

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ  
ім. проф. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ”

**ГАВРИЛЕНКО ЮРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**



УДК 616.321-002.2:616.379-008.64]-053.2-076/.078-08

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
ХРОНІЧНИХ ХВОРОБ ГЛОТКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ  
ДІАБЕТ 1-ГО ТИПУ**

14.01.19 – оториноларингологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор

**Лайко Андрій Афанасійович,**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Кіщук Василь Васильович,**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри оториноларингології

доктор медичних наук, професор

**Яшан Олександр Іванович,**

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”, завідувач кафедри оториноларингології, офтальмології та нейрохірургії

доктор медичних наук, професор

**Большова Олена Василівна,**

ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України”, керівник відділу дитячої ендокринної патології

Захист відбудеться “31” січня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 у ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України” за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України” за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3 і на сайті Інституту <http://www.iol.com.ua/>.

Автореферат розісланий “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2018 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук



В. І. Луценко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За даними Д.І. Заболотного та співавторів (2016), хвороби верхніх дихальних шляхів (ВДШ) є однією з головних причин збільшення захворюваності дітей і підлітків в Україні. У структурі захворюваності в дитячому віці понад 70 % припадають на патологію лімфаденоїдного глоткового кільця (ЛАГК) при відсутності тенденції до зменшення протягом останніх десятиріч, незважаючи на певні досягнення в розробці й оптимізації лікувально-діагностичного алгоритму (Мельников О.Ф., 2012, 2016; Тімен Г.Е., 2014; Яшан О.І., 2015; Безшапочний С.Б. і співавт., 2017; Holtzman et al., 2014 та ін.). До того ж актуальність проблеми хронічних хвороб глотки (ХХГ) в дітей обумовлена не тільки їх високою поширеністю, але й здатністю провокувати та підтримувати асоційовану патологію інших органів і систем організму.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД-1) є поширеним ендокринологічним захворюванням у дитячому віці та посідає 4 місце в структурі всіх хвороб ендокринної системи в дітей і нерідко виступає причиною інвалідизації пацієнтів (Маньковський Б.М. та співавт., 2013; Тронько Н.Д., Большова О.В. і співавт., 2016; Зелінська Н.Б. і співавт., 2017; Patterson et al., 2009; Galler et al., 2010).

За даними багатьох авторів вогнищева хронічна інфекція в лімфоєпітеліальних структурах глотки, зокрема в піднебінних мигдаликах (ПМ), особливо в дитячому віці, може призвести до порушення діяльності різних органів і систем (Лайко А.А., 2013; Гофман В.В., 2014; Косаковський А.Л., 2016; Писанко В.М. і співавт., 2017; Greig, 2017). Відсутність лікувального ефекту або нетривала ремісія за наявності таких захворювань часто пов'язані з тим, що лікарі не розглядають хронічну патологію глотки як можливу причину, що провокує та підтримує пов'язані з нею патологічні стани інших органів і систем (Заболотний Д.І., Мельников О.Ф., 2015; Кіщук В.В., 2016; Salatino, Gray 2016 та ін.). У таких хворих часто спостерігаються мікроекологічні порушення нормального мікробіоценозу слизової оболонки, а недостатня елімінація ендогенної мікрофлори може призводити до активації умовно-патогенних мікроорганізмів, що погіршує перебіг основного захворювання.

Протягом останніх років була доведена активна участь ПМ у формуванні місцевого та гуморального імунітету, а їх запалення, що призводить до зниження функціональної активності та створює умови для хронічної персистенції інфекційного агента, дає нагоду розглядати ПМ як резервуар бактерій і місце перманентної сенсibiliзації організму людини (Заболотна Д.Д. і співавт., 2016; Мельников О.Ф. і співавт., 2017; Bista et al., 2006; Lange et al., 2009). Саме тому підвищення ефективності санації вогнищ інфекції ЛОР-органів залишається одним з пріоритетних завдань оториноларингології, особливо коли це стосується пацієнтів дитячого віку.

За даними літературних джерел патологічний процес у ПМ є пусковим моментом понад 100 тонзилогенних захворювань, що виникають і розвиваються в інших органах і системах організму та призводять до збільшення захворюваності населення (Мітін Ю.В. і співавт., 2011; Попович В.І.,

2014; Заболотний Д. І. та співавт., 2013; Почуєва Т.В., 2015; Кіщук В.В. та співавт., 2017; Stelter, 2014). Водночас етіотропна роль ПМ у генезі захворювань серця, ендокринної системи й інших у світлі сучасної концепції доказової медицини залишається практично маловивченою, як і механізми ураження різних структур тканин і органів.

Зазначені дані свідчать про необхідність всебічного вивчення даної проблеми з метою розробки оптимальної сучасної діагностично-лікувальної схеми ХХГ в дітей, хворих на ЦД-1, на основі удосконалення клініко-лабораторної діагностики та системного диференційного підходу, що є актуальною для дитячої оториноларингології, ендокринології та педіатрії загалом.

Крім того, в доступній науковій літературі також недостатньо праць, в яких було б ґрунтовно відображено стан ХХГ, дослідження мікробного спектра, місцевого та системного імунітету, стану мікроциркуляторного русла в дітей і підлітків, хворих на ЦД-1. Присутні лише поодинокі наукові роботи про деякі хвороби ЛОР-органів у дорослих, хворих на ЦД-1 (Жердьова Н.М., 2008; Огнівенко О.В., 2009; Деєва Ю.В., 2012; Мазур О.О., 2018).

Отже, недостатня ефективність ранньої діагностики та лікування ХХГ в дітей за наявності ЦД-1, невизначеність клініко-лабораторних особливостей цього захворювання та відсутність ефективних методів лікування визначають необхідність подальшого дослідження нових патогенетичних підходів до терапії. Саме тому перспективи щодо їх застосування і визначають актуальність проведеного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконано відповідно до комплексного плану Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П. Л. Шупика та науково-дослідної роботи кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії за темою “Діагностика та лікування захворювань вуха, горла та носа у дітей” (державний реєстраційний № 0113U002213).

**Мета дослідження.** Підвищення якості ранньої діагностики й ефективності лікування хронічних хвороб глотки в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, на основі визначення клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання та шляхом застосування комплексної терапії.

**Завдання дослідження:**

1. Провести дослідження захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, та визначити в них клінічні особливості перебігу хронічних хвороб глотки.
2. Визначити особливості біохімічних показників і цитохімічного складу клітин крові при хронічному тонзиліті в дітей із цукровим діабетом 1-го типу.
3. Здійснити поглиблене вивчення мікробіоценозу та визначити цитологічні особливості вмісту лакун піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу.
4. Вивчити імунологічні показники місцевого імунітету в ротоглотковому секреті при хронічному тонзиліті та хронічному фарингіті в дітей, хворих на

цукровий діабет 1-го типу.

5. Визначити особливості психоемоційного стану в дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу, та здійснити аналіз застосування в них психокорекційної програми.

6. Провести кореляційний аналіз показників мікроциркуляторного русла в дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу, та встановити наявність взаємозв'язку між перебігом хронічних хвороб глотки та мікроциркуляторними порушеннями.

7. В умовах експерименту визначити морфофункціональні особливості тканин і крові в щурів з експериментальним цукровим діабетом і дослідити вплив ВНО 1030 на енергетичні, окислительно-відновлювальні процеси з метою включення його в схеми комплексного лікування дітей, хворих на хронічні хвороби глотки з цукровим діабетом 1-го типу.

8. Обґрунтувати передопераційну підготовку, а також хірургічну та післяопераційну тактику ведення дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, при проведенні в них оперативних втручань на лімфаденоїдному глотковому кільці.

9. Здійснити оцінку ефективності консервативного лікування хронічних хвороб глотки з застосуванням ВНО 1030 і місцевої терапії Повідон-йодом на основі аналізу клініко-лабораторних даних у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, в найближчому та віддаленому періодах після лікування.

**Об'єкт дослідження:** хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт.

**Предмет дослідження:** мікробіоценоз ПМ і задньої стінки глотки, щільність мікробної колонізації, цитологічні зміни клітинного складу лакун ПМ, стан мікроциркуляторного русла слизової оболонки носа, бульбарної кон'юнктиви ока, капіляроскопії нігтьового ложа (КНЛ), психоемоційний стан, показники місцевого імунітету до та після лікування ХХГ. В експерименті – вміст живих, апоптотичних і некротичних клітин, активних форм кисню (АФК) в лейкоцитах крові, активність супероксиддисмутази (СОД) в сироватці крові, вміст нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) в периферичній крові, комплекс гістологічних і морфологічних змін лімфатичних вузлів, вилючкової залози та селезінки піддослідних тварин при експериментальному цукровому діабеті (ЕЦД) та за умови введення препарату ВНО 1030.

**Методи дослідження:** клінічні (анамнез, огляд, спостереження в динаміці, результати лікування), інструментальні (ендоскопічні), дослідження психоемоційного стану, лабораторні (біохімічні, мікробіологічні, цитологічні, гістохімічні, імунологічні), експериментальні та методи статистичного аналізу отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Проведено аналіз стану хвороб ВДШ у дітей, хворих на ЦД-1, та виявлено в них 60 % ХХГ, серед яких превалював ХТ. Вперше встановлено, що ХТ є одним з найбільш ранніх ускладнень ХХГ, яке було діагностовано в 33,6 % обстежених дітей. Виявлено, що частота захворювання на ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, залежить від рівня глікемічного контролю (ГК) та тяжкості перебігу, не пов'язана з тривалістю хвороби.

Щодо особливостей клінічного перебігу ХТ встановлено, що безангінозна

форма спостерігалася в 26,9 % дітей із ЦД-1 віком від 6 до 12 років, а в старшому шкільному віці (13-18 рр.) – 34,8 %. Доведено істотний вплив ХТ на стан пацієнтів із ЦД-1 та необхідність доцільного консервативного лікування з імунореабілітаційним засобом і місцевим антисептиком.

Доповнено наукові дані щодо змін у мікробіологічному статусі ПМ при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, та виявлено зміщення мікробного спектра в бік більш патогенних форм (*Staphylococcus aureus* – 61 % кількістю  $lg$  4,01-4,82 КУО/г, *Klebsiella pneumoniae* – 22 % кількістю  $lg$  4,01-5,41 КУО/г,  $\beta$ -гемолітичний стрептокок групи А – 12 % кількістю  $lg$  6 КУО/г) зі зменшенням кількості нормофлори. Також виявлено паралелізм повільного перебігу ХТ та відсутність нормалізації мікробіоценозу ПМ при бактеріологічному та цитологічному дослідженні після традиційного лікування ХТ порівняно з розробленою методикою консервативного лікування даної патології.

Встановлено значні порушення мікроциркуляторного русла за наявності ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, та прямий кореляційний зв'язок між ХХГ та наявністю судинних клубочків, змінами сітчастої структури капілярів ( $r=0,332$ ;  $p<0,05$ ) за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (БМБК).

Доведено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГК та наявністю аномальних судин слизової оболонки перегородки носа ( $r=0,488$ ;  $p<0,05$ ) при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, за даними мікрориноскопії (МКРС).

Досліджено психоемоційний стан при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, і встановлено, що в 56,8 % з них спостерігаються страхи, відчуття незахищеності та тривожності. 64,3 % досліджуваних дітей мають втомлюваність і виснаженість, 66,7 % – занижену самооцінку. Доведено, що проведення в них психокорекційної програми достовірно зменшує прояви агресивності та підвищує якість їхнього життя.

Вперше визначено стан вісцеральних лімфатичних вузлів і лімфоїдної тканини, асоційованої з носовою тканиною (NALT), виличкової залози та селезінки при ЕЦД в щурів зі встановленими характерними ознаками імунодефіциту та їх відновленням на 20 % за умови введення препарату BNO 1030.

Встановлено морфофункціональні зміни структурних елементів основних імунокомпетентних органів – тимуса, селезінки, вісцеральних лімфатичних вузлів і NALT – з визначенням антиоксидантного статусу при ЕЦД, а також підвищення життєздатності імунних клітин при застосуванні BNO 1030.

Визначено зниження вмісту НАД тканин і крові в дослідних тварин при ЕЦД та встановлено його підвищення на 24 % після введення BNO 1030, що доводить його позитивний вплив на перебіг енергетичних процесів та основний шлях обміну вуглеводів гліколіз.

Визначено критерії передопераційної підготовки й особливості тактики післяопераційного ведення дітей із ЦД-1 при проведенні в них операцій на ЛАГК.

Доведено, що найбільш ефективним методом консервативного лікування ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, є поєднання сучасної імунокорекції з

застосуванням неспецифічного імуномодулятора ВНО 1030 та розчину Повідон-йод локальної дії.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі проведеного дослідження визначено доклінічні порушення функціонального стану ХХГ в дітей, хворих на ЦД-1.

З урахуванням отриманих результатів клініко-лабораторних досліджень визначено додаткові діагностичні критерії об'єктивної оцінки ХТ, що сприятиме поліпшенню якості діагностики й ефективного лікування ХХГ в дітей, хворих на ЦД-1.

Розроблено доступний, неінвазивний комплекс дослідження стану ПМ за змінами показників місцевого імунітету, мікробіоценозу та цитологічних даних для корекції перебігу ХХГ, що дозволяє отримати більш швидку компенсацію ХТ та сприяє поліпшенню якості життя хворих дітей зі збереженням у них повноцінної соціальної активності.

Обґрунтовані практичні рекомендації стосовно проведення розширених схем діагностично-лікувальних заходів у дітей, хворих на ЦД-1, задля зменшення частоти загострень ХХГ на тлі корегуючої інсулінотерапії.

Удосконалено передопераційну підготовку, операційне та післяопераційне ведення пацієнтів при проведенні операцій на ЛАГК в дітей, хворих на ЦД-1.

