

На правах **МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ**
рукописи **УЗБЕКИСТАН**
УДК: 616.216-006.03-03-036-089
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАХМУДОВ БОТИРБОБОКУЛОВИЧ

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С
ПАПИЛЛОМОЙ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ**

14.00.04 – Болезни уха, горла и носа

**АВТОРЕФЕРАТ диссертации на
соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Ташкент - 2010

Работа выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Научный руководитель: доктор медицинских наук **Лутфуллаев Умрилло Лутфуллаевич**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор **Шайхова Холида Эркиновна**

доктор медицинских наук, профессор
Карабаев Хуррам Эсакулович

Ведущая организация: **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится « 10 » июня _____ 2010 года в 13-00 час. на заседании Специализированного совета Д.087.0102 при Ташкентской медицинской академии (100047, г.Ташкент, ул. Тараккиёт, 103).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ТМА

Автореферат разослан « 7 » мая 2010 г.

Ученый секретарь Специализированного Совета доктор медицинских наук Хасанов У.С.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Доброкачественные и злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух составляют 0,2-1,4 % среди других заболеваний ЛОР органов. Первичные доброкачественные опухоли полости носа и придаточных пазух встречаются относительно чаще, чем злокачественные (В.С.Погосов, 1988; В.Г.Лайзерман, 1999; А.М.Хакимов, Г.У.Лутфуллаев, 2002; W.Lawson,1997; T.Klimek,2000; W.M.Mendenhall, 2007).

Папилломы полости носа и придаточных пазух подвержены бессимптомному росту. С клинической точки зрения опухоль, достигнув определенного объема, начинает давить на окружающие ткани и приводит к функциональным нарушениям. Прогрессируя в росте папиллома приводит к разрушению костных стенок, распространению на соседние ткани и органы. Разрастание и развитие опухоли приводят к различным отрицательным последствиям (A.Maitra,2001; T.Klimek,2000; W.M.Mendenhall,2007).

Анализ научной литературы позволяет утверждать, что в последние годы несмотря на изучение патогенеза данного заболевания и разработки научно-обоснованных методов лечения и диагностирования недостаточное внимание уделено биохимическим процессам, протекающим в организме.

Известно, что для нормального функционирования человеческого организма роль протеолитических ферментов велика. При этом мало изучено состояние протеолитических ферментов и их взаимосвязь с иммунологическими показателями в организме у больных с папилломами полости носа и придаточных пазух. В связи с этим изучение состояния протеолитических ферментов и их взаимосвязь с иммунологическими показателями у больных с папилломами полости носа и придаточных пазух, и на основании этого усовершенствовать методы их лечения является актуальной проблемой оториноларингологии.

Степень изученности проблемы. В настоящее время изучен патогенез заболевания. Разработаны диагностические (цитологический и инструментальные методы: компьютерная томография, МР томография) и хирургические методы лечения папилломы полости носа и придаточных пазух. Несмотря на используемые методы, эффективность лечения данного заболевания находится не на должном уровне, у некоторых больных отмечаются осложнения (Maitra A., Baskin L.B., Lee E.L., 2001), в некоторых случаях заболевание переходит в злокачественную форму (Maroldi R., et. al., 2004; Eggers G., et. al., 2005; Katori H., et. al., 2007; Mirza S., et. al., 2007; Ridder G.J., et. al., 2008). Из вышеизложенного следует, что необходим поиск новых подходов к патогенезу и разработке новых усовершенствованных методов лечения данного заболевания.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Диссертационная работа выполнена согласно плану научноисследовательской работы кафедры ФУВ Самаркандского медицинского института. (Государственный регистрационный номер 010900119).

Цель исследования: Изучение состояния протеолитических ферментов и их взаимосвязь с иммунологическими показателями в организме у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух, и совершенствование методов их лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние носа, активность ферментов калликреин-кининовой системы, системные и гуморальные иммунологические показатели крови у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.
2. Изучить взаимосвязь протеолитических ферментов калликреинкининовой системы с иммунологическими показателями в организме у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.
3. Разработать схему комплексного лечения больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.
4. Оценить эффективность комплексного лечения на основании состояния протеолитических ферментов калликреин-кининовой системы и показателей иммунологического состояния организма у больных с папилломой носа и придаточных пазух.

Объект и предмет исследования: Больные с папилломой полости носа и придаточных пазух и здоровые люди. Предметом исследования является выработка схемы комплексного лечения больных на основе изучения иммунологических параметров и активности ферментов калликреин-кининовой системы у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.

Методы исследования. Исходя из целей и поставленных задач нами использованы клиничко-лабораторные, гистологические, инструментальные (УЗИ, микроскопические, эндоскопические, R-графия, КТ и МР томография), иммунологические, биохимические и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено патологические изменения в функциональном состоянии носа, ферментов калликреин-кининовой системы и иммунологических показателей организма у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.
2. Существует взаимосвязь между функциональным состоянием носа, активностью ферментов калликреин-кининовой системы, системными и гуморальными иммунологическими показателями крови у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух ($r \geq 0,95$), на что нужно обратить внимание при лечении этих больных.
3. Разработанная схема с применением циклоферона и контрикала при лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух приводит к нормализации иммунно-биохимических показателей крови и уменьшению рецидива заболевания.

Новизна работы. Впервые наряду с функциональным состоянием носа изучено состояние ферментов калликреин-кининовой системы, системные и

гуморальные иммунологические показатели крови у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух. Выявлена высокая корреляционная связь между ними. На основе этого разработан усовершенствованный эффективный метод лечения с применением циклоферона и контрикала, приводящий к нормализации активности протеолитических ферментов и иммунологических показателей в организме больных с папилломой полости носа и придаточных пазух, оценена эффективность лечения, результаты внедрены в практику.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Состояние протеолитических ферментов и степень взаимосвязи с иммунологическими показателями в организме у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух являются критериями для дифференциальной диагностики и контроля течения заболевания.

