

АНОТАЦІЯ

Самусенко Д.С. – Особливості стану імунної системи у хворих на фурункульоз носу та їх імунокорекція.

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2026.

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання – теоретичне та практичне узагальнення імунопатогенезу та оптимізації тактики лікування хворих на фурункульоз носу, що полягає у визначенні ролі імунної системи у розвитку та перебігу захворювання, визначенні прогностичних показників тяжкості та підвищення ефективності лікування.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування та прогнозування перебігу фурункульозу носової порожнини шляхом вивчення патогенетичних особливостей та імунних чинників.

У дисертаційній роботі проаналізовано та оцінено значущість змін мікробіологічного спектру та імунних показників у хворих на фурункульоз носу, залежно від перебігу захворювання та частоти реактивації.

У хворих на фурункульоз носу з різними варіантами перебігу хвороби вивчено особливості мікробіологічного спектру та стану імунологічних перебудов та визначено їх прогностичне значення. Науково обґрунтовано та доведено ефективність застосування ліофілізованого лізату бактерій у комплексній терапії хворих.

Підтверджено клінічну ефективність включення ліофілізованого лізату бактерій до складу комплексного лікування пацієнтів на фурункульоз носу (ФН), що вірогідно асоційовано з покращенням клінічного стану та нормалізацією імунних показників.

Згідно мети та завдань дослідження виконано комплексне клініко-лабораторне, мікробіологічне та інструментальне обстеження у 141 хворого на ФН, які були розподілені на групи: 1 група – пацієнти з легким перебігом ФН (n=30 пацієнтів); 2 група – пацієнти із середньо-тяжким перебігом ФН (n=97); 3 група – пацієнти із тяжким перебігом ФН (n=14). У проспективне дослідження, що передбачало визначення показників імунного статусу, ІЛ-33 та дослідження впливу ліофілізованого лізату бактерій було включено 52 хворих з різним варіантом перебігу ФН.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: встановлений діагноз ФН та наявність клінічних проявів; добровільна згода на участь пацієнтів у дослідженні; середній вік хворих становив – $40,9 \pm 16,4$ роки (діапазон 15–60 років), 22 (15,6%) пацієнти були віком понад 60 років, 2 (4,6%) пацієнти були молодше 16 років.

Критеріями неможливості включення пацієнтів до дослідження були: наявність тяжкої супутньої хронічної патології серцево-судинної, нервової або сечовидільної систем, цукрового діабету, автоімунних захворювань; ВІЛ-інфекції або СНІДу; вроджених вад та генетичних захворювань.

Групи спостереження були рандомізовані та однорідні за віковими показниками та ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Всім хворим на ФН було проведено повний оториноларингологічний огляд включаючи ендоскопію ЛОР-органів щодо виявлення локалізації, форми та стадії процесу та наявності супутньої ЛОР-патології.

Загальне клінічне обстеження проводилось з акцентом на стан периферійних лімфовузлів, органів грудної та черевної порожнини, показники діяльності серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, аускультация серця), термометрію, ультразвукове обстеження, комп'ютерну томографію та рентгенографію. За необхідності призначалися консультації профільних спеціалістів (невропатолога, офтальмолога, терапевта, ендокринолога). Всім хворим на ФН (n=141) мікробіологічне дослідження патологічного відокремлюваного проводились в двох напрямках: мікроскопічне дослідження

нативних і забарвлених препаратів і посіви на живильні середовища. Мазок проводився з найбільш зміненої ділянки слизової оболонки стерильним тампоном у стерильну пробірку. Іншим тампоном проводився мазок для прямої бактеріоскопії на предметне скло. Частині хворих на ФН за допомогою проточної лазерної цитометрії проведено дослідження фенотипів лімфоцитів CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD71⁺, Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини); інтерлейкіну-33, вмісту Іg класів А, М, G, дослідження ЦК, ФЧ, ФІ та інші.