Запропоновано сучасний метод комплексного консервативного лікування ХТ та ХФ в дітей із ЦД-1, який ефективно санує запальний процес, зменшує поліпрагмазію та зберігає ПМ.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Розроблені методики клініко-лабораторного дослідження мікробіоценозу та цитологічних змін ПМ, місцевого імунного статусу при первинному обстеженні дітей та в ході проведеного лікування впроваджено в ендокринологічному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) “Охматдит” МОЗ України та міському ендокринологічному відділенні дитячої клінічної лікарні (ДКЛ) № 6 м. Києва.

Результати дисертаційного дослідження використовуються в лікувально-діагностичній роботі та педагогічному процесі кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри спеціальної психології та медицини Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційне дослідження є особистою науковою працею автора. Здобувачем проаналізовано вітчизняну та закордонну літературу з даної проблеми, самостійно обґрунтовано мету та програму дослідження, сформульовано методологію його проведення. Автором особисто проведено відбір дітей, хворих на ЦД-1, та груп контролю для дослідження, повністю здійснено їх обстеження та лікування з динамічним спостереженням. Здобувачем особисто проведено забір матеріалу для мікробіологічних і лабораторних досліджень, взято активну участь у проведенні експериментів на тваринах. Самостійно здійснено статистичну обробку матеріалу, аналіз та

узагальнення результатів дослідження. Дисертантом особисто сформульовано висновки та практичні рекомендації для впровадження в практику охорони здоров'я, написано й оформлено дисертацію.

Визначення біохімічних показників крові, мікробіологічні та цитологічні дослідження проведено на базі Українського Референс-центру з клінічної лабораторної діагностики та метрології НДСЛ “Охматдит” МОЗ України, імуногістохімічні дослідження здійснювалися зі співробітниками лабораторії біофізики ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України” під керівництвом завідувача, к. біол. н. А.Ф. Карася, імунологічні дослідження проведено в лабораторії патофізіології та імунології ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України” під керівництвом д. мед. н., проф. О.Ф. Мельникова, експериментальні дослідження виконувалися на базі Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України під керівництвом д. біол. н., проф. Т.М. Кучмеровської. Дослідження психоемоційного стану та розробка психокорекційної програми здійснювалися разом зі співробітниками кафедри спеціальної психології та медицини Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова (завідувач кафедри, д. пед. н., проф. Л.М. Руденко).

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації було викладено й обговорено на міжнародному, національному, галузевому та регіональному рівнях, зокрема на: щорічній весняній конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів (УНМТЛО) “Гострі та хронічні захворювання вуха. Сучасні технології діагностики та лікування” (м. Полтава, 20-21 травня 2013 р.), II науково-практичній конференції Асоціації дитячих оториноларингологів України “Актуальні питання дитячої оториноларингології” (м. Київ, 9-10 жовтня 2014 р.), VI міжнародному медичному форумі “Інновації в медицині – здоров'я нації”, науково-практичній конференції “Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології” (м. Київ, 15-17 квітня 2015 р.), науковому конгресі з міжнародною участю “Проблемні питання медицини невідкладних станів: теоретичні та практичні їх аспекти” (м. Київ, 23-24 квітня 2015 р.), XII з'їзді оториноларингологів України (м. Львів, 18-20 травня 2015 р.), 24-тій Міжнародній медичній виставці “Охорона здоров'я”, науково-практичному семінарі “Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології” (м. Київ, 29 вересня – 1 жовтня 2015 р.), XI конгресі педіатрів України (м. Київ, 7-9 жовтня 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання клінічної, соціальної педіатрії та дитячої неврології” (м. Київ, 17-18 березня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Фармакотерапія інфекційних захворювань” (м. Київ, 7-8 квітня 2016 р.), IV з'їзді спеціалістів медицини невідкладних станів та медицини катастроф (м. Київ, 31 березня – 1 квітня 2016 р.), VII міжнародному медичному форумі “Інновації в медицині – здоров'я нації” та V міжнародному медичному конгресі “Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України” в рамках форуму науково-практичної конференції “Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології” (м. Київ, 19-21 квітня 2016 р.), XVI Конгресі



Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (м. Берлін – м. Київ, 18-23 серпня 2016 р.), XVIII Сідельниковських читаннях (м. Львів, 21-23 вересня 2016 р.), осінній конференції УНМТЛО “Сучасні методи консервативного та хірургічного лікування в оториноларингології” (м. Київ, 3-4 жовтня 2016 р.), III науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання дитячої оториноларингології” (м. Київ, 6-7 жовтня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах” (м. Київ, 24-25 листопада 2016 р.), Rhinoforum (м. Варшава, Польща, 1-3 грудня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання педіатрії: міждисциплінарний підхід в лікуванні та реабілітації дітей” (м. Київ, 23-24 березня 2017 р.), 7th International Students’ Scientific Conference of Young Medical Researchers (м. Вроцлав, Польща, 6-8 квітня 2017 р.), VIII міжнародному медичному форумі “Інновації в медицині – здоров’я нації” та VI міжнародному медичному конгресі “Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров’я України” в рамках форуму науково-практичної конференції “Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології” (м. Київ, 25-27 квітня 2017 р.), весняній конференції УНМТЛО “Фармакотерапія та хірургічні методи лікування захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей” (м. Запоріжжя, 15-16 травня 2017 р.), 20th Days of Child Otolaryngology in Bydgoszcz (м. Бидгощ, Польща, 8-10 червня 2017 р.), Phytomedicine Research & Experience Summit (PRES) on Respiratory Tract Phytomedicine (м. Нюрнберг, Німеччина, 4-5 липня 2017 р.), щорічній традиційній осінній конференції УНМТЛО з міжнародною участю “Досягнення сучасної оториноларингології” (м. Київ, 2-3 жовтня 2017 р.), 4-th Congress of European ORL-HNS (м. Барселона, Іспанія, 7-11 жовтня 2017 р.), засіданні Асоціації дитячих оториноларингологів України (м. Київ, 26 січня 2018 р.), засіданні УНМТЛО м. Києва та Київської області (м. Київ, 15 лютого 2018 р.), 7-th Baltic Otorhinolaryngology Congress (м. Рига, Латвія, 7-9 червня 2018 р.), 41st European Congress of Cytology (м. Мадрид, Іспанія, 10-13 червня 2018 р.).

**Публікації.** За результатами дослідження опубліковано 37 наукових праць, зокрема 21 у фахових виданнях, внесених до переліку, затвердженого МОН України, з них 14 статей у виданнях іноземних держав, 7 статей у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз, одноосібно 8, 12 публікацій у тезах доповідей наукових з’їздів, конгресів і науково-практичних конференцій; отримано 4 деклараційні патенти України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено українською мовою на 341 сторінці комп’ютерного тексту. Робота складається з титульного аркуша, анотацій, вступу, огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 89 рисунками, 36 таблицями. Список використаної літератури містить 460 робіт, зокрема 284 – кирилицею, 176 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріали, представлені в роботі, були отримані в результаті обстеження 707 пацієнтів різних вікових груп, хворих на ЦД-1, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічних відділеннях НДСЛ “Охматдит” МОЗ України та ДКЛ № 6 м. Києва протягом 2013-2018 рр. Віковий діапазон пацієнтів становив від 3 до 18 років, хлопчиків було 365 (51,6 %), дівчаток – 342 (48,4 %), середній вік складав (10,9±0,4) років.

Проведене дослідження включало клінічну й експериментальну частини та було поділено на етапи. На першому етапі після вивчення анамнезу та скарг із загального контингенту хворих з урахуванням катамнестичного та проспективного аналізів з метою встановлення впливу коморбідної патології на захворювання були відібрані 424 пацієнти з ХХГ, хворі на ЦД-1. Серед них основну групу для подальшого дослідження склали 238 дітей з ХТ на тлі ЦД-1 для визначення клініко-функціональних особливостей та оцінки ефективності проведеної комплексної терапії. Порівняльні групи для поглибленого клініко-інструментального, імунологічного та мікробіологічного досліджень включали дітей, хворих на ЦД-1 без ХТ (n=60) і з ХТ без ЦД-1 (n=20). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб. Розподіл пацієнтів за статтю та віком у всіх групах, що порівнювалися, був подібним за показниками та вихідною клінічною характеристикою.

Після вивчення у хворих клініко-лабораторних особливостей перебігу ХТ та стану ПМ було проведено експериментальну частину дослідження з моделюванням ЕЦД та визначенням впливу імунокорекції препаратом ВНО 1030 на органи та системи в щурів, а також можливості його клінічного застосування в пацієнтів з ХХГ для корегування встановленої імунологічної недостатності місцевого статусу.

До наступного етапу дослідження були відібрані 87 дітей з ХТ, хворих на ЦД-1, які повністю пройшли обстеження та в яких було вивчено та проаналізовано лікувальну дію препарату ВНО 1030 у різних поєднаннях з Повідон-йодом. Досліджено ефективність комплексної терапії в групах пацієнтів з рідкими (n=22), частими (n=23) загостреннями ХТ та контрольних (n=42).

Критерієм включення хворих у дослідження був діагноз ХТ (J35.0 за МКХ-10), що верифікували за критеріями, затвердженими наказом МОЗ України № 181 від 24.03.2009 р. “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Отоларингологія” (“Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічним тонзилітом”). Діагностична програма передбачала з’ясування скарг, анамнезу захворювання, даних клінічного огляду та використання додаткових методів діагностики. При клінічній оцінці стану хворих на ХТ дітей із ЦД-1 й ефективності проведеного лікування, крім загальноклінічних обстежень, також користувалися бальною оцінкою за наступними клінічними показниками (Заболотний Д.І. та співавт., 2012): ступінь гіперемії дужок, наявність козеозно-гнійного ексудату в лакунах, розміри мигдаликів, стан защелепних лімфовузлів, кількість загострень за рік,

термометрія тіла.

Стан ГК при ЦД-1 в дітей оцінювали за допомогою визначення глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) та показників глікемії. Оптимальним ГК (ГКО) вважали в разі рівня HbA<sub>1c</sub> в межах 6-7,9 %, субоптимальним (ГКСО) – 7,9-9 %, ГК високого ризику (ГКВР) – понад 9 %, ідеальним ГК – <6,05 %. В основу групування за рівнем ГК було покладене значення HbA<sub>1c</sub> % згідно з Протоколом надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 254 від 27.04.2006 р.).

Весь об'єм клініко-інструментальних обстежень було виконано на базі НДСЛ “Охматдит” МОЗ України та ДКЛ № 6 м. Києва. Для загальноклінічного дослідження пацієнтів був застосований метод анкетування хворих при надходженні дітей в ендокринологічне відділення при первинній консультації дитячого отоларинголога. Комплексне дослідження слухової функції при скаргах на зниження слуху в дитини проводилося в звукоізолюваній камері з шумовим тлом, що не перевищувало 40 дБ. Тональна порогова та надпорогова аудіометрія виконувалася на апараті МА-31 (Німеччина). Для оцінки стану середнього вуха проводили динамічну імпедансометрію з допомогою імпедансметра “Otometrics” або AZ-26 виробництва фірми “Interacoustic” (Данія). Дослідження включало тимпанометрію та реєстрацію акустичного рефлексу. Оцінка даних, отриманих при проведенні імпедансометрії, проводилася за Jerger (1970). Визначення нюхової функції здійснювалося за допомогою набору пахучих ароматичних речовин ольфактивної дії: 0,5 % розчин оцтової кислоти (слабкий запах), винний спирт 70 % (середньої сили запах), настоянка валеріани проста (сильний запах), нашатирний спирт (надсильний запах), вода дистильована (контроль). Сприйняття всіх запахів визначали як нюх 1 ступеня, більш сильних – 2, сильних і надсильних – 3.

Дослідження психоемоційного стану хворих дітей і розробка психокорекційної програми з оцінкою її результатів здійснювалися разом зі співробітниками кафедри спеціальної психології та медицини Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова. Для вивчення психоемоційної сфери в дітей з ХТ, хворих на ЦД-1, були застосовані графічна методика “Кактус” М.А. Панфілової, “Неіснуюча тварина” та кольоровий тест Люшера.

Дослідження стану МЦР в дітей, хворих ЦД-1, та його впливу на розвиток і перебіг ХХГ було проведене за допомогою визначення показників КНЛ за стандартною методикою, БМБК, яку оцінювали за допомогою щілинної лампи з подальшою фотореєстрацією судин і МКРС. Результати обстеження БМБК включали оцінку калібру мікросудин, їхнього ходу, міандричну звивистість капілярів, венул, артеріол, артеріально-венозне співвідношення, кількість функціонуючих капілярів, розмір безсудинних ділянок, швидкість і характер кровотоку, ступінь прозорості тла, наявність венозних сакуляцій, поодиноких судинних клубочків, мікроаневризм, периваскулярного набряку, геморагій, сладж-феномена. МКРС проводили за методикою А.А. Молдавської та співавторів (2007) у вдосконаленій нами модифікації. Усім хворим,

залученим до дослідження, було виконане відеоендоскопічне обстеження порожнини носа з застосуванням ендоскопічної апаратури Karl Storz (Німеччина) з фіксацією мікроангіопатій слизової оболонки носа та реєстрацією отриманих результатів у розробленій анкеті огляду з подальшим статистичним аналізом даних.

Біохімічне дослідження сироватки крові було здійснене в основній і контрольній групах хворих з порівняльним аналізом показників.

Було проведено визначення:

- HbA1c методом високоефективної рідинної хроматографії на аналізаторі гемоглобінів Д-10;
- загального холестерину (ЗХС) ферментативним методом на автоматизованій системі Cobas 6000;
- тригліцеридів (ТГ) ферментативним методом на автоматизованій системі Cobas 6000;
- холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛНЩ) ферментативно-колориметричним методом на автоматизованій системі Cobas 6000;
- мікроальбумінурії (МАУ) імунотурбідиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Integra 400;
- тироксину (Т4), тиреотропного гормону (ТТГ) електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі Cobas e411.

