

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В.Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**САМУСЕНКО ДМИТРО СЕРГІЙОВИЧ**

УДК 616.211-002-097-08:615.37

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА  
ФУРУНКУЛЬОЗ НОСУ ТА ЇХ ІМУНОКОРЕКЦІЯ**

Спеціальність 222 Медицина

(Галузь знань 22 Охорона здоров'я)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ Самусенко Д. С.

Науковий керівник: ПОПОВ Микола Миколайович, доктор медичних наук,  
професор

Харків – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Самусенко Д.С.* Особливості стану імунної системи у хворих на фурункульоз носу та їх імунокорекція. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Проведене дослідження вмісту ІЛ-33 у 67 пацієнтів з первинним та рецидивуючим ФН дозволило встановити його вірогідне підвищення порівняно

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

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

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

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

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

складаються з трьох і більше мікроорганізмів і виявляє високу резистентність до всіх класів антибіотиків.

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

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

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

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

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

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

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

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

## ABSTRACT

*Samusenko D.S.* Features of the immune system in patients with nasal furunculosis and their immunocorrection. Qualification scientific work in the form of a manuscript.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A general clinical examination was performed with an emphasis on the condition of peripheral lymph nodes, thoracic and abdominal organs, indicators of the cardiovascular system (pulse, blood pressure, heart auscultation), thermometry, ultrasound examination, computed tomography and radiography. If necessary, consultations of specialized specialists (neurologist, ophthalmologist, therapist, endocrinologist) were prescribed. All patients with FN (n=141) underwent microbiological examination of pathological discharge in two directions: microscopic examination of native and stained preparations and culture on nutrient media. A smear was taken from the most changed area of the mucous membrane with a sterile swab into a sterile tube. A smear for direct bacterioscopy on a slide was taken with another swab. Some patients with FN underwent a study of lymphocyte phenotypes CD3<sup>+</sup>,

CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, T-lymphocytes INF $\gamma$  (Th1 cells), IL-4 (Th2 cells), TGF $\beta$ 1 (Th3 cells); interleukin-33, Ig class A, M, G content, CIC, FCH, FI and others using flow laser cytometry.

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

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

The study of the content of IL-33 in 67 patients with primary and recurrent FN allowed to establish its significant increase compared to the control values, which confirms its role in the pathogenesis of purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity. The average concentration of IL-33 in the blood serum of patients with FN was 79.12 $\pm$ 16.4 pkg/ml, which significantly exceeded the control group by 5.3 times (p<0.001). In patients with recurrent FN, the IL-33 content exceeded the control values by 7.3 times (108.77 $\pm$ 21.3 pkg/ml, p<0.001).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Самусенко Д. С., Попов М. М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18–24. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02> ISSN: 3083-5615;
2. Попов М. М., Самусенко Д. С., Огнівенко О. В. Мікробіоценоз слизової оболонки носа хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 2 (14). С. 183–191. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-07> ISSN: 3083-5615;
3. Попов М. М., Самусенко Д. С., Огнівенко О. В. Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, № 4 (51). С. 487–494. **Scopus** DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04> ISSN: 2313-6693;
4. Самусенко Д. С., Попов М. М., Мартиненко О. В. Розробка моделі математичного прогнозування перебігу захворювання у хворих на фурункульоз носа. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3(54). С. 385–395. **Scopus** DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-07> ISSN: 2313-6693;
5. Самусенко Д. С. Особливості стану показників імунного статусу у хворих на гнійно-запальні захворювання носової порожнини. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. № 1. С. 43-48. <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.1-04> ;
6. Попов М. М., Самусенко Д. С., Дорош Д. М. Оцінка імуномодулювальної дії ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т.8,

№3(17). С. 324-331. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-01>  
ISSN: 3083-5615;

7. Самусенко Д. С., Попов М. М. Інтерлейкін-33 як цитокін-алармін і біомаркер запальної активності гострого фурункульозу присінка носа при епізодичному та рецидивуючому перебігу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т.34, №1(58). С. 37-49. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-03> ISSN: 2313-6693

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Дорош Д. М., Самусенко Д. С. Роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 160–172. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-11> ISSN: 3083-5615

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Самусенко Д.С. Математичне прогнозування тяжкості перебігу у хворих на фурункульоз носу. *XXII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини», 10-11 квітня 2025 р.* С.185-187
2. Попов М.М., Самусенко Д.С., Особливості секреторного імунітету у хворих на фурункульоз носу. *Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечникові читання – 2023», 3 листопада 2023 року*, С. 66
3. Самусенко Д.С. Фурункул носа, ускладнення та проблематика. *XXI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини», 18-19 квітня 2024 року, м. Харків.* <https://medicine.karazin.ua/resources/683e80de98ecbd344c107c659d426191.pdf>

4. Самусенко Д. С. Застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни»* (4–6 березня 2026 р.,  онлайн),  м.  Харків;   
<https://docs.google.com/document/d/1x2j8ep6QTwuLhQxNjGQ-55JtdDN5kQDB/edit>
5. **Самусенко Д.С., Попов М.М.** Застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни»* (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків. С.55-56.