Аналіз популяційного складу лімфоцитів периферичної крові хворих на ФН залежно від частоти рецидивів виявив зміни рівнів у групі хворих з частотою рецидивів 2 і більше разів на рік: CD3⁺-кл, % (p<0,01); CD4⁺-кл, % (p<0,05); CD8⁺-клітини, % (p<0,001); дослідження відносного вмісту CD16⁺-кл, % виявило вірогідні відмінності у хворих на рецидивуючий перебіг ФН хворих на первинний ФН (p<0,01), однак з контрольними значеннями статистично таких відмінностей виявлено не було (p>0,05). Показники відносного вмісту CD20⁺-кл, %, CD25⁺-кл, %, характеризувалися аналогічною тенденцією. Відносний вміст клітин з рецептором до трансферину (CD71⁺-кл, %) у хворих з первинним ФН та рецидивуючим перебігом відзначався статистичною вірогідністю з показниками контрольної групи (p<0,01) та між групами порівняння (p<0,05). Дослідження відносного вмісту Th1 (ІНФγ⁺), % дозволило встановити вірогідні відмінності між показниками груп порівняння (p<0,05), однак з показниками контрольної групи таких змін виявлено не було (p>0,05). Аналіз відносного вмісту Th2 (ІЛ-4⁺), % виявив вірогідні відмінності у хворих групи з рецидивуючим перебігом ФН (p<0,05) та контрольними показниками.

Встановлено, що у осіб із рецидивуючим ФН показники імунограми у періоді реконвалесценції не супроводжувалися повною нормалізацією до рівнів параметрів контрольної групи, що асоціювалось саме з рецидивуючим перебігом та потребувало призначення імунокорегуючих засобів.

Проведене дослідження вмісту ІЛ-33 у 67 пацієнтів з первинним та

рецидивуючим ФН дозволило встановити його вірогідне підвищення порівняно з показниками контрольних значень, що підтверджує його роль у патогенезі гнійно-запальних захворювань носової порожнини. Середні показники концентрації ІЛ-33 в сироватці крові хворих з ФН склали $79,12 \pm 16,4$ пкг/мл, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи в 5,3 рази ($p < 0,001$). У хворих з рецидивуючим ФН вміст ІЛ-33 перевищував показники контрольних значень у 7,3 рази ($108,77 \pm 21,3$ пкг/мл, $p < 0,001$).

Для зменшення ризиків та частоти рецидивування ФН доведена клінічна ефективність та безпечність ліофілізованого лізату бактерій як імуномодуючого засобу у хворих на ФН у якості терапії супроводу, що спричиняє достовірний позитивний вплив на показники імунограми та вірогідність розвитку рецидивів.

Проведене дослідження ретроспективних даних хворих на ФН дозволило розробити лінійну модель для прогнозування тяжкості перебігу та тривалості госпіталізації. Строки перебування хворих на стаціонарному лікуванні залежать від віку пацієнта, тривалості хвороби до госпіталізації, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів. Практичне використання лінійної моделі може бути рекомендовано у клінічній практиці лікарів-отоларингологів та терапевтів з метою оптимізації тактики ведення та індивідуалізації підходів до терапії.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі проведеного комплексного вивчення клінічних, лабораторних, бактеріологічних, імунологічних та імуноферментних досліджень розширено існуючі та отримано нові дані щодо ролі імунних чинників у розвитку фурункульозу носу та його рецидивуючого перебігу.

Визначено особливості спектру мікрофлори слизової оболонки носа хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа з визначенням їх кількісного і якісного складу та чутливості ізолятів до антимікробних засобів в сучасних умовах. Встановлено, що у хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа ступінь колонізації

значно вище і їх спектр представлений виключно бактеріальними і мікобактеріальними асоціаціями, які складаються з трьох і більше мікроорганізмів і виявляє високу резистентність до всіх класів антибіотиків.