Цитохімічне дослідження клітин крові в дітей здійснювали після фарбування мазків за Романовським-Гімзе з визначенням у них рівня сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) за методом Нахласа, кислої фосфатази (КФ) та лужної фосфатази (ЛФ) за методом Шубича, середнього цитохімічного коефіцієнта (СЦК). Мазки досліджували з використанням системного світлового мікроскопа “Olympus” BX53 і комп’ютерної приставки. Фотографування препаратів забезпечувалося цифровою фотокамерою Olympus DP 72. Для підрахунку клітин була застосована комп’ютерна програма з відкритим вихідним кодом для аналізу й обробки зображень Image J 1.47 (National Institute of Health, USA).

Мікробіологічні та цитологічні дослідження виконувалися на базі НДСЛ “Охматдит” МОЗ України відповідно до діючих нормативних документів за загальноприйнятими методиками; кількісну оцінку мікробіоценозу встановлювали за показниками пенетрантності, популяційного рівня бактерій при підрахунку колонієутворюючих одиниць в 1 г матеріалу (lg КУО/г).

Імунологічні методи дослідження були проведені в лабораторії патофізіології та імунології ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України” згідно з методичними рекомендаціями (Заболотний Д.І. та співавт., 2008) та інструкцією фірми-виробника. Розрахунок концентрації імуноглобулінів здійснювали імуноферментним методом на аналізаторі Stat Fax 2100 (США): було досліджено вміст секреторного імуноглобуліну А (sIgA), рівень  $\alpha$ -інтерферону ( $\alpha$ -INF) імуноферментним методом (Вектор-Бест, РФ); концентрацію інтерлейкіну  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), лактоферину

імуноферментним методом (ТОВ “Протеїновий контур”, РФ). При визначенні клітинного складу ротоглоткового секрету (РГС) орієнтувалися на встановлення епітеліальних клітин, нейтрофільних лейкоцитів і лімфоцитів згідно з методичними рекомендаціями (Заболотний Д.І. та співавт., 2008).

З метою визначення стану вісцеральних лімфатичних вузлів і NALT, вилючкової залози та селезінки, імуномодулюючих впливів BNO 1030 були проведені експериментальні дослідження в умовах моделювання ЕЦД на піддослідних щурах-самцях лінії Wistar. Дослідження були здійснені в НМАПО імені П.Л. Шупика й Інституті біохімії імені О.В. Палладіна НАН України на 20 тваринах, з яких 1 група була контрольною групою здорових щурів, 2 – контрольною групою, що отримувала препарат BNO 1030, до 3 групи входили тварини з ЕЦД без лікування, 4 група – щури з ЕЦД, що отримували препарат BNO 1030.

ЕЦД у тварин індукували шляхом одноразового внутрішньочеревного введення стрептозотоцину (S0130, Sigma-Aldrich Co. LLC, США) в дозі 55,0 мг/кг, що розводили в 0,1 М цитратному буфері, рН 4,5. Щурам контрольної групи одного віку внутрішньочеревно вводили 0,5 мл 0,1 М цитратного буфера, рН 4,5. Після чотирьох тижнів розвитку діабету щурам протягом 14 діб per os вводили препарат BNO 1030 по 0,05 мл/тварину 3 рази на добу, обрана концентрація відповідає рекомендаціям до застосування добової дози для дітей старше 12 років і дорослих, з урахуванням коефіцієнтів видової стійкості людини та щурів (0,45 та 1,89 відповідно).

Матеріалом для досліджень була кров тварин з ретробульбарного венозного синусу ока, в якій було визначено ключові ферменти антиоксидантного захисту крові: рівень АФК в клітинах лейкоцитів, рівень активності СОД в сироватці крові, вміст живих, апоптотичних і некротичних клітин лейкоцитів крові за допомогою протокової цитофлуориметрії, стан енергетичних процесів тканин на основі вмісту НАД в периферичній крові за допомогою спектрофотометра. Гістологічні дослідження морфофункціональних змін імунної системи були проведені в основних імунокомпетентних органах піддослідних тварин: селезінка, тимус, вісцеральні лімфатичні вузли та NALT, що також було підтвердженням імуномодулюючих впливів досліджуваного препарату.

Ефективність проведеного лікування ХХГ в дітей, хворих на ЦД-1, визначали за наступним комплексом: поліпшення клінічних, мікробіологічних, цитологічних та імунологічних показників, відсутність рецидиву захворювання в ранньому та віддаленому періодах спостереження.

Отримані в ході дослідження результати піддавали статистичній обробці методами варіаційної статистики (середнє арифметичне (M), стандартна похибка ( $\pm m$ ), середньоквадратичне відхилення, довірчий інтервал). Достовірність відмінностей між порівнювальними групами визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента та непараметричного критерію Манна-Уїтні. Різниця між показниками вважалася достовірною при значенні  $p < 0,05$ . Для виявлення відмінності між двома групами при мінімальних значеннях вибірок і порівнянні за якісними показниками, вираженими у відсотках, було застосовано

метод кутового перетворення Фішера.

Кореляційний і багатофакторний аналіз досліджуваних показників проводився з розрахунком коефіцієнтів парної кореляції Пірсона ( $r$ ). Статистичні розрахунки були здійснені з використанням програмного забезпечення IBM SPSS 17,0, Statistica 8, Microsoft Office Excel 2010.

Дисертаційна робота виконана відповідно до стандартів міжнародних клінічних обстежень “Якісна клінічна практика – Goodclinical Practice (GCP)”, що дозволяють забезпечити надійність клінічних досліджень і їхніх результатів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За отриманими результатами комплексного обстеження 707 дітей, хворих на ЦД-1, було виявлено наявність ХХГ в 424 пацієнтів (59,97 %), зокрема ХТ діагностовано в 238 осіб (33,6 %), гіпертрофію аденоїдних вегетацій 1-2 ст. – 90 (12,7 %), ХФ – 30 (4,2 %).

При порівнянні клінічної симптоматики ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, молодшого шкільного віку (6-12 років) безангінозна форма ХТ була верифікована в 41 (26,9 %) випадку, старшого шкільного віку (13-18 років) – 30 (34,8 %). Було встановлено характерні особливості ХТ в даного контингенту хворих: валикоподібне потовщення країв передніх і задніх піднебінних дужок спостерігалось в 77,6 % дітей молодшого шкільного віку проти 74,4 % – старшого, застійна гіперемія на передній дужці – 64,4 % проти 34,8 %, рубцеві спайки між мигдаликами та піднебінними дужками – 73,6 % проти 43,0 %, наявність козеозних пробок у лакунах ПМ при ротації в дітей 6-12 років була достовірно ( $p < 0,05$ ) більшою (71,0 %) порівняно з пацієнтами 13-18 років (44,1 %), проте наявність рідкого гною в лакунах ПМ при ротації в них була достовірно ( $p < 0,05$ ) меншою (7,9 %) порівняно з хворими 13-18 років (23,2 %), збільшення й ущільнення регіонарних лімфатичних вузлів у дітей обох груп достовірно не відрізнялися (47,3 % проти 56,9 %), а безангінна форма ХТ була діагностована в 34,8 % пацієнтів старшого шкільного віку проти 26,9 % – молодшого. Характерною особливістю перебігу ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, було збільшення кількості даного захворювання після 8-річного віку, а також наявність супутнього ХФ.

За результатами проведеного кореляційного аналізу між частотою загострень хронічного тонзиліту (ЗХТ) та рівнем ГК в обстежених пацієнтів основної групи було встановлено прямий кореляційний зв'язок між частими ЗХТ (понад 3 разів на рік) і ГКВР ( $r=0,465$ ;  $p < 0,01$ ), рідкими ЗХТ (до 3 разів на рік) ( $r=0,415$ ;  $p < 0,01$ ), при ГКСО з частими ЗХТ ( $r=0,293$ ;  $p < 0,01$ ), рідкими ЗХТ ( $r=0,369$ ;  $p < 0,01$ ).

Діагноз ЦД-1 встановлювався лікарями ендокринологічного відділення, які оцінювали стан ГК в обстежених дітей за допомогою визначення HbA1c і показників глікемії. У 63,2 % обстежених пацієнтів відмічався ГКВР, ГКСО мали 24,4 %, тільки 12,4 % – оптимальний ГК. Тривалість захворювання на ЦД-1 до 6 міс. спостерігалася в 56 (7,9 %) дітей, від 6 місяців до 3 років – 266 (37,6 %), від 3 до 6 років – 174 (24,6 %), від 6 до 16 – 211 (29,8 %).

Відповідно до поставлених завдань були визначені основні напрями дослідження, що охоплювали вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу ХТ та стану ПМ у дітей із ЦД-1 для детального аналізу взаємовпливу даних патологій на стан хворих, визначення тактики їх лікування з метою поліпшення якості життя пацієнтів.

При вивченні особливостей біохімічних показників у дітей основної та порівняльних груп було встановлено, що не існує статистично значущої різниці між ТГ, ХЛНЩ, МАУ, Т4, ТТГ. Проте за даними статистичного аналізу отриманих результатів було виявлено, що значення показника HbA1c у дітей основної групи було достовірно ( $p < 0,05$ ) більшим ( $(10,02 \pm 0,204) \%$ ), ніж у порівняльній ( $(9,488 \pm 0,275) \%$ ), ЗХС в основній групі становив ( $(4,828 \pm 0,1)$  ммоль/л) порівняно з порівняльною ( $(4,635 \pm 0,081)$  ммоль/л), ХЛВЩ ( $(1,567 \pm 0,035)$  ммоль/л) був достовірно знижений у групі осіб, хворих на ХТ і ЦД-1, порівняно з дітьми з ЦД-1 без патології ЛОР-органів ( $(1,649 \pm 0,044)$  ммоль/л). Те, що значення показника рівня ГК (HbA1c), ЗХС при ХТ в пацієнтів основної групи є статистично значуще більшим, а ХЛВЩ зниженим відносно порівняльної, свідчить про значне погіршення перебігу ЦД -1 в дітей за наявності ХТ.

Порушення метаболізму й імунітету при ЦД-1 тісно пов'язані, а підвищена сприйнятливість до інфекцій у таких пацієнтів зв'язана з порушенням захисних функцій імунної системи, посиленням клітинної адгезії мікроорганізмів, наявністю мікро- та макроангіопатії, нейропатії. Сучасні підходи до оцінки та корекції стану енергозабезпечуючих систем організму в нормі та за наявності патології неможливі без цитохімічного вивчення клітин крові. Зміна структури клітинної популяції з переважанням високо- або низькоактивних клітин неспецифічної активності може спостерігатися при різних захворюваннях, оскільки характеризує рівень запального процесу. З іншого боку, дані параметри розподілу клітинної популяції за активністю ферменту дають уявлення про фазу перебігу захворювання, що може використовуватися для прогнозу й обґрунтування ступінчастої терапії, спрямованої на відновлення енергетичного балансу в патологічно змінених тканинах і органах.

При проведенні цитохімічних досліджень клітин крові було встановлено достовірне зниження СДГ в лейкоцитах, підвищення показника активності СЦК в основній групі для нейтрофілів ( $0,85 \pm 0,22$ ), лімфоцитів ( $1,27 \pm 0,31$ ) відносно даних групи порівняння-1 (для нейтрофілів – ( $0,37 \pm 0,18$ ) ( $p < 0,05$ ), лімфоцитів – ( $0,53 \pm 0,12$ ) ( $p < 0,05$ )). Ці зміни відображають зниження кількості активних мітохондрій, енергетичного потенціалу клітин і їхнього функціонального стану.

Також у дітей основної групи було встановлене достовірне зменшення активності гідролітичного лізосомального ферменту КФ в цитоплазмі нейтрофілів і лімфоцитів. Водночас спостерігався знижений СЦК для нейтрофілів ( $0,286 \pm 0,07$ ) і лімфоцитів ( $0,165 \pm 0,055$ ) ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів основної групи відносно порівняльної ( $(0,362 \pm 0,057)$  і  $(0,213 \pm 0,038)$  відповідно ( $p < 0,05$ )).

Результати дослідження активності (в умовних одиницях яскравості) основних ферментів у лімфоцитах крові вказали на достовірне підвищення СДГ ( $(0,26 \pm 0,03)$ ;  $p < 0,05$ ) в основній групі проти ( $0,52 \pm 0,04$ ) у порівняльній і ( $0,35 \pm 0,05$ ) у контрольній. Рівень активності ЛДГ в основній групі був достовірно збільшений ( $1,98 \pm 0,34$ ) відносно порівняльної ( $1,22 \pm 0,09$ ) і контрольної ( $1,86 \pm 0,12$ ) груп ( $p < 0,05$ ). Активність КФ в лімфоцитах крові була достовірно ( $p < 0,05$ ) зниженою ( $0,73 \pm 0,32$ ) проти ( $2,24 \pm 0,44$ ) у групі

порівняння та  $(1,3 \pm 0,05)$  у контрольній, а рівень активності ЛФ в досліджуваних групах не мав достовірних відмінностей.

При вивченні отриманих результатів активності (в умовних одиницях яскравості) досліджуваних ферментів у нейтрофілах крові було встановлене достовірне зменшення СДГ в основній групі ( $(0,21 \pm 0,05)$ ;  $p < 0,05$ ) проти  $(0,40 \pm 0,02)$  в порівняльній і  $(0,28 \pm 0,04)$  в контрольній. Рівень активності ЛДГ в основній групі був достовірно підвищений  $(1,64 \pm 0,18)$  порівняно з порівняльною  $(1,24 \pm 0,09)$  і контрольною  $(0,93 \pm 0,08)$  групами ( $p < 0,05$ ). Активність КФ в нейтрофілах крові була достовірно ( $p < 0,05$ ) зниженою  $(1,2 \pm 0,16)$  проти  $(2,8 \pm 0,14)$  у групі порівняння та  $(1,94 \pm 0,21)$  у контрольній, а рівень активності ЛФ в групах спостереження не мав достовірних відмінностей.