3.2. Мікробіоценоз слизової оболонки носу у хворих на ФН..	63
Розділ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ФУРУНКУЛЬОЗ НОСУ.....	73
4.1. Динаміка імунологічних показників у хворих на ФН.....	73
4.2. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа.....	78
Розділ 5. ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-33 ПРИ ФУРУНКУЛЬОЗІ НОСУ.....	83
Розділ 6. МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ФУРУНКУЛЬОЗ НОСУ.....	89
Розділ 7. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ЛІЗАТУ БАКТЕРІЙ У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ФУРУНКУЛЬОЗУ НОСА.....	98
Розділ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	102
ВИСНОВКИ.....	114
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	116
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117
ДОДАТКИ.....	140

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AP	алергічний риніт
мРНК	матрична рибонуклеїнова кислота
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЛЛБ	ліофілізований лізат бактерій
СРП	С реактивний протеїн
ФН	фурункульоз носу
HUASMC	human umbilical artery smooth muscle cells
CBM	chromatin-binding motif
CD3 <sup>+</sup>	T lymphocytes
CD4 <sup>+</sup>	T lymphocytes helpers
CD8 <sup>+</sup>	T lymphocytes cytotoxic
CD14 <sup>+</sup>	monocytes/macrophages
CD4 <sup>+</sup> 25 <sup>+</sup>	T лімфоцити регуляторно-супресорні
CD16 <sup>+</sup>	Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III
CD22 <sup>+</sup>	Мембранний білок на поверхні В-лімфоцитів
CD34 <sup>+</sup>	transmembrane phosphoglycoprotein
CD46 <sup>+</sup>	receptor for cell entry of both HHV-6 virus subtypes
CD57 <sup>+</sup>	NK cells activation marker
CD86 <sup>+</sup>	immune cells activation marker
CD69 <sup>+</sup>	early lymphocyte activation marker
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDHLA-DR	marker of late lymphocyte activation
DAMP	damage-associated molecular patterns
GM-CSF	гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
GATA3	transcription factor is encoded by the <i>GATA3 gene</i>
Ig	імуноглобулін
IFN-β	Interferon-beta

IFN- $\gamma$	Interferon-gamma
1RL1	ліганд для рецептора ІЛ-1
sIgA	секреторний імуноглобулін А
IL-1	Interleukin 1
IL-4	Interleukin four
IL-5	Interleukin five
IL-6	Interleukin six
IL-10	Interleukin ten
IL-33	Interleukin thirty three
MHC-II	головний комплекс гістосумісності II типу
HUASMC	human umbilical artery smooth muscle cells
MRSA	метицилінрезистентний стафілокок
NK	natural killer cell
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
SNEC	Sinonasal epithelial cells,
STAT6	Signal Transducer and Activator of Transcription 6
Th1	type one of T helpers
Th2	type two of T helpers
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
TLRs	Toll-like receptors
TLR4	Toll like receptor 4
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha
Tregs	regulatory T cells
TSLP	hymic stromal lymphopoietin

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дисертації

Однією із актуальних проблем сучасної отоларингології є інфекційні захворювання порожнини носа, які найчастіше асоційовані з бактеріальними агентами. Серед них, найбільш розповсюдженим є фурункульоз [1, 2]. Фурункульоз носа (ФН) є найбільш частою патологією, що зустрічається у отоларингологічній практиці при якій з високою вірогідністю можливий розвиток гнійних ускладнень у вигляді внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних абсцесів та сепсису [3].

ФН – гостре гнійне запалення волосяного фолікула і сальної залози зовнішньої або внутрішньої поверхні крила носа, кінчика носа, шкірної частини перегородки носа. Фурункули найчастіше розташовуються на кінчику і крилах носа, спереду, поблизу перегородки носа [1–4]. Причиною виникнення ускладнень ФН сприяють особливості кровопостачання цих анатомічних ділянок пов'язаних з наявністю великої кількості анастомозів між поверхневими та глибокими венами обличчя та мозку. Небезпечність ФН полягає у відсутності тенденції до обмеження запально-некротичного процесу і швидкому залученні до процесу венозних судин обличчя із розвитком прогресуючого тромбофлебіту та сепсису [5–7]. Це пов'язано з тим, що піогенна мембрана, яка оточує ФН має «сітчасту» будову, а не має суцільний «вал» який характерний для абсцесів, тому спроби щодо «видавлення» ФН часто асоційовано з ускладненнями, які можуть бути небезпечними для життя [7].