Вперше надано характеристику динаміки рівню ІЛ-33 та імунних перебудов клітинної та гуморальної ланки та встановлено їх роль як предикторів перебігу та наслідків фурункульозу носу. Досліджено імунний статус хворих з визначенням порушень у клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланці імунітету.

Доведена клінічна ефективність та безпечність ліофілізованого лізату бактерій як імуномодуючого засобу у хворих на ФН у якості терапії супроводу, що спричиняє достовірний позитивний вплив на показники імунограми та вірогідність розвитку рецидивів.

На підставі комплексного вивчення клінічних, лабораторних та біохімічних даних запропоновано лінійну математичну модель прогнозування перебігу ФН та тривалості госпіталізації.

Практичне значення отриманих результатів полягає у визначенні особливості клінічних проявів та перебігу фурункульозу носу залежно від імунного статусу та перебігу хвороби. З метою профілактики формування антибіотикорезистентності серед штамів мікробних агентів у хворих на фурункульоз носу рекомендовано проведення ранньої раціональної антибіотикотерапії з визначенням чутливості до етіологічного чинника та тривалості курсу їх застосування.

Для прогнозування тяжкості перебігу фурункульозу носу рекомендовано моніторинг показників клітинної та гуморальної ланки імунітету та рівня ІЛ-33.

У якості терапії супроводу у хворих на ФН рекомендовано застосування та безпечність ліофілізованого лізату бактерій як імуномодуючого засобу за стандартною схемою: по 1 капсулі 7 мг натще, щодобово протягом 10 послідовних діб на місяць, 3 місяці поспіль.

На підставі отриманих даних рекомендовано математичну модель прогнозування перебігу та тривалості перебування пацієнтів на фурункульоз носу у стаціонарі.

Ключові слова: запалення, запальні захворювання порожнини носа, фурункульоз носу, клініка, мікробіом, імунітет, імунологічні показники, інтерлейкін-33, імунокорекція, ліофілізований лізат бактерій, імунна відповідь.

ABSTRACT

Samusenko D.S. – Features of the immune system in patients with nasal furunculosis and their immunocorrection.

Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine (Field of knowledge – 22 Health Care). – V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The dissertation solves a relevant scientific problem – theoretical and practical generalization of immunopathogenesis and optimization of treatment tactics for patients with nasal furunculosis, which consists in determining the role of the immune system in the development and course of the disease, determining prognostic indicators of severity and increasing the effectiveness of treatment.

The purpose of the study is to increase the effectiveness of treatment and prediction the course of nasal furunculosis by studying pathogenetic features and immune factors.

The dissertation analyzes and assesses the significance of changes in the microbiological spectrum and immune indicators in patients with nasal furunculosis, depending on the course of the disease and the frequency of reactivation.

In patients with nasal furunculosis with different variants of the course of the disease, the features of the microbiological spectrum and the state of immunological restructuring were studied and their prognostic significance was determined. The effectiveness of the use of lyophilized bacterial lysate in the complex therapy of patients was scientifically substantiated and proven.

The clinical effectiveness of including lyophilized bacterial lysate in the complex treatment of patients with nasal furunculosis (FN) has been confirmed, which is likely associated with an improvement in clinical condition and normalization of immune parameters.

According to the aim and objectives of the study, a comprehensive clinical, laboratory, microbiological and instrumental examination was performed in 141

patients with FN, who were divided into groups: group 1 – patients with mild FN (n=30 patients); group 2 – patients with moderate-severe FN (n=97); group 3 – patients with severe FN (n=14). 52 patients with different types of FN were included in the prospective study, which included determination of immune status indicators, IL-33 and study of the effect of lyophilized bacterial lysate.

The criteria for including patients in the study were: established diagnosis of FN and the presence of clinical manifestations; voluntary agreement of patients to participate in the study; the average age of patients was 40.9 ± 16.4 years (range 15–60 years), 22 (15.6%) patients were over 60 years old, 2 (4.6%) patients were younger than 16 years old.