Виявлені зміни цитохімічної характеристики клітин крові визначають характер метаболічних порушень, про що свідчить зниження ферментів СДГ та ЛДГ при ХТ в дітей із ЦД-1 та здатність впливати на імунологічну функцію ПМ, що узгоджується з даними про те, що імунна система та метаболізм тісно інтегровані. Завдяки активності гідролітичних ферментів КФ та ЛФ забезпечується роль нейтрофілів як першої лінії клітинного захисту організму, а зниження їх активності свідчить про відповідне зниження функціональної активності клітин, бактерицидної функції, порушення фагоцитозу, що сприяє схильності до інфекції та тяжкості перебігу запальних процесів, зокрема ХТ за наявності ЦД-1.

Отже, в обстежених хворих спостерігається схильність до катаболічних процесів, змінюється синтез антитіл, знижуються фагоцитарна активність макрофагів і лейкоцитів, регенераційна здатність усіх тканин і бар'єрна функція слизових оболонок. Водночас ХТ посилює метаболічні порушення, призводить до декомпенсації вуглеводного обміну та кетоацидозу, які зі свого боку погіршують перебіг патологічного процесу в ПМ.

При дослідженні мікрофлори ПМ у дітей основної групи було виявлено, що їхні мікробіоценози переважно склалися з моно- та полікомпонентних асоціацій аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори, 2-3-компонентні патогени в них зустрічалися достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше (в 2,5 рази), ніж у порівняльній. Частота виділення основних мікроорганізмів і щільність мікробної колонізації з ПМ у досліджуваних групах представлені в табл. 1.

Характерною особливістю основної групи обстежених пацієнтів було зниження в них частоти виділення представників резидентної мікрофлори, що присутні в ПМ за умови їх нормального мікробіоценозу.

Достовірна різниця при ХТ була виявлена відносно представників індигенної мікрофлори (непатогенних нейсерій, *Staphylococcus aureus*), що найчастіше висівалися в дітей основної групи. Водночас порушення компенсаторних механізмів при досліджуваній патології призводило до достовірно більш інтенсивного заселення ПМ грамнегативними мікроорганізмами: представниками ентеробактерій, які частіше колонізували поверхню ПМ.

Отже, щільність обсіменіння ПМ у дітей основної групи в середньому склала  $1g (3,86 \pm 0,78)$  КУО/г, порівняльної –  $1g (3,35 \pm 0,43)$  КУО/г ( $p = 0,05$ ). Досліджені та виявлені мікробіоценотичні особливості стану ПМ у дітей основної групи вказують на необхідність і доцільність включення до схем



лікування способів і антисептичних засобів, що мають спрямовану протимікробну дію, а також можуть забезпечувати відновлення та збереження нормального мікробіоценозу ПМ.

Таблиця 1

**Частота виділення основних мікроорганізмів і щільність мікробної колонізації з піднебінних мигдаликів у досліджуваних групах**

Представники роду та виду мікроорганізмів	Групи обстежених хворих					
	основна (n=31)			порівняльна (n=16)		
	частота виділення мікроорганізмів		щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)	частота виділення мікроорганізмів		щільність мікробної колонізації lg КУО/г (M±m)
	абс.	%		абс.	%	
Staphylococcus aureus	19	61	4,42±0,4*	13	81	3,92±0,52
Streptococcus pyogenes	4	12	6,1±0,2*	0	0	-
Klebsiella pneumonie	7	21	4,71±0,51*	1	6	4,2±0,1
Candida albicans	2	6	3,5±0,5	2	12	3,5±0,5

Примітка. \* – достовірна різниця між показниками груп (p<0,05).

Разом з дослідженням мікробного складу ПМ при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, були вивчені та визначені цитологічні особливості вмісту лакун. Проведений статистичний аналіз отриманих даних цитологічного дослідження з крипт ПМ у пацієнтів основної групи з урахуванням у них ГК встановив наступні результати. При ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, з ГКВР достовірним (p<0,01) було збільшення низького (49,1 %) і середнього (45,6 %) рівнів кількісних показників цитологічного складу з лакун порівняно з високим (5,3 %) рівнем клітин. Аналогічна тенденція була встановлена у хворих на ХТ із ЦД-1 при ГКСО і ГКО.

Цитологічною особливістю вмісту лакун ПМ у дітей основної групи за наявності ХТ з рідкими загостреннями протягом року також було достовірне (p<0,05) збільшення низького (47,5 %) і середнього (40,1 %) рівнів клітинного складу порівняно з високим (12,4 %), що вказує на необхідність проведення місцевої санації й імунокорегуючої терапії з урахуванням отриманих результатів.

Було проведено імунологічні дослідження місцевого імунітету та доведено, що гуморальні механізми захисту РГС при ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, мали характерні особливості. За такої умови визначалися найбільш важливі захисні фактори РГС, як-от sIgA, рівень лактоферину, IL-1β та α-INF. Вміст провідного гуморального фактора захисту слизової оболонки, яким є sIgA, у хворих основної групи був знижений (297,8 мкг/мл) порівняно з дітьми

груп порівняння (319,5 мкг/мл) і порівняння-1 (376,3 мкг/мл), що може розглядатися в аспекті посилення активності місцевих протизапальних факторів.

Вміст лактоферину як одного з захисних протимікробних факторів у хворих на ХТ на тлі ЦД-1 був значно зменшений (9224 нг/мл) порівняно з пацієнтами з ЦД-1 без ХТ (10858 нг/мл) і групою порівняння-1 (10580 нг/мл). При дослідженні рівня ІЛ-1 $\beta$  в РГС дітей груп спостереження було виявлено, що його концентрація у хворих на ХТ із ЦД-1 (49,9 пг/мл) суттєво знижена порівняно зі 108,4 пг/мл у пацієнтів без ХТ на тлі ЦД-1 і 90,3 пг/мл у порівняльній групі-1 ( $p < 0,05$ ). Вміст  $\alpha$ -ІNF у РГС дітей основної групи був достовірно підвищений (21 пг/мл) порівняно з пацієнтами груп порівняння (6,85 пг/мл) і порівняння-1 (10 пг/мл).

Отже, гуморальні механізми захисту РГС в дітей, хворих на ХТ і ЦД-1, достовірно ( $p = 0,05$ ) відрізнялися особливостями, що виявлялися зниженням рівня концентрації sIgA, лактоферину та вдвічі рівня ІЛ-1 $\beta$ , підвищенням більш ніж удвічі вмісту  $\alpha$ -ІNF порівняно з групою порівняння, що свідчило про імунологічний дисбаланс, що потребує корекції. Дані результати проведеного дослідження є важливими та були враховані при аналізі ефективності схем консервативного лікування ХТ та ХФ в дітей, хворих на ЦД-1.

Згідно з поставленими завданнями, були проведені дослідження психоемоційної сфери в пацієнтів, хворих на ХТ і ЦД-1, де були застосовані: графічна методика “Кактус” М.А. Панфілової, “Неіснуюча тварина” та кольоровий тест Люшера. Аналізуючи отримані результати, в дітей виявили наявність агресії переважно на дорослих (76,2 %), знижену самооцінку (66,7 %), прагнення домашнього захисту (67,5 %), страхи, відчуття незахищеності та тривожності (56,8 %), втомлюваність і виснаженість (64,3 %).

Проаналізувавши результати, отримані в обстежених пацієнтів з ХТ і ЦД-1, дійшли висновку про необхідність застосування психокорекційної програми в даній категорії осіб. Після використання корекційної програми за нашою методикою середній показник агресивності в дітей основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшився з 81,6 % до 26,6 %, чого не спостерігалось в групі порівняння, в 2 рази достовірно знизилася прояви вербальної (з 37,8 % до 17,7 %;  $p < 0,05$ ) і спонтанної (з 24,4 % до 13,3 %;  $p < 0,05$ ) агресії. В основній групі також зменшився агресивний самозахист (з 37,8 % до 11,1 %;  $p < 0,05$ ), проте значних достовірних змін у дітей порівняльної групи відмічено не було.

Нівелювання чи зменшення проявів агресивності сприятиме поліпшенню загального стану дитини, а саме зменшенню виснаженості, астеничних проявів, буде спостерігатися більш адекватне ставлення до своєї хвороби. Відокремлені психологічні чинники також показали зниження проявів у пацієнтів основної групи. Після використання психокорекційної програми тривожність у дітей основної групи достовірно ( $p < 0,01$ ) зменшилася з 68,9 % до 15,5 %, чого не спостерігалось в групі порівняння, в 3 рази достовірно знизилася показники виснаження (з 86,6 % до 28,9 %;  $p < 0,05$ ), 4 (з 20 % до 4,4 %;  $p < 0,01$ ) – наявність проблем і труднощів у спілкуванні. Проте достовірних змін даних показників у дітей порівняльної групи встановлено не було.

За результатами аналізу показників фрустраційних реакцій після застосування психокорекційної програми в основній групі пацієнтів відмітили зменшення екстрапунитивних (з 64,4 % до 24,4 %;  $p < 0,01$ ), імпульсивних (з 24,4 % до 8,8 %;  $p < 0,01$ ) та інтрапунитивних (з 11,1 % до 2,2 %;  $p < 0,05$ ), чого не відмічалось в групі порівняння.

Отже, на основі даних психоемоційного стану обстежених хворих і проведення в них ефективної психокорекційної програми було встановлене достовірне зниження показників агресивності, тривожності та фрустраційних реакцій, що доцільне для застосування в дітей з метою попередження виникнення вищеописаних станів і поліпшення якості життя пацієнтів.

Наступним етапом дослідження, згідно з поставленими завданнями, було вивчення стану МЦР при коморбідному перебігу ХХГ в дітей, хворих на ЦД-1, що також не досліджено за даними літературних джерел. Визначення показників стану МЦР в групі обстежених пацієнтів проводили на основі даних КНЛ, БМБК та МКРС слизової оболонки ПН. За результатами проведених досліджень у дітей були встановлені наступні характерні особливості та кореляційні зв'язки.

Виявлено, що за даними КНЛ менше третини дітей, хворих на ЦД-1 на тлі хронічної патології ЛОР-органів, мають нормальну структуру капілярів, на відміну від половини пацієнтів групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Результати дослідження представлені в табл. 2.

Таблиця 2

### Ступінь порушення мікроциркуляторного русла за даними капіляроскопії нігтьового ложа в обстежених дітей

Ступінь порушення МЦР	Основна група (n=40)		Порівняльна група (n=14)	
	абс.	%	абс.	%
Норма	7	17,5	7	50*
I ступінь	13	32,5	4	25,5
II ступінь	9	22,5	2	14,5
III ступінь	11	27,5	1	7,1*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні пацієнтів обох груп.

Отже, була встановлена залежність ХТ від ступеня порушення мікроциркуляції за даними КНЛ у дітей основної групи, що характеризується виявленням даних змін у 3 рази частіше, ніж без захворювань ЛОР-органів.

При оцінці результатів БМБК в пацієнтів основної групи також були виявлені характерні особливості, що визначалися залежністю судинних порушень від характеру ЛОР-патології, особливо за наявності ХТ.

При ХТ у дітей, хворих на ЦД-1, були виявлені судинні порушення у вигляді нерівномірності калібру судин (45 %), одиничних мікроаневризм (65 %), міандричної звивистості капілярів (80 %) і венул (50 %), одиничних артеріоло-венулярних анастомозів (35 %). Також спостерігалися позасудинні порушення у вигляді мікрогеморагій (15 %) і периваскулярного набряку (10 %).

Для пацієнтів порівняльної групи були характерні наступні судинні

зміни: одиничні нерівномірність калібру судин (75 %) і сакуляція венул (50 %), міандрична звивистість капілярів (75 %), а також одиничні артеріоло-венулярні анастомози (37,5 %). Внутрішньо- та позасудинні зміни в цієї групи хворих виявлені не були.

Проведені дослідження встановили, що при більшій тривалості захворювання ( $(3,68 \pm 0,05)$ ;  $p < 0,05$ ) в 75,3 % дітей, хворих на ЦД-1, було виявлено хронічну патологію ЛОР-органів, серед якої переважали ХТ (48,5 %), РНК (28,6 %), ВНП (22,9 %). Щодо оцінки тяжкості ЦД-1 за станом ГК в обстежених пацієнтів аналіз результатів підтвердив значний вплив ХТ на підвищення показників HbA<sub>1c</sub>, причому 61,4 % таких хворих мали рівень ГКВР.

Середня тривалість ЦД-1 в основній групі складала  $(3,68 \pm 0,05)$  років, порівняння –  $(2,8 \pm 0,2)$  років ( $p < 0,05$ ). Оцінка ГК в обох групах спостереження представлена в табл. 3.

Таблиця 3

**Розподіл дітей основної та контрольної груп залежно від рівня глікемічного контролю**

Глікемічний контроль	Основна група (n=70)		Порівняльна група (n=23)	
	абс.	%	абс.	%
ГКО	5	7,2*	13	56,5
ГКСО	22	31,4	2	8,7
ГКВР	43	61,4*	8	34,8

Примітка. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні пацієнтів обох груп.

При детальному вивченні хворих основної групи спостерігалася тенденція до збільшення частоти патології ЛОР-органів у дітей з погіршенням ГК. При проведенні кореляційного аналізу отриманих даних був виявлений прямий зв'язок рівня ГК та наявності аномальних судин слизової оболонки ( $r=0,488$ ;  $p < 0,05$ ) при ХТ у пацієнтів, хворих на ЦД-1, що підтверджує суттєвий вплив перебігу захворювання на порушення стану МЦР.

