантаження у вигляді дисбіозу 3-го ступеня з лейкоцитозом сироватки крові та назального слизу на тлі системного імунітету в межах норми при помітному погіршенні місцевого імунітету - підвищення ІL-1β, зниження sІgА у РГС (p<0,05).

Відмінності показників системного та місцевого, гуморального та клітинного імунітету на тлі кількісних та якісних змін мікробіому назофарингеальної зони у представників різних ОГ говорять про необхідність вивчення ефективності лікування мукозальними вакцинами з диференційним підходом для кожного варіанту ХНФ, можливості якого ми висвітлюємо у наступному розділі роботи.

Результати даного розділу опубліковані у наступних працях:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>
2. Запорожченко ПО. Імунологічна оцінка при хронічному назофарингіті з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони. Оториноларингологія.2026;1-2(9):9-17. <https://journal.otolaryngology.iol.com.ua/index.php/otolaryngology/en/article/download/5/4/10>

3. Пухлік С. М., Запорожченко П.О., Колесніченко В.В. Алергенний профіль при хронічному назофарингіті асоційованому з алергічним ринітом. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня-1 жовтня 2024;103
<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16203>
4. Запорожченко ПО, Шафоростова МЄ, Колесніченко ВВ. Структура захворювань назофаренгеальної зони у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». Івано-Франківськ. 29-30 вересня 2025; 31 <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/18476>

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ВАРІАНТІВ ХРОНІЧНОГО НАЗОФАРИНГІТУ З ВИКОРИСТАННЯМ МУКОЗАЛЬНОЇ ВАКЦИНИ ЛАНТІГЕН Б

Лікування ХНФ як і будь-якого хронічного захворювання полягає у терапії загострень та заходів між загостреннями. До адаптованих клінічних настанов МОЗ України, рекомендаціями з яких лікуємо пацієнтів під час загострень ХНФ відносяться: наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 (гострий вірусний риносинусит) та наказ МОЗ України №499 від 16.07.2014 (гострі респіраторні інфекції). До адаптованих клінічних настанов МОЗ України, рекомендаціями з яких лікуємо пацієнтів з ХНФ між загостреннями відносяться: наказ МОЗ України №1793 від 13.10.2023 (хронічні риносинусити) та наказ МОЗ України від 24.03.2009 № 181 (хронічні фарінгіти). Слід відмітити, що окремого протоколу стосовно хронічного назофарингіту в Україні ще не існує, що підтверджує актуальність наших досліджень. До стандартного лікування ХНФ в період між загостреннями входить промивання носа сольовим розчином та топічні кортикостероїди. Алгоритм призначений для лікування дітей раннього віку. Дітей старшого віку (у тому віці, коли аденоїдні вегетації вже не вважаються значущими), слід лікувати так само, як і дорослих: промивання носа сольовим розчином, топічні кортикостероїди, пероральні антибіотики курсами до 4 тижнів на рік; виключення контакту з алергенами у пацієнтів з алергією, та/або специфічна імунотерапія. При цьому значимість бактеріальних лізатів не зрозуміла і не вивчена, особливо в умовах асоційованих станів назо-фарингеальної зони.

Широке розповсюдження мукозальних вакцин із застосуванням мікробних агентів, отриманих різними шляхами, виявило неоднозначний їх

вплив на показники локального та системного імунітету [13,38,45,163,164,165,167,168,169].

На думку О. Ф. Мельникова [33,35] необхідно умовно виділити 2 типи мукозальних вакцин - локальної та системної дії, з яких і можна визначити переважне стимулювання факторів імунітету: локальне чи системно-локальне. Оскільки Лантіген Б - бактеріальна вакцина, що містить суспензію бактеріальних антигенів, отриманих у процесі контрольованого автолізу деяких видів мікроорганізмів, які є найбільш частими збудниками інфекцій дихальних шляхів (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *B. catarrhalis*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*) заявлена виробником як системно-локальна, ми оцінювали, окрім клінічних даних, дані локального (РГС) та системного імунітету у пацієнтів з різними варіантами перебігу ХНФ до та після проходження курсу вакцинації з порівнянням основних клініко-імунологічних показників через 8 тижнів від початку лікування, так щоб фіксація усіх показників відбувалася у період між загостреннями. Оцінку профілактичної спроможності мукозальної вакцини Лантіген Б проводили через 26 тижнів, враховуючи кількість, тривалість та тяжкість загострень і кількість ускладнень та аденоотомій.

4.1. Динаміка регресії клінічних проявів різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту за результатами самооцінки пацієнта

До (1-й тиждень) та після (8-й тиждень) призначеного лікування проводилась самооцінка пацієнтом (його батьками, чи разом) свого стану згідно 10 бальної ВАШ - від 0 до 10 бала найбільш типових для ХНФ суб'єктивних симптомів: утруднене носове дихання, виділення з носа, постназальне затікання, субфібрилітет, закладеність вуха.

У таблиці 4.1 представлена динаміка симптомів захворювання, оцінених шляхом самооцінки пацієнтами в балах згідно ВАШ, методами описової статистики в основних та контрольній групах до та після лікування.

Таблиця 4.1.

**Аналіз динаміки симптомів захворювання
в усіх досліджуваних групах згідно самооцінки пацієнта до та після
лікування**

Показник	Групи	Тиждень	Середнє	Медіана	Стд. відхил.	Мін	Макс	
Утруднення носового дихання	ОГ 1	T1	7,50	8	0,86	6	8	
		T26	3,19	4	0,97	2	4	
	ОГ 2	T1	9,13	9	0,67	8	10	
		T26	6,50	6	1,06	5	7	
	ОГ 3	T1	8,67	9	0,55	8	10	
		T26	5,15	5	1,00	4	6	
	КГ 2	T1	8,20	8	0,49	7	9	
		T26	6,00	6	0,00	6	6	
	Виділення з носа	ОГ 1	T1	7,33	7	0,61	6	8
			T26	3,07	4	1,01	2	4
		ОГ 2	T1	7,19	7	0,75	6	8
			T26	5,06	5	0,73	5	6
ОГ 3		T1	6,00	6	0,00	4	8	
		T26	4,00	4	0,00	3	5	
КГ 2		T1	6,74	7	0,44	6	7	
		T26	5,57	6	0,50	5	6	
Субфібрилітет		ОГ 1	T1	6,56	7	0,50	6	7
			T26	3,56	4	0,50	3	4
		ОГ 2	T1	7,31	6,5	1,47	5	9
			T26	3,19	3	0,97	2	4
	ОГ 3	T1	6,00	6	0,00	4	8	
		T26	3,11	3	1,00	2	4	
	КГ 2	T1	7,15	7	0,36	7	8	
		T26	5,11	4,5	1,47	3	5	

Продовження табл.4.1

Постназальне затікання	ОГ 1	T1	6,74	6	1,00	5	7
		T26	3,11	3	1,00	2	4
	ОГ 2	T1	7,19	7	0,75	6	8
		T26	4,80	5	0,41	4	5
	ОГ 3	T1	6,00	6	0,00	4	8
		T26	1,80	2	0,41	1	2
	КГ 2	T1	6,59	7	0,50	6	7
		T26	5,15	6	1,00	4	6
Закладеність вух	ОГ 1	T1	7,50	8	0,86	6	8
		T26	3,11	4	1,00	2	4
	ОГ 2	T1	8,46	7,5	0,64	5	9
		T26	5,76	6	0,43	5	6
	ОГ 3	T1	6,59	6,5	0,50	5	8
		T26	3,19	3	0,97	2	4
	КГ 2	T1	7,94	8	0,23	7	8
		T26	6,56	7	0,50	6	7

Аналіз показав, що середня арифметична оцінка симптому «утруднене носове дихання» зменшувалась з 7,5 до 3,19 в ОГ 1(ХНФ), тобто виразність симптому зменшилась нижче 5 бала, що свідчило про значне полегшення стану, оскільки оцінка за візуальною аналоговою шкалою >5 см впливає на якість життя пацієнта, а <5 не значно впливає на якість життя. Аналогічна тенденція спостерігалася в ОГ 3 (ХНФ+АР) – з 8,67 до 5,15. На рис 4.1 графічно представлена порівняльна динаміка показника «утруднене носове дихання» в групах за результатами самооцінки.

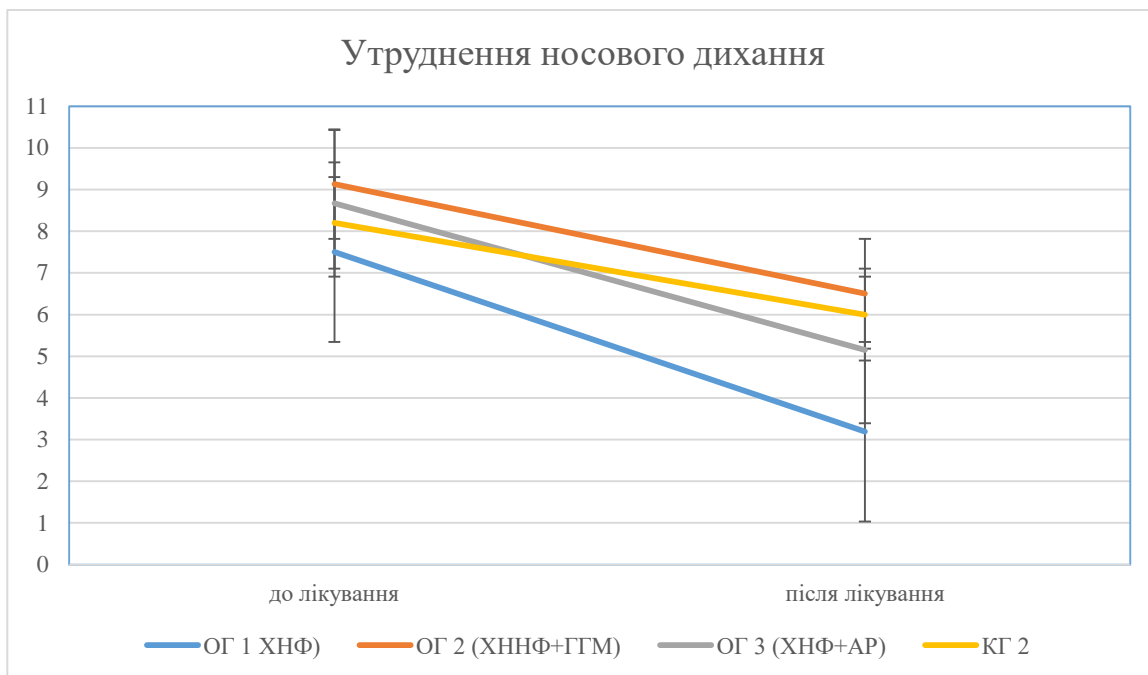


Рис. 4.1. Порівняльна динаміка показника «утруднене носове дихання» в групах за результатами самооцінки

У пацієнтів КГ 2 та ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) регресія даного симптому не є переконливою так як впевнено залишилася >5 см - 6,0 та 6,5 відповідно. Але у пацієнтів ОГ 2, все ж таки, зафіксоване статистично вірогідне зниження «утруднення носового дихання» з 9,13 до 6,5. При індивідуальному розгляді цього показника виявилось, що 20 з 41 (48,8 %) пацієнтів цієї групи оцінили поліпшення дихання через ніс <5 см ВАШ, що відповідає нормальній якості життя.

Регресія «виділень з носа» (рис. 4.2) також є значною в ОГ 1 (ХНФ) та ОГ 3 (ХНФ+АР) – до 3,07 і 4,0 відповідно, на відміну від КГ 2 – до 5,57. У хворих ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) також зафіксовано достовірне зниження інтенсивності симптому «виділень з носа» з 7,19 до 5,06 майже у всіх представників цієї групи, що говорить про значне зменшення ринореї, але >5 см шкали ВАШ, що говорить про покращення симптому, але без суттєвого покращення якості життя стосовно ринореї.

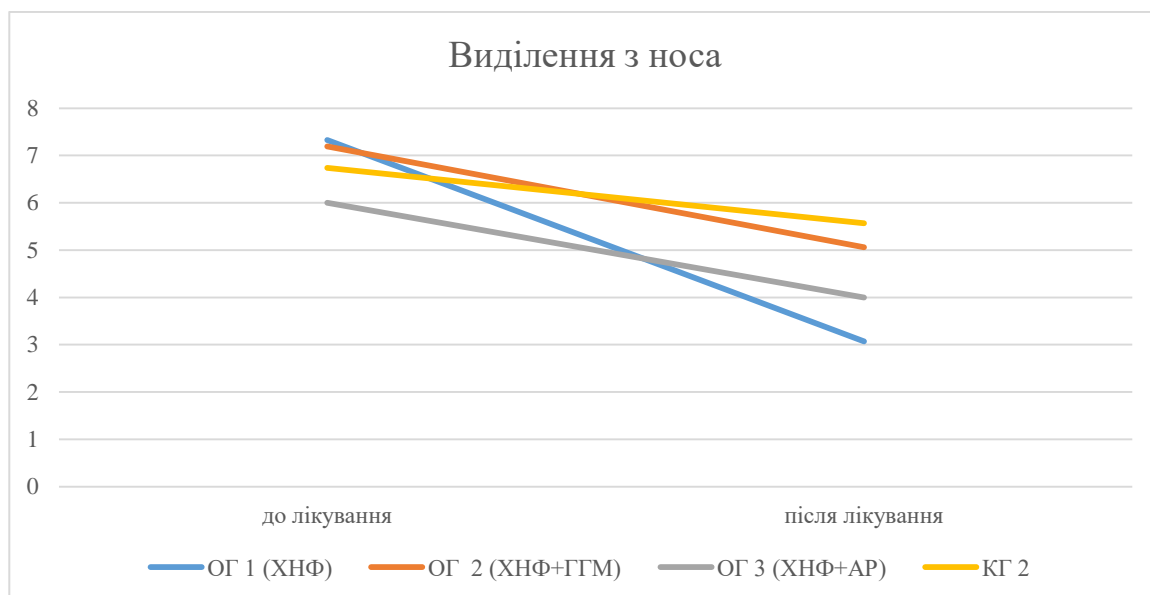


Рис. 4.2. Порівняльна динаміка показника «виділення з носа» в групах за результатами самооцінки

«Постназальне затікання» (рис. 4.3) після вакцинації значно (<5 бала ВАШ) і достовірно ($p < 0,05$) зменшилося в усіх ОГ, на відміну від КГ 2, в якій спостерігалася лише тенденція до зменшення – з 6,59 до 5,15.

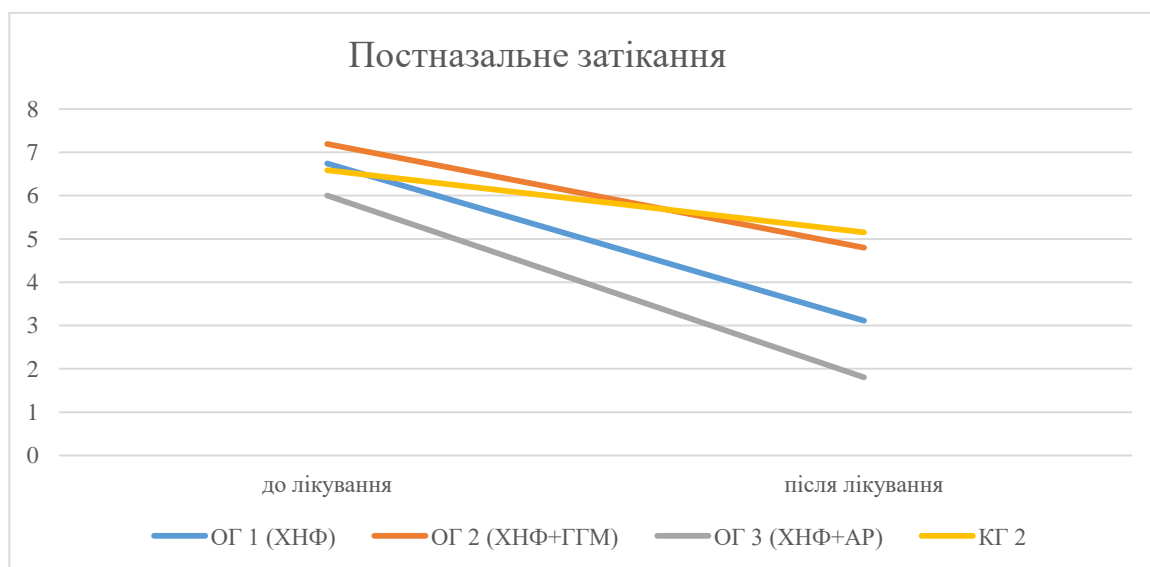


Рис. 4.3. Порівняльна динаміка показника «постназальне затікання» в групах за результатами самооцінки

«Субфібрилітет» (рис. 4.4) також зменшився до рівня <5 в усіх ОГ, на відміну від КГ 2, в якій спостерігалася лише тенденція до зменшення – з 7,15 до 5,11.

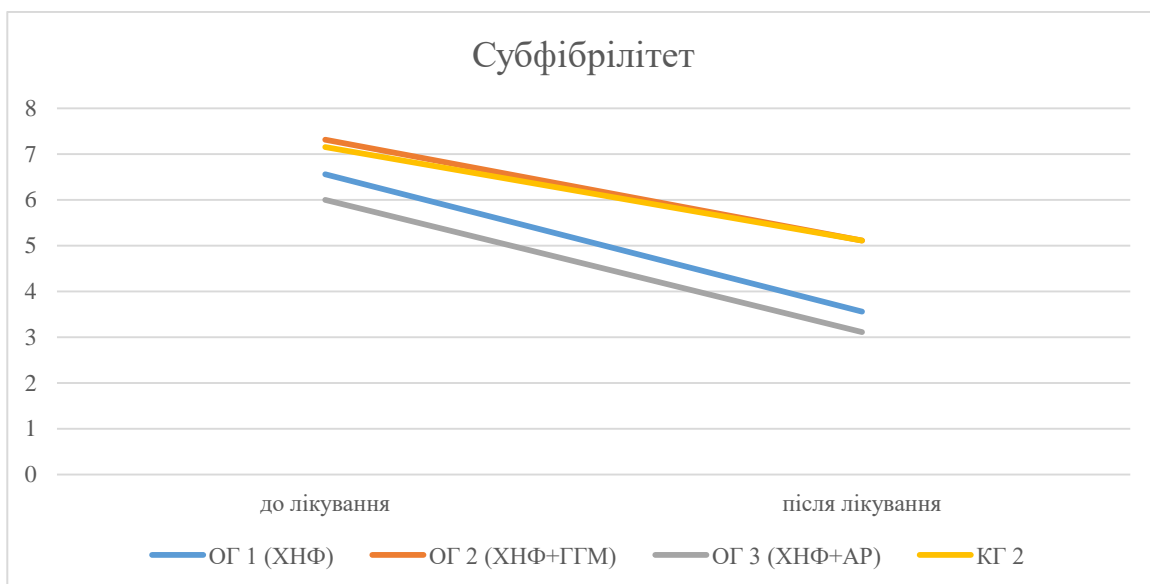


Рис. 4.4. Порівняльна динаміка показника «субфібрилітет» в групах за результатами самооцінки

Регресія «закладеності вух» (рис. 4.5) є значною ОГ 1 (ХНФ) та ОГ 3 (ХНФ+АР) – до 3,11 і 3,19 відповідно на відміну від КГ 2 та ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) – до 6,56 і 5,76 бала відповідно.

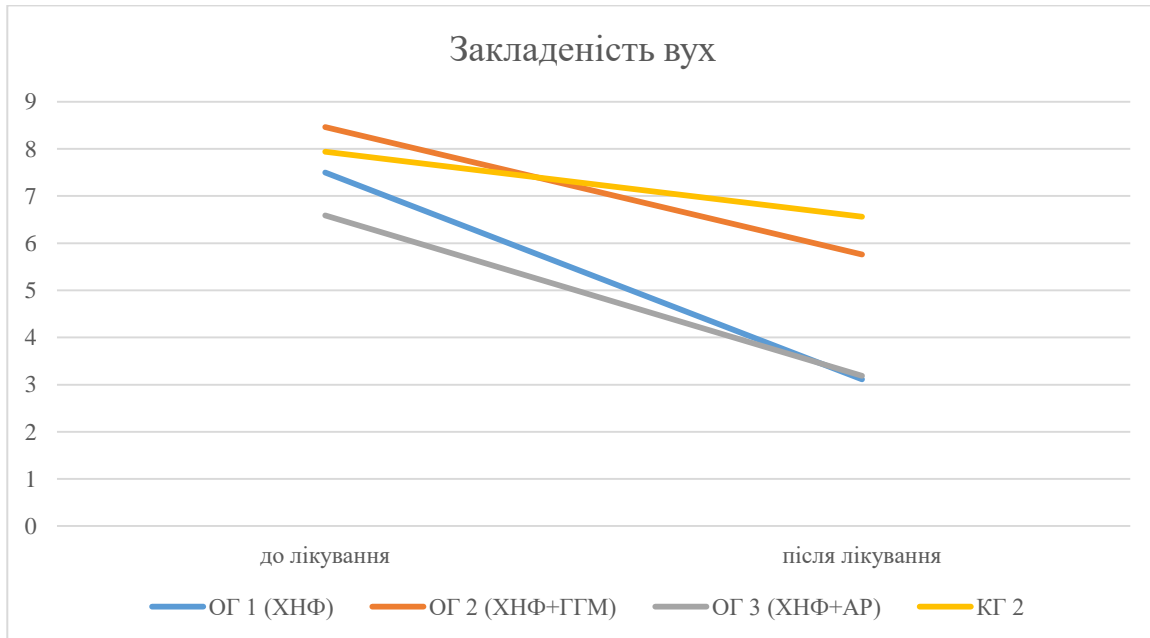


Рис. 4.5. Порівняльна динаміка показника «закладеність вух» в групах за результатами самооцінки

4.2. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами оцінки лікарем стану пацієнта

У рамках дизайну в дисертаційне дослідження включалися пацієнти з хронічним назофарингітом без коморбідності та з двома варіантами коморбідної патології назофарингеальної зони: ГГМ або АР. До та після призначеного лікування проводився огляд назофарингеальної зони за допомогою відеоендоскопії з динамічною оцінкою показників, які є найбільш гомогенними з точки зору статистичного обліку серед досліджуваних груп та відносяться до стану носоглотки. Лікарем на контрольному візиті після вакцинації під час ендоскопічного огляду V3 (8-й тиждень) оцінювалась регресія основних симптомів згідно 4 бальної шкали MSS (від 0 до 3 бала для кожного симптому): патологічний колір ГМ, набряк ГМ (без згладженості його поверхні з прозорим поверхневим шаром), слизово-гнійні нашарування на ГМ, трансудат за барабанною перетинкою, збільшення шийних лімфовузлів. Особливу увагу ми приділяли такому симптому, як набряк ГМ: по-перше, у пацієнтів з доведеним позитивним алергологічним статусом ми не називали його «гіпертрофія» який би розмір він не мав, маючи сподівання, що і вакцинація (в усіх основних групах) і протиалергічна терапія (в основній групі 3) підтвердять саме зворотний характер набряку ГМ у даної категорії досліджуваних; по-друге, ми розуміємо що у пацієнтів з таким коморбідним станом, як ГГМ при огляді, навіть ендоскопічному, складно визначити внесок набряку та внесок суто гіперплазії у поняття гіпертрофії 3-го ступеня. Тому для пацієнтів усіх груп бала у графі «Набряк ГМ» (табл. 4.2) висвітлюють тільки вираженість набряку і не відображають розмір ГМ. Розмір ГМ ми розглянемо окремо, тому що цей показник не є гомогенним серед інших симптомів, які можна проаналізувати методами описової статистики у різних основних групах нашого дослідження.