Разработанный метод лечения с добавлением циклоферона и контрикала, нормализует активность протеолитических ферментов и восстанавливает общий иммунитет в организме больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.

Реализация результатов. Результаты исследования внедрены в практику ЛОР отделений клиники СамМИ и многопрофильного областного детского медицинского центра. Самарканда.

Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе при обучении студентов, магистров, клинических ординаторов и слушателей ФУВ на кафедре оториноларингологии Самаркандского медицинского института.

Апробация работы. Основные положения диссертации изложены и обсуждены на: традиционной научной конференции “Актуальные вопросы оториноларингологии” (Одесса, Украина, 2006), II международной студенческой Пироговской конференции (Москва, Россия, 2007), 19th International Symposium on Pharmaceutical & Biomedical Analysis (Gdansk, Poland, 2008), Biophysical Society, 53rd Annual Meeting (Boston, USA, 2009), научно-практической конференции “Актуальные проблемы социальноэкономического развития Киргизии” (Жалал-Абад, 2008), научнопрактической конференции “Актуальные проблемы аналитической химии и экологии” (Самарканд, 2006), Республиканской научно-практической конференции “Актуальные проблемы химии” (Самарканд, 2009), межкафедральной заседании кафедр ЛОР болезней с курсом стоматологии и факультетской педиатрии СамМИ (Самарканд, 2009) и научном семинаре при Специализированном Совете Д 087.01.02 при Ташкентской медицинской академии (Ташкент, 2009).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 журнальные статьи и 7 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственно исследований, обсуждения результатов, выводов и

практических рекомендаций. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста. Иллюстрирована 20 таблицами, 15 рисунками, 3 выписками из истории болезни. Список использованной литературы включает 189 наименований.

2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В соответствии с целью и задачами исследования обследовано 66 больных с папилломой полости носа и придаточных пазух, получивших лечение в ЛОР отделении клиники СамМИ в течение 2003-2008 гг., контрольную группу составили 30 человек. Больным при постановке диагноза использована классификация, предложенная Антониным В.Ф. и др.

Возраст обследованных больных составлял от 17 до 65 лет. Зависимость заболевания от возраста наблюдалась у больных 17-30 -летнего возраста, и она составила 50,0 %. Из обследованных больных у 36 больных выявлена плоскоклеточная, у 30 больных -переходноклеточная папиллома.

Выявлено различное расположение папиллом в полости носа и его придаточных пазух: у 33 (50,0 %) больных на медиальной стенке, у 9 (13,6 %) больных на передне-нижней стенке, у 8 (12,1 %) больных на передней стенке, у 16 (24,2 %) больных на передне-медиальной стенке.

Обследованным больным проведены клинические, гистологические, иммуно-биохимически и инструментальные методы исследования.

Передняя и задняя риноскопия, орофарингоскопия ЛОР органов проведены по общепринятой методике. Дыхательная функция носа исследована по методике Л.Б.Даяняка и Н.С.Мельникова, а обонятельная функция – ольфактометрия по методу В.И.Воячека.

У всех больных проведена рентгенография носа и его придаточных пазух в прямой, носо-лобной и носо-подбородочной проекциях, у 42 больных произведена последующая компьютерная томография.

При нахождении опухолей в задних отделах полости носа проведены эндоскопические исследования (Olimpus, Япония).

У 12 больных с прорастанием папилломы в околоносовые пазухи произведена МР-томография в аксиальной и фронтальной проекциях.

Гистологические исследования проведены в лаборатории при кафедре патологической анатомии СамМИ.

Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики Стьюдента ($P=0,95$), в результате чего выявлены необходимые экстенсивные и интенсивные показатели. Связь между параметрами оценена расчетом коэффициента корреляции (r).

Состояние иммунной системы у обследованных больных с папилломой полости носа и придаточных пазух установлено путем определения показателей гуморального и клеточного иммунитета.

Изменение показателей иммунной системы у контрольной группы и больных с папилломой полости носа и придаточных пазух приведены в таблице 1.

Таблица 1

Состояние показателей иммунной системы у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух

| Параметры | Единица измерения | Контрольные, n=30 | Больные n=66 |
|--|-------------------|-------------------|--------------|
| Абсолютное количество В-лимфоцитов | 1 мкл | 455,6±31,8 | 357,8±22,9* |
| Относительное количество В-лимфоцитов | % | 21,9±1,2 | 19,2±1,2** |
| Абсолютное количество Т-лимфоцитов | 1 мкл | 1119±66,3 | 1088±46,5* |
| Относительное количество Т-лимфоцитов | % | 55,6±2,6 | 50,6±2,1** |
| Абсолютное количество Т-хелперов | 1 мкл | 919,8±49,8 | 734,8±46,6* |
| Абсолютное количество Т-супрессоров | 1 мкл | 721,3±51,8 | 428,3±36,2* |
| Относительное количество Т-хелперов | % | 44,9±3,3 | 24,4±2,1* |
| Относительное количество Т-супрессоров | % | 25,8±1,9 | 15,9±1,3* |

По данным таблицы 1 можно проследить изменения по всем показателям иммунной системы организма больных с папилломой полости носа и придаточных пазух. В том числе, по показателям гумморального иммунитета абсолютное количество В-лимфоцитов в 1 мкл у здоровых равно 455,6±31,8, а у больных составило 357,8±22,9. Абсолютное количество Т-лимфоцитов в 1 мкл понизилось с 1119±66,3 до 1088±46,5, абсолютное количество Т-хелперов с 919,8±49,8 до 734,8±46,6, абсолютное количество Т-супрессоров с 721,3±51,8 до 428,3±36,2. Снижение показателей гумморального иммунитета привело к снижению их относительного количества. В том числе, у больных относительное количество В-лимфоцитов снижено с 21,9±1,2 % до 19,2±1,2 %. Таким же образом снизилось относительное количество Т-лимфоцитов с 55,6±2,6 % до 50,6±2,1 %, относительное количество Т-хелперов с 44,9±3,3 % до 24,4±2,1 и относительное количество Т-супрессоров с 25,8±1,9 % до 15,9±1,3 %.