ФН, як правило, рецидивує у багатьох пацієнтів і часто поширюється на інших членів сім'ї. Перебіг фурункульозу варіабельний: деякі пацієнти страждають лише на один напад, тоді як у інших пацієнтів розвивається рецидивуючий перебіг із реактивацією процесу кожні три-шість місяців [5, 6]. Рецидивуючий ФН є причиною порушення якості життя, оскільки навіть легкі ураження слизової оболонки носу є болючими та непривабливими і часто

заживають, залишаючи шрам. Слід зазначити, що не існує фіксованої тривалості та встановленого терміну щодо рецидивуючого фурункульозу. Зазвичай, можна виявити системні фактори, що знижують резистентність, включаючи цукровий діабет, ожиріння та гематологічні розлади. Однак, у великій частині випадків у здорових молодих дорослих жоден переконливий сприятливий фактор не може позиціонуватися як прогностичний [5-8].

Слід зазначити, що у осіб з імунодепресивними станами, ендокринною патологією та маленьких дітей ФН може мати тяжкий перебіг із ускладненнями, які можуть призводити до загрозливих життю станів. Запальні процеси з тривалим перебігом у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів призводять до пригнічення місцевих механізмів захисту та зниження загальної імунореактивності організму [9-11]. У зв'язку з цим для ефективної терапевтичної корекції захворювань даної групи ключового значення набуває вивчення характеру й ступеня імунних порушень. Особливу роль при цьому відіграє дослідження факторів гуморального імунітету, стану регуляторних пептидів у ротоглоточному секреті та міжклітинних імуномедіаторів [12-14]. Визначення рівня цитокінів є важливою ланкою не лише в оцінці стану імунних механізмів, але й у комплексній характеристиці перебігу патологічного процесу загалом.

В умовах військового стану актуальність гнійно-запальних захворювань у практиці отоларинголога, сімейного лікаря, лікаря-терапевта також є і соціально значущою проблемою, тому дослідження щодо імуно-патогенетичних аспектів, ефективності етіотропної терапії, формування антибіотикорезистентності та профілактики ризиків ускладнень та рецидивуючого перебігу ФН є вельми актуальним та потребує подальшого детального вивчення.

Враховуючи вищезазначене, актуальність проведення досліджень щодо пошуку схем терапії, які є простими і ефективними та мають бути спрямовані на реабілітацію імунної системи та профілактику рецидивів ФН обґрунтовують актуальність теми дослідження.

## **Мета і завдання дослідження**

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

### ***Завдання дослідження:***

1. Вивчити клінічні, бактеріологічні та імунологічні показники хворих на фурункульоз носа.
2. Проаналізувати особливості секреторного імунітету та дослідити характер змін в імунній системі при різних формах фурункульозу носу.
3. Дослідити рівні, патогенетичне значення та вплив ІЛ-33 на імунорегуляторні процеси у хворих на фурункульоз носу.
4. Оцінити клінічну, імунологічну та безпекову ефективність застосованої імуномодельючої терапії у хворих з фурункульозом носу при різних варіантах перебігу.
5. Запропонувати математичну модель на підставі клінічних, лабораторних та імунологічних показників з метою прогнозування перебігу та ризиків реактивації фурункульозу.

***Об'єкт дослідження:*** фурункульоз носа різного ступеня тяжкості та рецидивуючим перебігом.

***Предмет дослідження:*** комплекс імунологічних, бактеріологічних, серологічних та клініко-біохімічних параметрів у динаміці захворювання у хворих на фурункульоз носа.

### **Методи дослідження**

Загальні методи емпіричного дослідження (спостереження, опис, вимір, порівняння), загальноклінічні (обстеження пацієнтів з фурункульозом носу),

імунологічні (вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів, показників імунограми, вмісту ІЛ-33), бактеріологічні, статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

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

Визначено особливості спектру мікрофлори слизової оболонки носа хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа з визначенням їх кількісного і якісного складу та чутливості ізолятів до антимікробних засобів в сучасних умовах. Встановлено, що у хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа ступінь колонізації значно вище і їх спектр представлений виключно бактеріальними і мікобактеріальними асоціаціями, які складаються з трьох і більше мікроорганізмів і виявляє високу резистентність до всіх класів антибіотиків.

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

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

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

## **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Представлені у роботі матеріали є особистим внеском здобувача у розв'язанні питань клінічних проявів, імунологічних закономірностей у хворих на фурункульоз носу, що є підґрунтям для оптимізації схеми обстеження хворих та терапії. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук та проаналізував сучасні літературні джерела за темою дисертаційного дослідження, розробив дизайн наукового дослідження, визначив і здійснив комплексну діагностично-лікувальну програму, статистичну обробку отриманих даних. Дисертантом написано усі розділи дисертаційної роботи.

Мета та завдання дослідження запропоновані дисертантом та скореговані науковим керівником доктором медичних наук, професором М.М. Поповим, спільно з яким проаналізовано та систематизовано результати дослідження, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Персональний внесок дисертанта представлений у опублікованих статтях із співавторами і наводиться за текстом дисертаційної роботи та в анотації у списку наукових праць.