Формулювання «патологічний колір ГМ» вказує на відмінності кольору при інфекційному запаленні (гіперемія) та при алергічному запаленні (блідість).

Середня арифметична оцінка симптому «патологічний колір ГМ» зменшувалась з 1,83 до 0,00 (відсутність симптому) в ОГ 1 та з 2,72 до 1,00 в ОГ 3 (незначна виразність симптому після лікування) на V3 ($p < 0,01$), а в ОГ 2 ($p < 0,05$) – з 1,93 до 1,37 при 2,84-2,39 в КГ 2.

Аналогічна тенденція спостерігалась по «слизово-гнійним нашаруванням на ГМ»: з 2,72 бала до 0,41 в ОГ 1 та з 1,83 до 0,13 в ОГ 3 ($p < 0,01$), а в ОГ 2 ($p < 0,05$) – з 2,93 до 1,93 при 2,50-2,02 в КГ 2.

«Набряк ГМ» регресував виразно ($p < 0,05$) в ОГ 2 – 1,83 до 1,37; дуже виразно ($p < 0,01$) в ОГ 1 – з 2,00 до 0,35 та без суттєвої різниці ($p > 0,05$) в ОГ 3 – з 2,93 до 2,02 при 2,50 - 2,30 у КГ 2. Це може свідчити про превалювання алергічного набряку у пацієнтів з ХНФ на тлі АР над інфекційним набряком або взаємне потенціювання набряку обома процесами у даної категорії хворих попри лікування обох запалень у нашому дослідженні.

Таблиця 4.2.

**Аналіз динаміки симптомів захворювання
в усіх досліджуваних групах, оцінених лікарем,
методами описової статистики**

Показник	Група	n	Візит	Середнє	Медіана	Стд. Відхилення.	Мін	Макс
Патологічний колір ГМ	ОГ I	62	V 1	1,83	2	0,38	1	2
			V 3	0,00	0	0,00	0	0
	ОГ 2	41	V 1	1,93	2	0,26	1	2
			V 3	1,37	1	0,49	1	2
	ОГ 3	111	V 1	2,72	3	0,45	2	3
			V 3	1,00	1	0,97	0	2
КГ 2	35	V 1	2,84	3	0,11	2	3	
		V 3	2,39	2	0,49	1	3	
Набряк ГМ	ОГ I	62	V 1	2,00	2	0,00	2	2
			V 3	0,35	0	0,48	0	1
	ОГ 2	41	V 1	1,83	2	0,38	1	2
			V 3	1,37	1	0,49	1	2

Продовження табл. 4.2

	ОГ 3	111	V 1	2,93	3	0,06	2	3	
			V 3	2,02	2	0,74	1	2	
	КГ 2	35	V 1	2,50	2,5	0,50	2	3	
			V 3	2,30	2	0,49	2	3	
Слизово-гнійні напорування на ГМ	ОГ 1	62	V 1	2,72	3	0,25	2	3	
			V 3	0,41	0	0,50	0	1	
	ОГ 2	41	V 1	2,93	3	0,06	2	3	
			V 3	1,93	2	0,26	1	2	
	ОГ 3	111	V 1	1,83	2	0,38	1	2	
			V 3	0,13	0,5	0,34	0	1	
	КГ 2	35	V 1	2,50	2,5	0,50	2	3	
			V 3	2,02	2	0,14	2	3	
	Трансудат за б/п	ОГ 1	62	V 1	2,00	2	0,00	2	2
				V 3	0,00	0	0,00	0	0
ОГ 2		41	V 1	2,50	2,5	0,50	2	3	
			V 3	2,00	2	0,00	2	2	
ОГ 3		111	V 1	2,02	2	1,14	0	3	
			V 3	0,41	0,5	0,50	0	1	
КГ 2		35	V 1	1,93	2	0,26	1	2	
			V 3	1,00	1	0,00	1	1	
Збільшені шийні лімфовузли		ОГ 1	62	V 1	2,37	2	0,49	2	3
				V 3	1,00	1	0,00	1	1
	ОГ 2	41	V 1	2,87	2,5	0,34	1	3	
			V 3	1,41	1,5	0,50	1	2	
	ОГ 3	111	V 1	2,37	2	1,49	0	3	
			V 3	1,11	1	0,52	0	2	
	КГ 2	35	V 1	2,50	2,5	0,50	2	3	
			V 3	2,00	2	0,00	2	2	

«Трансудат за б/п» продемонстрував значущу тенденцію до зменшення виразності симптому після лікування в ОГ 1 – з 2,00 до 0,00 та в ОГ 3 – 2,02 до 0,41 ($p < 0,05$). Гіршу регресію цього симптому ($p > 0,05$) в ОГ 2 (з 2,87 до 1,41) ніж в КГ 2 (з 2,50 до 2,00) ми пояснюємо гіпертрофією ГМ у цієї категорії досліджуваних.

Розмір шийних лімфовузлів регресував достовірно ($p < 0,05$) для ОГ 1, ОГ 2 та ОГ 3 з 2,37 до 1,00; з 2,87 до 1,41 і з 2,37 до 1,11 відповідно при 2,50 - 2,00 в КГ 2. Однакова інтенсивність регресу шийних лімфовузлів серед усіх

основних груп може вказувати саме на інфекційний генез їх запалення і збільшення навіть при суто гіпертрофії ГМ, а не на паралельний процес гіперплазії лімфоїдної тканини у пацієнтів ОГ 2.

В цілому найкращі результати лікування за оцінкою лікаря, які показані на рис. 4.5, ми отримали у хворих на ХНФ без коморбідності та при ХНФ асоційованим з АР. Причому для таких симптомів як: патологічний колір ГМ та слизово-гнійні нашарування на ГМ з дуже вірогідною різницею ($p < 0,01$) у ОГ 1(ХНФ) і ОГ 3 (ХНФ+АР) відносно КГ 2. набряк ГМ регресував з дуже вірогідною різницею ($p < 0,01$) у ОГ 1(ХНФ) і з вірогідною різницею ($p < 0,05$) у ОГ 3 (ХНФ+АР) відносно КГ 2. Трансудат за б/п та збільшення шийних л/в регресувало після лікування у хворих цих основних груп при $p < 0,05$.

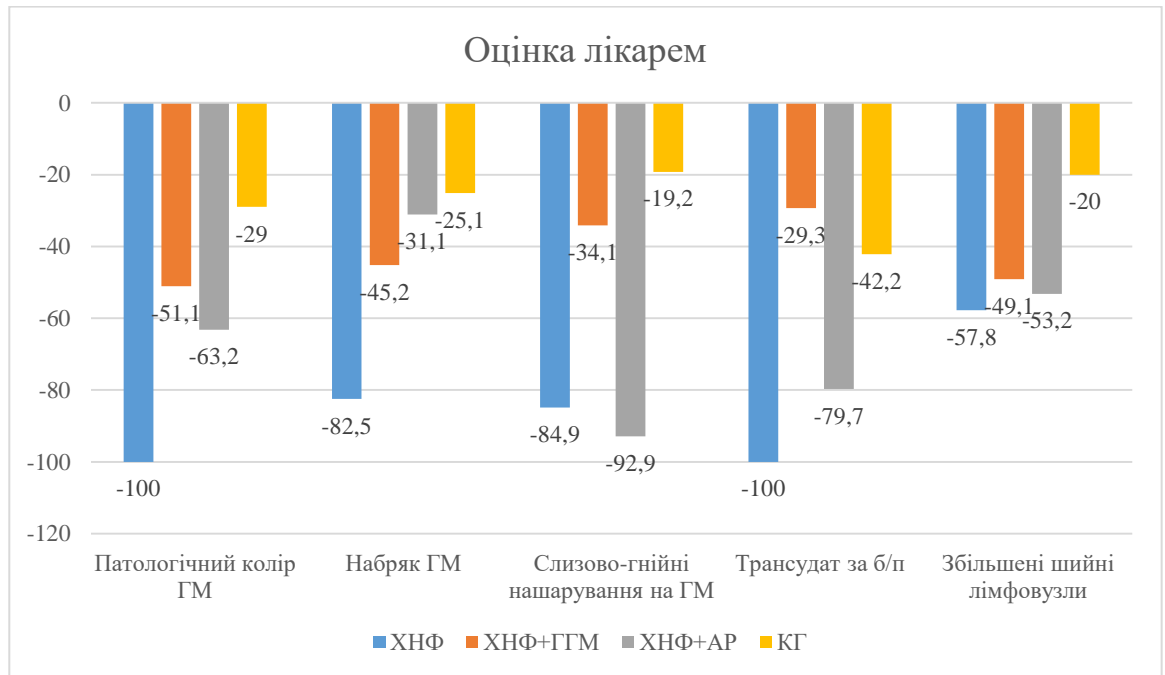


Рис. 4.5. Відносна динаміка регресії вираженості симптомів ХНФ (%)

Динаміка патологічного кольору ГМ, набряку ГМ, слизово-гнійні нашарування на ГМ та розмір шийних лімфовузлів в ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) регресували достовірно ($p < 0,05$), але менш інтенсивно ніж у пацієнтів ОГ 1 та ОГ 3 ($p < 0,01$) відносно КГ 2. У цієї групи досліджуваних лише такий симптом як трансудат за б/п мав гіршу динаміку поліпшення ніж в КГ 2 (-29,3% та -42,2% відповідно). Звичайно, стабільність цього симптому у даної категорії хворих пов'язана з таким коморбідним станом назофарингеальної зони як

ГМ. Тому зменшення розміру ГМ, а саме перехід вихідного ступеня гіпертрофії у менший ступінь після лікування, ми порівняли між усіма досліджуваними окремо (рис. 4.6).

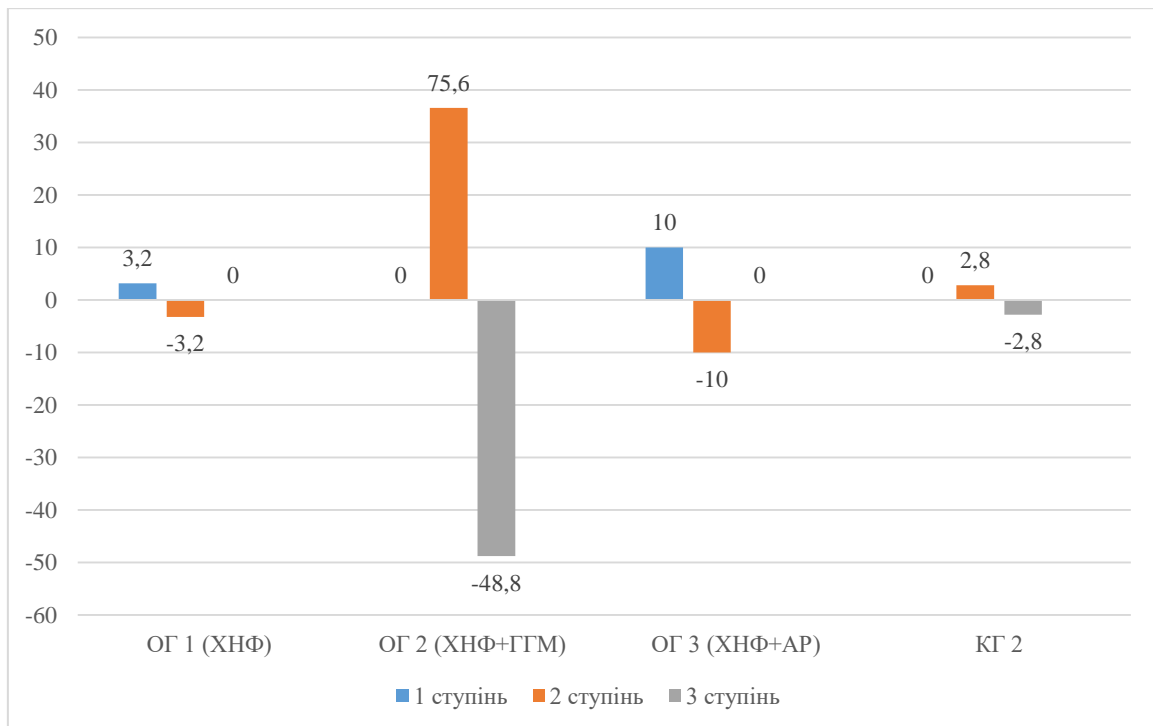


Рис. 4.6. Динаміка змін ступенів гіпертрофії ГМ в усіх досліджуваних групах за результатами відеоендоскопії після лікування (%)

Оскільки патологічною обструктивним ступенем для носового дихання є тільки 3-й ступінь гіпертрофії ГМ, то перехід на попередній ступінь гіпертрофії після лікування у пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) має потужний потенціал до поліпшення інших симптомів та показників у цієї категорії досліджуваних. Виявилось, що у 5 з 41 (12,2 %) та 15 з 41 (36,5 %) дітей ОГ 2 після вакцинації розмір ГМ з гіпертрофії 3-го ступеня перейшов у більш прийнятний 1-й та 2-й ступінь відповідно при 1 з 35 (2,9 %) у КГ 2, де у одної дитини після базового лікування спостерігалось зменшення розміру ГМ з 3-го ступеня на 2-ий ступінь. Відсутність впевненого переходу у пацієнтів ОГ 1 (2 з 62 (3,2 %)) та ОГ 3 (3 з 111 (2,7 %)) з 2-м ступенем гіпертрофії на 1-й ступінь не мала значення для регресії симптомів та мікробіологічних і імунологічних показників так як такі розміри ГМ вважаються нормою.

4.3. Динаміка змін показників цитології носового слизу

В період між загостреннями у хворих усіх ОГ та КГ 2 провідним фактором запалення було показано бактеріальне навантаження слизової оболонки назо-фарингеальної зони, а у ОГ 3 ще й алергічне запалення (еозинофілія). Маркерами такого стану слизової оболонки є лейкоцитоз та нейтрофіліоз. Тому не дивно, що в процесі лікування ці показники мали тенденцію до зниження у представників усіх досліджуваних груп (рис.4.7)

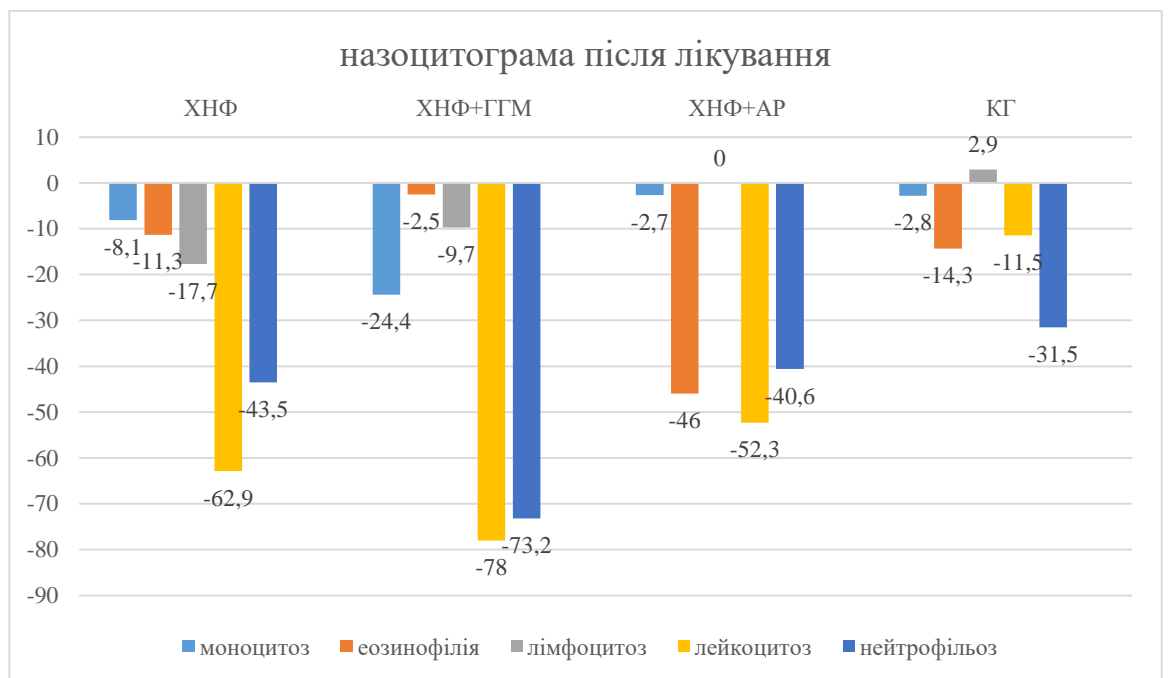


Рис. 4.7. Динаміка змін клітинного складу назального слизу після вакцинації

Лейкоцитоз носового слизу інтенсивно регресував після вакцинації в усіх ОГ ($p < 0,01$) відносно КГ 2. Нейтрофіліоз регресував без суттєвої різниці відносно КГ 2 в ОГ 3, з суттєвою різницею в ОГ 1 ($p < 0,05$) і з дуже суттєвою різницею в ОГ 2 ($p < 0,01$). Еозинофілія носового слизу у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) суттєво зменшилася після лікування відносно КГ 2 (-46 %).

4.4. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами кількісної та якісної оцінки мікробіому назофарингеальної зони

Коли якісний та кількісний склад мікрофлори носоглотки знаходиться у фізіологічній рівновазі тоді показники видового складу та популяційного рівня мікрофлори носоглотки відповідають нормобіоценозу: найвищий популяційний рівень на слизовій носоглотки мають лактобактерії, біфідобактерії, слинні стрептококи, які є основними представниками нормальної мікрофлори носоглотки, відсутні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, умовно патогенні ентеробактерії (ешерихії, клебсієли), патогенна мікрофлора (пневмокок, гемофільні бактерії, псевдомонади). Незначні зміни мікробіоценозу носоглотки за рахунок допорогового, але статистично значущого підвищення кількості одного чи кількох представників умовно-патогенної мікрофлори (стафілококів, стрептококів, ентеробактерій), відсутні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, патогенна мікрофлора (пневмокок, гемофільні бактерії, псевдомонади). Основні представники нормальної мікрофлори носоглотки збережені, але їх кількість статистично значуще зменшується. Ці зміни відповідають латентному дисбіозу, або дисбіозу 1-го ступеня. Якщо на фоні зменшення питомої ваги симбіонтної мікрофлори, особливо лакто- і біфідобактерій, властива присутність 2-3 видів умовно-патогенних мікроорганізмів, кількість яких перевищує порогові значення, тобто відбувається статистично значиме порушення не тільки кількісного, але і якісного складу мікрофлори носоглотки то виявлені зміни відповідають дисбіозу 2-го ступеня. Надмірна колонізація носоглотки умовно патогенними (піогенним стрептококом, епідермальним стафілококом) та патогенними видами бактерій (пневмококом, гемофільними бактеріями, синьо гнійною паличкою) в асоціації з грибами роду *Candida*, практично повна відсутність представників симбіонтної мікрофлори - лактобактерій, біфідобактерій та слинних стрептококів. Клінічні прояви назофарингіту у таких пацієнтів досить виразні. Виявлені зміни відповідають дисбіозу 3-го ступеня.

Динаміка регресії патологічних ступенів дисбіозу та прогресу нормального біоценозу носоглотки в усіх досліджуваних групах за

результатами мікробіологічного дослідження до та після вакцинації представлена на рис. 4.8.

До лікування ні у одній з досліджуваних груп не відмічалось нормобіоценозу. В КГ 2, хворі якої лікувалися без Лантігена Б, мікробіом так і не відновився до норми ні в одного з хворих. Позитивними для КГ 2 можна рахувати зміни ступеня дисбіозу у 5 (-14,3 %) хворих з 3-м ступенем на 2-й і 1-й ступінь та у 7 (-20 %) хворих з 2-го ступеня на 1-й ступінь дисбіозу, що не дає змогу констатувати про нормалізацію мікробіоценозу носоглотки у 18 з 35 (80 %) пацієнтів КГ 2.

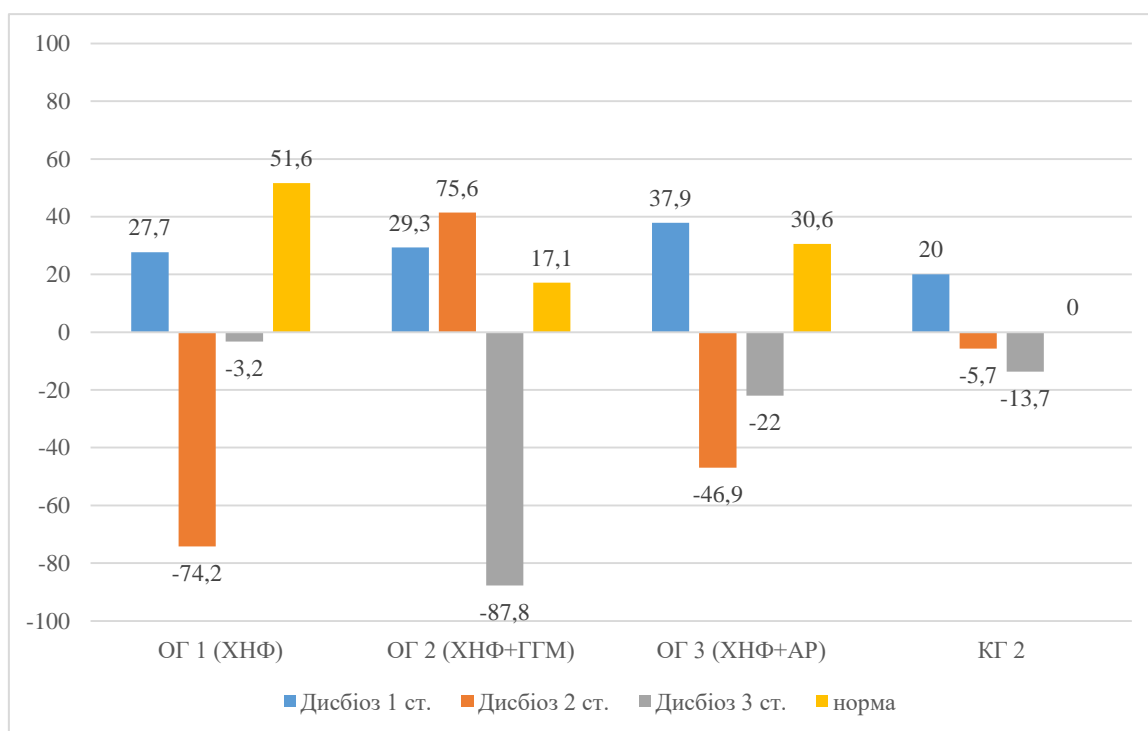


Рис.4.8. Динаміка регресії патологічних ступенів дисбіозу та прогресу нормального біоценозу носоглотки в усіх досліджуваних групах за результатами мікробіологічного дослідження після лікування

У 32 з 62 (51,6%) та 34 з 111 (30,6%) хворих ОГ 1 та ОГ 3 відповідно мікробіом носоглотки після вакцинації нормалізувався у повній мірі. При цьому дисбіоз 2-го ступеня, який превалював у пацієнтів цих обох груп, зник у 52 хворих (-46,9%) ОГ 3 без підвищення, а, навпаки, зі зменшенням дисбіозу 3-го ступеня (-22,5%), тобто перейшов у більш прийнятний ступінь. Така ж,

тільки з більш суттєвою різницею, динаміка і в ОГ 1 – 46 хворих (-74,2) перейшли з категорії дисбіозу 2-го ступеня в більш приємний стан мікробіому носоглотки. Пацієнти ОГ 2 показали впевнений перехід з дисбіозу 3-го ступеня (-87,8 %) до дисбіозу 2-го ступеня (75,6 %). Проте, мала кількість дітей з дисбіозом 1-го ступеня (29,3 %) та нормофлорою носоглотки (17,1 %) після вакцинації в ОГ 2 дає змогу говорити про значне покращення мікробіоцинозу носоглотки у цієї категорії хворих лише у 19 з 41 (46,4 %) дітей.