На основі отриманих результатів кореляційного аналізу показників МКРС та БМБК було встановлено прямий кореляційний зв'язок між сухістю слизової оболонки та наявністю множинних мікроангіопатій ( $r=0,349$ ;  $p < 0,05$ ), сакуляцією венул ( $r=0,320$ ;  $p < 0,05$ ), між аномальними судинами та наявністю судинних клубочків ( $r=0,459$ ;  $p < 0,05$ ), нерівномірністю калібру судин ( $r=0,329$ ;  $p < 0,05$ ), сакуляцією венул ( $r=0,375$ ;  $p < 0,05$ ). Крім того, показник міандричної звивистості капілярів мав прямий кореляційний зв'язок з наявністю судинних клубочків ( $r=0,378$ ;  $p < 0,05$ ), а позасудинні порушення у вигляді геморагій, що визначалися при МКРС слизової оболонки НП в дітей, хворих на ЦД-1, достовірно корелювали з міандричною звивистістю капілярів ( $r=0,314$ ;  $p < 0,05$ ) і наявністю аномальних судин ( $r=0,378$ ;  $p < 0,05$ ). Отримані кореляційні зв'язки вказують на значне ураження МЦР за наявності ХТ в дітей, хворих на ЦД-1.

Враховуючи складність питання з вивчення проблеми ХХГ у пацієнтів,

хворих на ЦД-1, наступним етапом дослідження після вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу ХТ та стану ПМ було проведення експериментальної частини з моделюванням ЕЦД та визначенням впливу імунокорекції препаратом BNO 1030 на органи та системи в щурів з метою його клінічного застосування в пацієнтів. На початку проведення експерименту маса тіла тварин і рівень глюкози в крові були практично однаковими в усіх досліджуваних групах, а через 6 тижнів розвитку ЕЦД маса тіла в них зменшилася на 19 %, тоді як рівень глюкози в крові підвищився в 2,3 рази порівняно з контрольними тваринами. Отримані дані є підтвердженням розвитку в діабетичних тварин некомпенсованої гіперглікемії. При дослідженні не було виявлено впливу препарату BNO 1030 на рівень глюкози в крові та масу тіла контрольних щурів. Водночас було встановлено, що введення даного фітопрепарату призводило до незначного зниження рівня глюкози в крові, тоді як на масу тіла тварин він не впливав.

Дослідження стану енергетичних процесів тканин у щурів за умов ЕЦД були проведені на основі визначення вмісту НАД в крові, що був достовірно ( $p < 0,05$ ) знижений ( $(0,270 \pm 0,017)$  мкмоль/л) порівняно з групою контролю ( $(0,357 \pm 0,021)$  мкмоль/л). Дані встановлення вмісту НАД наведені в табл. 4.

Таблиця 4

#### Концентрація нікотинаміддинуклеотиду в крові тварин досліджуваних груп

Група	Концентрація НАД, мкмоль/мл
Контроль (К) (n=5)	0,357+0,021
К+BNO 1030 (n=5)	0,407+0,014*
ЕЦД (n=5)	0,270+0,017*
ЕЦД+BNO 1030 (n=5)	0,341+0,012#

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; # –  $p < 0,05$  порівняно з групою ЕЦД.

При аналізі рівня НАД у діабетичній групі щурів, що отримували BNO 1030, було виявлено підвищення його рівня до  $(0,341 \pm 0,012)$  мкмоль/л, тобто на 26 %, порівняно з групою діабетичних тварин, які препарат не одержували, що свідчить про його позитивну дію на перебіг енергетичних процесів, надто на основний шлях обміну вуглеводів гліколіз. Отримані дані вказують на зниження стійкості організму до різних інфекцій, особливо коли вони виникають на тлі ЦД-1, підтвердженням чого є фагоцитоз, що також зазнає суттєвих змін, яким частково запобігає введення BNO 1030. При дослідженні фагоцитарної активності лейкоцитів крові за умов ЕЦД було встановлено, що кількість агранулоцитів у крові діабетичних щурів збільшувалася порівняно з групою контрольних тварин на 15 %, тоді як кількість гранулоцитів, навпаки, зменшувалася. Результати представлені на рис. 1.

Виявлені зміни в їхньому перерозподілі свідчать про реакцію кровотворного апарату на розвиток патологічних процесів у організмі тварин з ЕЦД, що узгоджується з даними літератури щодо виникнення в разі хронічного запалення змін у перерозподілі основних типів лейкоцитів.

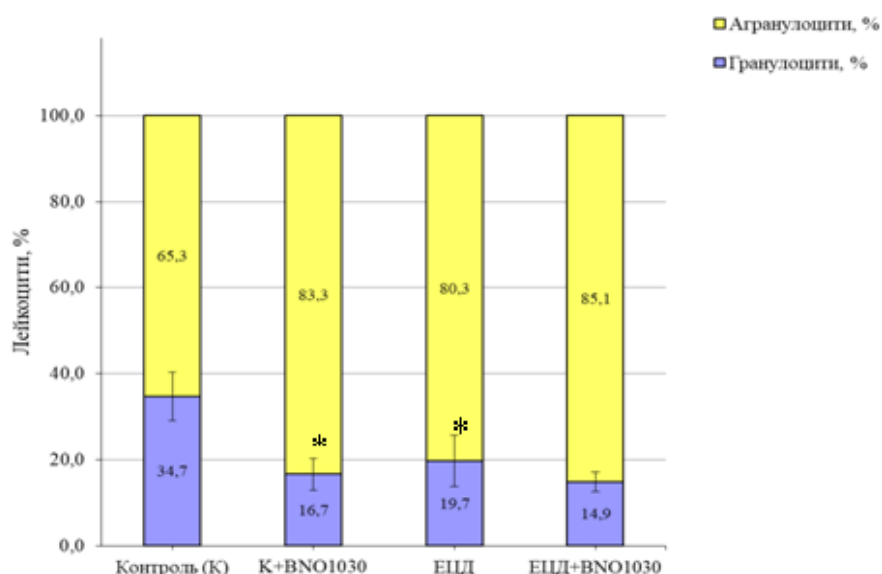


Рис. 1. Перерозподіл лейкоцитів крові в групах піддослідних тварин.  
Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою.

У групі діабетичних щурів, які отримували фітопрепарат, рівень апоптотичних клітин знижувався та становив 13,7 % порівняно з групою, якій BNO 1030 не вводили (20,8 %) (рис. 2). Крім того, рівень апоптозу в контрольних щурів, які також одержували препарат, зменшився на 3 % порівняно з групою контрольних тварин. Отримані дані щодо здатності BNO 1030 запобігати загибелі лейкоцитів можуть свідчити про те, що складники препарату при поєднанні потенційно здатні виявляти опосередковану антибактеріальну дію.

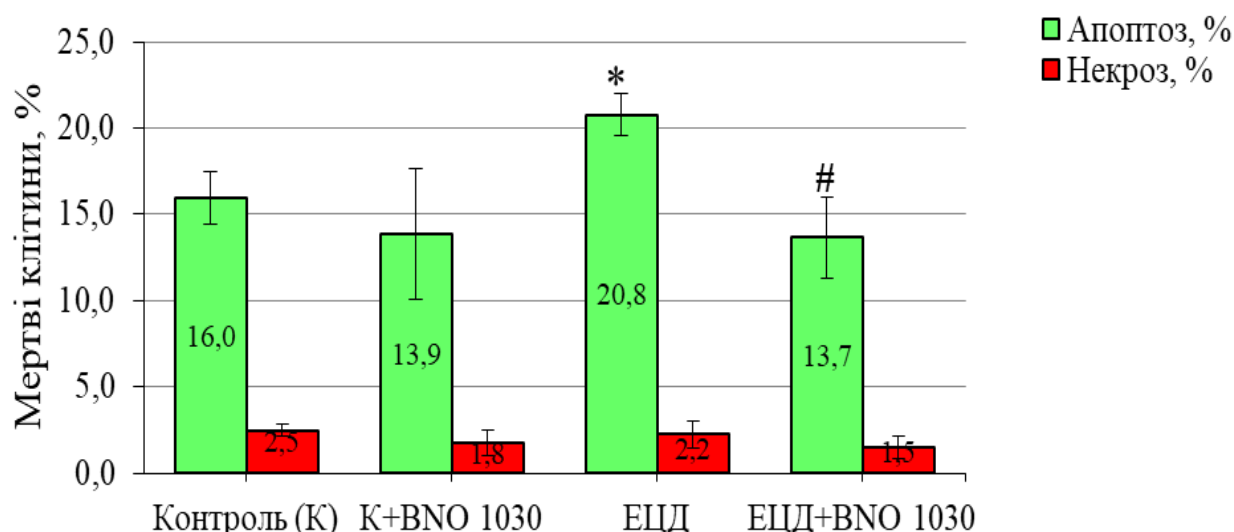


Рис. 2. Життєздатність лейкоцитів крові в групах піддослідних тварин.

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; # –  $p < 0,05$  порівняно з групою ЕЦД.

На тлі інтенсифікації окиснювального стресу доцільним було з'ясувати стан антиоксидантної системи. При визначенні активності ключового ензиму СОД було встановлено, що в сироватці крові діабетичних щурів вона знижувалася на 17,6 %, що є свідченням того, що продукція супероксидних радикалів ( $O_2$ ) значно перевищує функціональну спроможність ензиму (рис. 3). Введення діабетичним щурам препарату ВНО 1030 протягом двох тижнів призводило до часткового підвищення активності СОД, що свідчить про його протекторну дію на стан антиоксидантної системи.

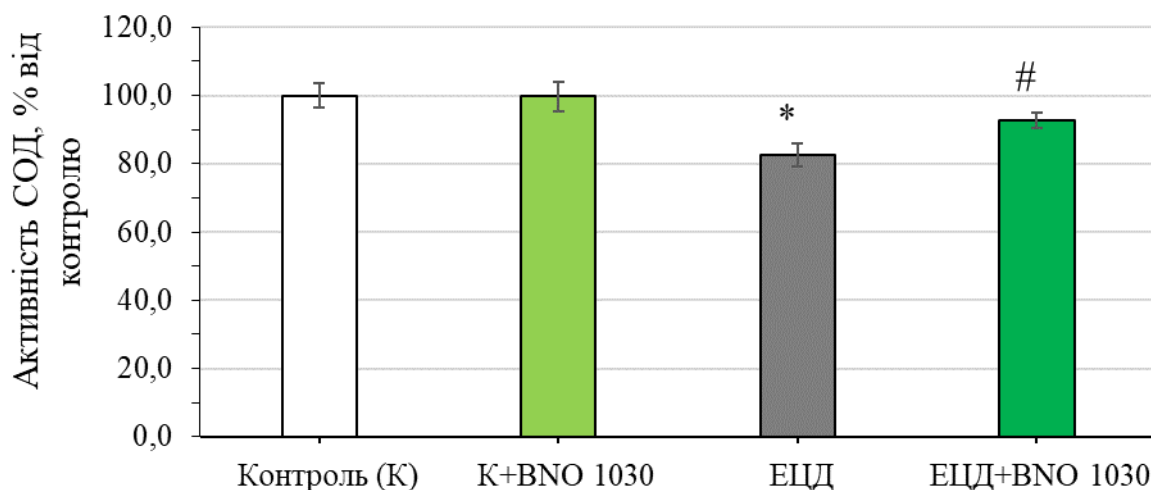


Рис. 3. Активність супероксиддисмутази в сироватці крові щурів у групах.

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; # –  $p < 0,05$  порівняно з групою ЕЦД.

Для повнішої оцінки фагоцитарної активності було визначене фагоцитарне число, яке в групі щурів з ЕЦД було на 42 % менше порівняно з групою контрольних тварин. При введенні контрольним тваринам ВНО 1030 не було виявлено достовірних змін його величини, проте в групі діабетичних щурів, які отримували препарат, було встановлене підвищення фагоцитарного числа на 24 % порівняно з групою діабетичних тварин, які його не одержували.

Отже, виявлене зниження фагоцитарного індексу корелює з загальним вмістом гранулоцитів у зразках, беручи до уваги перерозподіл між двома основними типами лейкоцитів у крові при ЕЦД. Зниження досліджуваних показників активності фагоцитозу свідчить про порушення в системі неспецифічного клітинного імунітету.

При дослідженні морфофункціональних змін у тимусі контрольної групи було чітко зареєстровано кіркову речовину, що була представлена чисельними попередниками Т-лімфоцитів і клітин на різних стадіях антиген-незалежної диференціації, а мозкова речовина містила диференційовані Т-лімфоцити та тільця Гассалья.

У групі щурів з ЕЦД спостерігалось збільшення об'єму мозкової речовини тимуса на 15 %, що свідчило про відсутність виражених

гістопатологічних порушень, а встановлені зміни реєструвалися лише на рівні перерозподілу зон антиген-незалежної диференціації лімфоцитів. Збільшення щільності лімфоцитів може свідчити про активацію утворення даного класу імунокомпетентних клітин. При дослідженні селезінки в цій групі тварин було отримано ознаки імунної активації: збільшення відносного представництва білої пульпи в паренхімі на 20 % порівняно з контролем, зростання щільності лейкоцитів у червоній пульпі, поява навколо лімфоїдних вузликів вторинних вузликів (активація гермінативних центрів). Водночас збільшення кількості скупчень активованих макрофагів порівняно з контролем не відмічали, що вказує на відсутність бактеріальної природи імунної реакції в білій пульпі селезінки. При дослідженні селезінки тварин контрольної групи не було виявлено ознак гістопатологічних змін.

У групі щурів з ЕЦД, яким вводився препарат ВНО 1030, також було зареєстровано збільшення щільності лімфоцитів, особливо в кірковій речовині тимуса тварин, і поодинокі тільця Гассалія. Було відмічено тенденцію до збільшення об'єму кіркової речовини тимуса на 15 % порівняно з контролем.

Гістологічна структура тимуса в групі контролю, яка отримувала фітопрепарат, відповідала показнику контрольної групи. Отже, в результаті ЕЦД було доведене виникнення патологічних змін у центральних і периферичних органах імуногенезу, що співпадає з даними інших авторів і розширює та доповнює дані про можливість відновлення цих структур за умови введення препарату ВНО 1030.