The criteria for excluding patients from the study were: the presence of severe concomitant chronic pathology of the cardiovascular, nervous or urinary systems, diabetes mellitus, autoimmune diseases; HIV infection or AIDS; congenital malformations and genetic diseases.

The observation groups were randomized and homogeneous in terms of age and severity of the disease.

All patients with FN underwent a complete otorhinolaryngological examination, including endoscopy of ENT organs to identify the localization, form and stage of the process and the presence of concomitant ENT pathology.

A general clinical examination was performed with an emphasis on the condition of peripheral lymph nodes, thoracic and abdominal organs, indicators of the cardiovascular system (pulse, blood pressure, heart auscultation), thermometry, ultrasound examination, computed tomography and radiography. If necessary, consultations of specialized specialists (neurologist, ophthalmologist, therapist, endocrinologist) were prescribed. All patients with FN (n=141) underwent microbiological examination of pathological discharge in two directions: microscopic examination of native and stained preparations and culture on nutrient media. A smear was taken from the most changed area of the mucous membrane with a sterile swab into a sterile tube. A smear for direct bacterioscopy on a slide was taken with another swab. Some patients with FN underwent a study of

lymphocyte phenotypes CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD71⁺, T-lymphocytes INF γ (Th1 cells), IL-4 (Th2 cells), TGF β 1 (Th3 cells); interleukin-33, Ig class A, M, G content, CIC, FCH, FI and others using flow laser cytometry.

Analysis of the population composition of peripheral blood lymphocytes in patients with FN depending on the frequency of relapses revealed changes in the levels in the group of patients with a frequency of relapses of 2 or more times a year: CD3⁺-cells, % (p<0.01); CD4⁺-cells, % (p<0.05); CD8⁺-cells, % (p<0.001); the study of the relative content of CD16⁺-cells, % revealed significant differences in patients with recurrent FN from patients with primary FN (p<0.01), however, with control values, no such differences were statistically found (p>0.05). The indicators of the relative content of CD20⁺-cells, %, CD25⁺-cells, %, were characterized by a similar trend. The relative content of cells with the transferrin receptor (CD71⁺-cells, %) in patients with primary FN and recurrent course was statistically significant with the indicators of the control group (p<0.01) and between the comparison groups (p<0.05). The study of the relative content of Th1 (IFN γ ⁺), % allowed to establish significant differences between the indicators of the comparison groups (p<0.05), however, with the indicators of the control group, such changes were not detected (p>0.05). Analysis of the relative content of Th2 (IL-4⁺), % revealed significant differences in patients with the group with recurrent FN (p<0.05) and control indicators.

It was found that in individuals with recurrent FN, the immunogram parameters during the convalescence period were not accompanied by complete normalization to the levels of the control group parameters, which was associated with the recurrent course and required the appointment of immunocorrective agents.

The study of the content of IL-33 in 67 patients with primary and recurrent FN allowed to establish its significant increase compared to the control values, which confirms its role in the pathogenesis of purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity. The average concentration of IL-33 in the blood serum of patients with FN was 79.12 \pm 16.4 p μ g/ml, which significantly exceeded the control group by 5.3

times ($p < 0.001$). In patients with recurrent FN, the IL-33 content exceeded the control values by 7.3 times (108.77 ± 21.3 pg/ml, $p < 0.001$).

To reduce the risks and frequency of FN relapse, the clinical efficacy and safety of lyophilized bacterial lysate as an immunomodulatory agent in patients with FN as adjunctive therapy have been proven, which causes a significant positive effect on immunogram indicators and the likelihood of relapses.

The conducted study of retrospective data of patients with FN allowed us to develop a linear model for predicting the severity of the course and the duration of hospitalization. The duration of patients' stay in inpatient treatment depends on the patient's age, the duration of the disease before hospitalization, hemoglobin level, and the number of lymphocytes. The practical use of the linear model can be recommended in the clinical practice of otolaryngologists and therapists in order to optimize the tactics of management and individualize approaches to therapy.