При оценке гумморального иммунитета организма вычислено соотношение относительного количества Т-хелперов к относительному количеству Т-супрессоров, являющееся важным показателем $T_{хел.}/T_{суп.}$. Этот показатель у контрольной группы составил 1,74, а у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух был равен 1,54.

На основании полученных данных по показателям клеточного иммунитета можно констатировать, что концентрация IgA в контрольной группе составила 1,51±0,13 г/л, а у больных снизилась до 1,23±0,10 г/л. Концентрация IgG снизилась с 15,30±1,50 г/л до 8,92±0,81 г/л. Концентрация IgM повысилась с 1,32±0,12 г/л до 2,20±0,16 г/л. Все показатели иммунной системы больных с папилломой полости носа и придаточных пазух достоверно отличались от контрольных величин ($P<0,05$).

Таким образом, снижение абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров как показателей иммунной системы больных с папилломой полости носа и придаточных пазух привело к снижению коэффициента хелперов-супрессоров.

Наряду с этим наблюдалось достоверное снижение концентрации IgA и IgG и повышение концентрации IgM в сыворотке крови. Полученные результаты совпадают с научными данными последних лет.

В формировании иммунной системы организма важную роль занимают белки, а также ферменты, отвечающие за их образование. Известно, что при обмене аминокислот и образовании белков непосредственно участвуют ферменты протеолиза, т.е. ферменты калликреин-кининовой системы. Поэтому при оценке патологического процесса имеет важное значение определение активности ферментов калликреин-кининовой системы и изучение взаимосвязи их активности с показателями иммунной системы организма

На основании вышесказанного изучена активность ферментов калликреин-кининовой системы т.е., калликреина, кининазы, БАЭЭ, общая антиприптическая активность (ОАТА), прекалликреина в составе крови у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Количество активности некоторых ферментов калликреин-кининовой системы в крови у больных с папилломой и контрольной группы

| Фермент | Единица Измерения | Здоровые, n=30 | Больные n=66 |
|-----------------|------------------------|----------------|--------------|
| Калликреин | мкмоль аргинин/(мин•л) | 7,5±0,6 | 6,3±0,5** |
| Кининаза | мкмоль ГК/(мин•л) | 243,3±15,6 | 204,5±14,8* |
| БАЭЭ-активность | мЭЕ/мл | 284,8±22,3 | 235,2±20,5* |

Из представленных данных таблицы N 2, можно заключить, что в крови у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух по сравнению с контрольной группой снижается активность фермента калликреин с 7,5±0,6 до 6,3±0,5 (на 16 %), активность кининазы с 243,3±15,6 до 204,5±14,8 (на 17 %), активность БАЭЭ с 284,8±22,3 до 235,2±20,5 (на 17 %), общая антиприптическая активность с 31,2±2,2 до 27,4±2,1 (на 12 %).

Вместе с этим повышена (относительно контрольной группы на 8 %) активность прекалликреина с 350,0±28,1 до 380,6±28,6.

Исходя их вышеперечисленных данных, следует констатировать, что изменение активности ферментов калликреин-кининовой системы в крови у больных с папилломой свидетельствует о нарушении обмена аминокислот в организме. Это, в свою очередь, нарушет синтез белков и приводит к изменению иммунной системы.

В связи с этим изучена взаимосвязь размеров опухоли с активностью ферментов калликреин-кининовой системы в крови больных. Установлен, что снижением активности ферментов увеличивается размер папилломы. Между ними наблюдается средняя корреляция ($r = 0,56$).

Таким образом, показатели активности ферментов калликреинкининовой системы крови больных в виде дополнительного теста можно применять при дифференциальной диагностике и лечении заболеваний, а также разработке профилактических мер.

Для определения патогенеза, дифференциальной диагностики заболевания и при разработке научно-обоснованных лечебных и профилактических мероприятий научный интерес представляет необходимость изучения взаимосвязи между показателями активности ферментов калликреин-кининовой системы и иммунологическими показателями крови больных. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Корреляционный коэффициент между показателями активности ферментов калликреин-кининовой системы и иммунной системы у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух (n=66)

| Абсолютные иммунологические показатели | Ферменты | | | | |
|--|-------------|-----------|-------------------|-------|-----------------|
| | Каллик реин | Кинина за | БАЭЭ- активн ость | ОАТА | Прекал ликреи н |
| В-лимфоциты | 0,578 | 0,768 | 0,999 | 0,879 | 0,560 |
| Т-лимфоциты | 0,896 | 0,678 | 0,867 | 0,780 | 0,675 |
| Т-хелперы | 0,694 | 0,322 | 0,099 | 0,544 | 0,569 |
| Т-супрессоры | 0,975 | 0,754 | 0,115 | 0,786 | 0,658 |
| IgA | 0,785 | 0,889 | 0,990 | 0,874 | 0,879 |
| IgG | 0,649 | 0,995 | 0,986 | 0,658 | 0,977 |
| IgM | 0,687 | 0,899 | 0,996 | 0,899 | 0,785 |