4.5. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами показників системного імунітету

Імітація потрапляння чужорідних бактеріальних агентів через вхідні ворота для інфекції шляхом введення під язик системно-локальної вакцини Лантіген Б та вироблення захистних речовин та механізмів, на наш погляд, може відобразитися на показниках системного імунного захисту організму, тому ми вивчили показники імунограм хворих усіх груп до та після використання мукозальної вакцини Лантіген Б.

Виявилось, що суттєві поліпшення полягали у змінах клітинного складу імунограм усіх основних груп та підвищення імунорегуляторного індексу за рахунок зростання відносної кількості CD 4⁺ у пацієнтів ОГ 1 та ОГ 2 на відміну від КГ 2. Зростання відносної кількості CD 4⁺ можна пояснити зменшенням вірусного навантаження після підвищення рівня sIgA у РГС на тлі прийому мукозальної вакцини Лантіген Б (табл.4.3).

Таблиця 4.3.

Динаміка середніх імунологічних показників у пацієнтів з різними формами ХНФ до та після лікування, (M±m)

Імунологічні показники	Лікування	ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 2 n=35
Лейкоцити г/л	До	6,6±0,78	8,4±0,7	5,2±0,78	7,38±0,25
	Після	6,5±1,32	6,3±0,12*	5,1±0,45	6,57±0,19
Лімфоцити %	До	39,4±2,8	35,2±2,1	44,2±2,08	41,6±2,6
	Після	34,2±2,4*	34,8±2,7	37,4±1,05*	39,2±2,2

Продовження табл. 4.3

Лімфоцити г/л	До	2,84±0,97	2,04±0,13	3,13±0,35	2,34±0,21
	Після	1,82±0,08*	2,08±0,05	2,43±0,26*	2,29±0,15
Еозинофіли %	До	4,1±0,3	4,5±0,4	8,9±0,6	5,8±1,4
	Після	3,4±0,2	3,1±0,8	5,5±1,2*	4,5±0,7
CD3 ⁺ , %	До	55,3±4,4	61,7±5,9	58,1±4,1	54,2±2,4
	Після	56,5±2,5	62,1±3,5	57,6±3,2	55,5±1,8
CD3 ⁺ , г/л	До	0,91±0,08	1,19±0,1	1,18±0,08	0,93±0,06
	Після	0,82±0,05	1,22±0,5	1,02±0,05	1,02±0,04
CD 4 ⁺ , %	До	36,2±5,1	41,4±3,5	46,7±4,6	38,3±2,5
	Після	38,7±2,3*	43,3±4,5*	46,1±3,2	39,2±3,6
CD 4 ⁺ , г/л	До	0,46±0,07	0,42±0,23	0,96±0,23	0,58±0,21
	Після	0,44±0,05	0,43±0,11	0,88±0,21	0,61±0,23
CD 8 ⁺ %	До	17,9±1,4	14,1±2,1	8,9±0,7	16,6±1,3
	Після	16,2±1,5	12,5±2,4	8,6±0,3	17,3±1,5
CD 8 ⁺ г/л	До	0,12±0,07	0,27±0,08	0,19±0,03	0,15±0,11
	Після	0,11±0,12	0,27±0,13	0,17±0,07	0,17±0,09
CD 4 ⁺ /CD 8 ⁺	До	2,02±0,16	2,94±0,7	5,25±0,23	2,31±0,46
	Після	2,39±0,14*	3,46±0,8*	5,43±0,14	2,27±0,12
Кілери CD 16 ⁺ %	До	14,6±0,8	12,8±1,1	9,4±0,9	12,5±0,5
	Після	15,5±1,6	13,4±1,2	9,9±0,5	11,7±0,6
Кілери CD 16 ⁺ г/л	До	0,26±0,04	0,21±0,03	0,18±0,04	0,23±0,06
	Після	0,26±0,06	0,22±0,05	0,17±0,02	0,25±0,03
CD 19 ⁺ %	До	13,2±2,1	14,4±2,4	18,5±1,8	13,6±1,5
	Після	13,6±1,4	12,7±2,1	17,5±1,2	14,5±1,3
CD 19 ⁺ г/л	До	0,23±0,02	0,28±0,03	0,38±0,03	0,25±0,05
	Після	0,22±0,04	0,27±0,08	0,35±0,04	0,26±0,04
CD 25 ⁺ %	До	21,1±1,3	20,7±1,9	15,2±1,9	21,3±1,2
	Після	22,1±0,9	21,1±1,2	14,3±1,9	21,5±0,08
CD 25 ⁺ г/л	До	0,39±0,03	0,49±0,02	0,58±0,08*	0,36±0,04
	Після	0,35±0,12	0,51±0,05	0,53±0,02*	0,36±0,12

Примітка. * - Найвна статистично значима різниця до та після лікування.

Висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

При оцінці лейкоцитарного статусу пацієнтів ОГ 1(ХНФ) до та після лікування виявлено, що лімфоцитоз (39,4±2,8) % у периферичній крові достовірно зникає після вакцинації (34,2±2,4) %, $p < 0,05$. Також у хворих цієї

групи суттєво підвищився імунорегуляторний індекс з $2,02 \pm 0,16$ до $2,39 \pm 0,14$ і у 52 з 62 (83,9 %) став у межах вікової норми.

При оцінці лейкоцитарного статусу пацієнтів ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) до та після лікування виявлено, що лейкоцитоз ($8,4 \pm 0,7$) % у периферичній крові достовірно зникає після вакцинації ($6,3 \pm 0,12$) %, $p < 0,05$. Також у хворих цієї групи суттєво підвищився ІРІ з $2,94 \pm 0,7$ до $3,46 \pm 0,8$, хоча у переважної більшості пацієнтів він був у межах норми й до лікування.

При оцінці лейкоцитарного статусу пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) виявлено, що підвищена відносна кількість лімфоцитів ($44,2 \pm 2,08$) % та еозинофілів ($8,9 \pm 0,6$) % у периферичній крові достовірно знизилася після лікування до $37,4 \pm 1,05$ та $5,5 \pm 1,2$ відповідно ($p < 0,05$), на відміну від хворих КГ 2.

Також, у всіх хворих ОГ 3 до лікування відзначалося збільшення відносної кількості CD 19⁺ – В-лімфоцитів ($p < 0,05$), зниження CD 8⁺ – цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$) та CD 16⁺ – лімфоцитів – кілерів ($p < 0,05$). При цьому значних відмінностей у кількості CD 3⁺ і CD 4⁺ у порівнянні з показниками осіб КГ 2 не відзначалося. Було відзначено достовірне підвищення ІРІ у пацієнтів з ХНФ при АР майже вдвічі $5,25 \pm 0,03$ порівняно з КГ 2 ($2,31 \pm 0,46$), ОГ 1 ($2,02 \pm 0,16$) та ОГ 2 ($2,94 \pm 0,7$) при $p < 0,05$. Такий стан імунограми пояснюється алергічним процесом у пацієнтів ОГ 3, тому не дивно, що після лікування мукозальною вакциною ці показники суттєво не змінилися.

Оскільки, при дослідженні вмісту імуноглобулінів класів: М, G, А та Е в сироватці крові усіх обстежених груп під час опису різних клінічних варіантів ХНФ було встановлено нерівномірність їх коливань серед категорій досліджених, нам було цікаво порівняти кількісні зміни цих показників до та після лікування (табл.4.4).

Таблиця 4.4.

Вміст імуноглобулінів А, М, G та E у сироватці крові в досліджуваних групах до та після лікування (M±m)

Показники	Лікування	ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 2 n=35
IgA, г/мл	До	0,37±0,14	1,23±0,22	0,44±0,19	0,36±0,12
	Після	0,42±0,11	1,31±0,16	0,56±0,18	0,38±0,21
IgM, г/мл	До	0,44±0,02	1,65±0,14*	2,58±0,3*	0,57±0,05
	Після	1,42±0,12*	1,72±0,21	3,07±0,06*	0,56±0,12
IgG, г/мл	До	8,2±1,41	9,9±1,4	8,7±2,03	8,16±2,4
	Після	10,4±1,32*	11,6±1,22*	10,5±2,43*	8,4±2,5
IgE, МО/мл	До	106,1±8,3	115,1±11,2	292,5±15,8*	158,4±12,7
	Після	102,5±11,2	103,6±9,7	212,7±11,7*	155,3±10,8

Примітка. * - Наявна статистично значима різниця до та після лікування, або з КГ 2. Висновок зроблений при рівні значимості 0,05.

Одже, сироватковий IgA, який був зниженим до лікування в ОГ 1 та ОГ 3 (попри алергічний процес) мав тенденцію до підвищення, як і у ОГ 2, але не вірогідно, що співставно з пацієнтами КГ 2.

IgM, якого було недостатньо у пацієнтів ОГ I, після лікування мукозальною вакциною статистично впевнено підвищився до норми. Пацієнти ОГ 3, які мали підвищений рівень IgM навіть до лікування, в наслідок алергічного процесу, також мали тенденцію до його достовірного підвищення, а хворі ОГ 2 зберегли нормальні його показники після лікування з статистично невпевненою тенденцією до збільшення.

IgG у хворих всіх трьох ОГ статистично вірогідно підвищився, на відміну від хворих КГ 2, але в жодній групі не досяг визначень норми.

IgE мав тенденцію до зниження показника після лікування в усіх групах дослідження, включаючи КГ 2, але статистично вірогідно тільки для ОГ 3, але без повернення у норму. Такий результат може бути пов'язаний з потенціалією інфекційним процесом алергічного, як частини імунної відповіді організму і, певно, має опосередкований характер. Також цей факт показує низьку

ймовірність сенсibilізації до антигенів мікроорганізмів, що входять до складу препарату Лантіген Б у будь-якої категорії хворих на ХНФ.

4.6. Динаміка регресії клінічних проявів різних варіантів хронічного назофарингіту за результатами показників місцевого імунітету

Подальші дослідження були присвячені вивченню цитокінів в РГС хворих на ХНФ при призначенні мукозальної вакцини та без неї у КГ 2. Дані про вміст прозапального цитокіну - ІЛ-1 β , та противірусного чинника – α -інтерферону у хворих на до та після лікування, наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5.

Вміст в РГС цитокінів: ІЛ-1 β та ІFN- α у хворих усіх груп до та після вакцинації, Ме (25 % - 75 %)

Показники	Лікування	Групи			
		ОГ 1 (ХНФ) n=62	ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) n=41	ОГ 3 (ХНФ+АР) n=111	КГ 2 n=35
ІЛ-1 β , пг/мл	До	65,5 (45-74)	48,5 (19-56)	46,2 (31-55)	42,6 (23-52)
	Після	25,5** (16-38)	46,8 (21-54)	26,5* (17-42)	42,8 (22-53)
ІFN- α , пг/мл	До	10,7 (5-15)	19,6 (9-31)	7,2 (3-13)	9,4 (5-13)
	Після	21,5* (14-35)	20,5 (9-37)	22,5* (14-36)	10,5 (5-16)

Примітки:

1. * - достовірна різниця між показниками ($p < 0,05$);
2. ** - достовірна різниця між показниками ($p < 0,01$).

Застосування Лантігена Б, не привело до суттєвого поліпшення рівня цитокіну ІЛ-1 β в ОГ 2 (ХНФ+ГГМ), хоча вектор змін був у бік «нормалізації» його показника. А в ОГ 1 (ХНФ), $p < 0,01$ та ОГ 3 (ХНФ+АР), $p < 0,05$ рівень ІЛ-1 β статистично достовірно зменшився, демонструючи регресію запалення на відміну від КГ 2. Рівень α -інтерферону в РГС у хворих ОГ 1 (ХНФ) та ОГ 3 (ХНФ+АР) після застосування Лантігена Б вірогідно підвищився ($p < 0,05$), на відміну від показників КГ 2, які лікувалися без мукозальної вакцини. ІFN- α в

ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) майже не змінився після вакцинації, що було очікувано так як до лікування показники його коливалися між представниками цієї групи в межах значень адекватної імунної відповіді.

Застосування мукозальної вакцини Лантіген Б впливало на вміст секреторного імуноглобуліну класу А в РГС усіх ОГ пацієнтів: хворих на ХНФ без коморбідності назофарингеальної зони, ХНФ+ГГМ та ХНФ+АР. Отримані дані про вміст секреторного імуноглобуліну класу А в РГС обстежених груп до та після лікування відображені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

**Вміст в РГС sIgA у хворих усіх груп до та після вакцинації, Me (25 %
- 75 %)**

Показник	Лікування	ОГ 1 n=62	ОГ 2 n=41	ОГ 3 n=111	КГ 2 n=35
sIgA, мкг/мл	До	32,7 (24-47)	34,5 (25-45)	32,4 (27-42)	35 (28-46)
	Після	62 (40-75)*	66 (41-78)*	64 (44-82)*	35 (29-45)

Примітка. * - достовірна різниця між показниками ($p < 0,05$).

В усіх ОГ відмічалось підвищення рівня sIgA після лікування з статистично достовірною різницею ($p < 0,05$), на відміну КГ 2, пацієнти якої лікувались без Лантігена Б.

Висновки до розділу 4

Як відомо, глотковий мигдалик відрізняється від інших елементів лімфоїдного глоткового кільця специфічними анатомо-функціональними особливостями, зокрема тим, що він вкритий респіраторним епітелієм. Саме асоціація лімфоїдної тканини глоткового мигдалика з респіраторним епітелієм є морфологічним субстратом ураження респіраторними вірусами на початку захворювання та хронізацією назофарингіту у разі недосконалої мікробіоти

назофарингеальної зони, місцевих, а іноді і системних, факторів імунного захисту, респіраторної алергії та\або гіпертрофії ГМ.

Такі особливості приводять не тільки до значного порушення носового дихання, а й пов'язаних із запаленням ринореї, постназального затікання з кашлем та патології середнього вуха на тлі частих і тривалих загострень без повного одужання між ними. ХНФ передбачає збільшення розмірів глоткового мигдалика, а ці симптоми ідентичні проявам гіпертрофії ГМ і можна легко сплутати ці два захворювання. Запалення аденоїдів із супутньою обструктивною гіпертрофією, але не ізольованою гіпертрофією аденоїдів, частіше зустрічається в клінічній практиці [9]. Однак, обов'язково брати до уваги, що цілком можливий варіант запалення ГМ без патологічного розміру його (3-й ступінь гіпертрофії) і, відповідно, порушення носового дихання не буде провідним симптомом ХНФ у таких випадках. Суто гіпертрофія є показом до хірургічного видалення, а запальні процеси слід лікувати, оскільки оперативне втручання на фоні не коригованого персистуючого запалення мало ефективно через високу частоту рецидивів [45].

У зв'язку з цим, розробка методів ефективного лікування ХНФ з профілактичних позицій є перспективною з точки зору досягнення повного одужання між загостреннями та нормалізації клініко-імунологічних показників для подальшої впевненості про неповернення перситуючого запалення.

Оскільки симптоми та показники які вивчалися у даному розділі вимірювалися у період між загостреннями ХНФ, то й суттєве покращення їх значень після лікування, зокрема повернення до нормальних, ми розцінювали як розрив патологічного кола персистуючого запалення, коли можна зняти з діагнозу «назофарингіт» визначення «хронічного» і вважали такий ефект як клінічно задовільний результат лікування. Після аналізу усіх критеріїв нашого дослідження клінічно задовільний результат лікування був відзначений у 51 з 62 (82,3 %) хворих ОГ 1(ХНФ), у 20 з 41 (48,8 %) хворих ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) і

у 85 з 111 (76,6 %) хворих ОГ 3 (ХНФ+АР) в той час як у пацієнтів КГ 2 – 8 з 35 (22,9 %).

Показано, що застосування мукозальної вакцини Лантіген Б на додаток до базової терапії ХНФ має неоднорідний доведений ефект у вигляді елімінації хронічного запалення ГМ у період між загостреннями та його передумов (окрім респіраторної алергії) і наслідків (риносинусити та отити) у різних категорій досліджуваних пацієнтів. Так сумарна середньоарифметична самооцінка по 5 симптомах у пацієнтів ОГ 1 (ХНФ) до лікування склала 7,13 бала ВАШ, а після вакцинації 3,21 бала ($p < 0,05$); в ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) 7,86 та 5,06 бала ($p > 0,05$), а у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) 6,65 та 3,45 бала ($p < 0,05$) відповідно, при 7,32 та 5,68 бала у хворих КГ 2, які лікувалися без мукозальної вакцини Лантіген Б. Сумарна середньоарифметична оцінка симптомів захворювання, оцінених лікарем, по 5 показниках у пацієнтів ОГ 1 (ХНФ) до лікування склала 2,18 бала по шкалі MSS, а після вакцинації 0,35 бала ($p < 0,01$); в ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) 2,41 та 1,62 бала ($p > 0,05$) і у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) 2,37 та 0,93 бала ($p < 0,05$) відповідно при 2,45 та 1,94 бала у хворих КГ 2.

Дані цитологічного дослідження підтверджують думку пацієнтів (і їх батьків) та лікаря навіть для хворих ОГ 2 (ХНФ+ГГМ), у яких самооцінка скарг та оцінка лікарем симптомів до та після лікування були, хоча і кращими ніж у пацієнтів КГ 2, але гіршими серед інших основних груп. Так лейкоцитоз носового слизу інтенсивно регресував після вакцинації в усіх ОГ ($p < 0,01$) відносно КГ 2. Нейтрофіліоз регресував з суттєвою різницею в ОГ 1 ($p < 0,05$) і з дуже суттєвою різницею в ОГ 2 ($p < 0,01$).

Порушення видового та популяційного рівня мікрофлори носоглотки знижують імунний статус хворих, впливають на вираженість клінічних проявів назофарингіту, ускладнюють його перебіг. Тому ми виправдано сподівалися, що вакцинація бактеріальними лізатами покращить стан мікробіоти у хворих на ХНФ. Так аналіз динаміки регресії основних клінічних проявів хронічного назофарингіту в процесі імунореабілітаційної терапії у пацієнтів із клінічно задовільними результатами лікування показав

співставимі позитивні результати з результатами мікробіологічного дослідження носоглоткового слизу. Після завершення лікування у вказаних пацієнтів основні показники видового складу та популяційного рівня нормальної мікрофлори носоглотки відповідали показникам нормоценозу, або перейшли з більш високого ступеня дисбіозу до меншого. Тільки 12 з 35 (34,3 %) пацієнтів КГ 2 після базового лікування перейшли з більш високого ступеня дисбіозу до меншого, при 5 з 35 (14,3 %) до 2-го ступеня, який не може рахуватися задовільним для клінічно значущого поліпшення і 7 з 35 (20 %) мали нормобіоценоз носового слизу. Це не завадило 8 з них (22,3 %) отримати задовільний результат базового лікування у вигляді вірогідного клінічного покращення, вочевидь, за рахунок зменшення обструкційного фактора ГМ набрякового генезу та поліпшення інших показників запалення та симптомів. Незначні зміни мікробіоценозу носоглотки пацієнтів основних груп після лікування проявлялись за рахунок допорогового підвищення кількості представників умовно-патогенної мікрофлори (дисбіоз 1-го ступеня), що не відповідає характеристикам норми, але обґрунтовує проведення повторних курсів лікування з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б.

Аналіз динаміки регресії основних клінічних проявів хронічного назофарингіту в процесі імунореабілітаційної терапії, у пацієнтів із клінічно задовільними результатами лікування також показав співставимі позитивні зміни з результатами імунологічного статусу. Так лімфоцитоз у хворих ОГ 1 (ХНФ) та лейкоцитоз у хворих ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) у периферичній крові достовірно зникає після вакцинації ($p < 0,05$). Також у хворих цих груп суттєво підвищився імунорегуляторний індекс ($p < 0,05$) відносно КГ 2. Серед пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) виявлено, що підвищена відносна кількість лімфоцитів та еозинофілів у периферичній крові достовірно знизилася після лікування ($p < 0,05$), на відміну від хворих КГ 2. ІРІ у хворих цієї групи не впевнено підвищився, але він і до лікування у даної категорії пацієнтів був майже у 2

рази вищий ніж у хворих КГ 2 та ОГ 1 і ОГ 2, що пояснюється алергічним процесом.

Використання мукозальної вакцини Лантіген Б для лікування хворих на ХНФ в усіх основних групах, на відміну від КГ 2, приводило до змін рівня імуноглобулінів у бік нормалізації, але з суттєвою різницею тільки IgM у пацієнтів ОГ 1 (ХНФ без коморбідності), IgE у пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) та IgG у хворих всіх трьох ОГ, хоча в останньому випадку без досягнення визначень норми. Проте, у випадку сироваткового IgA такого підвищення вистачило для нормалізації показника sIgA у РГС. Так, в усіх ОГ відмічалось підвищення рівня sIgA після лікування з статистично достовірною різницею ($p < 0,05$), на відміну КГ 2, пацієнти якої лікувались без Лантігена Б. Це забезпечує першу лінію захисту слизових оболонок від вірусів, бактерій та інших патогенів, блокує їх прикріплення до клітин, запобігає потраплянню в організм, нейтралізує токсини та антигени і підтримує здоровий мікробіом, захищаючи від інфекцій дихальних шляхів [9,13,19].

Відновлення концентрації у РГС α -IFN, а також зниження концентрації прозапального цитокіна IL-1 β в ОГ 1 ($p < 0,01$ для IL-1 β і $p < 0,05$ для α -IFN) та ОГ 3 ($p < 0,05$) було суттєвим після імунореабілітації Лантігеном Б на відміну від КГ 2. IFN- α в ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) майже не змінився після вакцинації, що було очікувано так як до лікування показники його коливалися між представниками цієї групи в межах норми. Застосування Лантігена Б, не привело до суттєвого зниження рівня цитокіну IL-1 β в ОГ 2 (ХНФ+ГГМ), хоча вектор змін був у бік нормалізації його показника. IL-1 β — це центральний гравець у відповіді організму на ушкодження та інфекції, що викликає запалення, тому такий непевнений результат по нормалізації рівня цього інтерлейкіну у хворих на ХНФ з ГГМ може вказувати на провідну роль обструкції назофарингеальної зони у даної категорії пацієнтів.