## **Апробація матеріалів дисертації**

1. Попов М.М., Самусенко Д.С. Особливості секреторного імунітету у хворих на фурункульоз носу. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечникові читання – 2023»; [Інтернет]; 2023, 3 листопада; Харків; с. 66. Доступно на: [Матеріали МЧ 2023 final.pdf](#)

2. Самусенко Д.С. Фурункул носа, ускладнення та проблематика. XXI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини»; [Інтернет]; 2024. 18-19 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2024. Доступно на: <https://medicine.karazin.ua/resources/683e80de98ecbd344c107c659d426191.pdf> (усна доповідь);

3. Самусенко Д.С. Математичне прогнозування тяжкості перебігу у хворих на фурункульоз носу. XXII Науково-практична конференція з

міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини»; [Інтернет]; 2025. 10-11 квітня; Харків; ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2025. с.185-187. Доступно на: <https://ekhnuir.karazin.ua/server/api/core/bitstreams/3f9eab8d-9dae-4ba2-9b7c-b8af6e1c5dfd/content>

4. Самусенко Д.С. Застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків (усна доповідь); <https://docs.google.com/document/d/1x2j8ep6QTwuLhQxNjGQ-55JtdDN5kQDB/edit>

5. Самусенко Д.С., Попов М.М. Застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків С.55-56.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота складається зі вступу, 7 розділів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Обсяг загального тексту дисертації складає 147 друкованих аркуша, з них основного тексту 93 друкованих аркуша. Робота ілюстрована 14 таблицями та 24 рисунками. Список використаних джерел містить 205 найменувань.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними

асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117U004874 та «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» № держреєстрації 0123U105022. Автором проведено дослідження та вивчення ролі мікробіологічних чинників, показників клітинної та гуморальної ланки імунітету, інтерлейкіну-33 у патогенезі фурункульозу носу, досліджено ефективність імуномодуючих засобів, проведено статистичний аналіз та запропоновано лінійну математичну модель щодо прогнозування тривалості та перебігу захворювання.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Рекомендовано моніторинг показників імунограми, інтерлейкіну-33 для прогнозування перебігу та тяжкості фурункульозу носу.

З метою підвищення ефективності лікування та корекції імунних порушень у хворих на фурункулез носу запропонована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату ліофілізованого лізату бактерій (Бронхо-Вакс) за стандартною схемою: по 1 капсулі 7 мг натще, щодобово протягом 10 послідовних діб на місяць, 3 місяці поспіль.

Запропоновано математичну модель, що дозволяє прогнозувати перебіг ФН та тривалість госпіталізації залежно від віку пацієнта, анамнезу хвороби, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів. Модель рекомендована до використання у практиці лікарів терапевтичного профілю та отоларингологів з метою оптимізації тактики ведення та індивідуалізації підходів до терапії.

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Сучасні епідеміологічні та клініко-патогенетичні аспекти фурункульозу носу

Однією із актуальних проблем сучасної отоларингології є інфекційні захворювання порожнини носа, які найчастіше асоційовані з бактеріальними агентами. Ця категорія захворювань має високу медико-соціальну значущість, оскільки переважну частину хворих складають працездатні люди молодого та середнього віку, що потребують стаціонарного лікування з тимчасовою втратою працездатності. Окремо слід зазначити високу частоту ускладнень, пов'язаних з гнійно-запальними захворюваннями щелепно-лицьової області, які є причиною інвалідизації та летальних наслідків [1, 2, 3, 4].

Умови військового стану призвели до зростання частоти гнійно-запальних захворювань м'яких тканин серед особового складу Збройних сил України, що є однією із актуальних медичних проблем поряд із хворобами серцево-судинної системи, органів дихання, травлення та інфекційними захворюваннями.

Враховуючи, що тенденції до зниження рівня захворюваності на ФН не спостерігається, це визначає актуальність гнійно-запальних захворювань у практиці отоларинголога його соціальну значущість в умовах військового стану, імунно-патогенетичні аспекти, проблеми, пов'язані з ефективністю етіотропної терапії та формуванням антибіотикорезистентності, а високі ризики ускладнень, питання тактики ведення хворих на ФН потребують подальшого детального вивчення з розробленням прогностичних критеріїв щодо ускладнень та тяжкості перебігу захворювання.

Фурункул – гостре гнійно-некротичне запалення волосяного фолікула, сальної залози та безпосередньо навколишніх тканин. Термін «фурункул» походить від латинського «*furiare*» – лютувати, що й визначає деякі властивості цього захворювання, які відчуває хворий – набряк, болючість та гіперемію шкіри, інколи можливе нагноєння та інші неприємні відчуття [3].

Фурункульоз носа (ФН) є найбільш частою патологією, що зустрічається у отоларингологічній практиці при якій з високою вірогідністю можливий розвиток гнійних ускладнень у вигляді внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних абсцесів та сепсису. Це гостре гнійне запалення волосяного фолікула і сальної залози зовнішньої або внутрішньої поверхні крила носа, кінчика носа, шкірної частини перегородки носа. Найчастіше фурункули розташовуються на кінчику і крилах носа, спереду, поблизу перегородки носа [1, 2, 3, 4]. За класифікацією МКБ 10 цей шифр J34.0 Абсцес, фурункул і карбункул носа.