У контрольній групі інтактних щурів при дослідженні вісцеральних лімфатичних вузлів не відмічалось проявів запальних змін, ознак антигенної презентації. Стромальні елементи мозкової речовини, мозкових тяжів, капсули були без ознак реорганізації з поодинокими макрофагами в полях зору. Проте було виявлено, що обсяг NALT незначний, додатково реєстрували тканинні базофіли без ознак дегрануляції.

При дослідженні вісцеральних лімфатичних вузлів у групі ЕЦД були відмічені реактивні зміни строми лімфатичного вузла, що на морфологічному рівні виявлялися в збільшенні кількості ретикулоепітеліоцитів, об'ємних показників (розмірів ядер і строми). У синусах вузла було зареєстровано зростання щільності лімфоїдних клітин, від помірного збільшення кількості лімфоцитів до появи вторинних вузликів з чіткими гермінативними центрами, що є проявом міграції В-лімфоцитів, антиген-презентування та може свідчити не лише про міграцію імунокомпетентних клітин, але і їх проліферацію. У мозковій речовині також спостерігалось збільшення щільності лімфоїдних клітин, а також ретикулоепітеліоцитів і появи груп макрофагів. Ці зміни оцінюються як прояв активації імунної відповіді, а щодо стромальних елементів була відмічена реорганізація строми у відповідь на збільшення об'єму представництва лімфоїдної тканини.

При дослідженні NALT у групі ЕЦД був виявлений лише його “дрібний” осередок зі скупченням груп нейтрофілів і поодиноких базофілів. У групі



тварин з ЕЦД, які отримували препарат ВНО 1030, у вісцеральних лімфатичних вузлах реєстрували появу значних гермінативних центрів у кірковій речовині, збільшення щільності лімфоцитів, поодинокі клітини в стані мітозу, а в мозковій речовині були виявлені виражені тяжі лімфоїдних клітин, збільшення щільності лімфоцитів у мозковому та ворітному синусах.

Отже, проведені дослідження встановили, що вісцеральні лімфатичні вузли та NALT, що належать до периферичних лімфоїдних органів, у щурів мають досить схожу будову, що було визначено при вивченні їхньої гістоструктури при ЕЦД у різних групах тварин. Тому отримані результати проведених експериментальних досліджень підтверджують і надають нагоду для рекомендацій до застосування препарату ВНО 1030 при ХХГ у дітей, хворих на ЦД-1.

Лікування ХХГ у дітей, хворих на ЦД-1, проводиться консервативно та хірургічно. Сучасний підхід до комплексного консервативного лікування таких пацієнтів полягає в раціональному поєднанні загальних і місцевих методів з урахуванням поліпрагмазії та клініко-лабораторних даних: спектра мікрофлори, ступеня порушення мікроциркуляції, стану місцевого імунітету та наявності супутньої патології, що призводить до зниження реактивності організму.

З місцевих методів терапії зупинилися на локальному застосуванні антисептичного засобу Повідон-йод, що має широкий спектр антимікробного впливу, та дослідили його переваги при вивченні в лабораторних умовах за активністю на основні патогенні мікроорганізми порівняно з фурациліном, хлоргексидином.

Для визначення ефективності проведеного лікування ХТ у хворих із ЦД-1 за розробленою методикою були проліковані 87 пацієнтів. За тактикою лікування та динамічного спостереження вони були розподілені на дві групи: основну (n=45), діти якої отримували препарат ВНО 1030 впродовж 45 послідовних днів трьома курсами, починаючи з 1; 180; 360 дня  $\pm$  5 днів відповідно, та порівняння (n=42). Основну групу дітей (О-1) склали пацієнти з рідкими загостреннями ХТ (n=22), О-2 – хворі з частими загостреннями ХТ (понад 3 разів на рік) (n=23). Хлопчиків було 45 (51,7 %), дівчаток – 42 (48,3 %). Усі діти були рівномірно розподілені між клінічними групами. Пацієнтам основної та порівняльної груп у зазначені терміни (починаючи з 1; 180; 360  $\pm$  5 діб відповідно) проводилося місцеве лікування ХТ: промивання лакун ПМ розчином Повідон-йод (30 крапель на 100 мл фізіологічного розчину на процедуру) та подальше інтралакунарне нанесення Повідон-йоду (1:2) трьома курсами по 7-10 днів.

Оцінку ефективності комплексного лікування ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, здійснювали з урахуванням місцевих і загальних клінічних симптомів ХТ, зменшення частоти рецидивів, випадків гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ).

Отримані близькі та віддалені результати (табл. 5) лікування ХТ в пацієнтів, хворих на ЦД-1, достовірно встановили терапевтичні переваги запропонованого методу консервативного лікування. Зменшення частоти виявлення місцевих ознак ХТ, як-от казеозний детрит і рідкий гній у лакунах, регіонарний лімфаденіт,

доводять виражену санацію ПМ, що підтверджується зниженням ступеня ендогенної інтоксикації та поліпшенням загального самопочуття пацієнтів.

Таблиця 5

**Динаміка загального стану в групах спостереження в ході лікування (за показником сумарного бала)**

Групи	До лікування		День 180±5		День 360±5	
	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння	основна група	група порівняння
O-1	10,25±1,0 (n=22)	12±0,5 (n=20)	7,0±0,5** (n=21)	10,2±0,7* (n=20)	3,0±0,8** (n=20)	9,0±0,6** (n=18)
O-2	11,0±1,1 (n=23)	10,4±0,8 (n=22)	6,8±0,3** (n=22)	8,5±1,0* (n=21)	5,1±0,3** (n=20)	7,85±0,7** (n=19)

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з даними до лікування.

Застосування комплексного лікування в пацієнтів основної групи сприяло суттєвому поліпшенню мікробіоценозу ПМ, причому це стосувалося не лише бактерій *Staphylococcus aureus*, але й грибків роду *Candida*, за винятком *Klebsiela pneumoniae* (табл. 6).

Таблиця 6

**Мікробіоценоз піднебінних мигдаликів у дітей основної та порівняльної груп через 180 днів, %**

Мікрофлора	основна група (n=22)	група порівняння (n=20)
<i>Staphylococcus aureus</i>	14,0***	42,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,2***	10,1
<i>Klebsiela pneumoniae</i>	9,4	12,4
<i>Streptococcus viridans</i>	15,0	35,6
<i>Candida</i>	3,0***	38,4**

Примітка. \* – достовірність різниці порівняно з показниками порівняльної групи ( $p < 0,05$ ); \*\* – достовірність різниці порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ).

Отже, за результатами проведеного дослідження в дітей основної групи достовірно ( $p < 0,05$ ) у 3 рази ( $2,1 \pm 0,3^*$ ) зменшилася частота ЗХТ протягом року порівняно з пацієнтами групи порівняння ( $6,3 \pm 0,5$ ), а також в основній групі була виявлена тенденція до скорочення тривалості ЗХТ ( $p > 0,05$ ). Спостереження за дітьми основної та порівняльної груп, що проводилося впродовж 1,5 років, свідчить про формування пролонгованого оздоровчого ефекту, що виявлялося не тільки зниженням частоти загострень ХТ, але й захворюваністю на ГРВІ. До включення в групи спостереження їх середня частота за рік в основній і порівняльній групах складала 5 епізодів. На тлі комплексного лікування з включенням ВНО 1030 і Повідон-йоду середня частота епізодів ГРВІ впродовж спостереження складала 1,4

на 1 дитину порівняно з 3,2 на 1 в групі порівняння. Після проведеного комплексного лікування ХХГ пацієнти основної групи відзначали позитивну динаміку показників у 94,96 %.

Стосовно хірургічного лікування патології ЛАГК в дітей, хворих на ЦД-1, слід зазначити, що за весь період проведення консервативного лікування пацієнтів за показаннями до операції загалом було прооперовано 12 дітей з основної групи спостереження (n=238), що складає 5,04 %. Операції було виконано під загальним знеболенням: аденектомію – 7, аденотонзилотомію – 3, тонзилектомію – 2. Віковий діапазон дітей становив від 5 до 15 років, розподіл за статтю був наступним: 45 % хлопчиків, 65 % дівчаток. Оперативне втручання у хворих проводилося при неефективності консервативного лікування та за умови оптимальних рівнів метаболічних показників: відсутність кетонурії, глікемія 6-10 ммоль/л, HbA1c до 8 %, нормальні показники електrolітів крові та кислотно-основного стану.

Висновками щодо проведення оперативних втручань у даного контингенту пацієнтів є те, що операції на ЛАГК в дітей, хворих на ЦД-1, повинні виконуватися обов'язково під загальним знеболенням вранці. Відміна інсуліну довгої дії за добу та перехід на інсулін короткої дії при оперативному втручанні на ПМ, а при аденектомії схема інсулінотерапії залишається незмінною. Контроль глікемії повинен проводитися під час операції та кожні 3-6 годин після неї, а далі при стабільному рівні глікемії контроль здійснюється кожні 6-12 годин у наступні 4 доби. Під час операції на ЛАГК в дітей, хворих на ЦД-1, необхідне достатнє кисневе й енергетичне забезпечення пацієнта для запобігання ускладненням у вигляді кето- або лактатацидозу.

Клініко-імунологічна ефективність терапії ХФ в дітей, хворих на ЦД-1, була доведена за результатом лікування 30 пацієнтів, які були розподілені на 2 групи. Основна група дітей приймала місцеве лікування препаратами на основі гексетидину та лізоциму, група порівняння – оральними антисептиками групи сульфаніламідів. Ефективність проведеної терапії оцінювалася за зменшенням вираженості клінічних проявів захворювання, а також динамікою даних бактеріологічного й імунологічного досліджень.

Після виконаного лікування кількість КУО *Staphylococcus aureus* в основній групі пацієнтів знизилася на 65 %, порівняльній – 32 % ( $p < 0,01$ ). Кількість *Neisseria spp.* істотно не зменшилася, а практично залишалася на тому самому рівні в обох групах з незначною тенденцією до збільшення кількості штамів. Гриби роду *Candida* елімінувалися зі слизових оболонок незалежно від видової приналежності тільки в основній групі.

При імунологічному дослідженні пацієнтів було встановлено, що в основній групі дітей після проведеного лікування достовірно збільшувався рівень sIgA (0,52 г/л) у РГС, тоді як у порівняльній групі рівень цього білка практично не змінювався (0,37 г/л). Тому вважаємо, що проведене комплексне лікування сприяє зниженню мікробного навантаження на слизову оболонку ВДШ і, відповідно, зменшенню продукції мікробних гідролаз, здатних руйнувати димерну структуру sIgA та переводити її в мономерні форми даного імуноглобуліну.

Згідно з отриманими результатами, було відмічено позитивну динаміку при визначенні мономерної форми IgA, яка менш ефективна щодо зв'язування інфектів і їхніх антигенів. Також було встановлене достовірне збільшення концентрації  $\alpha$ -INF в РГС дітей основної групи порівняно з початковим рівнем, тоді як у порівняльній групі такого збільшення виявлено не було ( $p < 0,05$ ).

Достовірною тенденцією до підвищення рівня IL-1 $\beta$ , що була відзначена в обох групах ( $0,05 < p < 0,1$ ), може свідчити про включення імунних механізмів за Th-1 типом, тобто посилення утворення антитіл проти антигенів, що викликали запальний процес, із залученням лімфоєпітеліальних структур глотки.

Оцінка ефективності та безпечності запропонованої схеми лікування в дітей, хворих на ХТ і ХФ на тлі ЦД-1, була проведена вперше. Результати здійсненого аналізу отриманих даних надають статистичне обґрунтування для розробленої сучасної концепції ефективного консервативного лікування ХХГ в дітей, хворих на ЦД-1.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової проблеми – підвищення якості ранньої діагностики й ефективності лікування хронічних хвороб глотки в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, на підставі проведеного поглибленого клініко-лабораторного й експериментального дослідження, що має суттєве значення для дитячої оториноларингології, ендокринології та педіатрії.

1. При проведенні комплексного обстеження дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, хронічний тонзиліт діагностований у 33,6 %, а патологія ЛОР-органів виявлялася у 80 % пацієнтів, серед яких 60 % мали хронічні хвороби глотки. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між частими загостреннями хронічного тонзиліту (понад 3 разів на рік) і глікемічним контролем високого ризику ( $r=0,465$ ;  $p < 0,01$ ), рідкими загостреннями хронічного тонзиліту (до 3 разів на рік) ( $r=0,415$ ;  $p < 0,01$ ), при субоптимальному глікемічному контролі з частими загостреннями хронічного тонзиліту ( $r=0,293$ ;  $p < 0,01$ ), рідкими загостреннями хронічного тонзиліту ( $r=0,369$ ;  $p < 0,01$ ).

2. Ідентифіковано характерні особливості біохімічних показників крові при хронічному тонзиліті в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, що характеризувалися достовірним збільшенням глікованого гемоглобіну ( $(10,02 \pm 0,204)$  %), холестерину ( $(4,635 \pm 0,081)$  ммоль/л), холестерину ліпопротеїдів високої щільності ( $(1,567 \pm 0,035)$  ммоль/л) ( $p < 0,05$ ), що свідчить про значне погіршення перебігу цукрового діабету 1-го типу в дітей за наявності хронічного тонзиліту.

3. При хронічному тонзиліті в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, встановлено достовірне вдвічі зниження сукцинатдегідрогенази в лейкоцитах крові, підвищення показника активності середнього цитохімічного

коефіцієнту для нейтрофілів ( $(0,85 \pm 0,22)$ ;  $p < 0,05$ ), лімфоцитів ( $(1,27 \pm 0,31)$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно з групою порівняння-1 (для нейтрофілів –  $(0,37 \pm 0,18)$  ( $p < 0,05$ ), лімфоцитів –  $(0,53 \pm 0,12)$  ( $p < 0,05$ )). Виявлені цитохімічні особливості клітин крові об'єктивно визначають характер метаболічних порушень при хронічному тонзиліті в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу.