Scientific novelty of the results obtained. Based on the conducted comprehensive study of clinical, laboratory, bacteriological, immunological and immunoenzymatic studies, existing data were expanded and new data were obtained on the role of immune factors in the development of nasal furunculosis and its recurrent course.

The features of the spectrum of the microflora of the nasal mucosa in patients with general furunculosis complicated by nasal furunculosis were determined with the determination of their quantitative and qualitative composition and sensitivity of isolates to antimicrobial agents in modern conditions. It was established that in patients with general furunculosis complicated by nasal furunculosis, the degree of colonization is significantly higher and their spectrum is represented exclusively by bacterial and mycobacterial associations, which consist of three or more microorganisms and exhibit high resistance to all classes of antibiotics.

For the first time, the dynamics of IL-33 levels and immune changes of the cellular and humoral components were characterized and their role as predictors of the course and consequences of nasal furunculosis was established. The immune

status of patients was studied with the determination of disorders in the cellular, humoral and phagocytic components of immunity.

The clinical efficacy and safety of lyophilized bacterial lysate as an immunomodulatory agent in patients with FN as a supportive therapy was proven, which causes a significant positive effect on the immunogram indicators and the likelihood of relapses.

Based on a comprehensive study of clinical, laboratory and biochemical data, a linear mathematical model for predicting the course of FN and the duration of hospitalization was proposed.

Scientific novelty of the obtained results. Based on the conducted comprehensive study of clinical, laboratory, bacteriological, immunological and immunoenzymatic studies, existing and new data on the role of immune factors in the development of nasal furunculosis and its recurrent course were expanded and new data were obtained.

The features of the spectrum of the microflora of the nasal mucosa of patients with general furunculosis complicated by nasal furunculosis were determined with the determination of their quantitative and qualitative composition and sensitivity of isolates to antimicrobial agents in modern conditions. It was established that in patients with general furunculosis complicated by nasal furunculosis, the degree of colonization is significantly higher and their spectrum is represented exclusively by bacterial and mycobacterial associations, which consist of three or more microorganisms and exhibit high resistance to all classes of antibiotics.

For the first time, the dynamics of IL-33 levels and immune changes of the cellular and humoral components were characterized and their role as predictors of the course and consequences of nasal furunculosis was established. The immune status of patients was studied with the determination of disorders in the cellular, humoral and phagocytic components of immunity.

The clinical efficacy and safety of lyophilized bacterial lysate as an immunomodulatory agent in patients with FN as a supportive therapy was proven,

which causes a significant positive effect on the immunogram indicators and the likelihood of relapses.

Based on a comprehensive study of clinical, laboratory and biochemical data, a linear mathematical model for predicting the course of FN and the duration of hospitalization was proposed.

The practical significance of the results obtained is to determine the features of clinical manifestations and the course of nasal furunculosis depending on the immune status and the course of the disease. In order to prevent the formation of antibiotic resistance among strains of microbial agents in patients with nasal furunculosis, early rational antibiotic therapy is recommended with the determination of sensitivity to the etiological factor and the duration of the course of their use.

To predict the severity of the course of nasal furunculosis, monitoring of indicators of the cellular and humoral immunity and the level of IL-33 is recommended.

As a supporting therapy in patients with FN, the use and safety of lyophilized bacterial lysate as an immunomodulatory agent according to the standard regimen is recommended: 1 capsule 7 mg on an empty stomach, daily for 10 consecutive days per month, for 3 consecutive months.

Based on the obtained data, a mathematical model for predicting the course and duration of stay of patients with nasal furunculosis in the hospital is recommended.

Keywords: inflammation, inflammatory diseases of the nasal cavity, nasal furunculosis, clinic, microbiome, immunity, immunological indicators, interleukin-33, immunocorrection, lyophilized bacterial lysate, immune response.