Причиною виникнення ускладнень ФН сприяють особливості кровопостачання цих анатомічних ділянок пов'язаних із наявністю великої кількості анастомозів між поверхневими та глибокими венами обличчя та мозку. Доведено, що у осіб з імунодепресивними станами, ендокринною патологією та маленьких дітей ФН може мати тяжкий перебіг з ускладненнями, які можуть призводити до загрозливих життю станів [5, 6, 7].

Небезпечність ФН полягає у відсутності тенденції до обмеження запально-некротичного процесу і швидкому залученні до процесу венозних судин обличчя із розвитком прогресуючого тромбофлебіту та сепсису. Це пов'язано з тим, що піогенна мембрана, яка оточує ФН має «сітчасту» будову, а не має суцільний «вал» який характерний для абсцесів, тому спроби щодо «видавлення» ФН часто асоційовано з ускладненнями які можуть бути небезпечними для життя [8, 9, 10, 11, 12]. Так, Rohana A.R. зі спів. [7], представили клінічний випадок двостороннього тромбозу очних вен унаслідок фурункульозу носа.

Слід зазначити, що присінок носу може бути місцем двох інфекційних процесів: сикозу носу (СН), який є дифузною інфекцією епітелію присінка носу, пов'язаного з набряком, гнійним запаленням та утворенням кірочок і фурункульозу вестибулярного відділу носу, який є більш локалізованим процесом [1, 6]. Ці захворювання мають спільну етіологію, однакові ризики ускладнень, а також схожу схему лікування [7, 8, 9].

Для профілактики загрозливих тромбоемболічних ускладнень ФН (тромбофлебиту вен лица, кавернозного синусу, очниці, медіастиніту, менінгіту, арахноїдиту) безумовно є потреба у корекції системи згортання крові. Саме при цих ускладненнях спостерігається зсув показників коагуляційної активності крові в бік гіперкоагуляції. Без ефективної терапії ускладнений ФН може завершитися протягом 7-10 днів, тому головним завданням лікаря-отоларинголога є антибактеріальна та патогенетична терапія з корекцією порушень, що виявляються у хворого, скорочення строку захворювання і попередження розвитку можливих ускладнень. В анастомозах лицьових вен із синусами мозкової оболонки клапани майже відсутні і при запальних процесах направлення току крові в них може змінюватись, що може сприяти розповсюдженню інфекційного процесу на вени твердої мозкової оболонки [15, 16, 17, 18].

Тромбоз кавернозного синусу є однією тяжких форм внутрішньочерепної риногенної патології який має найбільший відсоток летальних наслідків. Найбільш значущі симптоми тромбозу спричинені застійними явищами в очних венах, що і пояснює спочатку однобічний екзофтальм, потім двобічний, набряк повік, кон'юнктиви та підлеглих тканин [7, 15].

При огляді очного дна виявляється застій і тромбоз вен сітківки, набряк соска зорового нерву. Парез окорухових нервів може призводити до різкого обмеження рухомості очних яблук. Виникненню фурункула або карбункула сприяють негігієнічний вміст шкіри, погані і побутові та виробничі умови, переохолодження, мікротравми, ослаблення захисних сил організму внаслідок гіпо- та авітамінозу, туберкульоз, цукровий діабет, анемія, ангіна, грип, шлунково-кишкові розлади та інші захворювання [5, 16, 17, 18].

Зростання частоти випадків ФН пов'язані з умовами зовнішнього середовища, що постійно погіршуються є підґрунтям до збільшення числа хворих з порушенням імунологічної реактивності та наявністю супутньої фонової патології (цукровий діабет, атеросклероз, серцево-судинна недостатність, захворювання сечостатевої системи), крім того, цьому сприяє

масове безконтрольне і часто необґрунтоване застосування сучасних антибактеріальних та протизапальних засобів, що в наслідках призводять до порушення біологічної рівноваги в мікробних асоціаціях [5, 6].

Під впливом цих факторів збільшилась частота виникнення гнійно-запальних процесів, що характеризуються тяжким перебігом, мають тенденцію до хронізації та розвитку грізних ускладнень, про які ми вказували вище. Слід зазначити, що багатьма науковцями відзначено значні коливання розвитку ФН серед різних вікових категорій хворих. Фурункули частіше (42%) розвиваються у осіб молодого віку [2, 10, 16].

Більшість авторів вказує, що ФН однаково часто зустрічаються як серед чоловіків, так і у жінок. У той же час деякі дослідження встановили, що найчастіше – це захворювання діагностується серед чоловіків (67,3%) [16].