4. Щільність мікробного обсіменіння лакун піднебінних мигдаликів при хронічному тонзиліті в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, складає  $Ig (3,86 \pm 0,78)$  КУО/г порівняно з пацієнтами з цукровим діабетом 1-го типу без хронічного тонзиліту ( $Ig (3,35 \pm 0,43)$  КУО/г;  $p = 0,05$ ). Мікробіоценози піднебінних мигдаликів, які включають у себе 2 та більше представників умовно-патогенних мікроорганізмів, достовірно виявляються в 50 % дітей основної групи порівняно з порівняльною ( $p < 0,05$ ), а видовий склад у них є розширеним за рахунок персистенції *Staphylococcus aureus* (61 %), *Klebsiella pneumoniae* (22 %), *Streptococcus pyogenes* (12 %).

5. За результатами цитологічного дослідження з лакун піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу з глікемічним контролем високого ризику, було встановлене достовірне ( $p < 0,01$ ) збільшення низького (49,1 %) і середнього (45,6 %) рівнів клітинного складу лакун порівняно з високим (5,3 %) рівнем клітин.

6. Гуморальні механізми захисту ротоглоткового секрету при хронічному тонзиліті в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, та без хронічного тонзиліту достовірно ( $p = 0,05$ ) відрізняються, що проявляється зниженням рівня концентрації секреторного імуноглобуліну А, лактоферину та вдвічі рівня інтерлейкіну- $1\beta$  і більш ніж удвічі підвищенням вмісту  $\alpha$ -інтерферону порівняно з групою порівняння, що свідчить про імунологічний дисбаланс, який потребує корекції.

7. Доведено, що порушення психоемоційного стану в дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу, характеризуються наявністю в 56,8 % пацієнтів страхів, відчуття незахищеності та тривожності, 64,3 % – втомлюваності та виснаженості, 66,7 % – заниження самооцінки. Після застосування психокорекційної програми в них достовірно знижуються показники агресивності за проективною методикою “Кактус” (з 81,6 % до 26,6 %;  $p < 0,01$ ), агресії за проективною методикою “Неіснуюча тварина” (з 37,8 % до 17,7 %;  $p < 0,05$ ) і фрустраційних реакцій (з 64,4 % до 24,4 %;  $p < 0,01$ ).

8. За даними проведеного кореляційного аналізу показників мікроциркуляції встановлено прямий зв'язок між наявністю хронічної ЛОР-патології та судинних клубочків ( $r = 0,529$ ;  $p < 0,05$ ), а також змінами сітчастої структури капілярів ( $r = 0,332$ ;  $p < 0,05$ ) за даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви. Виявлено прямий зв'язок між рівнем глікемічного контролю та наявністю аномальних судин слизової оболонки носової перегородки ( $r = 0,488$ ;  $p < 0,05$ ) при хронічному тонзиліті в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, що підтверджує негативний вплив перебігу основного захворювання на порушення стану мікроциркуляторного русла.

9. При експериментальному цукровому діабеті в піддослідних тварин встановлено ознаки імунодефіциту: збільшення об'єму мозкової речовини тимуса на 15 % і білої пульпи в паренхімі селезінки на 20 %, перерозподіл зон антиген-незалежної диференціації лімфоцитів. У вісцеральних лімфатичних вузлах і назальній асоційованій лімфоїдній тканині – зростання кількості ретикулоепітеліоцитів, об'ємних показників ядер і строми. Введення препарату ВНО 1030 сприяло відновленню клітинної структури тимуса та селезінки, появі гермінативних центрів у кірковій речовині лімфатичних вузлів і назальній асоційованій лімфоїдній тканині, а також підвищувало вміст нікотинамідаденіндинуклеотиду в крові тварин на 24 %, що свідчило про його позитивну дію на перебіг енергетичних процесів, особливо основний шлях обміну вуглеводів.

10. Ефективність лікування хронічних хвороб глотки в дітей із цукровим діабетом 1-го типу при проведенні консервативної терапії становила 94,96 %, в 5,04 % пацієнтів було проведене хірургічне лікування. Встановлено, що використання запропонованої схеми імунореабілітації в дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1-го типу, достовірно зменшує частоту рецидиву захворювання протягом року в 3 рази ( $p < 0,05$ ) і супроводжується достовірним зниженням частоти колонізації піднебінних мигдаликів патогенними бактеріями з вірогідною тенденцією до зменшення рівня глікованого гемоглобіну, що призводить до поліпшення якості життя пацієнтів. Доведено, що при комплексному лікуванні хронічного фарингіту в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, відмічалася достовірна позитивна динаміка відновлення рівня мономерної форми імуноглобуліну А, що менш ефективна щодо зв'язування інфектів і їхніх антигенів, а достовірна тенденція до підвищення рівня інтерлейкіну-1 $\beta$ , що була відзначена в обох групах ( $0,05 < p < 0,1$ ), свідчить про включення імунних механізмів за Th-1 типом.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою ранньої діагностики ХХГ в дітей, хворих на ЦД-1, доцільно проводити комплексне дослідження стану ЛОР-органів з оцінкою даних бактеріологічного, цитологічного дослідження з лакун ПМ та імунологічних показників місцевого імунітету в РГС.

2. Дітей, хворих на ЦД-1, з частими епізодами ГРВІ, ЗХТ, РНК слід вважати групою “ризик” щодо формування ХХГ. У пацієнтів даної групи доцільне динамічне оториноларингологічне обстеження не менше двох разів на рік з обов'язковим урахуванням даних мікрориноскопичного дослідження слизової оболонки носа (патент України на корисну модель № 105584).

3. Для діагностики перебігу ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, доцільно проводити визначення цитологічного складу клітин з лакун ПМ (патент України на корисну модель № 110587).

4. При виявленні ранніх проявів порушення МЦР в дітей, хворих на

ЦД-1, необхідно здійснювати визначення ступеня та характеру змін МЦР, формувати таких пацієнтів у групу “ризик” щодо порушення ендотелію як несприятливого тла розвитку судинних ускладнень (патент України на корисну модель № 103900).

5. Найбільш ефективним методом лікування ХТ в дітей, хворих на ЦД-1, є комплекс консервативної терапії, що поєднує загальну імунокорекцію з застосуванням неспецифічного імуномодулятора ВНО 1030 та розчину локальної дії Повідон-йод, що зменшує поліпрагмазію.

## **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Статті у виданнях іноземних держав або у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз:*

1. Митюрєва ІА, Гавриленко ЮВ, Гнилокурєнко АВ. Состояние микроциркуляторного русла у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на фоне патологии лор-органов. Оториноларингология. Вост. Европа. 2015;(1):97-106 (РИНЦ). *(Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, вивчав результати обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
2. Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Мельников ОФ. Стан місцевого імунітету у дітей, хворих на цукровий діабет І типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2015;(1):54-8 (Index Copernicus). *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
3. Митюрєва ІА, Гавриленко ЮВ, Гнилокурєнко АВ. Корреляционные связи показателей микроциркуляции у детей с сахарным диабетом 1-го типа на фоне хронической патологии лор-органов. Оториноларингология. Вост. Европа. 2015;(2):83-101 (РИНЦ). *(Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, вивчав результати обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
4. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Сегал ВВ, Степанова ОВ. Микрориноскопическое исследование состояния слизистой оболочки перегородки носа у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Оториноларингология. Вост. Европа. 2015;(3):21-7 (РИНЦ). *(Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, вивчав результати обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
5. Гавриленко ЮВ. Клинико-эпидемиологические аспекты заболеваний лор-органов у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Педиатрия. Вост. Европа. 2015;(4):68-75 (РИНЦ). *(Особистий внесок – обстежував хворих, вивчав результати обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

6. Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Волгина ИЕ. Функциональное состояние небных миндалин у детей больных сахарным диабетом 1 типа. ScienceRise. 2016;1(3):71-6 (Index Copernicus). *(Особистий внесок – брав участь в обстеженні хворих, вивчав результати обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
7. Гавриленко ЮВ. Клинико-лабораторные аспекты и лечение хронического тонзиллита у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Оториноларингология. Вост. Европа. 2016;6(4):620-8 (РИНЦ). *(Особистий внесок – брав участь в обстеженні та лікуванні хворих, вивчав результати лікування, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
8. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Мельников ОФ. Клініко-імунологічна ефективність лікування загострення хронічного фарингіту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2016;(5):50-6 (Index Copernicus). *(Особистий внесок – обстежив і проводив лікування хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
9. Gavrylenko Iu, Khomenko M. The lymph nodes in rats with experimental type 1 diabetes mellitus (DM-1). EUREKA: Health Sci. 2017;(2):9-13 (Index Copernicus). *(Особистий внесок – проводив дослідження, вивчав результати обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
10. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Кучмировская ТМ, Гудзик ММ. Влияние препарата ВНО 1030 на про-/антиоксидантный статус крови при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. Міжнар. ендокринол. журн. 2017;13(3):78-83 (Index Copernicus). *(Особистий внесок – проводив дослідження, вивчав результати обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
11. Гавриленко ЮВ. Влияние Имупрета на уровень никотинамидадениндинуклеотида при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. Педиатрия. Вост. Европа. 2017;5(1):66-72 (РИНЦ). *(Особистий внесок – проводив дослідження, вивчав результати обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
12. Gavrylenko Yu. V. The impact of BNO 1030 on phagocytic activity of white blood cells in rats with type 1 diabetes mellitus. Міжнар. ендокринол. журн. 2017;13(5):89-94 (Index Copernicus). *(Особистий внесок – проводив дослідження, вивчав результати обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
13. Волгина ИЕ, Гавриленко ЮВ. Значимость исследования цитологического состава содержимого крипт небных миндалин для определения их функционального состояния при хроническом тонзиллите. Лаб. диагностика. Вост. Европа. 2017;6(4):535-46 (РИНЦ). *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*



14. Гавриленко ЮВ. Современный подход к лечению хронического тонзиллита у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Оториноларингология. Вост. Европа. 2018;8(1):22-30 (РИНЦ). *(Особистий внесок – обстежив і проводив лікування хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

**Фахові видання:**

15. Лайко АА, Гавриленко ЮВ. Характер ураження ЛОР-органів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Ринологія. 2014;(1):61-5. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

16. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Головня ОМ. Мікробіоценоз піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет I типу, з наявністю хронічного тонзиліту. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2014;(5):49-54. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

17. Гавриленко ЮВ. Захворювання верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ; 2014;(23 Кн 1). с. 229-34. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

18. Гавриленко ЮВ. Сучасний підхід до антибіотикотерапії при лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ; 2015;(24 Кн 3). с. 250-9. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

19. Гавриленко ЮВ. Особливості біохімічних показників у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу та хронічний тонзиліт. В: Зб. наук. пр. співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. Київ; 2016;(26). с. 22-9. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

20. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Волгіна ІЄ. Цитологічне дослідження функціонального стану піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу і хронічний тонзиліт. Соврем. педиатрия. 2016;(6):80-3. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

21. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Карась АФ, Карась ГА. Цитохімічне дослідження клітин крові дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1 типу. ScienceRise: Medical Science. 2018;(3):13-7. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

**Патенти:**

22. Гавриленко ЮВ, винахідник; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб лікування рецидивуючих носових кровотеч у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Патент України № 99793. 2015 Черв 25. *(Дисертант є автором основної ідеї розробки способу, ним проведено аналіз даних літератури, обстеження хворих, участь у формуванні формули патенту)*
23. Мітюряєва ІО, Гавриленко ЮВ, Гнилокурєнко ГВ, винахідники; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб визначення ступеня та характеру змін мікроциркуляції у дітей з цукровим діабетом 1 типу на тлі патології лор-органів. Патент України № 103900. 2016 Січ 12. *(Дисертант є співавтором основної ідеї розробки способу, ним проведено аналіз даних літератури, обстеження хворих, участь у формуванні формули патенту)*
24. Мітюряєва ІО, Гавриленко ЮВ, Гнилокурєнко ГВ, винахідники; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, патентовласник. Спосіб діагностики патології ЛОР-органів у дітей з цукровим діабетом 1 типу. Патент України № 105584. 2016 Бер 25. *(Дисертант є співавтором основної ідеї розробки способу, ним проведено аналіз даних літератури, обстеження хворих, участь у формуванні формули патенту)*
25. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Волгіна ІЄ, винахідники; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб оцінки функціонального стану піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу і хронічний тонзиліт. Патент України № 110587. 2016 Жовт 10. *(Дисертант є співавтором основної ідеї розробки способу, ним проведено аналіз даних літератури, обстеження хворих, участь у формуванні формули патенту)*

**Інші видання та тези:**

26. Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Степанова ОВ. Стан верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. В: XII з'їзд оториноларингологів України; 2015 Трав 18-20; Львів. Львів: Вістка; 2015. с. 84-5. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
27. Лайко АА, Мітюряєва ІО, Гавриленко ЮВ, Гнилокурєнко АВ, Степанова ОВ. Поширеність хронічного тонзиліту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. В: XII з'їзд оториноларингологів України; 2015 Трав 18-20; Львів. Львів: Вістка; 2015. с. 85-6. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
28. Гавриленко ЮВ, Лайко АА. Особливості діагностики та лікування хронічних захворювань лімфоепітеліальних структур глотки у дітей, хворих на

цукровий діабет 1 типу. В: Матеріали III наук.-практ. конф. АДОУ Актуальні питання дитячої оториноларингології; 2016 Жовт 6-7; Київ. Київ: Балюк І.Б.; 2016. с. 14-5. *(Особистий внесок – обстежив і проводив лікування хворих, вивчав результати їх обстеження та лікування, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

29. Гавриленко ЮВ. Результати дослідження мікробного стану піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2015;(5-с, Щоріч. традиц. осін. конф. Сучасні методи діагностики та лікування хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів та вуха; 2015 Жовт 12-13):26-7. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

30. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Волгіна ІЄ, Степанова ОВ. Цитоморфологічні особливості функціонального стану піднебінних мигдаликів у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу і хронічний тонзиліт. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2016;(3-с, Матеріали Щоріч. традиц. весняної конф. Укр. наук. мед. т-ва оториноларингологів Новітні технології в діагностиці та лікуванні запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів; 2016 Трав 16-17):22-3. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

31. Лайко АА, Руденко ЛМ, Гавриленко ЮВ, Осадча ТМ. Дослідження емоційно-вольової сфери у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу і хронічний тонзиліт. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2016;(3-с, Матеріали Щоріч. традиц. весняної конф. Укр. наук. мед. т-ва оториноларингологів Новітні технології в діагностиці та лікуванні запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів; 2016 Трав 16-17):80. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

32. Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Карась АФ, Карась ГА. Дослідження клітин крові дітей, хворих на хронічний тонзиліт на тлі цукрового діабету 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2016;(5-с, Матеріали Щоріч. традиц. осін. конф. Укр. наук. мед. т-ва лікарів-оториноларингологів Сучасні методи консервативного та хірургічного лікування в оториноларингології; 2016 Жовт 3-4):17-8. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

33. Гавриленко ЮВ, Трікаш МВ, Хоменко МГ. Передопераційна підготовка та анестезіологічне забезпечення при операціях на лімфоепітеліальних структурах глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2017;(2):76-9. *(Особистий внесок – обстежив хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

34. Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Кучміровська ТМ, Гузик ММ. Вплив фітопрепарату ВНО 10.30 на енергетичні процеси тканин у щурів за умов експериментальної моделі цукрового діабету 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2017;(3-с, Щоріч. традиц. весняна конф. Фармакотерапія та хірургічні методи лікування захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей; 2017 Трав 15-16):61-2. *(Особистий внесок – проводив дослідження, вивчав результати обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
35. Гавриленко ЮВ, Лайко АА. Клініко-лабораторні аспекти лікування хронічного тонзиліту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2017;(5-с, Щоріч. традиц. осін. конф. Укр. наук. мед. т-ва лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю Досягнення сучасної оториноларингології; 2017 Жовт 2-3; Київ):17. *(Особистий внесок – обстежив і проводив лікування хворих, вивчав результати їх обстеження та лікування, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
36. Гавриленко ЮВ. Клінічна ефективність комплексного лікування хронічного тонзиліту у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2018;(3-с, Щоріч. традиц. весняна конф. Укр. наук. мед. т-ва лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології; 2018 Трав 14-15; Київ):14. *(Особистий внесок – обстежив і проводив лікування хворих, вивчав результати їх обстеження, провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*
37. Осадча ТМ, Гавриленко ЮВ, Лайко АА, Руденко ЛМ. Психокорекційний вплив у дітей, хворих на хронічний тонзиліт і цукровий діабет 1 типу. Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. 2018;(3-с, Щоріч. традиц. весняна конф. Укр. наук. мед. т-ва лікарів-оториноларингологів з міжнар. участю Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології; 2018 Трав 14-15; Київ):85-6. *(Особистий внесок – проводив дослідження, вивчав результати обстеження, самостійно провів аналіз та обробку матеріалу, підготував статтю до друку)*

## АНОТАЦІЯ

**Гавриленко Ю.В. Клініко-лабораторна діагностика та лікування хронічних хвороб глотки у дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – оториноларингологія. – ДУ “Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України”, Київ, 2019.

Дисертація присвячена вирішенню важливої наукової проблеми підвищення якості ранньої діагностики й ефективності лікування хронічних хвороб глотки в дітей, хворих на цукровий діабет 1-го типу, шляхом вивчення

клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання та застосування комплексної терапії.

У дослідження було залучено 707 дітей із цукровим діабетом 1-го типу віком від 3 до 18 років, хлопчиків – 365 (51,6 %), дівчаток – 342 (48,4 %). Встановлено, що частота захворювання в даного контингенту хворих на хронічний тонзиліт (33,6 %) залежить від рівня глікемічного контролю та не пов'язана з тривалістю хвороби, що свідчить про загальну патогенетичну спрямованість у них ушкодження піднебінних мигдаликів. На основі проведеного мікробіологічного та цитологічного дослідження з крипт піднебінних мигдаликів доведено провідну роль мікробних асоціацій у патогенезі хронічного тонзиліту при формуванні імунного запалення, визначено їх вплив на показники місцевого імунітету. Досліджено зміни психоемоційного стану та встановлено значні порушення показників мікроциркуляторного русла за даними кореляційного аналізу в дітей при хронічному тонзиліті на тлі цукрового діабету 1-го типу.

Експериментальними дослідженнями визначено зміни тимуса, селезінки, вісцеральних лімфатичних вузлів, назальної асоційованої лімфоїдної тканини та доведено виражений імуномодулюючий вплив препарату BNO 1030 на відновлення їхньої клітинної структури, підвищення життєздатності імунних клітин та енергетичних процесів тканин.

Науково обґрунтовано та доведено, що найбільш ефективним методом консервативного лікування хронічного тонзиліту в дітей із цукровим діабетом 1-го типу є поєднання імунокорекції з застосуванням неспецифічного імуномодулятора BNO 1030 та розчину Повідон-йод локальної дії.

**Ключові слова:** хронічні хвороби глотки, діти, хронічний тонзиліт, хронічний фарингіт, піднебінні мигдалики, мікробіоценоз, цитологія, місцевий імунітет, консервативне лікування, цукровий діабет 1-го типу.

## АННОТАЦІЯ

**Гавриленко Ю.В. Клинико-лабораторная диагностика и лечение хронических болезней глотки у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.19 – оториноларингология. – ГУ “Институт отоларингологии им. проф. А.И. Колосийченко НАМН Украины”, Киев, 2019.

Диссертация посвящена решению важной научной проблемы повышения качества ранней диагностики и эффективности лечения хронических болезней глотки у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, путем изучения клинико-лабораторных особенностей течения заболевания и применения комплексной терапии.

В исследование включено 707 детей с сахарным диабетом 1-го типа от 3 до 18 лет, мальчиков – 365 (51,6 %), девочек – 342 (48,4 %). Проведенное

исследование включало клиническую и экспериментальную части и было разделено на этапы. На первом этапе основную группу составили 238 детей с хроническим тонзиллитом и сахарным диабетом 1-го типа, а группы сравнения включали детей, больных сахарным диабетом 1-го типа без хронического тонзиллита ( $n=60$ ) и с хроническим тонзиллитом без сахарного диабета 1-го типа ( $n=20$ ). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц.

Установлено, что при хроническом тонзиллите у детей с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 6 до 12 лет в 26,9 % случаев наблюдается безангинозная форма, а в старшем школьном возрасте (13-18 лет) – 34,8 %. Особенностью биохимических показателей крови у пациентов основной группы является повышенный уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина и сниженный холестерин липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует о значительном ухудшении течения сахарного диабета 1-го типа у детей при наличии хронического тонзиллита.

Дополнены научные данные об изменениях в микробиологическом статусе небных миндалин у детей с сахарным диабетом 1-го типа и выявлено смещение микробного спектра в сторону патогенных форм (*Staphylococcus aureus* – 61 % количеством  $lg$  4,01-4,82 КОЕ/г, *Klebsiella pneumoniae* – 22 % количеством  $lg$  4,01-5,41 КОЕ/г,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А – 12 % количеством  $lg$  6 КОЕ/г) с уменьшением количества нормофлоры.

Гуморальные механизмы защиты ротоглоточного секрета у детей основной группы характеризуются снижением концентрации секреторного иммуноглобулина А, лактоферрина, вдвое уровня интерлейкина- $1\beta$  и более чем вдвое повышением содержания  $\alpha$ -интерферона, что свидетельствует об иммунологическом дисбалансе, который требует коррекции.

Установлены значительные нарушения микроциркуляторного русла при наличии хронического тонзиллита у детей с сахарным диабетом 1-го типа и прямая корреляционная связь между хроническими болезнями глотки и наличием сосудистых клубочков, изменениями сетчатой структуры капилляров ( $r=0,332$ ;  $p<0,05$ ) по данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы.

Доказана прямая корреляционная связь между уровнем гликемического контроля и наличием аномальных сосудов слизистой оболочки перегородки носа ( $r=0,488$ ;  $p<0,05$ ) при хроническом тонзиллите у детей с сахарным диабетом 1-го типа по данным микрориноскопии.

Исследовано психоэмоциональное состояние у детей основной группы и установлено, что у 56,8 % из них наблюдаются страхи, чувство незащищенности и тревожности. 64,3 % исследуемых детей имеют утомляемость и усталость, 66,7 % – заниженную самооценку. Доказано, что проведение у них психокоррекционной программы достоверно уменьшает проявления агрессивности и повышает качество их жизни.

Впервые определено состояние иммунокомпетентных органов при экспериментальном сахарном диабете у крыс с установленными характерными признаками иммунодефицита и их восстановлением на 20 % при условии

введения препарата BNO 1030. Определены снижение содержания никотинамидадениндинуклеотида крови у опытных животных и установлено его повышение на 24 % после введения BNO 1030, что доказывает его положительное влияние на течение энергетических процессов и основной путь обмена углеводов гликолиз.

Доказано, что наиболее эффективным методом консервативного лечения хронического тонзиллита у детей с сахарным диабетом 1-го типа является сочетание иммунокоррекции неспецифическим иммуномодулятором BNO 1030 и раствором повидон-йод локального действия.

**Ключевые слова:** хронические болезни глотки, дети, хронический тонзиллит, хронический фарингит, небные миндалины, микробиоценоз, цитология, местный иммунитет, консервативное лечение, сахарный диабет 1-го типа.

## SUMMARY

**Gavrylenko Yu.V. Clinical and laboratory diagnostics and treatment of chronic pharyngeal diseases of children suffering from diabetes mellitus type 1.**  
– Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.19 – otorhinolaryngology. – “O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology NAMS of Ukraine”, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to solving an important scientific problem of improving the quality of early diagnosis and the effectiveness of treatment of chronic pharyngeal diseases of children suffering from type 1 diabetes mellitus by studying the clinical and laboratory features of the course of the disease and the application of complex therapy.

The study involved 707 children with type 1 diabetes mellitus aged 3 to 18, boys – 365 (51,6 %), girls – 342 (48,4 %). It was established that the frequency of the disease in this contingent of patients with chronic tonsillitis (33,6 %) depends on the level of glycemic control and is not related to the duration of the disease, which indicates the general pathogenetic orientation of the damage to palatine tonsils in them. On the basis of conducted microbiological and cytological research from crypts of palatine tonsils, the leading role of microbial associations in the pathogenesis of chronic tonsillitis in the formation of immune inflammation has been proved, their influence on the indices of local immunity has been determined. The changes in the psycho-emotional state and the significant violations of the microcirculatory channel indexes according to the correlation analysis in children with chronic tonsillitis against the background of type 1 diabetes mellitus have been determined.

Experimental studies have identified changes in the thymus, spleen, visceral lymph nodes, nasal associate lymphoid tissue, and the pronounced immunomodulatory effect of the BNO 1030 medication on the restoration of their cellular structure, increased immune cell viability and tissue energy processes.

It is scientifically substantiated and proved that the most effective method of conservative treatment of chronic tonsillitis in children with type 1 diabetes is the combination of immunosuppression with the use of a non-specific immunomodulator BNO 1030 and a solution of povidon-iodine local action.

**Key words:** chronic pharyngeal diseases, children, chronic tonsillitis, chronic pharyngitis, palatine tonsils, microbiocenosis, cytology, local immunity, conservative treatment, type 1 diabetes mellitus.



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК	активні форми кисню
БМБК	біомікроскопія бульбарної кон'юнктиви
ГК	глікемічний контроль
ГКВР	глікемічний контроль високого ризику
ГКО	глікемічний контроль оптимальний
ГКСО	глікемічний контроль субоптимальний
ДКЛ	дитяча клінічна лікарня
ЕЦД	експериментальний цукровий діабет
ЗХС	загальний холестерин
ЗХТ	загострення хронічного тонзиліту
КНЛ	капіляроскопія нігтьового ложа
КУО	колонієутворюючі одиниці
КФ	кисла фосфатаза
ЛАГК	лімфаденоїдне глоткове кільце
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛФ	лужна фосфатаза
МАУ	мікроальбумінурія
МКРС	мікрориноскопія
МЦР	мікроциркуляторне русло
НАД	нікотинамідаденіндинуклеотид
НДСЛ	Національна дитяча спеціалізована лікарня
НМАПО	Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
НП	носова перегородка
ПМ	піднебінні мигдалики
РГС	ротоглотковий секрет
РНК	рецидивуючі носові кровотечі
СДГ	сукцинатдегідрогеназа
СОД	супероксиддисмутаза
СЦК	середній цитохімічний коефіцієнт
Т4	тироксин
ТГ	тригліцериди
ТТГ	тиреотропний гормон
ХЛВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХЛНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХТ	хронічний тонзиліт
ХФ	хронічний фарингіт
ХХГ	хронічні хвороби глотки
ЦД-1	цукровий діабет 1-го типу
$\alpha$ -INF	$\alpha$ -інтерферон
HbA <sub>1c</sub>	глікований гемоглобін
IL-1 $\beta$	інтерлейкін-1 $\beta$
NALT	назальна асоційована лімфоїдна тканина
sIgA	секреторний імуноглобулін А

---

Підп. до друку 20.12.2018. Формат 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Папір. офс. Гарнітура “Таймс”. Друк. офс.  
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9. Наклад 100 прим. Зам. 585.

Віддруковано у ТОВ-Видавництві “ЛОГОС” із оригіналів автора.  
Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи Державного реєстру видавців,  
виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 201 від 27.09.2000 р.  
01030, Київ-30, вул. Богдана Хмельницького, 10, тел. 235-60-03