Загалом суттєві найкращі результати лікування мукозальною вакциною Лантіген Б ми отримали у хворих на ХНФ без коморбідності та при ХНФ асоційованим з АР. Для пацієнтів ХНФ асоційований з ГГМ, які в нашому

дослідженні майже в половині випадків отримали достовірний позитивний клінічний ефект, ми, тим не менш, можемо рекомендувати вакцинацію опираючись на 2 причини. Перша полягає у зменшенні запального процесу за рахунок покращення стану мікробіому (пацієнти ОГ 2, навіть у найгіршому результаті вакцинації, показали впевнений перехід з дисбіозу 3-го ступеня (-87,8 %) до дисбіозу 2-го ступеня (75,6 %)), цитологічний склад носового слизу (лейкоцитоз та нейтрофіліоз носового слизу інтенсивно регресував після вакцинації в ОГ 2 ($p < 0,01$)), лейкоцитарний статус (лейкоцитоз ($8,4 \pm 0,7$) % у периферичній крові достовірно зникає після вакцинації $6,3 \pm 0,12$, $p < 0,05$), підвищується рівень sIgA після лікування з статистично достовірною різницею ($p < 0,05$). Більшість суттєвих позитивних змін у даній категорії хворих, торкалась саме місцевого рівня захисту, що не дивно, адже, з одного боку сама вакцина Лантіген Б має як системне так і місцеве коло впливу, з іншого боку, пацієнти з ХНФ при ГГМ у нашому дослідженні виявили мінімальні зсуви з боку системного імунітету і, в основному причиною хронізації запалення був обструктивний синдром у носоглотці. Останній, в свою чергу, складається і з суто гіпертрофії ГМ і з запального набряку. Тому цілком обгрунтоване дітям з ГГМ при ХНФ, яким аденотомія потенційно планувалася раніше, використання мукозальної вакцини Лантіген Б у якості передопераційної підготовки, адже операція є плановою і потребує максимально санованої ситуації у назофарингеальній зоні. Також, перша причина пов'язана з унеможливленням повторення обструкційного синдрому будь-якого генезу та безпечного і скорішого одужання без запального фону, який повторно (після аденотомії) спрацює фактором блокування носоглотки без належної імунореабілітації слизової оболонки ВДШ. Друга причина вакцинації Лантігеном Б у дітей з ХНФ при ГГМ – це спосіб уникнути хірургічного втручання, бо 20 з 41 (48,8 %) хворого ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) у нашому дослідженні через 8 тижнів імунореабілітації покази до аденотомії були виключені.

Результати даного розділу опубліковані у наступних працях:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Клініко-імунологічна оцінка результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини. Вісник стоматології. 2026

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СПРОМОЖНОСТІ МУКОЗАЛЬНОЇ ВАКЦИНИ ЛАНТІГЕН Б ПРИ ХРОНІЧНОМУ НАЗОФАРИНГІТІ

5.1. Аналіз регресії кількості, термінів та тяжкості симптомів при гострих респіраторних захворюваннях

Зважаючи на те, що аденоїдні вегетації відіграють важливу роль у забезпеченні місцевого та системного імунітету організму, актуальним залишається питання вибору лікувальної тактики і профілактики ускладнень як самого хронічного запалення так і видалення імунокомпетентного органу у пацієнтів з хронічними захворюваннями мигдаликів. Ефективною виявилась імунопрофілактика у вигляді вакцинації бактеріальними антигенами багатьох інфекційних захворювань ВДШ: РРІ, хронічних тонзилітів та ХНФ асоційованного з ВЕБ [12,20,28,30,39,71,82,91,96,179,243].

Важливим також є питання підвищення локального імунітету перед аденотомією, коли поряд з ліквідацією вогнищевої інфекції зникає важлива структура, що приймає активну участь у формуванні гуморального локального імунітету, не тільки за рахунок формування імуноглобулінів, а й інших чинників імунітету (інтерферони тощо). Ці питання піднято в ряді наукових робіт [29,126,133,268], але доцільність імунопрофілактики в умовах підготовки до аденотомії залишається не доведеною і потребує подальшого вивчення.

Застосування мукозальних вакцин, згідно із сучасним поглядом на їх застосування в ЛОР-практиці [11,27,33,76,78,81,133,153,159,170,182,216,228,257], є більше профілактичним засобом, що запобігає розвитку хронізації запалення, скорочення кратності, термінів та тяжкості загострень і формуванню ускладнень. Попри відносно короткий строк маніфестації ХНФ у дитячому віці, ускладнення, які це захворювання можуть викликати

(хронічний отит, рецидивуючі гострі середні отити, в тому числі секреторний, гострі та хронічні риносинусити, лімфоденіти, бронхіти) та їх фізіологічні та економічні наслідки вражають: стійка приглухуватість із зниженням соціалізації та навченості, зубо-щелепні аномалії із тривалою реабілітацією, часті лікарняні батьків, антибіотикорезистентність тощо. У попередньому розділі дослідження доведено зворотній розвиток персистенції хронічного запалення між загостреннями при ХНФ з різними асоційованими станами та без них.

Тому для вивчення профілактичної спроможності мукозальної вакцини Лантіген Б у хворих на ХНФ з різною коморбідністю та без неї ми проаналізували кількість, термін та тяжкість загострень протягом 26 тижнів після лікування у пацієнтів усіх трьох ОГ та КГ 2 (табл.5.1). Треба відмітити, що термін загострення було замінено на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у зв'язку з припиненням персистенції запалення у назофарингеальній зоні у більшості пацієнтів усіх ОГ після 8 тижнів імунізації Лантігеном Б, що було підтверджено клінічно, мікробіологічно та імунологічно. Тяжкість ГРЗ оцінювали пацієнти сумісно з батьками (ВАШ) та лікар за допомогою відеоендоскопічного огляду (MSS) у момент ГРЗ.

Таблиця 5.1.

Характеристика захворюваності на ГРЗ через 26 тижнів після імунореабілітації

Показники загострень протягом 26 тижнів	Лікування	ОГ 1 ХНФ n=62	ОГ 2 ХНФ+ГГМ n=41	ОГ 3 ХНФ+АР n=111	КГ 2 n=35
Кількість випадків загострень /ГРЗ, %	ДЛ	10 37,8 % (21,9-53,4)	13 63,5 % (54,3-82,4)	12 59,1 % (42,2-75,8)	11 45,2 % (31,3-65,7)
	ПЛ	3 13,4 % (3,1-25,4) *	4 16,7 % (5,3-29,2) *	5 19,5 % (12,0-46,3) *	7 33,1 % (18,9-46,2)

Продовження табл. 5.1

Тривалість загострень / ГРЗ в днях (M±m)	ДЛ		12±1,5	13±1,8	10±2,5	11±3,2
	ПЛ		6±1,5*	8±2,8*	7±1,3*	10±2,6
Тяжкість загострень / ГРЗ (M±m)	ДЛ	ВАШ	7,50±0,86	9,13±0,67	8,67±0,55	8,20±0,49
		MSS	2,39±0,49	2,93±0,06	2,72±0,45	2,84±0,11
	ПЛ	ВАШ	3,56±0,50*	5,11±1,00*	4,80±0,41*	6,56±0,50
		MSS	1,00±0,00*	1,83±0,38*	1,37±0,49*	2,50±0,50

Примітки:

1. * - достовірна різниця між показниками груп до та після вакцинації ($p < 0,05$);
2. ДЛ – до лікування;
3. ПЛ – після лікування.

Значне зменшення кількості випадків ГРЗ за 26 тижнів спостережень після проведеної вакцинації бактеріальними антигенами статистично достовірно зменшилась ($p < 0,05$) в порівнянні з даними до вакцинації в усіх ОГ. Тривалість ГРЗ вірогідно зменшилась ($p < 0,05$) у пацієнтів ОГ 1(ХНФ) та ОГ 2 (ХНФ+ГГМ), а в ОГ 3 відмічено тенденцію до скорочення тривалості ГРЗ, але при $p > 0,05$ як і в КГ 2. Можливо, це пов'язано з алергічним процесом у даної категорії хворих. Тяжкість ГРЗ як за самооцінкою так і за оцінкою лікарем вірогідно ($p < 0,05$) зменшилась в усіх досліджуваних групах окрім КГ 2, де спостерігалася позитивна динаміка, але недостовірно.

5.2. Аналіз регресії кількості ускладнень та їх структури

Для подальшої, більш поглибленої оцінки ефективності мукозальної вакцини Лантіген Б відносно профілактики ускладнень ХНФ ми проаналізували кількість та структуру ускладнень протягом 26 тижнів після лікування і порівняли ці показники з такими до лікування. Серед ускладнень в нашому дослідженні найбільш часто фігурували гострий середній отит (ГСО), гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) (фіксується під час загострення або ГРЗ), хронічний риносинусит без поліпів (ХРСбезП) (фіксується між загостреннями або ГРЗ) та секреторний отит (СО) (рис. 5.1 та 5.2).

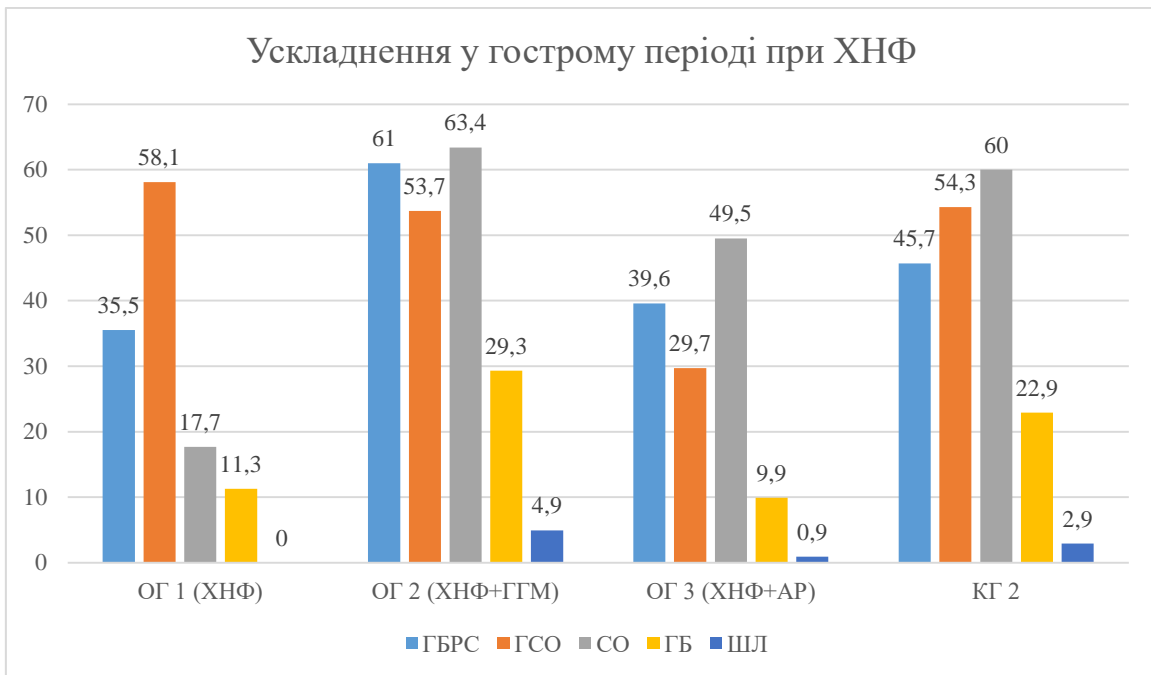


Рис.5.1. Кількісна характеристика ускладнень ХНФ у гострому періоді в усіх групах дослідження

Гострий бронхіт (ГБ) одне з вагомих ускладнень ХНФ при загостреннях, але неможливість його контролю та ведення лікарем оториноларингологом, приводило до направлення пацієнтів до сімейних лікарів без урахування його динаміки у нашому дослідженні. Хронічний отит (ХО) та шийний лімфаденіт (ШЛ) траплялися у поодиноких випадках, тому, через статистично малу вибірку, ми не аналізували динаміку цих захворювань у нашому дослідженні.

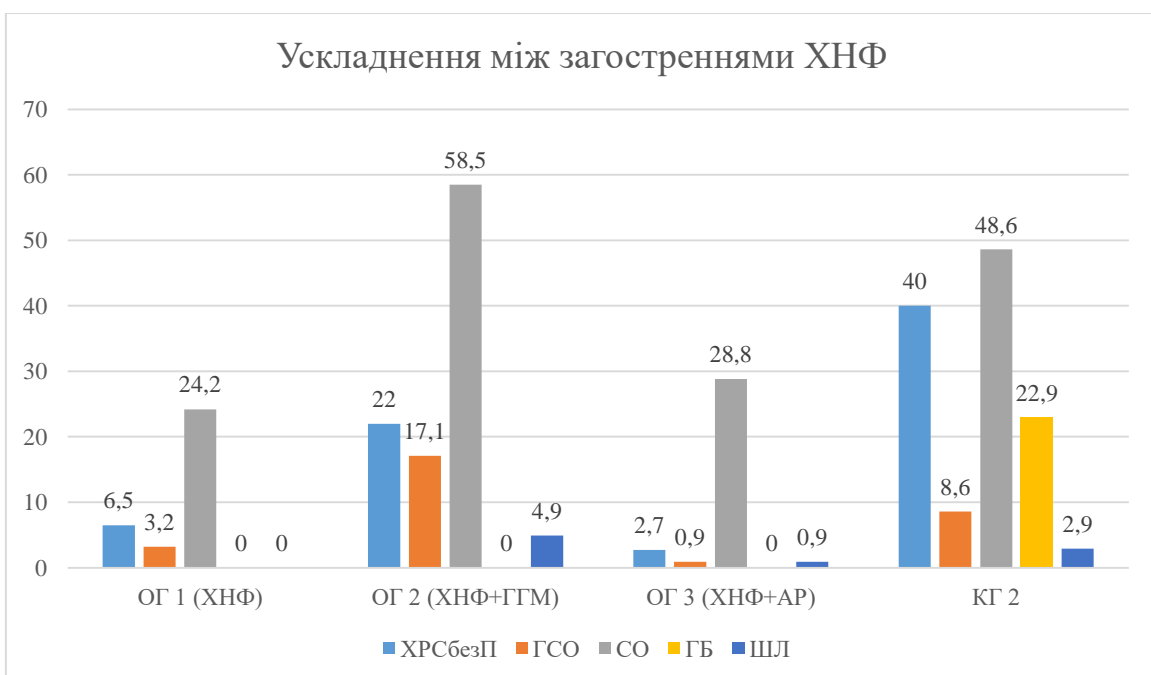


Рис.5.2. Кількісна характеристика ускладнень ХНФ між загостреннями в усіх групах дослідження

У дітей часто відзначають замкнуте коло: у разі первинності розвитку гострого риносинуситу патологічний секрет із приносних пазух транспортується безпосередньо в носоглотку, де ГМ відповідає адекватним запаленням на цю агресію, з іншого боку — при первинності розвитку бактеріального запалення в ГМ створюються сприятливі умови для розвитку риносинуситу внаслідок блоку носоглотки набряклою лімфаденоїдною тканиною і погіршенням носового дихання та вентиляції приносних пазух [10,58,63,71,80]. ГМ за таких обставин гіпертрофується, блокуючи тим самим носову частину глотки і порожнину носа. Погіршення носового дихання викликає зниження аерації приносних пазух і, як наслідок, обтяження та хронізацію перебігу риносинуситу. Оскільки, найбільш розвиненими приносними пазухами у дітей є етмоїдальні, то найчастіше розвивається запалення саме решітчастого лабіринту – етмоїдит [61,66,122].

Кількісна динаміка гострого та хронічного риносинуситу по групах до та після імунокорекції представлена на рис. 5.3.

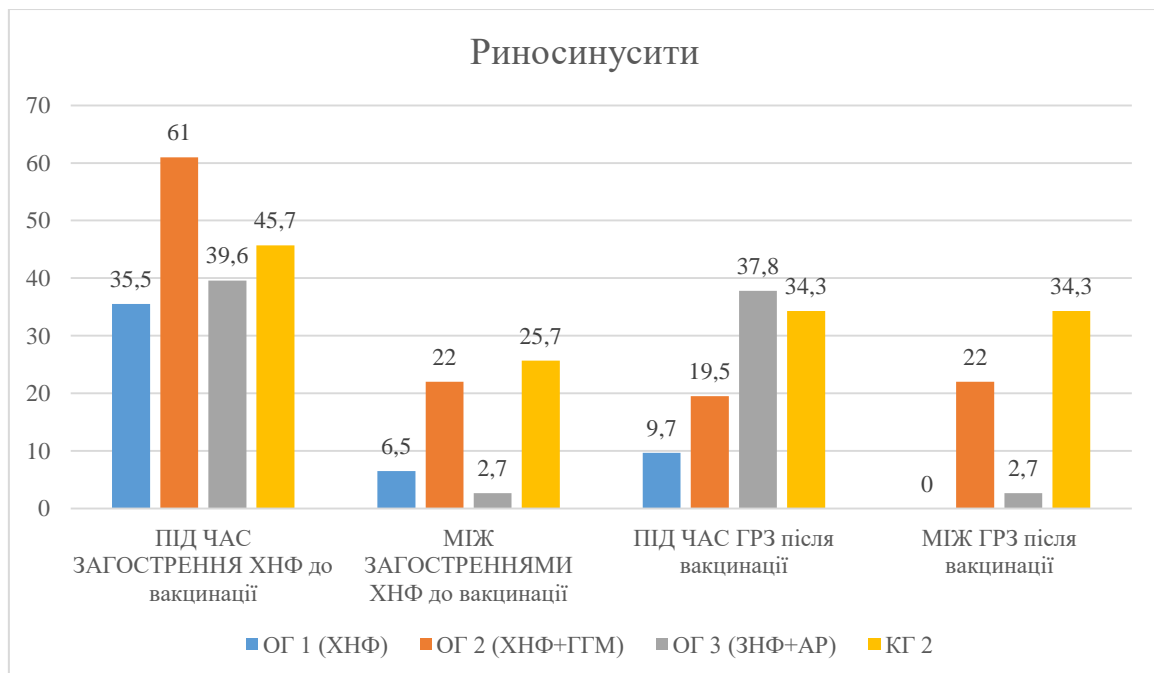


Рис. 5.3. Частота гострого та хронічного риносинуситу при ХНФ в усіх досліджуваних групах до та після імунокорекції у різні періоди хвороби

У пацієнтів ОГ 1 фіксується позитивна динаміка щодо обох риносинуситів ($p < 0,05$) після вакцинації. У пацієнтів ОГ 2 суттєво ($p < 0,05$) зменшилася кількість ГБРС після лікування на відміну від ХРСбезП, який залишився у 9 (22 %) з 9 (22 %) хворих у періоді між загостреннями, що можна пояснити ГГМ у даної категорії хворих та визначити прямий, а не зворотній зв'язок ГГМ з ХРСбезП, так як у вірогідної кількості пацієнтів гострий риносинусит припинився після лікування загострення ХНФ з ГГМ. Пацієнти ОГ 3 показали несуттєве ($p > 0,05$) зменшення кількості ГБРС у періоді загострень до та після вакцинації та однакову кількість ХРСбезП після лікування, що співставно з хворими КГ 2, де регрес даного ускладнення незначний – з 16 (45,7 %) до 12 (34,3 %) під час загострень та з 14 (40 %) до 12 (34,3%) між загостреннями до та після імунокорекції відповідно.

Для розвитку ГСО при ХНФ існують обидва механізми - обструкція носоглоткового отвору слухової труби внаслідок набряку або гіпертрофії та інфекційне запалення у безпосередній близькості його, тому це ускладнення найчастіше фіксується майже у всіх категорій досліджуваних осіб під час загострення ХНФ і, навіть, у період між загостреннями, більшою мірою, у пацієнтів з ГГМ та пацієнтів КГ 2. Кількісна динаміка ГСО по групам досліджуваних до та після імунокорекції у різні періоди хвороби представлена на рис. 5.4.

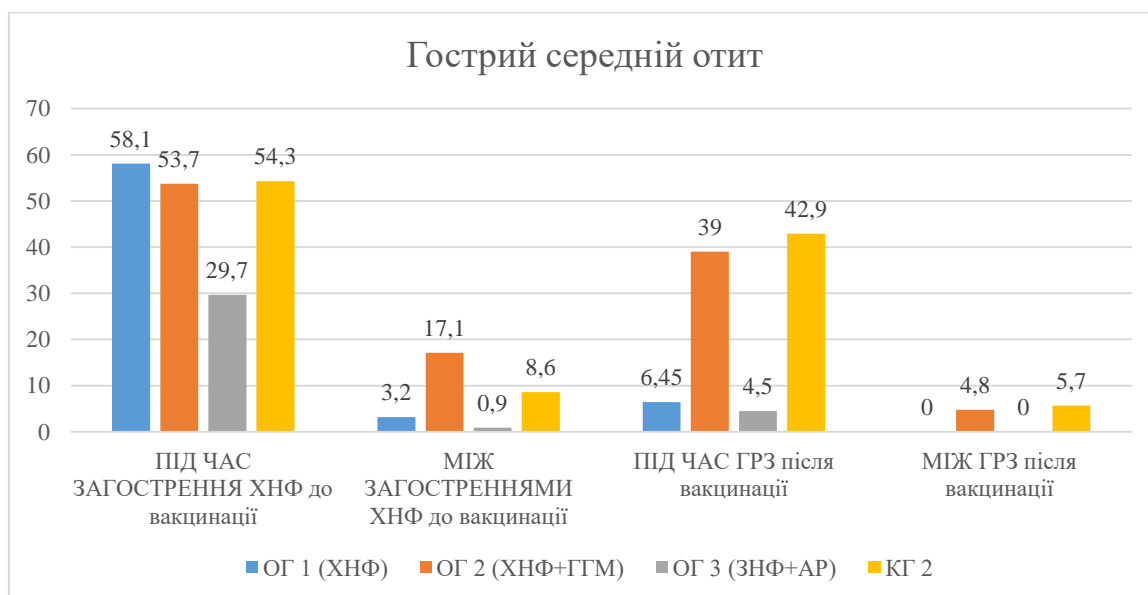


Рис. 5.4. Частота гострого середнього отиту при ХНФ в усіх досліджуваних групах до та після імунокорекції у різні періоди хвороби

У пацієнтів ОГ 1 показана позитивна динаміка щодо ГСО під час ГРЗ ($p < 0,05$) після вакцинації. У пацієнтів ОГ 2 не суттєво ($p > 0,05$) зменшилася кількість ГСО після лікування як під час загострення так і у періоді між загостреннями, що можна пояснити ГТМ у даної категорії хворих, що співставно з хворими КГ 2, де регрес даного ускладнення незначний – з 19 (54,3 %) до 15 (42,9 %) під час загострень та з 3 (8,6 %) до 2 (5,7 %) між загостреннями до та після імунокорекції відповідно. Пацієнти ОГ 3 продемонстрували суттєве ($p < 0,05$) зменшення кількості ГСО під час ГРЗ до та після вакцинації та однаково низьку кількість ГСО між ГРЗ після лікування.

Секреторний середній отит характеризується тривалим перебігом, резистентністю до стандартного лікування і схильністю до рецидивування. Слід зазначити, що секреторний середній отит супроводжується стійким зниженням слуху, викликаним як самим захворюванням, так і його наслідками. Зниження слуху та закладення вух є найчастішими скаргами пацієнтів [24,25,40,126,130,133]. Патогенез захворювання не передбачає самостійного розрешення процесу і покращення слуху. Не контрольований перебіг і неправильна тактика лікування призводить до формування облітеруючого процесу в середньому вусі з незворотною втратою слуху і соціальної дезадаптації пацієнта [7,18,41,42]. У нашому дослідженні СО це найчастіше ускладнення ХНФ саме у період між загостреннями, що підтверджує тривалість та стійкість цього захворювання. Кількісна динаміка СО по групах досліджуваних до та після імунокорекції у різні періоди хвороби представлена на рис. 5.5.