На основании полученных данных можно констатировать, что имеется средняя корреляция между активностью ферментов калликреин-кининовой системы с показателями В-лимфоцитов ($r=0,578$), Т-хелперов ($r=0,694$), IgG ($r=0,649$) и IgM ($r=0,687$), а с показателями Т-лимфоцитов ($r=0,896$), Т-супрессоров ($r=0,975$) и IgA ($r=0,785$) выявлена высокая корреляция. По результатам полученных данных следует особо отметить, что в образовании Т-супрессоров ($r=0,975$) важное место занимает активность ферментов калликреин-кининовой системы, т.е. количество Т-супрессоров непосредственно связано с активностью ферментов калликреин-кининовой системы.

Таким образом, определена непосредственная связь между иммунологическим состоянием организма и активностью ферментов калликреин-кининовой системы, что имеет важное значение при установлении патогенеза заболевания.

Из таблицы также следует, что восстановление равновесия ферментов калликреин-кининовой системы приводит к восстановлению иммунологического состояния организма. Поэтому целесообразно проводить мероприятия по восстановлению нарушенного равновесия ферментов калликреин-кининовой системы при лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.

В доступной литературе нами не обнаружено данных по одновременному применению циклоферона и контрикала при комплексном лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух. Поэтому данная проблема вызывает большой научный и практический интерес для выяснения эффективности применения циклоферона как иммуномодулятора и контрикала как ингибитора ферментов протеолиза при лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.

При проведении исследований все обследованные больные были разделены на 3 группы. Первая группа (20 больных) получала традиционное лечение, вторая группа (22 больных) – к традиционному лечению добавили циклоферон, третья группа (24 больных) наряду с традиционным лечением дополнительно получали циклоферон и контрикал.

а) Циклоферон (12,5 %, 2,0 мл) – после операции назначался по схеме: первые 2 дня – 1 раз в день, затем 1 раз в 2 дня. На курс 10 инъекций в/м;
б) Контрикал 10000 АТрЕ в 10 мл физиологическом растворе 1 раз в день в/в, в течение 10 дней.

При лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух применялось эндоназальный и наружный хирургический доступ.

После традиционного лечения I группы у 8 больных (40,0 %) прекратилось выделение из носа, у 11 больных (55,0 %) восстановилось носовое дыхание, у 4 больных (20,0 %) – обоняние. У 5 больных (25,0 %) лечение оказалось неэффективным.

В I группе после традиционного лечения у 9 больных отмечен рецидив заболевания и у 5 больных – малигнизация. В иммунологических показателях крови наблюдался незначительный сдвиг в положительную сторону. Также отмечалось повышение абсолютного количества В-лимфоцитов крови и оно составило $417,8 \pm 2,16$ ($P < 0,1$) (рис.1).

Точно такие же изменения отмечены в относительных показателях В-лимфоцитов ($20,8 \pm 2,0$) ($P < 0,1$), т.е. $342,6 \pm 17,8$ ($P < 0,1$), $27,6 \pm 2,1$ ($P < 0,1$). После традиционного лечения определено увеличение показателей гуморального иммунитета крови IgA и IgG от $1,37 \pm 0,11$ до $13,2 \pm 1,01$ и снижение IgM до $1,85 \pm 0,14$ (рис.2).

Все эти показатели заметно отличаются от показателей контрольной группы ($P < 0,01$). В этой группе у больных после традиционного лечения

отмечено повышение активности ферментов протеолиза калликренин, кининаза, БАЭЭ, ОАТА и снижение активности прекалликреина (табл.4). Но указанные изменения свидетельствуют, что восстановление до нормальных величин активности ферментов калликреин-кининовой системы не произошло ($P>0,05$).

После традиционного лечения с включением циклоферона (II группа) у 12 больных (54,5 %) прекратилось выделение из носа, у 15 больных (68,2 %) восстановилось носовое дыхание, у 6 больных (27,3 %) -обоняние. У 3 больных (13,6 %) лечение оказалось неэффективным.

Во II группе после лечения отмечен рецидив заболевания у 5 больных и у 3 -малигнизация.

С восстановлением функционального состояния носа у больных наблюдалась нормализация некоторых иммунологических показателей.

Полученные данные активности ферментов калликреин-кининовой системы, в том числе, калликреина ($6,9\pm 0,6$), кининаза ($222,4\pm 13,8$; $P<0,01$), БАЭЭ-эстераза ($254,3\pm 18,4$; $P<0,01$), ОАТА ($29,5\pm 2,1$; $P<0,05$) и прекалликреина ($364,8\pm 23,5$; $P<0,01$) достоверно не изменились относительно традиционного метода лечения (табл.4).

Из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что при проведении лечебных мероприятий целесообразно использование ингибитора, приводящего к нормализации активности ферментов калликреин-кининовой системы. В качестве такого ингибитора был выбран контрикал. Дополнительно к традиционному лечению был включен циклоферон вместе с контрикалом и усовершенствовано лечение, которое применено в III группе (24 больных).

После модифицированного лечения (III группа) у 15 больных (62,5 %) прекратилось выделение из носа, у 17 больных (75,0 %) восстановилось носовое дыхание, у 9 больных (37,5 %) -обоняние. У 2 больных (8,3 %) лечение оказалось неэффективным.

В III группе после проведенного лечения у 3 больных наблюдался рецидив заболевания и у 1 больного -малигнизация.

Сравнительные данные иммунологических показателей крови больных, получивших модифицированный метод лечения, приведены на рис.1-2.