Дослідження епідеміологічних аспектів запальних захворювань носу дозволило виявити дані щодо сезонності появи захворювання: 17,5% хворих звертаються за медичною допомогою взимку, 21,3% – навесні, 31,2% – влітку та 30% – восени, частота розвитку фурункулів і карбункулів визначається сезонними коливаннями температури і характерною зміною імунологічного статусу організму. Найчастіше початок захворювання хворі пов'язують з переохолодженням у 34,9%, простудними захворюваннями – 4,6%, мікротравмами та забрудненням шкіри – у 1,0%, однак, 43,2% не можуть вказати будь-яку причину захворювання [19, 20].

Збудниками ФН найчастіше є патогенна мікрофлора. Природні осередки – шкірні покриви. Інфікування відбувається через протоку сальної залози або за волосяним стрижнем. У розвитку захворювання велику роль грає стан шкірного покриву та епітелію слизової оболонки. Розвиток патологічного процесу обумовлено впливом зовнішніх несприятливих факторів та ослабленням захисних сил організму хворого за наявності збудника захворювання. Пригнічення захисних сил організму і, насамперед, імунітету відбувається під впливом ендогенних факторів, головним чином, порушеного вуглеводного обміну [21].

Фурункули проходять 3 стадії розвитку: 1-ша стадія – розвиток інфільтрату, 2-га стадія – нагноєння та некрозу, 3-тя стадія – репарації (загоєння) [22].

Патологоанатомічні аспекти початку розвитку ФН асоційовані із запаленням волосяного фолікула, навколо якого визначається пустула, де кайма може бути обмежена рожевим вінчиком. Потім розвивається запальний інфільтрат, який швидко збільшується в розмірі і виступає у вигляді конусу. Елементи волосяного фолікулу формують так званий стрижень фурункулу [23].

Навколо інфільтрату розвивається набряк м'яких тканин. Через 3-4 дні у центрі інфільтрату виявляється розм'якшення, що свідчить про гнійне розплавлення. Спостерігаються підвищення температури тіла (субфебрильна і вище), головний біль та інші симптоми загальної інтоксикації. Дозрівання фурункула супроводжується сильною напругою тканин, що викликає різку болючість [22, 23].

У зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями фурункули цієї локалізації перебігають важко, з розвитком великого набряку та інфільтратів у навколишніх тканинах. Надалі пустула проривається і підсихає, некротизовані тканини у вигляді стрижня із залишками волосся виділяються з гноем. Після відторгнення некротичного стрижня утворюється невелика глибока лійкоподібна виразка, яка гоїться з утворенням рубця. Після «вскриття» фурункула скарги нівелюються, біль вщухає, температура тіла нормалізується [22, 23].

Обстеження хворих на ФН у стадії інфільтрації та з неускладненим перебігом абсцедуючого ФН рекомендовано проводити за традиційною методикою, яка включає стандартний збір анамнестичних даних, оторинофарингоскопію, клініко-лабораторне дослідження з загальноприйнятими медичними стандартами (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень вмісту глюкози крові, посів крові на стерильність, бактеріологічне дослідження вмісту рани, визначення чутливості збудника до антибактеріальних препаратів) [22, 23].

До програми обстеження хворих з ускладненим (абсцедуючим) перебігом ФН, який характеризується розвитком набряку та інфільтратів у навколишніх тканинах, доцільно включення більш ретельного клінічного огляду із залученням суміжних спеціалістів: окулістів, неврологів, ендокринологів; показаннями гемодинаміки (пульс, артеріальний тиск, ЧСС, ЧД); аналізу системи згортання крові [19, 20].

Слід зазначити, що ФН може бути одним із проявів загального фурункульозу. Хронічний фурункульоз, характеризується частими рецидивами, довготривалими, млявими загостреннями, торпідністю до антибактеріальної терапії, що є клінічним проявом спонтанної імунної недостатності. У виникненні та розвитку хронічного фурункульозу поряд з особливостями етіологічного чинника, його патогенними, вірулентними та інвазивними властивостями, науковці велику роль приділяють носійству золотистого стафілокока на слизовій оболонці порожнини носа [21, 24, 25, 26, 27, 28]. Крім персистування мікрофлори, рецидиви захворювання пов'язані з порушенням нормального функціонування та взаємодії різних ланок імунної системи [26, 29, 30, 31, 32, 33].

## **1.2. Етіологічні чинники запальних захворювань носової порожнини**

Добре відомо, що людський організм містить від 10 трильйонів до 100 трильйонів мікроорганізмів, що значно перевищує кількість людських клітин. Мікроби та їхні геноми, розташовані в певній ділянці, визначаються як мікробіом [34, 35]. Мікробіоми можна знайти у різних типах господарів, таких як рослини, тварини та люди. Дослідження людського мікробіому значно активізувалося наприкінці 2000-х років із запуском проєкту «Human Microbiome Project» [35]. В людському організмі мікроорганізми населяють ділянки, що мають зовнішній контакт із середовищем, такі як шкіра, шлунково-кишковий тракт, ротова порожнина, легені [26, 34, 36, 37].