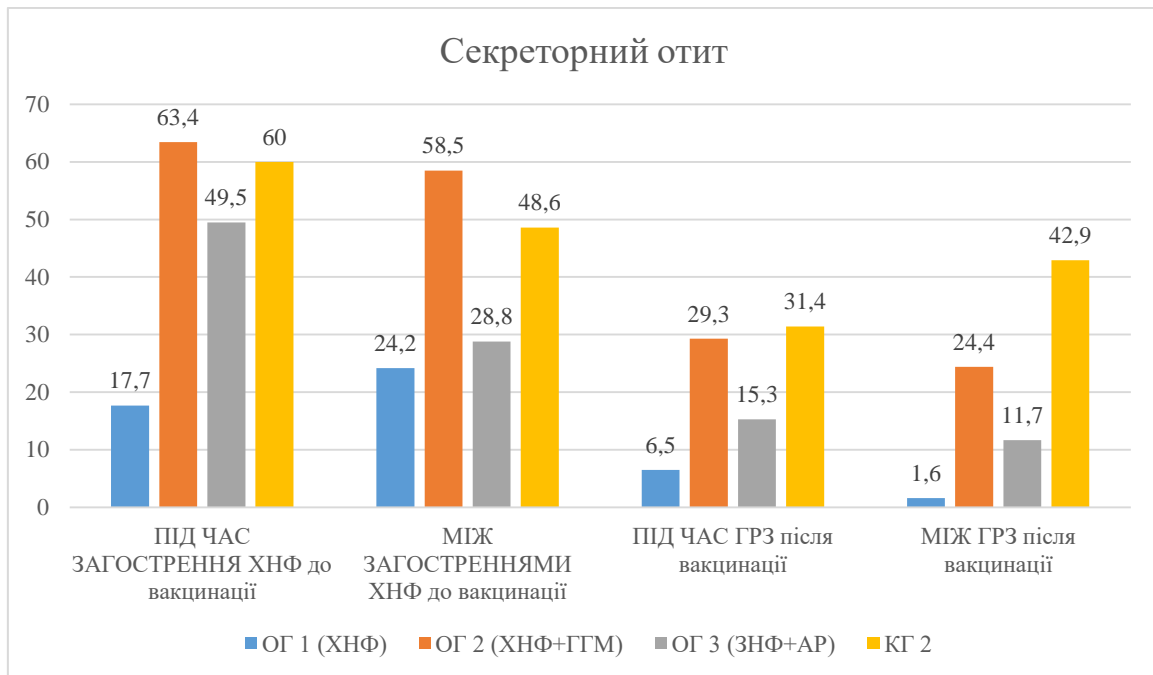


Рис. 5.5. Частота секреторного отиту при ХНФ в усіх досліджуваних групах до та після імуноткорекції у різні періоди хвороби

Пацієнти усіх трьох ОГ продемонстрували позитивну динаміку щодо СО як у гострий період так і між ГРЗ ($p < 0,05$) після вакцинації відносно КГ 2, що може підтверджувати версію запального набряку ГМ при ХНФ, а не суто гіпертрофію ГМ у більшості пацієнтів з ХНФ, бо в зворотньому випадку застосування імуноткорекції Лантігеном Б не виявило б таких результатів, адже мукозальна вакцина не впливає на гіперпластичні процеси у лімфоїдній тканині.

5.3. Аналіз регресії кількості фіналізуєчих аденотомій та показників післяопераційного періоду

Для вивчення запобіжної здатності Лантігену Б щодо хірургічного втручання при ХНФ ми проаналізували кількість аденотомій у дітей усіх досліджуваних груп. Треба відмітити, що показами до видалення ГМ є не тільки стійке утруднення носового дихання при гіпертрофії 3-го ступеня, а й стійка кондуктивна приглухуватість за рахунок СО, а також стійкий ХРСбезП (етмоїдит) попри консервативне лікування при гіпертрофії 2-го ступеня, яка традиційно не вважається патологічною. Кількість аденотомій в усіх

досліджуваних групах після консервативного лікування представлено на рис. 5.6.

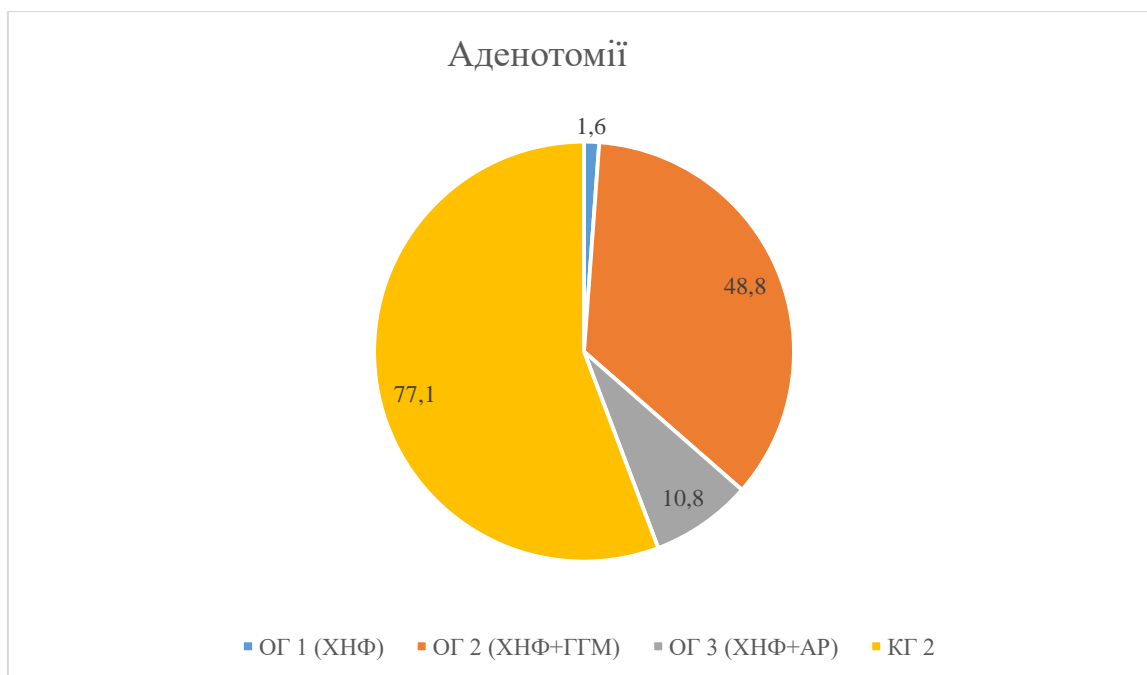


Рис. 5.6. Кількість аденотомій в усіх досліджуваних групах

Одже, найкращі статистично вірогідні ($p < 0,01$) результати стосовно уникнення хірургічного лікування показали хворі ОГ 1 (ХНФ) та ОГ 3 (ХНФ+АР). Звісно, у ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) найвищий відсоток показів до оперативного втручання, але для потенційно безперспективної категорії хворих щодо одужання після консервативного лікування там, где показано хірургічне, запобігання аденотомії щонайменше на 6 місяців у половини пацієнтів – прийнятний результат.

Залишилося дати оцінку тривалості післяопераційного одужання у тих категорій хворих, для яких аденотомія була у високому відсотку необхідною, тобто для ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) та КГ 2. До поняття післяопераційного одужання ми віднесли не тільки тривалість післяопераційного періоду і відновлення носового дихання, а й терміни відновлення щодо таких ускладнень як СО та ХРСбезП.

Тривалість післяопераційного періоду і повне відновлення носового дихання є взаємопов'язаними поняттями адже останнє маркує фінал першого. Цей взаємозв'язок показаний на рис. 5.7.

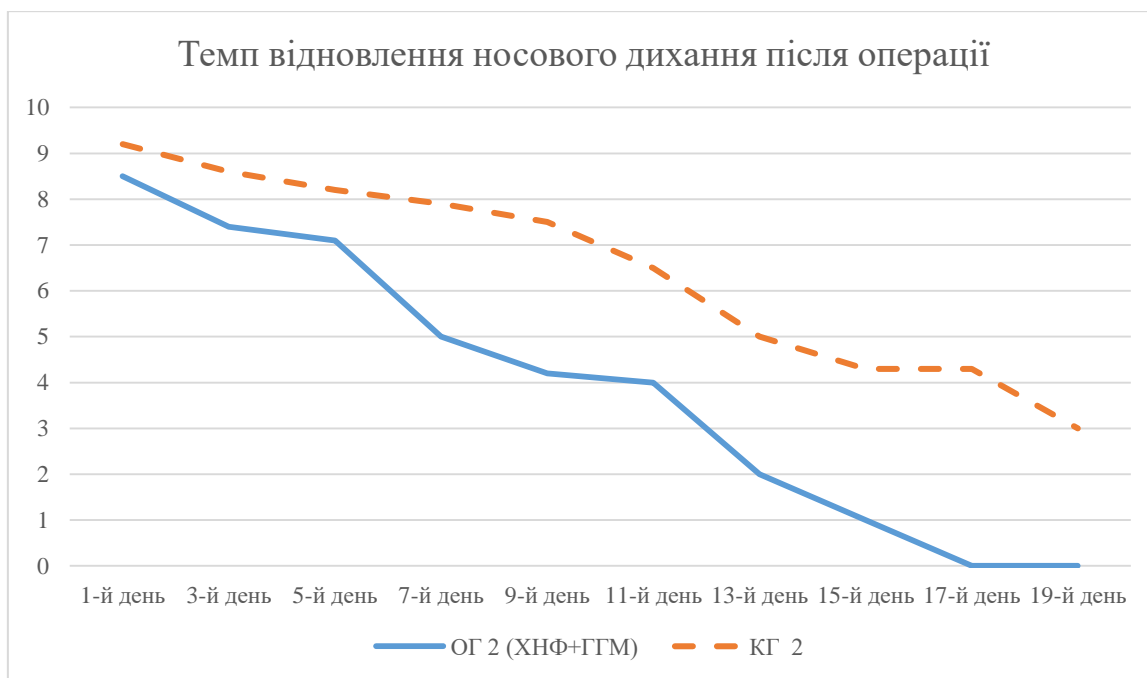


Рис. 5.7. Тривалість післяопераційного періоду з повним відновленням носового дихання після аденотомії з та без імунокорекції

Як видно на графіку, згідно самооцінки пацієнта за допомогою ВАШ, носове дихання поліпшилося до прийнятних бала (<5), коли симптом не порушує якості життя, на 9-й день у пацієнтів ОГ 2, яким аденотомія виконувалась після імунокорекції мукозальною вакциною Лантіген Б та на 17-й день у хворих КГ 2, які перед операцією лікувалися стандартно.

Терміни відновлення щодо таких ускладнень як СО і ХРСбезП (загалом 19 та 27 випадків для ОГ 2 та КГ 2 відповідно) були оцінені лікарем за шкалою MSS у динаміці після хірургічного втручання (рис.5.8).

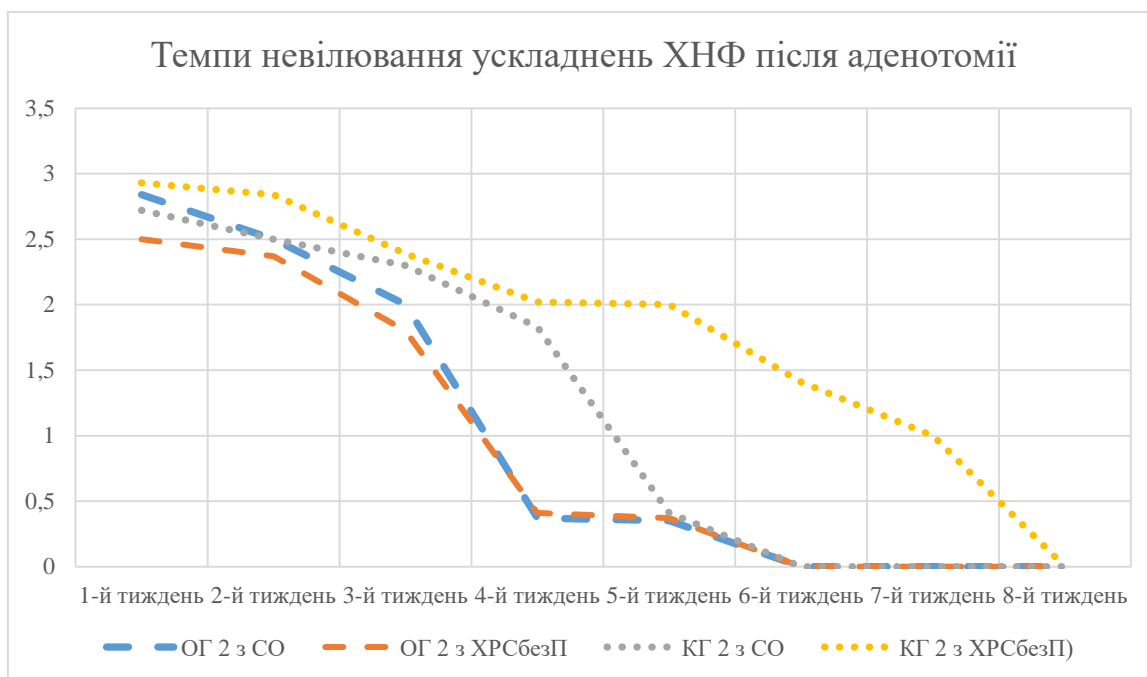


Рис. 5.8. Динаміка регресії ускладнень ХНФ у післяопераційному періоді з та без імунокорекції

Як видно на графіку, згідно оцінки лікаря під час відеоендоскопічного огляду за допомогою MSS, СО зник (<1 бала) на 4-му тижні у пацієнтів ОГ 2, яким аденотомія виконувалась після імунокорекції мукозальною вакциною Лантіген Б та на 5-му тижні у хворих КГ 2, які перед операцією лікувалися стандартно, що є задовільним (враховуючи, що під час аденотомії не виконувалось шунтування барабанних перетинок) та співставним. З регресією симптомів ХРСбезП не обійшлося без нюансу і він полягає у більш млявій тенденції усунення такого ускладнення у пацієнтів КГ 2 (на 7-му тижні) при відповідній ситуації для пацієнтів ОГ 2 на 4-му тижні, що підкреслює користь імунореабілітації перед аденотомією у разі присутності хронічного інфекційного запалення у суміжній області назо-фарингеальної зони.

Висновки до розділу 5

Профілактична спроможність мукозальної вакцини Лантіген Б у пацієнтів з ХНФ без локальних коморбідних станів, з ХНФ на тлі АР та з ХНФ при ГГМ доведена із достовірною статистичною різницею ($p < 0,05$) щодо кількості і тяжкості ГРЗ відносно групи порівняння, пацієнти якої лікувалися

без імунокорекції. Хворі на ХНФ без локальних коморбідних станів достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як ГБРС у періоди ГРЗ, ХРСбезП у періоди між ГРЗ, ГСО під час ГРЗ та СО як у гострий період так і між ГРЗ після імунокорекції. Хворі на ХНФ з ГГМ достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як ГБРС у періоди ГРЗ та СО як у гострий період так і між ГРЗ після імунокорекції. Хворі на ХНФ з АР достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як кількість ГСО під час ГРЗ та СО як у гострий період так і між ГРЗ після імунокорекції. Необхідність фіналізуючих аденотомій дуже вірогідно низька ($p < 0,01$) у хворих на ХНФ без локальних інтеркурентних станів та хворих на ХНФ з АР після лікування з імунокорекцією завдяки вірогідному нівелюванню частоти та тривалості ГРЗ і частоти ускладнень.

Тривалість післяопераційного періоду при ХНФ із стійкими ускладненнями достовірно ($p < 0,05$) скорочується при використанні імунокорекції мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки. Імунокорекція мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки перед аденотомією при ХНФ із стійким СО не показала достовірних відмінностей ($p > 0,05$) від пацієнтів без відповідної корекції. Імунокорекція мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки перед аденотомією при ХНФ із ХРСбезП статистично вірогідно показала ($p < 0,05$) скорочення строків елімінації хронічного гнійного запалення етмоїдального лабіринту у дітей у післяопераційному періоді.

Результати даного розділу опубліковані у наступних працях:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Аналіз профілактичної спроможності мукозальної вакцини Лантіген Б при хронічному назофарингіті з локальними інтеркурентними станами. Інновації в стоматології. 2026

УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений нами літературний пошук показав, що проблема ХНФ на сьогоднішній час активно обговорюється як науковцями так і практичними лікарями.

Вважається, що ХНФ має, як правило, алергійну, вірусну, рідше бактеріальну, іноді грибову природу. Пусковим моментом у розвитку захворювання майже завжди є гостра вірусна інфекція ВДШ, а підтримуючим фактором – рецидивуючі гострі вірусні інфекції, вторинна патогенезація умовно-патогенної бактеріальної флори, так званої «пекельної четвірки» ВДШ та вуха - *Streptococcus pneumoniae* (пневмокок), *Haemophilus influenzae* (гемофільна паличка), *Moraxella catarrhalis* (мораксела), *Staphylococcus aureus* (золотистий стафілокок) — іноді четвертим пунктом називають *Streptococcus pyogenes* [15,69,153,154,155].

В нашому дослідженні ми проаналізували пускові та підтримуючі фактори як під час загострень так і в період між загостреннями з огляду на різні локальні інтеркурентні стани назо-фарингеальної зони і за допомогою ретроспективної оцінки медичної документації, опитування, оцінки скарг за ВАШ, оцінки даних оториноларингологічного огляду за MSS, цитологічної, мікробіологічної, алергологічної, імунологічної оцінки (у період між загостреннями) визначили, що пацієнти з ізольованим ХНФ (ОГ I) мають часті ГВРС, як тригерний фактор загострень з наступною тривалою активізацією умовно-патогенної та патогенної бактеріальної флори, пацієнти з ХНФ при ГГМ – бактеріальний фактор в обох періодах захворювання, а хворі на ХНФ з АР – алергічний та вірусний (часті ГВРС) в періоди загострень та бактеріальний і алергічний у період між загостреннями.

При цьому аналіз стану як системного так і місцевого імунітету у пацієнтів ОГ 1, виявив найбільш суттєві відхилення від значень показників КГ 1 та інших основних груп. Так, у переважної кількості хворих на ХНФ без коморбідності відзначалося вірогідне зниження відносної кількості CD 3⁺ і CD

4⁺ ($p < 0,05$). Було відзначено достовірне зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ) у пацієнтів ОГ 1 (ХНФ) $2,02 \pm 0,16$ у порівнянні з КГ 1 $3,04 \pm 0,05$, $p < 0,05$. Хворі ОГ 1 (ХНФ) мали повний спектр статистично значущих змін вмісту цитокінів у РГС: підвищення кількості прозапального ІЛ-1 β ($p < 0,01$), зниження кількості ІFN- α , $p < 0,05$, що свідчить про слабкість противірусної імунної відповіді у цієї категорії хворих [104,107] на тлі інтенсивного запального процесу. Дослідження вмісту імуноглобулінів класів: М, G, А та Е в сироватці крові у хворих ОГ 1 підтверджують найвагоміші зміни імунітету у цієї категорії пацієнтів: ІgА та ІgМ достовірно нижчі у дітей цієї групи відносно КГ 1, $p < 0,05$, що вказує на те, що організм зараз не бореться з інфекцією або що інфекція була нещодавно.

Аналіз стану клітинного та гуморального імунітету у пацієнтів ОГ 2, виявив помірні відхилення від значень показників КГ 1. Тільки зміни лейкоцитарного статусу достовірно торкаються збільшення кількості лейкоцитів ($8,4 \pm 0,7$) у периферичній крові, ніж у пацієнтів КГ 1 ($5,42 \pm 0,43$), $p < 0,05$. У всіх хворих на ХНФ з ГГМ відзначалося зниження відносної кількості CD 4⁺ -цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$) порівняно з КГ 1 – $41,4 \pm 3,5$ та $44,2 \pm 2,9$ відповідно, що не відобразилось на ІРІ і в цілому останній залишався нормальним у переважній кількості представників ОГ 2. Хворі ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) показали відхилення місцевого імунітету у бік збільшення ІЛ-1 β ($p < 0,05$), без істотних змін ІFN- α , що вказує на нормальний рівень противірусного захисту слизових оболонок при високій інтенсивності запалення. Вміст імуноглобулінів класів: М, G, А та Е в сироватці крові пацієнтів ОГ 2 не виявив суттєвих відхилень від показників дітей КГ 1.

При оцінці лейкоцитарного статусу пацієнтів ОГ 3 (ХНФ+АР) виявлено, що кількість лімфоцитів ($44,2 \pm 2,08$) % та еозинофілів ($8,9 \pm 0,6$) % у периферичній крові достовірно вища, ніж у пацієнтів КГ 1, відповідно ($31,5 \pm 3,2$) % та ($4,8 \pm 0,5$) %, ($p < 0,05$). Лімфоцитоз після загострення ХНФ може вказувати саме на вірусну природу загострення і залишатися підвищеним протягом декількох тижнів або навіть до 2 місяців. Це вказує на

намагання формування активного імунітету [95,96,98]. Еозинофілія у період між загостреннями ГРЗ зазвичай не пов'язана безпосередньо з вірусною інфекцією, а вказує на наявність такого фонового atopічного процесу як АР. Аналіз стану гуморального імунітету у пацієнтів ОГ 3, виявив суттєві відхилення від значень показників КГ 1, але усі вони характеризують гіперчутливість при алергічному процесі. Так, у всіх хворих відзначалося збільшення відносної кількості CD 19⁺ – В-лімфоцитів ($p < 0,05$), зниження CD 8⁺ -цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$) та CD 16⁺ –лімфоцитів – кілерів ($p < 0,05$), порівняно з КГ 1. При цьому значних відмінностей у кількості CD 3⁺ і CD 4⁺ у порівнянні з показниками осіб КГ не відзначалося. Було відзначено достовірне підвищення ІРІ у пацієнтів з ХНФ при АР майже вдвічі $5,25 \pm 0,03$ порівняно з КГ 1 $2,89 \pm 0,05$, $p < 0,05$. Пацієнти ОГ 3 (ХНФ+АР) демонстрували підвищення показників ІЛ-1 β , $p < 0,05$ та зниження ІFN- α відносно КГ 1 при $p < 0,01$, що вказує на схожість прозапальних і противірусних відносин у цієї категорії досліджуваних з ОГ I, в якій хворі на ХНФ не мають асоційованих захворювань назо-фарингеальної зони. Вміст імуноглобулінів класів: М, G, А та Е в сироватці крові пацієнтів ОГ 2 дублює вказівку на наявність таких фонкових atopічних процесів як АР: надмірна кількість ІgМ та достовірно вищий ІgЕ ($p < 0,05$). Виключення склав ІgА, який також, зазвичай, підвищений у алергіків, але у нашому дослідженні пацієнти з ХНФ на тлі АР показали суттєве зниження його рівня до вакцинації ($p < 0,05$).

Єдиним показником імунітету слизових оболонок у нашому дослідженні, який був гомогенним серед усіх дітей з ХНФ це sІgА у РГС, встановлення значення якого показало зниження рівня даного імуноглобуліну у пацієнтів трьох основних груп в порівнянні з КГ 1, ($p < 0,05$) до вакцинації. Цей факт та рецидивуючі випадки бактеріальних інфекцій в тому чи іншому періоді захворювання, підтверджені цитологічними та мікробіологічними змінами у носоглотковому секреті досліджуваних пацієнтів, дали можливість призначити для лікування дітей з ХНФ мукозальну вакцину Лантіген Б.