На основании полученных результатов иммуно-биохимического исследований можно заключить, что показатели гуморального иммунитета организма больных полностью нормализовались, т.е. восстановлены В-лимфоциты $448,2\pm 20,7$ ($P<0,1$), Т-лимфоциты $1122\pm 42,3$ ($P<0,1$), Т-хелперы $906,9\pm 45,2$ ($P<0,1$) и Т-супрессоры $715,8\pm 44,6$ ($P<0,1$) (рис.1).

Совместное применение циклоферона и контрикала привело к восстановлению показателей клеточного иммунитета и в итоге достигло следующих показателей: IgA $50\pm 0,12$ ($P<0,1$), IgG $15,2\pm 1,20$ ($P<0,1$) и IgM $1,31\pm 0,12$ ($P<0,1$) (рис.2).

Полученные результаты по активности ферментов калликреинкининовой системы крови больных доказывают положительную

эффективность лечения с применением контрикала в качестве ингибитора для ферментов калликреин-кининовой системы (табл.4). Таблица 4

Активность ферментов калликреин-кининовой системы в крови больных с папилломой полости носа и придаточных пазух в зависимости от способа лечения

| Фермент | Традиционный, n=20 | Традиционный+циклоферон, n=22 | Модифицированный, n=24 |
|-----------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|
| Калликреин | 6,5±0,5 | 6,9±0,6 | 7,4±0,6** |
| Кининаза | 212,6±13,6 | 222,4±13,8 | 240,6±14,2* |
| БАЭЭ-активность | 245,1±18,7 | 254,3±18,4 | 290,3±19,1* |
| ОАТА | 28,3±2,0 | 29,5±2,1 | 31,3±2,11** |
| Прекалликреин | 372,9±24,8 | 364,8±23,5 | 352,9±23,6** |

В III группе ферменты калликреин-кининовой системы крови больных (калликреин 7,4±0,6 (P<0,1), кининаза 240,6±14,2 (P<0,1), ОАТА 31,3±2,1 (P<0,1) и прекалликреин 352,9±23,6 (P<0,1)) подтверждают достоверное восстановление вплоть до показателей контрольной группы. Вместе с этим показатель активности БАЭЭ не восстановился до значения контрольной группы 290,3±19,1 (P<0,01).

Таким образом, модифицированная терапия с применением циклоферона и контрикала всесторонне показала свою высокую эффективность, благодаря которой происходило быстрое исчезновение клинических симптомов и наблюдалась нормализация иммунобиохимических параметров у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух относительно других методов лечения. Это служит основанием практического применения предложенной модифицированной терапии при лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.

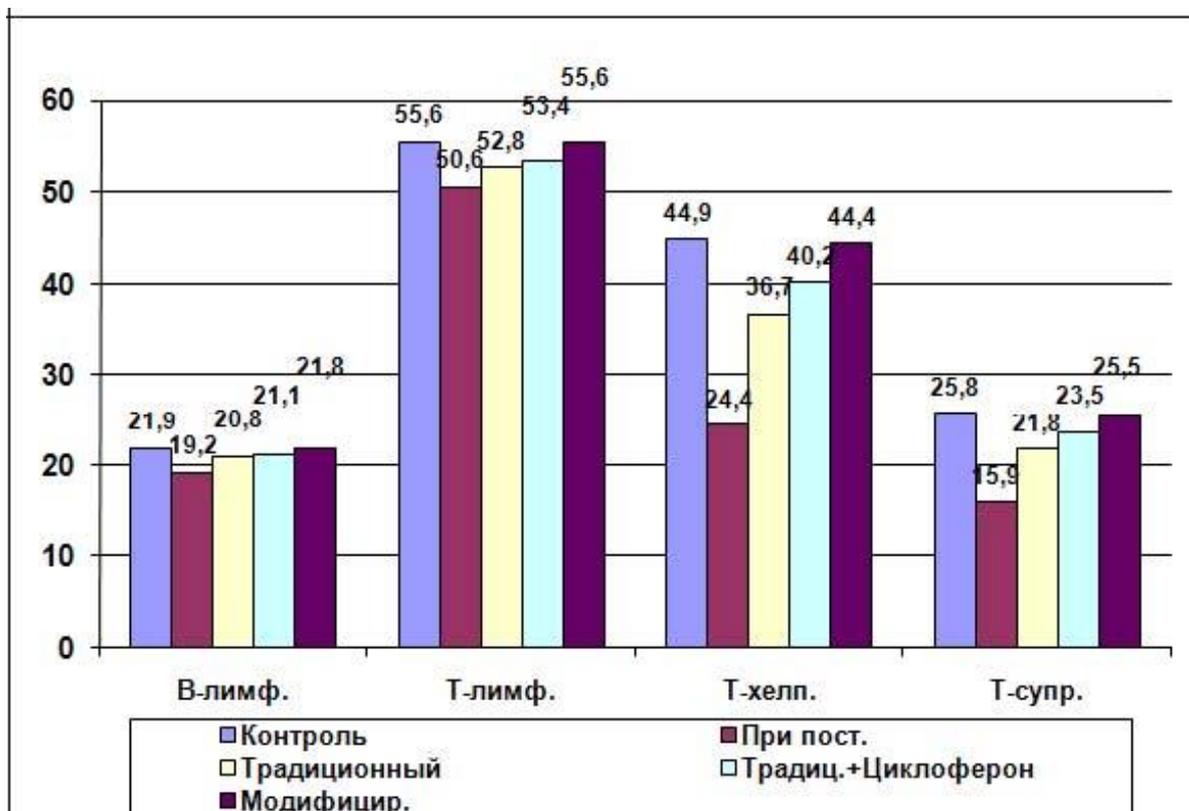


Рис.1.Изменение иммунологических показателей (%) у больных в зависимости от метода лечения