Дослідниками доведено, що дисбіотичні порушення складу мікробної флори можуть потенційно впливати на розвиток цілого спектру запальних

захворювань шкіри, слизових та кишківника, метаболічного синдрому та алергічних захворювань [38, 39, 40, 41, 42]. Еволюційно бактеріям, як і іншим представникам мікробіому людини для виживання потрібні сприятливі умови. Враховуючи, що слизова оболонка носа, в порівнянні з іншими органами і системами, що контактують із зовнішнім середовищем, не несе в собі великого різноманіття поживних речовин (малі концентрації глюкози, амінокислот та ін.), а ще менше таких речовин знаходиться в слизу, то мікробіота порожнини носа має бути резистентною до таких умов або здатна швидко активувати свої адаптивні реакції [21, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

Згідно літературних даних, найбільш часто в носовій порожнині зустрічаються наступні етіологічні агенти: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Finogoldia magna*, *Propionibacterium acnes* і *Streptococcus pyogenes* [25, 40, 45, 47, 48, 49]. Для класифікації обсіменіння носової порожнини виділяють 7 типів «суспільств бактерій» – community state types (CSTs). Найчисельніші з них CST 4 (*Propionibacterium* spp., e.g., *P. acnes*), CST 3 (*S. epidermidis*) та CST 1 (*S. aureus*) [21, 45, 47, 48, 49, 50]. Всі вони є умовно-патогенними або сапрофітними мікроорганізмами і можуть спричиняти захворювання за умови зниження локального імунітету, хоча *S. aureus* у різних дослідженнях вважають патогенною бактерією [51, 52, 53]. Стосовно інших бактерій – їх вважають транзиторними (тимчасовими).

Згідно концепції Мессерклінгера, від архітекtonіки носу залежить схильність до захворювань носової порожнини. Саме за цією теорією тригером розвитку запальних процесів носової порожнини є набряк слизової оболонки остеомаєтального комплексу який може призводити до порушень мукоциліарного кліренсу і подальшого інфікування типовими для особи бактеріями [21, 51].

В ретроспективному дослідженні щодо вивчення етіологічних чинників бактеріального риносинуситу у вагітних, що було проведено колективом авторів на чолі Makinen LK. [54] представлено дані результатів дослідження вагітних з гнійними виділеннями з носових пазух, яким була виконана верхньощелепна

пункція і проведено бакпосів. За результатами дослідження найпоширенішим збудниками були *Streptococcus pneumoniae* 43,2%, *Haemophilus influenzae* 22,1% та *Moraxella catarrhalis* 10,5%. При чому *S. pneumoniae* був найчастішим етіологічними чинником у всіх триместрах.

Біоплівки, які являють собою складні спільноти бактерій, укладені у самостійно вироблений матрикс позаклітинних полімерних речовин, відіграють важливу роль у розвитку як гострих так і хронічних бактеріальних інфекцій. На відміну від планктонних (вільноплаваючих) бактерій, біоплівкові бактерії мають унікальні характеристики, які сприяють персистенції інфекцій, стійкості до антибіотиків та уникненню імунного захисту хазяїна. Ці біоплівки утворюються як на живих, так і на неживих поверхнях, починаючи від людських тканин і закінчуючи медичним інструментарієм, що робить їх серйозною проблемою в охороні здоров'я. Розуміння ролі біоплівок у хронічних інфекціях необхідно для розробки ефективних методів лікування [55].

Слід зазначити, що багатьох клініцистів насторожує проблема формування резистентності умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів слизової оболонки носа, зокрема *S. aureus* [52, 56, 57, 58].

Процес біоплівкоутворення пов'язаний з еволюційними трансформаціями бактеріальних агентів, а саме, передачею генів резистентності і створення ними біоплівок як адаптаційного механізму. Зокрема, серйозною проблемою сьогодення є поява метицилінрезистентного стафілококу (MRSA), який є частою причиною гнійних уражень шкіри і слизових і контролюється CDC [59, 60].

Дані проведених експериментальних та клінічних випробувань доводять важливу роль біоплівок у розвитку як гострої так і хронічної ЛОР-патології. Біоплівкові мікроорганізми здатні обумовити хронічний середній отит, хронічний аденотонзиліт та хронічний риносинусит [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66]. Так, при обстеженні матеріалу, отриманого з тимпаностомічних трубок від 26 дітей з хронічною та рецидивуючою патологією середнього вуха, біоплівки патогенних бактерій виявлені у 92% хворих [67], з поверхні видалених аденоїдів - у 8 із 9 випадків [68].

У хворих на хронічний риносинусит біоплівки були виявлені у 41,7% пацієнтів, про що свідчать дані дослідження 24 зразків слизової, отриманої з гратчастого лабіринту [69, 70, 71, 72].