Розрив патологічного кола персистуючого запалення, коли покращення симптомів і цитологічних, мікробіологічних та імунологічних показників після 8-тижневого вакцинації у період без загострення фіксувалося як суттєве, ми рахували клініко-імунологічними доказами припинення хронічного запалення ГМ. Стійкість нормалізування показників та симптомів ми оцінювали за регресією кількості, тяжкості, термінів ГРЗ; регресією ускладнень та показів до аденотомій протягом 26 тижнів після закінчення імунокорекції і назвали позитивні зміни цих критеріїв профілактичною спроможністю мукозальної вакцини Лантіген Б.

Після аналізу усіх показників нашого дослідження до та після вакцинації клінічно задовільний результат імунореабілітації, який показав співставимі позитивні зміни з результатами цитологічного, мікробіологічного та імунологічного статусу, був відзначений у 51 з 62 (82,3%) хворих ОГ 1(ХНФ), 20 з 41 (48,8 %) хворого ОГ 2 (ХНФ+ГГМ) і у 85 з 111 (76,6 %) хворих ОГ 3 (ХНФ+АР) в той час як у пацієнтів КГ 2 – у 8 з 35 (22,9%) при $p < 0,05$ для ОГ 1 та ОГ 3.

Профілактична спроможність мукозальної вакцини Лантіген Б у пацієнтів з ХНФ без локальних коморбідних станів, з ХНФ на тлі АР та з ХНФ при ГГМ доведена із достовірною статистичною різницею ($p < 0,05$) щодо кількості і тяжкості ГРЗ відносно групи порівняння, пацієнти якої лікувалися без імунокорекції. Хворі на ХНФ без локальних коморбідних станів достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як ГБРС у періоди ГРЗ, ХРСбезП у періоди між ГРЗ, ГСО під час ГРЗ та СО як у гострий період так і між ГРЗ після імунокорекції. Хворі на ХНФ з ГГМ достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як ГБРС у періоди ГРЗ та СО як у гострий період так і між ГРЗ після імунокорекції. Хворі на ХНФ з АР достовірно ($p < 0,05$) показали позитивну динаміку стосовно таких ускладнень як кількість ГСО під час ГРЗ та СО як у гострий період так і між ГРЗ після імунокорекції. Необхідність фіналізуючих аденотомій дуже вірогідно низька ($p < 0,01$) у хворих на ХНФ без локальних

інтеркурентних станів та хворих на ХНФ з АР після лікування з імунокорекцією завдяки вірогідному нівелюванню частоти та тривалості ГРЗ і частоти ускладнень. З огляду на вікову інволюцію ГМ у період з 8-10 років, відтермінування аденотомії щонайменше на 6 місяців може бути остаточним у хворих на ХНФ з ГГМ, тому такі результати можна вважати задовільними, адже майже половині з них (48,8 %) покази до аденотомії були зняті після консервативного лікування з імунокорекцією мукозальною вакциною Лантіген Б.

Тривалість післяопераційного періоду при ХНФ із стійкими ускладненнями достовірно ($p < 0,05$) скорочується при використанні імунокорекції мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки. Імунокорекція мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки перед аденотомією при ХНФ із стійким СО не показала достовірних відмінностей ($p > 0,05$) від пацієнтів без відповідної корекції. Імунокорекція мукозальною вакциною у якості передопераційної підготовки перед аденотомією при ХНФ із ХРСбезП статистично вірогідно показала ($p < 0,05$) скорочення строків елімінації хронічного гнійного запалення етмоїдального лабіринту у дітей у післяопераційному періоді.

Загалом суттєві найкращі результати лікування мукозальною вакциною Лантіген Б ми отримали у хворих на ХНФ без коморбідності та при ХНФ асоційованим з АР. Для пацієнтів хворих на ХНФ асоційований з ГГМ, які в нашому дослідженні майже в половині випадків отримали достовірний позитивний клінічний ефект, ми, тим не менш, можемо рекомендувати вакцинацію у якості передопераційної підготовки, адже операція є плановою і потребує максимально санованої ситуації у назофарингеальній зоні для унеможливлення повторення обструкційного синдрому будь-якого генезу та безпечного і скорішого одужання без запального фону, який повторно (після аденотомії) може спрацювати фактором блокування носоглотки без належної імунореабілітації слизової оболонки ВДШ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення актуального завдання сучасної оториноларингології - підвищення ефективності консервативного лікування хронічного назофарингіту у пацієнтів з та без гіпертрофії глоткового мигдалика, зниження ризику розвитку ускладнень шляхом розробки методики імунотимізуючої обґрунтованої фармакотерапії різних етіопатогенетичних варіантів запалення глоткового мигдалика в залежності від асоційованих станів назофарингеальної зони з використанням мукозальної вакцини для системного застосування Лантіген Б.

1. Встановлено, що пацієнти з ізольованим хронічним назофарингітом мають часті гострі вірусні риносинусити (77,4 %), як тригерний фактор загострень з наступною тривалою активізацією умовно-патогенної та патогенної бактеріальної флори, пацієнти з хронічним назофарингітом на тлі гіпертрофії глоткового мигдалика – бактеріальний фактор в обох періодах захворювання (75,6 % та 100 % відповідно), а хворі на хронічний назофарингіт з алергічним ринітом – алергічний (54,1 %) та вірусний (45,9 %) в періоди загострень та бактеріальний (85,6 %) і алергічний (83,8 %) у період між загостреннями.
2. Найбільші зміни як місцевого так і системного імунітету показують діти з хронічним назофарингітом без коморбідності та з хронічним назофарингітом на тлі алергічного риніту. Однак, такі показники системного імунітету останніх, як відсутність зниження Т-лімфоцитів CD3⁺, зниження Т-лімфоцитів CD8⁺, підвищений ІРІ, зниження Т-лімфоцитів CD16⁺, підвищення Т-лімфоцитів CD19⁺, зниження Т-лімфоцитів CD25⁺, підвищення Іg М (мономерного), підвищення Іg Е вказують на імунологічний профіль алергіка. При цьому повний спектр змін усіх показників місцевого імунітету у РГС - підвищення ІL-1β, зниження ІFN-α, зниження sІgА – швидше за все, забезпечують хронізацію інфекційного запалення носоглотки у даної категорії досліджуваних. Діти з

хронічним назофарингітом при гіпертрофії глоткового мигдалика показали високий рівень бактеріального навантаження у вигляді дисбіозу 3-го ступеня з лейкоцитозом сироватки крові та назального слизу на тлі системного імунітету в межах норми при помітному погіршенні місцевого імунітету - підвищення IL-1 β , зниження sIgA у РГС ($p < 0,05$).

3. Встановлено, що застосування препарату Лантіген Б на додаток до стандартної терапії хронічного назофарингіту без гіпертрофії глоткового мигдалика та без алергічного риніту показало статистично вірогідні результати його ефективності, а саме - зменшення середньоарифметичної самооцінки по 5 симптомах (утруднення носового дихання, виділення з носа, субфібрилітет, постаназальне затікання та закладеність вух) у період між загостреннями з 7,13 бала ВАШ до 3,21 бала ($p < 0,05$); зменшення середньоарифметичної самооцінки по 5 показниках (патологічний колір, набряк, слизово-гнійні нашарування глоткового мигдалика, трансудат за барабаними перетинками та збільшення шийних лімфовузлів) з 2,18 бала MSS до 0,35 бала ($p < 0,01$); регрес лейкоцитозу носового слизу (-62,9 %); регрес патологічних ступенів дисбіозу відбувся у 46 хворих (-72,2 %) при цьому у 32 (51,6 %) нормалізувався у повній мірі; зникнення лімфоцитозу ($39,4 \pm 2,8$) % у периферичній крові після вакцинації ($34,2 \pm 2,4$) %, $p < 0,05$; суттєве підвищення імунорегуляторного індексу з $2,02 \pm 0,16$ до $2,39 \pm 0,14$, що призвело до досягнення вікової норми у 52 з 62 (83,9 %) пацієнтів за рахунок зростання відносної кількості CD 4⁺ з $36,2 \pm 5,1$ до $38,7 \pm 2,3$; нормалізування кількості IgM ($p < 0,05$); підвищення кількості IgG ($p < 0,05$); зниження рівня IL-1 β ($p < 0,01$), підвищення рівня IFN- α ($p < 0,05$) та нормалізація sIgA ($p < 0,05$) у ротоглотковому секреті.
4. Встановлено, що застосування препарату Лантіген Б на додаток до стандартної терапії хронічного назофарингіту з гіпертрофією глоткового мигдалика показало статистично неоднорідні результати його ефективності, а саме - зменшення середньоарифметичної самооцінки по 5 симптомах (утруднення носового дихання, виділення з носа, субфібрилітет,

постаназальне затікання та закладеність вух) у період між загостреннями з 7,86 бала ВАШ до 5,06 бала ($p > 0,05$); зменшення середньоарифметичної самооцінки по 5 показниках (патологічний колір, набряк, слизово-гнійні нашарування глоткового мигдалика, трансудат за барабанними перетинками та збільшення шийних лімфовузлів) з 2,41 бала MSS до 1,62 бала ($p > 0,05$); регрес лейкоцитозу носового слизу (-78 %) при $p < 0,01$; регрес 3-го ступеня дисбіозу у 2-й ступінь у 36 хворих (-87,8 %) при малій кількості дітей з дисбіозом 1-го ступеня (29,3 %) та нормофлорою носоглотки (17,1 %) після вакцинації не дає змогу говорити про значне покращення мікробіоцинозу носоглотки у цієї категорії хворих; позитивна динаміка стосовно переходу гіпертрофії глоткового мигдалика 3-го ступеня в більш приємні: у 5 з 41 (12,2 %) та у 15 з 41 (36,5 %) дітей після вакцинації розмір глоткового мигдалика з гіпертрофії 3-го ступеня перейшов у більш приємну 1-й та 2-й ступінь; зникнення лейкоцитозу ($8,4 \pm 0,7$) % у периферичній крові після вакцинації $6,3 \pm 0,12$, $p < 0,05$; суттєве підвищення імунорегуляторного індексу з $2,94 \pm 0,7$ до $3,46 \pm 0,8$, хоча у переважної більшості пацієнтів він був у межах норми й до лікування; підвищення кількості IgG ($p < 0,05$); зниження рівня IL-1 β ($p > 0,05$), підвищення рівня IFN- α ($p > 0,05$) при нормальних його показниках й до імюнокорекції та нормалізація sIgA ($p < 0,05$) у ротоглотковому секреті.

5. Встановлено, що застосування препарату Лантіген Б на додаток до стандартної терапії хронічного назофарингіту при алергічному риніті показало статистично вірогідні результати його ефективності, а саме - зменшення середньоарифметичної самооцінки по 5 симптомах (утруднення носового дихання, виділення з носа, субфібрилітет, постназальне затікання та закладеність вух) у період між загостреннями з 6,65 бала ВАШ до 3,45 бала ($p < 0,05$); зменшення середньоарифметичної самооцінки по 5 показниках (патологічний колір, набряк, слизово-гнійні нашарування глоткового мигдалика, трансудат за барабанними перетинками та збільшення шийних лімфовузлів) з 2,37 бала MSS до 0,93 бала ($p < 0,05$);

регрес лейкоцитозу носового слизу (-52,3 %); регрес еозинофілії носового слизу відбувся у 51 хворого з 111 (- 46 %); регрес патологічних ступенів дисбіозу відбувся у 52 хворих (-46,9 %) при цьому у 34 (30,6 %) нормалізувався у повній мірі; зникнення лімфоцитозу ($44,2 \pm 2,08$) % у периферичній крові після вакцинації $37,4 \pm 1,05$, $p < 0,05$; зникнення еозинофілії ($8,9 \pm 0,6$) % у периферичній крові після вакцинації $5,5 \pm 1,2$, $p < 0,05$; підвищення кількості IgM ($p < 0,05$) при високому рівні його до імунокорекції; підвищення кількості IgG ($p < 0,05$); зниження рівня IL-1 β ($p < 0,05$), підвищення рівня IFN- α ($p < 0,05$) та нормалізація sIgA ($p < 0,05$) у ротоглотковому секреті.

6. Профілактична спроможність мукозальної вакцини Лантіген Б у пацієнтів з хронічним назофарингітом без локальних коморбідних станів та з такими супутніми захворюваннями назофарингеальної зони як алергічний риніт і гіпертрофія глоткового мигдалика доведена із достовірною статистичною різницею ($p < 0,05$) щодо кількості і тяжкості гострих респіраторних захворювань відносно групи порівняння, пацієнти якої лікувалися без імунокорекції.
7. Для пацієнтів, хворих на хронічний назофарингіт асоційований з гіпертрофією глоткового мигдалика, які в нашому дослідженні майже в половині випадків отримали достовірний позитивний клінічний ефект, ми, тим не менш, можемо рекомендувати вакцинацію у якості передопераційної підготовки, особливо з таким ускладненням як хронічний риносинусит без поліпів (етмоїдит), адже операція є плановою і потребує максимально санованої ситуації у назофарингеальній зоні для унеможливлення повторення обструкційного синдрому будь-якого генезу та безпечного і скорішого одужання без запального фону.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано проводити анкетування батьків дітей з рецидивуючими респіраторними захворюваннями з приводу диференціації між рецидивуючим та хронічним запаленням назофарингеальної зони з метою зменшення подальшого діагностичного навантаження хворих при покращенні ефективності лікування та якості життя як дітей так і батьків.
2. Пропонується подальше впровадження диференціювання хронічного назофарингіту з позицій супутніх станів назофарингсу та використання у практичній діяльності інтеркурентних позицій, що висвітлені в даній роботі – з та без гіпертрофії глоткового мигдалика і з алергічним ринітом.
3. Для консервативного лікування дітей з хронічним назофарингітом без гіпертрофії глоткового мигдалика та хронічним назофарингітом на тлі алергічного риніту доцільно додавати мукозальну вакцину системної дії Лантіген Б для зменшення кількості, тяжкості та тривалості гострих респіраторних інфекцій, припинення хронічного запалення у назофарингсі та зменшення кількості таких ускладнень як секреторний отит, гострі середні гнійні отити і гострі та хронічні риносинусити.
4. Для лікування дітей з хронічним назофарингітом при гіпертрофії глоткового мигдалика доцільно додавати мукозальну вакцину системної дії Лантіген Б для зменшення кількості, тяжкості та тривалості гострих респіраторних інфекцій, зниження показів до аденотомії, а також передопераційної підготовки та скорочення строків післяопераційного періоду у випадку необхідності фіналізуючої аденотомії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bowers, I., & Shermetaro, C. (2023). Adenoiditis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725616/>
2. Mandapathil, M., Beier, U. H., Graefe, H., Kröger, B., Hedderich, J., Maune, S., & Meyer, J. E. (2018). Differential chemokine expression patterns in tonsillar disease. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 38(4), 316–322. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1743>
3. Zhou, C. J., Mo, L. H., Luo, X. Q., Yang, G., Diao, W. L., Hu, S. P., & Yang, P. C. (2020). Identification of antigen-specific neutrophils in the tonsils with recurrent acute inflammation. *Autoimmunity*, 53(5), 237-244. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08916934.2020.1777284>
4. Лайко АА, Заболотний ДІ, Косаковський АЛ та ін. Аденоїдні вегетації та аденоїдити [Текст]: Монографія. Київ:Логос;2006:172
5. Kosakivska IA. [Difficulties in diagnosing adenoid vegetations in children]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018;5:11-13 [In Ukrainian].
6. Kosakovskiy AL, Havrylenko YuV. [Modern approach to the treatment of acute and chronic adenoiditis in children]. *Ukrainian Medical Journal*. 2014;2:71-75 [In Ukrainian].
7. Ikramova FS. Treatment of Chronic Adenoiditis in Children. *International Journal of Integrative and Modern Medicine*. 2023;1(2):61-65.
8. Bezchaposny SB, Gasyuk YA, Smeyanov EV. [Hyperplasia and inflammation of the pharyngeal tonsil]. Kyiv: Logos; 2017:123 [Article in Russian].
9. Leta OI, Koshel IV. [The state of the nasopharyngeal microbiome in healthy individuals and patients with chronic nasopharyngitis]. *Otorhinolaryngology*. 2022;6:57–65. [In Ukrainian].

10. Neuvirt EG. [Treatment of chronic adenoiditis in children with allergic rhinitis] [abstract]. Kiev: State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of otolaryngology of National academy of medical sciences of Ukraine». 2004:16 [In Ukrainian].
11. Golumbovska, O. (2018) *Infectious diseases*. Kyiv: Medicine.
12. Zabolotny DI, Melnikov OF, Tymchenko SV, Zabolotna DD, Faraon IV, Vakhnina HP, Pain BN. [Pathophysiological basis of increasing the anti-infective resistance of the mucous membrane of the respiratory tract]. *Journal of ear, nose and throat diseases*. 2018;5-c:34 [In Ukrainian].
13. Abaturov OE, Tokareva NM. [Effectiveness of treatment of respiratory viral diseases in children using bacterial lysates]. *Child's health*. 2015;1(60):21-24 [In Ukrainian].
14. Yurochko F, Kopanska D. [Modern diagnosis and treatment of adenoid diseases]. *Health of Ukraine*. Thematic number "Pediatrics" 2021;4(60) <https://health-ua.com/diagnostics/xvorobi-organiv-dixannia/67281-suchasna-dagnostika-talkuvannya-hvorob-adenodv> [In Ukrainian].
15. Lezhenko GA, Abaturov AE, Pashkova OE. [The role of endogenous antimicrobial peptides in bacterial colonization of the nasopharynx in children with retronasal tonsil hyperplasia]. *Health of the child*. 2016;6:74-81 [In Ukrainian].
16. Vershigora, A.Yu., & Pasteur, E.U., & Kolibo, D.V. (2020) *Immunology*. Retrieved from URL: <https://biomed.knu.ua/institute-activity/educational/kafedry/kafedra-microbiology-and-immunology/biblioteka/2300-imunologiya-vibrani-rozdiliv-avtoriv-vershigora-a-yu-paster-e-u-kolibo-d-v-ta-in.html>.
17. Weinstock J, Chen XX, Nino G, Koumbourlis A, Rastogi D. The interplay between airway epithelium and the immune system - A primer for the respiratory clinician. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Jun;38:2-8. doi: 10.1016/j.prrv.2021.03.002. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33812796; PMCID: PMC8178232.
18. Thompson M.R. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection / M.R. Thompson, J.J. Kaminski, E.A. KurtJones, K.A. Fitzgerald // *Viruses*. — 2011. — Vol. 3, № 6. — P. 921. doi: 10.3390/v3060920.

19. Rensing ME, van Gent M, Gram AM, et al. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015 ;391:355-381. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_12. PMID: 26428381
20. Parker D. Innate immunity in the respiratory epithelium/ D. Parker, A. Prince // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 45, № 2. — P. 189-201. doi: 10.1165/rcmb.2011-0011RT.
21. Luke NR, Jurcisek JA, Bakaletz LO, Campagnari AA. Contribution of *Moraxella catarrhalis* type IV pili to nasopharyngeal colonization and biofilm formation. *Infect Immun*. 2007 Dec;75(12):5559-64. doi: 10.1128/IAI.00946-07. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17908808; PMCID: PMC2168369.
22. Cao C, Xu Y. [The correlation between adenoid hypertrophy and allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Apr;33(4):381-384. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.023. PMID: 30970416.
23. Byars SG, Steams SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Jul;144(7):594-603. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0614.
24. Rensing ME, van Gent M, Gram AM, et al. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015 ;391:355-381. DOI: 10.1007/978-3-319-22834-1_12. PMID: 26428381
25. Rajeshwary A, Rai S, Somayaji G, Pai V. Bacteriology of symptomatic adenoids in children. *N Am J Med Sci*. 2013 Feb;5(2):113-8. doi: 10.4103/1947-2714.107529. PMID: 23641372; PMCID: PMC3624711.
26. Melnikov O.F, Zabolotny D.I, Zabolotnaya D.D, Bredun A.Y, Rylskaya J.G, Peleshenko N.A, Timchenko M.D, Pharaon I.V [Immunodiagnosis, immunotherapy and immunoprophylaxis in the otolaryngology clinic. Indicators of local immunity in assessing the clinical and laboratory status of patients with inflammatory ENT diseases]. *Otorhinolaryngology*. 2021;1(4):4-13 [Article in Russian].
27. Bredun OYu, Melnikov OF. [Immunomorphological correlations in the pathology of the tonsils in children]. *Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 2017;(5-

- s):13. [In Ukrainian].
- 28.Starnbach M. N. (2020). The well-evolved pathogen. *Current opinion in microbiology*, 54, 33–36. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.01.004>
- 29.Schilcher, K., & Horswill, A. R. (2020). Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 84(3), e00026-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00026-19>
- 30.de Jong, N. W. M., van Kessel, K. P. M., & van Strijp, J. A. G. (2019). Immune Evasion by *Staphylococcus aureus*. *Microbiology spectrum*, 7(2), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0061-2019. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0061-2019>
- 31.Melnikov OF, Zabolotnaya DD. [Modern approaches to conservative therapy of chronic tonsillitis (clinical and immunological aspects)]. Kiev; 2012. 80 p. [Article in Russian].
- 32.Melnikov OF, Timchenko MD, Zabolotna DD, Bredun AYu, Rylskaya OG. [Comparative study of the content of secretory immunoglobulin A in the oropharyngeal secretion and blood serum of people, carried out by various methods and reagents]. *Immunology and allergology*. 2013;(2):88-91. [Article in Russian].
- 33.Melnikov OF, Bredun AYu, Lyubarets SF, Zayats TA, Vakhnina AP, Rylskaya OG, et al. [Determination of immune complexes and immunoglobulins in oropharyngeal secretion in norm and in inflammatory pathologies in the nasopharynx and oropharynx as criteria for the state of local immunity]. *Immunology and allergology: science and practice*. 2015;(2):87-90. [Article in Russian].
- 34.Melnikov OF, Zabolotnyi DI, Kishchuk VV, Bredun AYu, Rylskaya OG. [Immunology of chronic tonsillitis]. Kiev: Logos; 2017. 192 p. [In Russian].
- 35.Zabolotny DI, Melnikov OF, Timchenko SV, Zabolotna DD. [Study of oropharyngeal secretion in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract]: Methodical recommendations. Kyiv; 2008. 34 p. [In Ukrainian].