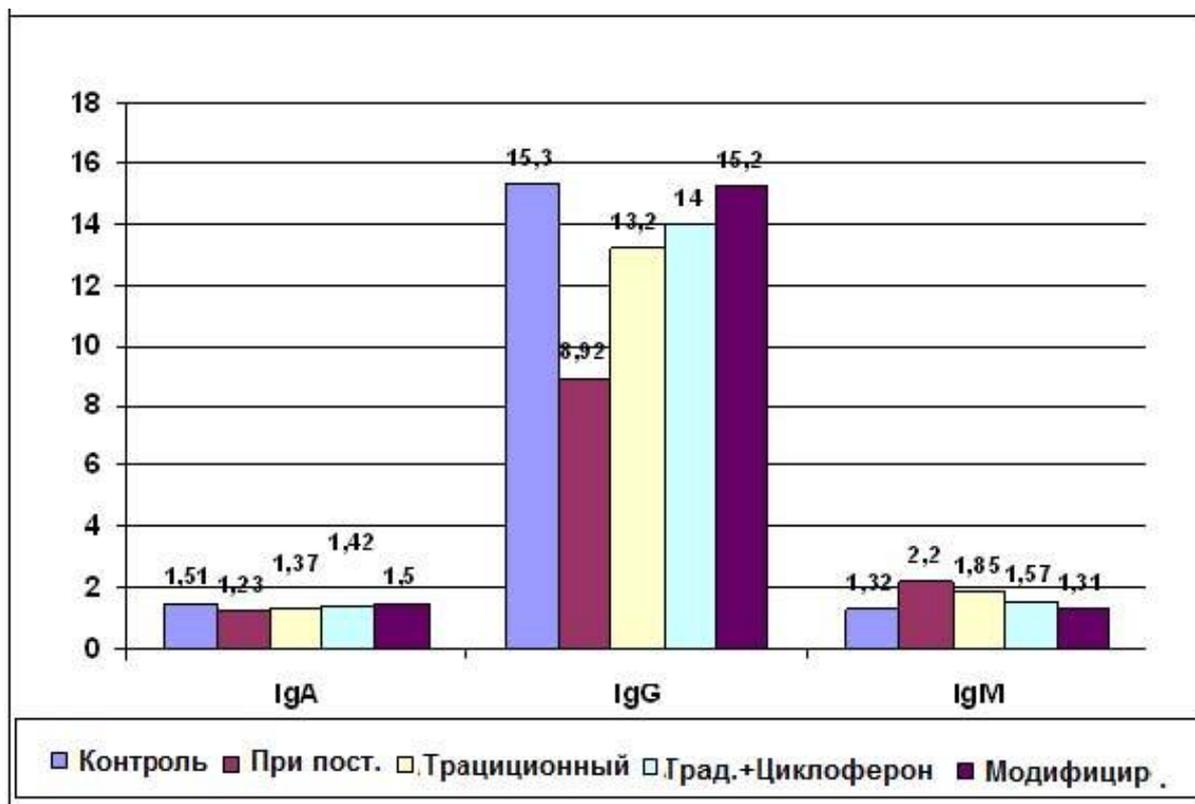


Рис.2.Изменение показателей гумморального иммунитета (г/л) у больных в зависимости от метода лечения

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1 У больных с папилломой полости носа и придаточных пазух наравне с функциональным состоянием носа выявлено изменение активности ферментов калликреин-кининовой системы, системные и гуморальные иммунологические показатели. Это выразилось в снижении активности калликреина, кининазы, общей антитриптической и БАЭЭ эстеразной активности и повышении активности прекалликреина.

2 У больных с папилломой полости носа и придаточных пазух проявляется высокая корреляция между активностью ферментов протеолиза (кининаза, БАЭЭ-эстераза, общая антитриптическая активность) системными (Т-лимфоцитов, Т-супрессоров, Влимфоцитов) и гуморальными (IgA, IgG, IgM) иммунными показателями ($r=0,999$). Это свидетельствует, что ферменты протеолиза имеют важное значение при оценке иммунитета организма больных.

3 Разработана схема комплексного лечения больных с применением циклоферона и контрикала на основе изменения активности ферментов калликреин-кининовой системы и иммунологических показателей.

4 Модифицированное лечение с применением циклоферона (иммуномодулятор) и контрикала (ингибитор) дополнительно к традиционному лечению показало свою высокую эффективность. Она выразилась в исчезновении клинических симптомов, снижением осложнений и нормализацией иммуно-биохимических параметров у больных с папилломами полости носа и придаточных пазух по сравнению с другим методом лечения, что привело к сокращению койко дней на 3-4 дня.

Практические рекомендации

При лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух наряду с клиническими исследованиями: 1. Определяется активность ферментов калликреин-кининовой системы и иммунологические показатели крови. 2. Назначается: а) Циклоферон (12,5 %, 2,0 мл) – после операции назначали по схеме: первые 2 дня – 1 раз в день, затем 1 раз в 2 дня. На курс 10 инъекций в/м; б) Контрикал 10000 АТрЕ в 10 мл физиологическом растворе 1 раз в день в/в, в течение 10 дней. Рекомендуется широкое использование в практике модифицированного

(с применением циклоферона и контрикала) метода при лечении больных с папилломой полости носа и придаточных пазух.

4. СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Махмудов Б.Б., Лутфуллаев У.Л. Состояние ферментов калликреин-кининовой системы у больных с папилломой носа и придаточных пазух. //Журнал вушних, носовых і горлових хвороб. –Киев, 2006.- N 3. – С.233.
2. Махмудов Б.Б., Лутфуллаев У.Л. Спектрофотометрическое определение состояния ферментов калликреин-кининовой системы у больных с

папилломой носа и придаточных пазух.//“Аналитик кимё ва экологиянинг долзарб муаммолари” илмий-амалий конференция материаллари. – Самарканд, 2006. – 107-108 Б.

3. Махмудов Б.Б., Лутфуллаев У.Л. Бурун бўшлиғи ва бурун ён бўшлиғи папилломаси билан хасталанган беморлар қони калликреин-кинин тизими ферментлари фаолликлари билан иммунологик кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш.//Проблемы биологии и медицины.-Самарканд, 2007.N 2.-С.41-45.

4. Махмудов Б.Б. Изучение взаимосвязи между иммунологическими показателями и активностью ферментов калликреин-кининовой системы крови больных с папилломой носа и придаточных пазух. //Вестник РГМУ. – Москва, 2007. - N 2 (55). – С.114.

5. Mahmudov B.B., Muhamadiev N., Lutfullaev U. Study intercommunication between immunological indices and ferments activity of kallikrein-kinin system of blood of patients with nose papilloma and adventitious sinuses.//Abstract book: 19th International Symposium on Pharmaceutical&Biomedical Analysis (PBA 2008). – Gdansk, Poland, June 8-12, 2008.- PD08.

6. Мухамадиев Н.Қ., Махмудов Б.Б., Лутфуллаев У.Л. Изучение взаимосвязи между иммунологическими показателями и активности ферментов калликреин-кининовой системы крови больных папилломой носа и придаточных пазух.//Материалы международной научно-практической конференции “Актуальные проблемы социально-экономического развития Кыргызстана”-Жалал-Абад, 2008.-С.46-47.

7. Muhamadiev N., Mahmudov B.B., The role of Kallikrein-kinin System in the Immune Response of Nasal Papilloma and Adventitious Sinusitis.//Abstract CD: Biophysical Society, 53rd Annual Meeting, February 28 - March 4, 2009, Boston, Massachusetts (USA).-2274-Pos/B244.

8. Махмудов Б.Б., Лутфуллаев У.Л., Мухамадиев Н.Қ., Аvezов М.И., Собирова Ш.Б., Хамрокулова Н.О. Бурун ва унинг ёндош бўшлиғи папилломалари билан хасталанган беморларни даволашни такомиллаштириш.//Проблемы биологии и медицины.-Самарканд, 2009.-N 2 (57).С.41-45.

9. Махмудов Б.Б., Лутфуллаев У.Л., Мухамадиев Н.Қ., Халилов Қ.Ф. Калликреин-кинин тизими ферментларининг фаолликлари орқали папилломалар билан хасталанган беморларни даволаш самарадорлигини баҳолаш. //“Кимёнинг долзарб муаммолари” илмий-амалий конференция материаллари. – Самарканд, 2009. –86 б.

***Благодарность.** Автор выражает глубокую признательность заведующему кафедрой физической химии и химической экологии СамГУ, профессору Нурали Курбоналиевичу Мухамадиеву за постоянные научные консультации и всестороннюю помощь, оказанную при выполнении диссертационной работы.*

РЕЗЮМЕ

диссертации Махмудова Ботира Бобокуловича на тему: “Усовершенствование лечения больных с папилломой носа и придаточных пазух” на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.04-Болезни уха, горла и носа.

Ключевые слова: папиллома, нос, придаточные пазухи носа, иммунология, активность ферментов протеолиза, усовершенствование, рецидив, малигнизация, эффективность лечения.

Объекты исследования: 66 больных с папилломой полости носа и придаточных пазух и 30 здоровых (контрольная группа).

Цель работы: Изучить состояния протеолитических ферментов и их взаимосвязь с иммунологическими показателями организма у больных с папилломой полости носа и придаточных пазух и на основе этого усовершенствовать лечение.

Методы исследования: клинико-лабораторные, иммунологические, биохимические, гистологические, инструментальные, статистические.

Полученные результаты и их новизна: Изучено состояние ферментов калликреин-кининовой системы в крови у больных с папилломами полости носа и придаточных пазух. Изучено состояние протеолитических ферментов и их взаимосвязь с иммунологическими показателями в организме у больных и выявлена высокая корреляционная связь между ними. Показана возможность оценки иммунологическое состояние организма больных по показателям активности ферментов калликреин-кининовой системы. Эти показатели в свою очередь являются критерием при определении патогенеза, диагностики и методов лечения заболеваний. Разработан усовершенствованный эффективный метод лечения с применением циклоферона и контрикала, нормализующий активность протеолитических ферментов и иммунологических показателей организма больных с папилломами полости носа и придаточных пазух, оценена его эффективность и внедрена в практику.

Практическая значимость: Состояние протеолитических ферментов и степень взаимосвязи с иммунологическими показателями в организме у больных с папилломами полости носа и придаточных пазух, наряду с клиническими и инструментальными методами являются дополнительным критериями для дифференциальной диагностики заболевания.

Усовершенствованная модифицированная терапия больных с папилломой полости носа и придаточных пазух внедрена в практическое здравоохранение.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Результаты исследования внедрены в практику ЛОР отделение клиники СамМИ и ЛОР отделение многопрофильного областного детского медицинского центра.

Основные положения диссертационной работы используется в учебном процессе на кафедре оториноларингологии Самаркандского медицинского института.

Область применения: оториноларингология

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Махмудов Ботир Бобоқуловичнинг 14.00.04 -Қулоқ, томоқ ва бурун касалликлари ихтисослиги бўйича «Бурун ва бурун ёндош бўшлиғи папилломаси билан хасталанган беморларни даволашни такомиллаштириш» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: папиллома, бурун, бурун ёндош бўшлиғи, иммунология, протиолиз ферментлари фаоллиги, такомиллаштириш, касалликнинг қайталаниши, малигнизация, даволаш самарадорлиги.

Тадқиқот объектлари: бурун ва унинг ёндош бўшлиғи папилломаси билан хасталанган 66 нафар бемор ва 30 нафар соғлом (назорат гуруҳи).

Ишнинг мақсади: бурун ва унинг ёндош бўшлиғи папилломаси билан хасталанган беморлар организмида протеолиз ферментларнинг ҳолати ва уларнинг бемор организмнинг иммунологик кўрсаткичлари билан боғлиқлигини ўрганиш, ҳамда даволашни такомиллаштириш.

Тадқиқот усуллари: клиник-лаборатор, иммунологик, биокимёвий, гистологик, инструментал, статистик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Бурун ва унинг ёндош бўшлиғи папилломаси билан хасталанган беморлар қонида калликреин-кинин тизими ферментларининг ҳолати ўрганилди. Бемор организмнинг калликреинкинин тизими ферментларининг ҳолати билан иммунологик кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик ўрганилди ва улар ўртасида юқори корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди. Калликреин-кинин тизими ферментларининг фаолликлари орқали беморлар организмнинг иммунологик ҳолатига баҳо бериш мумкинлиги кўрсатилди. Булар ўз навбатида касаллик патогенези, ташҳиси ва даволаш тадбирлари белгилашда мезон вазифасини ўташи мумкин. Бурун ва унинг ёндош бўшлиғи папилломаси билан хасталанган беморларни циклоферон ва контрикални қўллаб, бемор организмнинг протеолиз ферментлари фаоллиги ва иммунитетини мўътадиллаштиришга қаратилган такомиллашган самарали усули ишлаб чиқилди ва унинг самарадорлиги баҳоланди, ҳамда амалиётга тадбиқ этилади.

Амалий аҳамияти: Бурун ва бурун ёндош бўшлиғида ўчрайдиган папилломалар билан хасталанган беморлар организмида протеолиз ферментларнинг ҳолати ва уларнинг организм иммунологик кўрсаткичлари билан боғлиқ даражаси клиник ва инструментал мезонлар билан бир қаторда касалликнинг дифференциал ташҳиси учун қўшимча мезон вазифасини ўташи мумкин. Бурун ва бурун ёндош бўшлиғи папилломаси билан хасталанган беморларни такомиллаштирилган даволаш тадбирлари амалиётга тадбиқ этилди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Тадқиқот натижалари СамТИ ЛОР бўлимида, Самарқанд вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт марказининг ЛОР бўлимида амалиётга жорий этилган. Диссертациянинг асосий ҳолатлари СамТИ ЛОР кафедраларида студентлар, магистрлар, клиник ординаторлар ва малака оширишга келган тингловчиларга маърузалар ўқишда, семинар ва амалиёт дарсларини ўтишда қўлланилмоқда.

Қўлланиш соҳаси: оториноларингология.

RESUME

Thesis of Makhmudov Botir Bobokulovich on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on specialty 14.00.04 – otorhinolaryngology, subject: “Improvement of therapeutic methods of nasal papilloma and accessory nasal sinuses”.

Key words: papilloma, nasal, accessory nasal sinuses, immunology, activity of proteolysis ferments, malignization, treatment efficacy.

Subjects of the inquiry: 66 patients with nasal papilloma and accessory nasal sinuses and 30 healthy persons (control group).

Aim of the inquiry: to study condition of proteolytic ferments and their intercommunication with immunological indexes of the organism in patients with nasal papilloma and accessory nasal sinuses and to improve treatment on the basis of these observations.

Methods of inquiry: clinical-laboratory, immunological, biochemical, histological, instrumental, statistical.

The results achieved and their novelty: The condition of the ferments of kallikrein-kinin system in the blood of patients with nasal papilloma and accessory nasal sinuses has been studied. The condition of proteolytic ferments and their intercommunication with immunological indexes in patient's organisms have been studied and high correlation connection between them has been revealed. Possibility to evaluate immunological condition of patient's organisms according to activity of ferments of kallikrein-kinin system has been shown. These indexes in their turn appear to be criteria to estimate pathogenesis, diagnostics and methods of the treatment of diseases. Improved effective method of treatment with employing of cycloferone and Contrycal, which normalize the activity of proteolytic ferments and immunological indexes of the organism in patients with nasal papilloma and accessory nasal sinuses has been developed, its efficacy has been evaluated and introduced in practice.

Practical value: The condition of proteolytic ferments and degree of intercommunication with immunological indices in the organisms of the patients with nasal papilloma and accessory nasal sinuses simultaneously with clinical and instrumental criteria appear to be additional criteria for differential diagnostics of the disease.

The improved method of treatment has been introduced in practice of Public Health in treatment of patients with nasal papilloma and accessory nasal sinuses.

Degree of embed and economic effectivity: the results of the research were introduced in ENT clinics at Samarkand Medical Institute and in Multiprofile Regional Children's Clinical Hospital.

The fundamentals of the thesis are used in the training process at the Chair of otorhinolaryngology in Samarkand medical institute.

Field of application: otorhinolaryngology.

Разрешено к печати 04.05.2010 г. Формат бумаги 60x84
1/16. Заказ № 032. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии Самаркандского государственного университета.
140104, Самарканд, Университетский бульвар, 15