- 36.Юрочко Ф, Копанська Д. Сучасне хірургічне і медикаментозне лікування хвороб аденоїдів. Оториноларингологія. 2018;(2):87-93. http://nbuv.gov.ua/UJRN/otorhio_2018_2_15.
- 37.Науменко ОМ, Криничко ЛР, Мотайло ОВ. Роль мікробіому носової порожнини у патогенезі хронічного риносинуситу: систематичний огляд та аналіз. Оториноларингологія. 2025;1-2(8):52-76
- 38.Golubovska, OA. Mucosal vaccines for the prevention and prevention of complications of acute respiratory infections. Health of Ukraine. 2023;1-2 (537-538):2-3 <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/9322>
- 39.Zabolotny DI, Melnikov OF. [Modern ideas about the role of mucosal vaccines in the diagnosis, treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs]. Journal of ear, nose and throat diseases. 2018; №5-с: 35-36.
- 40.Torretta S, Rosazza C, Elisabetta Pace M, Iofrida E, Marchisio P. Impact of adenotonsillectomy on pediatric quality of life: review of the literature Ital J Pediatr 2017 Nov 25;43(1):107 doi: 10.1186/s13052-017-0424-2.
- 41.Schupper AJ, Nation J, Pransky S. Adenoidectomy in Children: What Is the Evidence and What Is its Role? Current Otorhinolaryngology Reports (2018) 6:64–73 <https://doi.org/10.1007/s40136-018-0190-8>
- 42.Laiko AA, Gavrylenko YuV, Bereznyuk VV, Osadcha TM. [Diagnosis and treatment of chronic pharyngeal diseases in children with type 1 diabetes] Study. - method. manual. K.: Logos, 2020. 142 p.
- 43.Koshel IV, Leta OV, Bahrii MM. Morphological justification of immunorehabilitation therapy of chronic nasopharyngitis associated with WEB. Art of medicine. 2022;3(23):58-63
- 44.ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. WHO. 2022 Feb [cited 2021 Nov 5]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f512796448>
- 45.Fulvio Braido, Giovanni Melioli. The bacterial lysate Lantigen B reduces the number of acute episodes in patients with recurrent infections of the respiratory tract:

- The results of a double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial. *Immunology Letters*. Volume 162, Issue 2, Part B, December 2014, Pages 185-193.
46. Tozzi AE, Del Chierico F, Pandolfi E, Reddel S, Gesualdo F, Gardini S. et al. Nasopharyngeal microbiota in hospitalized children with *Bordetella pertussis* and Rhinovirus infection. *Sci Rep*. 2021 Nov 24;11(1):22858. doi: 10.1038/s41598-021-02322-y. PMID: 34819600; PMCID: PMC8613181.
47. Feleszko, W., Marengo, R., Vieira, A. S., Ratajczak, K., & Mayorga Butron, J. L. (2019). Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinical Otolaryngology*, 44(4), 502-510.
48. Shadrin OG. [The problem of growing contacts and recurrent respiratory diseases in children: solutions]. *Health of Ukraine*, Thematic number "Pediatrics" 2021;1(51):21-22
49. Dubourg, G., Edouard, S., & Raoult, D. (2019). Relationship between nasopharyngeal microbiota and patient's susceptibility to viral infection. *Expert review of anti-infective therapy*, 17(6), 437–447. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1621168>
50. Herbeuval J. P. (2023). Editorial: Type 1 interferon in pathologies, autoimmune diseases, and chronic viral infections: understanding the fascinating biologic role of type 1 interferons. *Frontiers in immunology*, 14, 1239086. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1239086>
51. Rojas, J. M., Alejo, A., Martín, V., & Sevilla, N. (2021). Viral pathogen-induced mechanisms to antagonize mammalian interferon (IFN) signaling pathway. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 78(4), 1423–1444. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03671-z>
52. Walter M. R. (2020). The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Frontiers in immunology*, 11, 606489. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.606489>
53. Pronin, A. V., Narovlyansky, A. N., & Sanin, A. V. (2021). New Approaches to the Prevention and Treatment of Viral Diseases. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, 69(1), 10. <https://doi.org/10.1007/s00005-021-00613-w>

54. Dyumin OV, Dragomiretskiy VD, Bazhora YuI, Lebedev KA, Ponyakina ID. [Assessment of local and systemic immunity in the diagnosis and treatment of occupational diseases of the upper respiratory tract]. Methodical recommendations. Odessa; 1990. 15 p. [Article in Russian].
55. Laiko, A.A., & Kosakovsky, A.L., & Zabolotna, D.D. (2013) *Children's otorhinolaryngology*. Kyiv: Logos.
56. Masters KG, Zezoff D, Lasrado S. Anatomy, Head and Neck, Tonsils. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539792>
57. Anderson, J., & Paterek, E. (2023). Tonsillitis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335062/>
58. Hellings, P., Jorissen, M., & Ceuppens, J. L. (2000). The Waldeyer's ring. *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*, 54(3), 237–241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11082757/>
59. Arambula, A., Brown, J. R., & Neff, L. (2021). Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*, 7(3), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.04.003>
60. Ovcharenko LS, Tkachenko VYu, Verthehel AO, Andriienko TH, Samokhin IV, Kriazhev OV, ta in. [Vplyv hiperplazii adenoidiv ta adenotomii na imunitet i stan zdorovia ditei]. *Zdorove rebenka*. 2017;4(5):14-20. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_4_16 [in Ukrainian].
61. Bulfamante AM, Saibene AM, Felisati G, Rosso C, Pipolo C. Adenoidal Disease and Chronic Rhinosinusitis in Children-Is there a Link? *J Clin Med*. 2019 Sep 23;8(10):1528. DOI: 10.3390/jcm8101528
62. Fesenko ME, Zyuzina LS, Fastovets MM, Kalyuzhka OO, Melashchenko OI. [Acute respiratory recurrent infections in children]. *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. Volume 19. 4(68):34-37. DOI 10.31718/2077-1096.19.4.34
63. Kupko N. [Adenoids in a child: how to optimize treatment?]. *Children's doctor*. 2018;3-4:39-44 [In Ukrainian].

- 64.Kupko N. [Modern treatment options for adenoiditis in children] Children's doctor.2019;1:49-55 [In Ukrainian].
- 65.Khits A. [Modern views on rhinitis and new possibilities of therapy]. Ukraine honey. Magazine 2021 Sept.[electronic publication]:1-4
- 66.Melnikov OF, Zabolotnyi DI, Sambur MB, Zabolotna DD, Tymchenko MD, Faraon IV, Zayets TA. [The role of the palatine tonsils in the regulation of the state of humoral local immunity in patients with chronic inflammatory diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses when infected with viruses of the respiratory group]. Otorhinolaryngology. 2022;5(5):36-45.
- 67.Cantarutti, A., Rea, F., Donà, D., Cantarutti, L., Passarella, A., Scamarcia, A., Lundin, R., Damiani, V., Giaquinto, C., & Corrao, G. (2020). Preventing recurrent acute otitis media with *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a five months intermittent treatment: An observational prospective cohort study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 132, 109921. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.109921>
- 68.Wang H. Chronic adenoiditis. J Int Med Res. 2020 Nov; 48(11):300060520971458. doi: 10.1177/0300060520971458. PMID: 33251901; PMCID: PMC7708702
- 69.Deeva YuV, Naumenko OM, Tarasenko MV [Modern aspects of immune protection of the middle ear in the pathogenesis of acute otitis media and some of its complications]. Otorhinolaryngology.2022;6(5):23-38 DOI 10.37219/2528-8253-2022-6-66
- 70.Cleary DW, Clarke SC. The nasopharyngeal microbiome. Emerg Top Life Sci. 2017 Nov 30;1(4):297-312. doi: 10.1042/ETLS20170041. PMID: 33525776.
- 71.Chapman TJ, Morris MC, Xu L, Pichichero ME. Nasopharyngeal colonization with pathobionts is associated with susceptibility to respiratory illnesses in young children. PLoS One. 2020 Dec 11;15(12):e0243942. doi: 10.1371/journal.pone.0243942. PMID: 33306743; PMCID: PMC7732056.
- 72.Huang CC, Chang TH, Lee CY, Wu PW, Chen CL, Lee TJ. et al. Tissue microbiota in nasopharyngeal adenoid and its association with pneumococcal carriage. Microb

- Pathog. 2021 Aug;157:104999. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104999. Epub 2021 May 24. PMID: 34044045
73. McCauley KE, DeMuri G, Lynch K, Fadrosch DW, Santee C, Nagalingam NN. et al. Moraxella-dominated pediatric nasopharyngeal microbiota associate with upper respiratory infection and sinusitis. PLoS One. 2021 Dec 28;16(12):e0261179. doi: 10.1371/journal.pone.0261179. PMID: 34962959; PMCID: PMC8714118.
74. Kim SK, Hong SJ, Pak KH, Hong SM. Analysis of the Microbiome in the Adenoids of Korean Children with Otitis Media with Effusion. J Int Adv Otol. 2019 Dec;15(3):379-385. doi: 10.5152/iao.2019.6650. PMID: 31846915; PMCID: PMC6937193.
75. Johnston JJ, Douglas R. Adenotonsillar microbiome: an update. Postgrad Med J. 2018 Jul;94(1113):398-403. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135602. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29884749.
76. Flyman, S., Hermansson, A., & Gisselsson-Solén, M. (2020). Nasopharyngeal cultures in children; when, what and why?. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 130, 109832. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109832>
77. Deeva YuV, Dovhych SV. [Competitive action of commensal and pathogenic microflora of the mucous membrane of the nasal cavity in patients with rhinosinusitis]. Clinical immunology. Allergology. Infectology. 2021;7-8 (136-137):5-9 [In Ukrainian].
78. Ren T, Glatt DU, Nguyen TN, Allen EK, Early SV, Sale M, Winther B, Wu M. 16S rRNA survey revealed complex bacterial communities and evidence of bacterial interference on human adenoids. Environ Microbiol. 2013 Feb;15(2):535-47. doi: 10.1111/1462-2920.12000. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23113966.
79. Van Hoecke H, De Paepe AS, Lambert E, Van Belleghem JD, Cools P, Van Simaey L, Deschaght P, Vanechoutte M, Dhooge I. Haemophilus influenzae biofilm formation in chronic otitis media with effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Nov;273(11):3553-3560. doi: 10.1007/s00405-016-3958-9. Epub 2016 Mar 5. PMID: 26946303.

80. Kania R, Vironneau P, Dang H, Bercot B, Cambau E, Verillaud B, Camous D, Lamers G, Herman P, Vicaut E, Tessier N, Van Den Abbeele T. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part I: a case control study of prevalence of biofilms in adenoids, risk factors and middle ear biofilms. *Acta Otolaryngol.* 2019 Apr;139(4):345-350. doi: 10.1080/00016489.2019.1571282. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30806125.
81. Zhu, Y., Wang, S., Yang, Y., Shen, B., Wang, A., Zhang, X., Zhang, X., Li, N., Gao, Z., Liu, Y., Zhu, J., Wei, Z., Guan, J., Su, K., Liu, F., Gu, M., & Yin, S. (2023). Adenoid lymphocyte heterogeneity in pediatric adenoid hypertrophy and obstructive sleep apnea. *Frontiers in immunology*.14:1186258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186258>
82. Henares D, Brotons P, de Sevilla MF, Fernandez-Lopez A, Hernandez-Bou S, Perez-Argüello A, Mira A, Muñoz-Almagro C, Cabrera-Rubio R. Differential nasopharyngeal microbiota composition in children according to respiratory health status. *Microb Genom.* 2021 Oct;7(10):000661. doi: 10.1099/mgen.0.000661. PMID: 34699345; PMCID: PMC8627214.
83. de Steenhuijsen P, W. A. A., Binkowska, J., & Bogaert, D. (2020). Early Life Microbiota and Respiratory Tract Infections. *Cell host & microbe*, 28(2), 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.004>
84. Brook I. (1987). The clinical microbiology of Waldeyer's ring. *Otolaryngologic clinics of North America*, 20(2), 259–272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3299209/>
85. Popovych VY, Beketova GV. [Mythical diagnoses in pediatrics: adenoiditis or nasopharyngitis? Which diagnosis is correct? Questions and answers] *Pediatrics. Eastern Europe.* 2021;2:294-303. [Article in Russian].
86. Teijaro J. R. (2016). Type I interferons in viral control and immune regulation. *Current opinion in virology*, 16, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.01.001>
87. Zhang, S. Y., Boisson-Dupuis, S., Chapgier, A., Yang, K., Bustamante, J., Puel, A., Picard, C., Abel, L., Jouanguy, E., & Casanova, J. L. (2008). Inborn errors of

- interferon (IFN)-mediated immunity in humans: insights into the respective roles of IFN-alpha/beta, IFN-gamma, and IFN-lambda in host defense. *Immunological reviews*, 226, 29–40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00698.x>
- 88.Negishi H., Taniguchi T., & Yanai H. (2018). The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 10(11), a028423. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028423>
- 89.Volosevych LI, Tymchenko SV, Polyakovska OO, Smagina TV, Melnikov OF. [Study of microflora and cytological indicators of oropharyngeal secretions in patients with allergic rhinitis with different conditions of palatine tonsils] *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2018;5(c):14-15 [In Ukrainian].
- 90.Cho KS, Kim SH, Hong SL, Lee J, Mun SJ, Roh YE, Kim YM, Kim HY. Local Atopy in Childhood Adenotonsillar Hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 May;32(3):160-166. doi: 10.1177/1945892418765003. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29649882.
- 91.Cao C, Xu Y. [The correlation between adenoid hypertrophy and allergic rhinitis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019 Apr;33(4):381-384. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.023. PMID: 30970416.
- 92.Byars SG, Steams SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Jul;144(7):594-603. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0614.
- 93.Bohdanov VK, Pukhlyk S, Makarova M, Poliakova S, Bohdanov K. Assessing serum cytokine and immunoglobulin levels in patients with allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis before and after treatment supplemented with macromycetes. *J.ophthalmol. (Ukraine)* [Internet]. 2023 Nov. 1 [cited 2024 Jan. 7];(5):226. Available from: <https://ua.ozhurnal.com/index.php/files/article/view/86>
- 94.Pukhlik SM, Bogdanov VK, Dedykova IV. Immune mechanisms of implementation of allergic rhinitis and an approach to correction // *Odesa Medical Journal*. 2023;2

(183):94-97

DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-17>

<https://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/article/view/21>

95. Umanets TA. [Modern view of the management of children with allergies]. *Health of Ukraine, Thematic issue "Pediatrics"*. 2022;3(64)-4(65):20-21 [In Ukrainian].
96. Alimov, D. Q., & Norboyev, K. P. Diagnosis and Treatment of Adenoiditis in Children.
97. Mariño-Sánchez, F., Valls-Mateus, M., de Los Santos, G., Plaza, A. M., Cobeta, I., & Mullaol, J. (2019). Multimorbidities of Pediatric Allergic Rhinitis. *Current allergy and asthma reports*, 19(2), 13. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0843-9>
98. Jahonov, O. O. (2022). Immunological aspects of transmitted adenoiditis in children with allergic rhinitis. *Scientific progress*, 3(4), 48-51.
99. Popovych VY, Koshel IV. [Infection and allergy: how to break the vicious cycle]. *Health of Ukraine, Thematic issue "Pediatrics"*. 2023;2(68):12-13 [In Ukrainian].
100. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(5):694-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.017.
101. Pagella F, De Amici M, Pusateri A, et al. Adenoids and clinical symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(12):2137-41. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.09.035.
102. Eren E, Arslanoğlu S, Erdem SB, et al. Chicken or the egg: the dilemma of allergic rhinitis versus adenoid hypertrophy. *Rhinology*. 2015;53(2):154-159. doi: 10.4193/Rhino14.013.
103. Terskova NV, Nikolaeva AI, Vakhrushev SG, Smbatyan AS. Air pollution as a risk factor in pharyngeal tonsil hypertrophy. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2013;5:12-7. (In Russian).
104. Ikramova, F. S. (2024). Complex Treatment of Chronic Adenoiditis Using Phototherapy. *European Journal of Medical Genetics and Clinical Biology*, 1(1), 36-38.
105. Morais-Almeida, M., Wandalsen, G. F., & Solé, D. (2019). Growth and mouth breathers. *Jornal de pediatria*, 95 Suppl 1, 66-71.

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.11.005>

106. Chen, S., Wang, W. W., Wang, Y., Li, Y. Q., & Zhu, L. X. (2020). Cellular senescence in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 133, 110004. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110004>
107. Pribušienė, R., Kuzminienė, A., Sarauskas, V., Saferis, V., Pribušis, K., & Rasteniene, I. (2013). The most important throat-related symptoms suggestive of chronic tonsillitis as the main indication for adult tonsillectomy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 49(5), 219–222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24247917/>
108. [Clinical practice guideline. Acute otitis media, 2021]. Ukrainian Scientific Association of Otolaryngologists; Association of Pediatricians of Ukraine: 94 p. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_688_kn_gso.pdf. [In Ukrainian].
109. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, Venekamp RP. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 8;2(1):16063. doi: 10.1038/nrdp.2016.63.
110. Tysome JR, Sudhoff H. The Role of the Eustachian Tube in Middle Ear Disease. *Adv Otorhinolaryngol*. 2018;81:146-152. doi: 10.1159/000485581.
111. Karpova, E. P., & Burlakova, K. Y. (2018). Vozmozhnosti lecheniia detei s khronicheskim adenoiditom i ékssudativnym srednim otitom [Possibilities of treatment of inflammatory pathology of the nasopharynx in children with chronic adenoiditis and otitis media with effusion]. *Vestnik otorinolaringologii*, 83(6), 40–43. <https://doi.org/10.17116/otorino20188306140>
112. Yoon, A., Abdelwahab, M., Bockow, R., Vakili, A., Lovell, K., Chang, I., Ganguly, R., Liu, S. Y., Kushida, C., & Hong, C. (2022). Impact of rapid palatal expansion on the size of adenoids and tonsils in children. *Sleep medicine*, 92, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.02.011>
113. Durgut, O., & Dikici, O. (2019). The effect of adenoid hypertrophy on hearing thresholds in children with otitis media with effusion. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 124, 116–119.

<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.05.046>

114. Galić, M. Z., & Klančnik, M. (2022). Adenoid size in children with otitis media with effusion. *Acta clinica Croatica*, 60(3), 532–539. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.25>
115. Chen, W. X., & Fu, Y. (2018). *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi* = *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*, 32(17), 1359–1362. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.17.017>
116. Tao, J., Luo, R., Chen, Y., Hou, C., & Qin, H. (2020). *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi* = *Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*, 34(3), 207–210. <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2020.03.005>
117. Markkanen, S., Rautiainen, M., Himanen, S. L., Satomaa, A. L., Katila, M., Peltomäki, T., & Saarenpää-Heikkilä, O. (2021). Snoring toddlers with and without obstructive sleep apnoea differed with regard to snoring time, adenoid size and mouth breathing. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 110(3), 977–984. <https://doi.org/10.1111/apa.15496>
118. Zhu, Y., Wang, S., Yang, Y., Shen, B., Wang, A., Zhang, X., Zhang, X., Li, N., Gao, Z., Liu, Y., Zhu, J., Wei, Z., Guan, J., Su, K., Liu, F., Gu, M., & Yin, S. (2023). Adenoid lymphocyte heterogeneity in pediatric adenoid hypertrophy and obstructive sleep apnea. *Frontiers in immunology*, 14, 1186258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1186258>
119. Poddębniak J, Zielnik-Jurkiewicz B. Impact of adenoid hypertrophy on the open bite in children. *Otolaryngol Pol*. 2019 Apr 5;73(4):8-13. doi: 10.5604/01.3001.0013.1536. PMID: 31474619.
120. Pukhlik SM, Diedykova IV, Kibalchich DO. [Study of the impact of variants of persistent nasopharyngeal obstruction in children and adolescents with maxillofacial anomalies on the choice of effective treatment tactics] *Herald of dentistry*. 2023;2(123):128-133 [In Ukrainian]. <http://www.visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/article/view/376/336>
121. Diedykova IV, Schneider SA, Andreev OV, Kibalchich DO. [Optimizing the treatment of patients with dento-jaw anomalies depending on the clinical and

functional features of the nasopharyngeal zone] World of Medicine and Biology. 2023;(86):44-48. [In Ukrainian].

<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/14494>

122. Purnell PR, Ramadan JH, Ramadan HH. Can Symptoms Differentiate Between Chronic Adenoiditis and Chronic Rhinosinusitis in Pediatric Patients. *Ear Nose Throat J.* 2019 Jun;98(5):279-282. doi: 10.1177/0145561319840133. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30939913.
123. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology.* 2019;57(Suppl S28):1-41. Published 2019 Jul 25. doi:10.4193/Rhin19.410
124. Abylova F.A. Determination of the quality of life of a child diagnosed with adenoids on a Likert scale. *Bulletin of VDZU "Ukrainian Medical Stomatological Academy".* 2015; Volume 15, Issue 3(51), part 2. 67-70. [Article in Russian].
125. Pathak K, Ankale NR, Harugop AS. Comparison Between Radiological Versus Endoscopic Assessment of Adenoid Tissue in Patients of Chronic Adenoiditis *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Oct; 71(Suppl 1): 981–985 doi: [10.1007/s12070-019-01669-z](https://doi.org/10.1007/s12070-019-01669-z)
126. Lou Z. "Commentary to: 'Endoscopic and clinical benefits of hyaluronic acid in children with chronic adenoiditis and middle ear disease'"? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Mar;275(3):827-828. doi: 10.1007/s00405-017-4568-x. Epub 2017 May 4. PMID: 28474190.
127. Pukhlyk BM. To general practitioners: diagnosis of allergic diseases *Clinical immunology, allergology, infectology* 2006;1(2) <https://kiai.com.ua/ua/archive/2006/1%282%29/article-30/likaryam-zagalnoyi-praktiki-diagnostika-alergichnih-zahvoryuvan>
128. Fofanova OV, Yurtseva AP, Bodnar OP. [Molecular diagnostics as a perspective of effectiveness of treatment and control of bronchial asthma in children]. *Clinical immunology, allergology, infectology* 2018;1:67-70 <https://kiai.com.ua/ua/archive/2018/1-ZDP/konferenciya-zahvoryuvannya-dihalnih-shlyahiv-> [In Ukrainian].

129. Besh L.V., Matsyura O.I., Slyuzar Z.L. [Molecular diagnosis of allergies through the eyes of a doctor of first contact: when and how to use it?]. *Allergy in a child*. 2021 July;27-28:2-5 http://adau.allergo-ua.info/wp-content/uploads/2021/09/Stranytsy-yz-Alerhiia-u-dytyny27_28-1_6.pdf [In Ukrainian].
130. Melnykov O, Zabolotny D. The concept of diagnosing secondary immunodeficiency states based on determination of immunoglobulins in the secretions. *Intern. Journal on Immunorehabilitation*. 2004;6(2):235.
131. Simbirtsev AS. [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. St. Petersburg: Foliant; 2018. 512 p. [Article in Russian].
132. Drannik GN. [Clinical immunology and allergology]. Kiev: Polygraph plus; 2010. 552 p. [Article in Russian].
133. Abaturov AE, Gerasimenko ON, Vysochina IL, Zavorodnyaya NU. [Defensins and defenzin-dependent diseases]. Odessa: VMV; 2011. 264 p. [Article in Russian].
134. Kishchuk VV. [Clinical and immunological approaches to assessing the functional state of the tonsils for the diagnosis and treatment of patients with chronic tonsillitis] [dissertation]. Kiev; 2001. 254 p. [Article in Russian].
135. Laiko AA, Zabolotny DI. [Hypertrophy of the lymphadenoid tissue of the pharynx]. Kiev: Logos; 2009. 175 p. [In Ukrainian].
136. Zabolotny DI, Melnikov OF. [Theoretical aspects of the genesis and therapy of chronic tonsillitis]. Kiev: Zdorov'ya; 1999. 145 p. [Article in Russian].
137. Marushko Yu, Melnikov O, Movchan O, Lysovets O. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases. *Physiological Journal*. 2013;59(4):22.
138. Sakarya EU, Bayar Muluk N, Sakalar EG, Senturk M, Aricigil M, Bafaqeeh SA, Cingi C. Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy. *J Laryngol Otol*. 2017 May;131(5):384-390. doi: 10.1017/S0022215117000408. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28238295.

139. Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016 May 2;11-18. doi: 10.1186/s40248-016-0054-3. PMID: 27141307; PMCID: PMC4852427.
140. Lou Z. "Commentary to: 'Endoscopic and clinical benefits of hyaluronic acid in children with chronic adenoiditis and middle ear disease'"? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Mar;275(3):827-828. doi: 10.1007/s00405-017-4568-x. Epub 2017 May 4. PMID: 28474190.
141. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Dec;67 Suppl 1:S69-76. doi: 10.1016/j.ijporl.2003.08.018.
142. Brandtzaeg P. Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation. *Immunol Invest*. 2010;39(4-5):303-55. doi: 10.3109/08820131003680369.
143. Brandtzaeg P. Immunocompetent cells of the upper airway: functions in normal and diseased mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252 Suppl 1:S821. doi: 10.1007/BF02484429.
144. Deitmer, T., Beck, C. E., Becke-Jakob, K., Eich, C., Hackenberg, S., Hoffmann, T. K., Koitschev, A., Löhler, J., Röher, K., Sittel, C., Welkoborsky, H. J., Wienke, A., & Badelt, G. (2024). Stellungnahme zur Altersuntergrenze bei der ambulanten Durchführung von Adenotomien und Tonsillotomien [Statement on the lower age limit for outpatient adenotomies and tonsillotomies]. *Laryngo- rhinotologie*, 103(1), 17–24. <https://doi.org/10.1055/a-2216-8474>
145. Paramaesvaran S, Ahmadzada S, Eslick GD. Incidence and potential risk factors for adenoid regrowth and revision adenoidectomy: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Oct;137:110220. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110220. Epub 2020 Jul 11. Erratum in: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Oct;149:110885. PMID: 32896343
146. Francis DO, Chinnadurai S, Sathe NA, Morad A, Jordan AK, Krishnaswami S, Fannesbeck C, McPheeters ML. Tonsillectomy for Obstructive Sleep-Disordered Breathing or Recurrent Throat Infection in Children [Internet]. Rockville (MD):

- Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Jan. Report No.: 16(17)-EHC042-EF. PMID: 28182365.
147. Ploner, S., Gruber, E., & Mantovan, F. (2014). Kortikosteroide zur Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Blutungen bei Kindern und Jugendlichen nach Tonsillektomie [The effect of corticosteroids in children and adolescents after tonsillectomy in the prevention of postoperative nausea and vomiting, pain and bleeding]. *Kinderkrankenschwester : Organ der Sektion Kinderkrankenpflege*, 33(5), 169–174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902347/>
148. Erratum: Comparison of the Effects of Sufentanil and Fentanyl on Postoperative Sleep Quality of Children Undergoing Tonsillectomy and Adenotomy: A Randomized Controlled Trial [Corrigendum]. (2021). *Nature and science of sleep*, 13, 2085–2086. <https://doi.org/10.2147/NSS.S348090>
149. Esposito, S., Rosazza, C., Sciarrabba, C. S., & Principi, N. (2017). Inhaled antibiotic therapy for the treatment of upper respiratory tract infections. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 30(1), 14-19.
150. Geiger Z, Gupta N. Adenoid Hypertrophy. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536984/>
151. Smiiianov YV, Smiiianov VA, Sniehirova IA, Smiiianova OI. Algorithm of adenoiditis treatment in adults, depending on the pharyngeal tonsil hypertrophy stage. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 1):564-568. PMID: 29783226.
152. Badran H, Salah M, Fawzy M, Sayed A, Ghaith D. Detection of Bacterial Biofilms in Chronic Pharyngitis Resistant to Medical Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Jul;124(7):567-71. doi: 10.1177/0003489415570934. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25653255.
153. Chao Y, Bergenfelz C, Håkansson AP. In Vitro and In Vivo Biofilm Formation by Pathogenic Streptococci. *Methods Mol Biol*. 2017;1535:285-299. doi: 10.1007/978-1-4939-6673-8_19. PMID: 27914087
154. Bair KL, Campagnari AA. *Moraxella catarrhalis* Promotes Stable Polymicrobial Biofilms With the Major Otopathogens. *Front Microbiol*. 2020 Jan

- 15;10:3006. doi: 10.3389/fmicb.2019.03006. PMID: 32010085; PMCID: PMC6974515.
155. Luke NR, Jurcisek JA, Bakaletz LO, Campagnari AA. Contribution of *Moraxella catarrhalis* type IV pili to nasopharyngeal colonization and biofilm formation. *Infect Immun*. 2007 Dec;75(12):5559-64. doi: 10.1128/IAI.00946-07. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17908808; PMCID: PMC2168369.
156. Jacquier, H., Vironneau, P., Dang, H., Verillaud, B., Lamers, G., Herman, P., Vicaut, E., Tessier, N., Bidet, P., Varon, E., Van Den Abbeele, T., Cambau, E., Bercot, B., & Kania, R. (2020). Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part II: a case-control study of nasopharyngeal microbiota, virulence, and resistance of biofilms in adenoids. *Acta oto-laryngologica*, 140(3), 220–224. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1718749>
157. Giourgos, G., Luchena, A., & Bovi, C. (2023). Therapeutic Approaches in Chronic Adenoiditis.
158. Abaturov AE. [Molecular mechanisms of nonspecific protection of the respiratory tract: recognition of pathogen-associated molecular structures]. *Health of the child*. 2006;2(2):87-92.
159. Torretta, S., Marchisio, P., Colombo, M. R., Rosazza, C., & Pignataro, L. (2016). Paediatric nasopharyngeal cytology: a new diagnostic opportunity?. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 35(7), 1097–1099. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2637-5>
160. Anderson, L. S., Reynolds, M. B., Rivara, K. R., Miller, L. S., & Simon, S. I. (2019). A Mouse Model to Assess Innate Immune Response to *Staphylococcus aureus* Infection. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (144), 10.3791/59015. <https://doi.org/10.3791/59015>
161. Goddard, F. G. B., Knee, J., Sumner, T., Nalá, R., Clasen, T., & Brown, J. (2020). Child Salivary SIgA and Its Relationship to Enteric Infections and EED Biomarkers in Maputo, Mozambique. *International journal of environmental research and public health*, 17(9), 3035. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093035>

162. Parker D. Innate immunity in the respiratory epithelium/ D. Parker, A. Prince // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 45, № 2. — P. 189-201. doi: 10.1165/rcmb.2011-0011RT.
163. Razi C.H. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children / C.H. Razi, K. Harmancı, A. Abacı, O. Özdemir, S. Hızlı, R. Renda, F. Keskin // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 126, № 4. — P. 763-769. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
164. Rozy A. Bacterial immunostimulants — mechanism of action and clinical application in respiratory diseases / A. Rozy, J. Chorostowska-Wynimko // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2008. — Vol. 76, № 5. — P. 353-359.
165. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // *World J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 6, № 1. — P. 5-12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.
166. Suárez, N., Ferrara, F., Rial, A., Dee, V., & Chabalgoity, J. A. (2020). Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>
167. Berber, A., Del-Río-Navarro, B. E., Reyes-Noriega, N., & Sierra-Monge, J. J. L. (2022). Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*, 15(9), 100684.
168. Mora, R., Salzano, F. A., Mora, E., & Guastini, L. (2012). Efficacy of a topical suspension of bacterial antigens for the management of chronic suppurative otitis media. *European Archives of Oto-rhino-laryngology*, 269, 1593-1597.
169. Braido, F., Melioli, G., Nicolini, G., & Canonica, G. W. (2023). Prevention of recurrent respiratory tract infections: a literature review of the activity of the bacterial lysate Lantigen B. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 27(16).
170. Braido, F., Melioli, G., Candoli, P., Cavalot, A., Di Gioacchino, M., Ferrero, V., & Lantigen Study Group. (2014). The bacterial lysate Lantigen B reduces the

- number of acute episodes in patients with recurrent infections of the respiratory tract: the results of a double blind, placebo controlled, multicenter clinical trial. *Immunology letters*, 162(2), 185-193.
171. Pizzimenti, C., D'Agostino, A., Pirrello, P., Ruiba, A., & Melioli, G. (2022). The SARS-CoV-2 cellular receptor ACE2 is expressed in oropharyngeal cells and is modulated in vitro by the bacterial lysate Lantigen B. *BioRxiv*, 2022-05.
172. Бредун ОЮ, Мельников ОФ, Тимченко МД, Фараон ІВ природженого і антивірусного імунітету в ротоглотковому секреті, екстрактах тканин та лізатах клітин піднебінних мигдаликів дітей при їхній гіпертрофії та хронічному запаленні. *Фізіол. журн.* 2019;65(6):88-93
https://fz.kiev.ua/journals/2019_V.65/2019-6/6-2019-88-93.pdf
173. Кулікова ОО, Лозова ЮВ, Чумакова АВ. Сучасні методи діагностики і лікування секреторного середнього отиту у дітей: навч. посіб. для самостійн. роботи слухачів і лікарів-інтернів. Харків; 2018;28 с.
174. Principi N, Esposito S. Unsolved problems and new medical approaches to otitis media. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(7):741-9. Available from: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1740677>
175. Satoh C, Toizumi M, Nguyen NAT, Hara M, Bui MX, Iwasaki C, et al. Prevalence and characteristics of children with otitis media with effusion in Vietnam. *Vaccine.* 2021;39(19):2613-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.094>
176. Sogebi OA, Oyewole EA. Prevalence and co-morbidities of adult-onset otitis media with effusion. *J West Afr Coll Surg.* 2022;12(1):76-82. Available from: https://doi.org/10.4103/jwas.jwas_107_22
177. Оріщак ДТ, Василюк НВ, Оріщак ОР. Тактика лікування ексудативного середнього отиту. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2017;7(2):81.
178. Запорожець ТЮ, Лоскутова ІВ. Ефективність профілактики приглухуватості у хворих із хронічним ексудативним середнім отитом. *Фітотерапія. Часопис.* 2017;3:35-9.
179. Попович ВІ, Оріщак ОР. Клініко-морфологічні паралелі в етіопатогенезі

секреторного середнього отиту. Архів клінічної медицини. 2023;29(1):48-54.
<https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.1>

180. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executiv summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*/2020;58(2):82-111. [doi: 10.4193/Rhin20.601](https://doi.org/10.4193/Rhin20.601)
181. Пухлік СМ, Тітаренко ОВ. Еозинофільний середній отит. Що це таке? *Оториноларингологія*. 2026;5(8):72-88

ДОДАТОК А
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати
дисертації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. *Оториноларингологія*.2024;3(7):1-20. *(Здобувачем самостійно сформульовано гіпотезу та ідею дослідження, поставлено мету та завдання, зібрано літературний матеріал, здійснено аналіз матеріалу та оформлено роботу до друку).*
2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. *Світ медицини та біології*.2026;2(95):118-124. *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).*
3. Запорожченко ПО. Імунологічна оцінка при хронічному назофарингіті з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони. *Оториноларингологія*.2026;1-2(9):9-17. *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).*
4. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Клініко-імунологічна оцінка результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини. *Вісник стоматології*. 2026;1(134):61-75 *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).*

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації:


5. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Аналіз профілактичної спроможності мукозальної вакцини Лантіген Б при хронічному назофарингіті з локальними інтеркурентними станами. Інновації в стоматології. 2026;1:149-156 *(Здобувачем проведено відбір хворих, клінічні та інструментальні обстеження, аналітичне опрацювання та статистичні обрахунки отриманих результатів, підготовка роботи до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації :

6. Пухлік С. М., Запорожченко П.О., Колесніченко В.В. Алергенний профіль при хронічному назофарингіті асоційованому з алергічним ринітом. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня-1 жовтня 2024;103 *(Здобувачем самостійно поставлено мету та завдання, зібрано матеріал, здійснено аналіз матеріалу та оформлено роботу до друку).*
7. Запорожченко ПО, Шафоростова МЄ, Колесніченко ВВ. Структура захворювань назофаренгеальної зони у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні стратегії діагностики, лікування та реабілітації в оториноларингології». Івано-Франківськ. 29-30 вересня 2025; 31 *(Здобувачем самостійно поставлено мету та завдання, зібрано матеріал, здійснено аналіз матеріалу та оформлено роботу до друку).*

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ




«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ТОВ «АРТМЕДУМПРО»
 Шафоростова М.Є.
 « 19 » 05 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції про впровадження:** Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б
2. **Ким запропонований:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем
3. **Джерела інформації:**
 1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20.
 2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124
 3. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Клініко-імунологічна оцінка результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини. Вісник стоматології. 2026;1:18-26
4. **Місце та термін впровадження:** ТОВ «АРТМЕДУМПРО», 65049, Україна, Одеська обл., м. Одеса, вул. Неделіна, 78. 2026-2027 рр.
5. **Форма впровадження:** у лікувальну роботу
6. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт при гіпертрофії глоткового мигдалика та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.
7. **Заклучення і пропозиції (ефективність впровадження):** Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
 лікар оториноларинголог



Панайоті А.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ТОВ «АРТМЕДІУМПРО»
 Шафоростова М.Є.
 « 19 » травня 2026 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при алергічному риніті з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>

2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>

3. Пухлік С. М., Запорожченко П.О., Колесніченко В.В. Алергенний профіль при хронічному назофарингіті асоційованому з алергічним ринітом. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня-1 жовтня 2024;103 <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16203>

4. Місце та термін впровадження: ТОВ «АРТМЕДІУМПРО», 65049, Україна, Одеська обл., м. Одеса, вул. Неделіна, 78. 2026-2027 рр.

5. Форма впровадження: у лікувальну роботу

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт при алергічному риніті та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
лікар оториноларинголог

Панайоті А.Ю.


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 ТОВ «АРТМЕДІУМПРО»
 Шафоростова М.С.
 « 19 » травня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту без гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20.
<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>

2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124.
<https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>

3. Запорожченко ПО. Імунологічна оцінка при хронічному назофарингіті з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони. Оториноларингологія.2026;1-2(9):9-17
<https://journal.otolaryngology.iol.com.ua/index.php/otolaryngology/en/article/download/5/4/10>

4. Місце та термін впровадження: ТОВ «АРТМЕДІУМПРО», 65049, Україна, Одеська обл., м. Одеса, вул. Неделіна, 78. 2026-2027 рр.

5. Форма впровадження: у лікувальну роботу

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт без гіпертрофії глоткового мигдалика та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
лікар оториноларинголог



Панайоті А.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



в.о. ректора Одеського національного
медичного університету
Станіслав ШНАЙДЕР

Гравець 2026 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при алергічному риніті з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>
2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>
3. Пухлік С. М., Запорожченко П.О., Колесніченко В.В. Алергенний профіль при хронічному назофарингіті асоційованому з алергічним ринітом. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня-1 жовтня 2024;103 <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16203>

4. Місце та термін впровадження: кафедра оториноларингології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Хронічні захворювання глотки», «Хронічні риніти»;2025-2026 рр.

5.Форма впровадження: у навчальний процес

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, лікарів-інтернів та курсантів щодо лікування хронічного назофарингіту при алергічному риніті шляхом імунокорекції мукозальною вакциною Лантіген Б.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченко П.О. доцільно в навчальному процесі на кафедрі оториноларингології.

Завідувач кафедри оториноларингології
д. мед. н., професор

Пухлік С.М.

Завуч кафедри оториноларингології
к.мед.н., доцент

Тітаренко О.В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



В.о. ректора Одеського національного
медичного університету
Станіслав ШНАЙДЕР

2026 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту без гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>

2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>

3. Запорожченко ПО. Імунологічна оцінка при хронічному назофарингіті з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони. Оториноларингологія.2026;1-2(9):9-17 <https://journal.otolaryngology.iol.com.ua/index.php/otolaryngology/en/article/download/5/4/10>

4. Місце та термін впровадження: кафедра оториноларингології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Хронічні захворювання глотки»; 2025-2026 рр.

5. Форма впровадження: у навчальний процес

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, лікарів-інтернів та курсантів щодо лікування хронічного назофарингіту у пацієнтів без гіпертрофії глоткового мигдалика та без алергічного риніту шляхом імунокорекції мукозальною вакциною Лантіген Б.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. доцільно в навчальному процесі на кафедрі оториноларингології.

Завідувач кафедри оториноларингології

д. мед. н., професор

Завуч кафедри оториноларингології

к.мед.н., доцент

Пухлік С.М.

Тітаренко О.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

в.о. ректора Одеського національного
медичного університету

Станіслав ШНАЙДЕР

2026 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія. 2024;3(7):1-20.
2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології. 2026;2(95):118-124.
3. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Клініко-імунологічна оцінка результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини. Вісник стоматології. 2026;1:18-26

4. Місце та термін впровадження: кафедра оториноларингології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Хронічні захворювання глотки»; 2025-2026 рр.

5. Форма впровадження: у навчальний процес

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів, лікарів-інтернів та курсантів щодо лікування хронічного назофарингіту у пацієнтів при гіпертрофії глоткового мигдалика шляхом імунокорекції мукозальною вакциною Лантіген Б.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. доцільно в навчальному процесі на кафедрі оториноларингології.

Завідувач кафедри оториноларингології

д. мед. н., професор

Завуч кафедри оториноларингології

к. мед. н., доцент

Пухлік С.М.

Тітаренко О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська
«Міська клінічна лікарня №1» Одеської
Міської Ради, д.мед.н., професор
Турчин М.І.
2026 р.



1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту без гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>

2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>

3. Запорожченко ПО. Імунологічна оцінка при хронічному назофарингіті з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони. Оториноларингологія.2026;1-2(9):9-17 <https://journal.otolaryngology.iol.com.ua/index.php/otolaryngology/en/article/download/5/4/10>

4. Місце та термін впровадження: Отоларингологічне відділення КНП «МКЛ 11» ОМР, Україна, 65006, Одеська обл., м. Одеса, вул. Віталія Нестеренко, 5; 2026-2027 рр.

5.Форма впровадження: у лікувальну роботу

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт без гіпертрофії глоткового мигдалика та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий отоларингологічним
Відділенням КНП «МКЛ 11» ОМР
м.Одеси



Пилипюк М.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська
Клінічна Лікарня №1» Одеської
Міської Ради, д.мед.н., професор
Турчин М.І.
2026 р.



1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20.
2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124.
3. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Клініко-імунологічна оцінка результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини. Вісник стоматології. 2026;1:18-26

4. Місце та термін впровадження: Отоларингологічне відділення КНП «МКЛ 11» ОМР, Україна, 65006, Одеська обл., м. Одеса, вул. Віталія Нестеренко, 5; 2026-2027 рр.

5.Форма впровадження: у лікувальну роботу

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт при гіпертрофії глоткового мигдалика та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченко П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий отоларингологічним
Відділенням КНП «МКЛ 11» ОМР
м.Одеси



Пилипюк М.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор КНП «Міська
Клінічна Лікарня №11» Одеської
Міської Ради, д.мед.н., професор
Турчин М.І.

2026 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при алергічному риніті з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухлік Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>
2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>
3. Пухлік С. М., Запорожченко П.О., Колесніченко В.В. Алергенний профіль при хронічному назофарингіті асоційованому з алергічним ринітом. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня-1 жовтня 2024;103 <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16203>

4. Місце та термін впровадження: Отоларингологічне відділення КНП «МКЛ 11» ОМР, Україна, 65006, Одеська обл., м. Одеса, вул. Віталія Нестеренко, 5; 2026-2027 рр.

5. Форма впровадження: у лікувальну роботу

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт при алергічному та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченко П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий отоларингологічним
Відділенням КНП «МКЛ 11» ОМР
м.Одеси

Пилишок М.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «ООДКЛ» ООР»
 _____ Довиченко О.Ф.
 «_____» _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту без гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>

2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>

3. Запорожченко ПО. Імунологічна оцінка при хронічному назофарингіті з різними варіантами коморбідності назофарингеальної зони. Оториноларингологія.2026;1-2(9):9-17 <https://journal.otolaryngology.iol.com.ua/index.php/otolaryngology/en/article/download/5/4/10>

4. Місце та термін впровадження: Отоларингологічне відділення КНП «ООДКЛ» ООР», Україна, 65006, Одеська обл., м. Одеса, вул. Віталія Нестеренко, 3; 2026-2027 рр.

5.Форма впровадження: у лікувальну роботу

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт без гіпертрофії глоткового мигдалика та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченко П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
 Завідуючий отоларингологічним
 відділенням КНП «ООДКЛ» ООР»

Драганюк О.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «ООДКЛ» ООР»
 « О.Ф. Удовиченко
 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при гіпертрофії глоткового мигдалика з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем

3. Джерела інформації:

1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20.
2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124.
3. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Клініко-імунологічна оцінка результатів лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту з використанням мукозальної вакцини. Вісник стоматології. 2026;1:18-26

4. Місце та термін впровадження: Отоларингологічне відділення КНП «ООДКЛ» ООР», Україна, 65006, Одеська обл., м. Одеса, вул. Віталія Нестеренка, 3; 2026-2027 рр.

5. Форма впровадження: у лікувальну роботу

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт при гіпертрофії глоткового мигдалика та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.

7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченко П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
 Завідуючий отоларингологічним
 Відділенням КНП «ООДКЛ» ООР»

Драганюк О.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «ООДКЛ» ООР»
 Мухомовиченко О.Ф.
 «_____» _____ 2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції про впровадження:** Оптимізація консервативного лікування хронічного назофарингіту при алергічному риніті з використанням мукозальної вакцини Лантіген Б
2. **Ким запропонований:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65001, м. Одеса, пров. Валіховський, 2, кафедра оториноларингології, Пухліком Сергієм Михайловичем, Запорожченком Павлом Олександровичем
3. **Джерела інформації:**
 1. Пухлік СМ, Запорожченко ПО. Сучасні аспекти лікування різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Оториноларингологія.2024;3(7):1-20. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16664>
 2. Пухлік СМ, Запорожченко ПО, Шнайдер СА. Клінічні прояви різних етіопатогенетичних варіантів хронічного назофарингіту. Світ медицини та біології.2026;2(95):118-124. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2026-1-95-118-124>
 3. Пухлік С. М., Запорожченко П.О., Колесніченко В.В. Алергенний профіль при хронічному назофарингіті асоційованому з алергічним ринітом. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Діагностика та лікування в оториноларингології в сучасних умовах». Івано-Франківськ. 30 вересня-1 жовтня 2024;103 <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/16203>
4. **Місце та термін впровадження:** Отоларингологічне відділення КНП «ООДКЛ» ООР», Україна, 65006, Одеська обл., м. Одеса, вул. Віталія Нестеренка, 3; 2026-2027 рр.
5. **Форма впровадження:** у лікувальну роботу
6. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень Запорожченка П.О. в лікувальній роботі дозволяє підвищити ефективність консервативного лікування хворих на хронічний назофарингіт при алергічному риніті та підготовки до хірургічного лікування у назофарингеальній зоні.
7. **Заклучення і пропозиції (ефективність впровадження):** Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Запорожченко П.О. доцільно в лікувальному процесі відділення оториноларингології.

Відповідальний за впровадження:
 Завідуючий отоларингологічним
 Відділенням КНП «ООДКЛ» ООР»

Драганюк О.А.