Результати ПЛР та скануючої лазерної мікроскопії зразків біопсії епітелію біоплівки підтверджують здатність мікроорганізмів до плівкоутворення на гортані та голосових зв'язках [69, 73]. Найчастіше з біоплівок ЛОР-органів виділяють *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*, останній є найбільш поширеним видом бактерій, виділених з зіву дорослих пацієнтів, разом з тим їх роль у патогенезі захворювань ЛОР-органів не встановлена [74, 75, 76]. Встановлено, що біоплівка може бути сформована як монокультурами бактерій, так і мікробними асоціаціями, останні нерідко виявляють у хворих з хронічними синуситами та хронічними отитами [77, 78].

Враховуючи зміни бактеріального складу слизової оболонки як при гострих так і хронічних захворюваннях носової порожнини, можна припустити, що зміна якісного і кількісного складу мікробіому впливає на вираженість, тривалість та прогресування запального процесу [21, 45, 52, 69, 79, 80].

Таким чином, актуальність дослідження спектру мікробіому носової порожнини при гнійно-запальних захворюваннях носу, особливо в умовах військового стану, є вельми актуальними, оскільки в доступній нам вітчизняній та зарубіжній літературі є дані, про характер та патогенність етіологічних чинників, однак вони потребують подальшого дослідження.

### **1.3. Імунологічні аспекти фурункульозу носу**

Запальні процеси, що тривало протікають в слизовій оболонці дихальних шляхів, призводять до пригнічення місцевих захисних механізмів і зниження загальної імунореактивності організму, тому для ефективної терапевтичної корекції захворювань цієї групи відіграє ключову роль вивчення характеру та ступеня імунних розладів, при цьому найбільше значення має дослідження

факторів гуморального імунітету та стану регуляторних пептидів у ротоглоточному секреті [12, 14, 29, 31, 81, 82, 83].

За даними літератури причини розвитку ФН криються в змінах імунного статусу, мікробіоценозу шкіри і слизових оболонок, наявності супутньої соматичної патології (практично у всіх досліджуваних в анамнезі відзначалися захворювання шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи та ін.), умовах зовнішнього середовища та хронічного стресу. У переважній більшості робіт дослідники оцінювали вплив на ризик розвитку фурункула якогось певного фактору. Як відомо, для виникнення будь-якого захворювання необхідна наявність ряду причин, що підвищують ризик його розвитку та складної мережі причинно-слідчих взаємозв'язків [21, 25, 31, 34, 40, 44, 47].

При розвитку запальних захворювань носової порожнини виявлені порушення як у клітинній, так і гуморальній ланці імунної системи. Зміни з боку клітинної ланки проявляються зниженням числа Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ), Т-хелперів ( $CD4^+$ ), натуральних кілерів ( $CD16^+$ ). Порушення гуморальної ланки виявляються у зниженні кількості В-лімфоцитів ( $CD19^+$ ,  $22^+$ ), IgG та IgM [14, 37, 84, 85]. Однією з причин зниження бактерицидності нейтрофілів (зниження ефективності оксидативного кілінгу нейтрофілами) є гіпоферремія, тому її також вважають фактором схильності до рецидивуючого фурункульозу [84, 85].

Слід зазначити, що найважливіша роль у забезпеченні функціонування імунної системи відводиться міжклітинним імуномедіатором – цитокінам. Дослідження рівня цитокінів є важливою ланкою у визначенні стану як імунних механізмів, а й перебігу патологічного процесу в цілому [3, 17, 19, 22].

### **1.3.1. Імуногенетичні аспекти інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів**

Імунна система слизової оболонки верхніх дихальних шляхів складається з інтегрованих вроджених та адаптивних механізмів, які забезпечують гомеостаз за здорових умов. Існують докази того, що надмірна експресія Th2-цитокінів,

таких як IL-4, IL-5 та IL-13, відіграє ключову роль в еозинофільному запаленні дихальних шляхів [89, 92, 93, 94]. Шляхи активації Th2-лімфоцитів досить добре вивчені та включають клітинно-опосередковану презентацію антигенних молекул та стимуляцію певними типами цитокінів. Активація нуоцитів ще не добре охарактеризована, але, здається, відбувається через рецептор ST2, лігандом якого є цитокін родини IL-1 IL-33.13 Основним джерелом IL-33 в епітелії дихальних шляхів є епітеліальні клітини [100].

Епітеліальні клітини існують на межі розділу організму хазяїна та навколишнього середовища і є першою лінією захисту від потенційних загроз, що передаються повітряно-крапельним шляхом [90]. Окрім забезпечення вродженого імунного захисту через слиз, мукоциліарне очищення та продукування антимікробних ефекторів, епітеліальні клітини експресують широкий спектр сигнальних молекул і цитокінів, які модулюють активність місцевої імунної системи слизової оболонки [3, 89]. Синоназальні епітеліальні клітини (Sinonasal epithelial cells, SNEC) здатні виявляти «небезпеку» на поверхні слизової оболонки за допомогою різноманітних рецепторів розпізнавання образів, специфічних для мікробних продуктів, а також для ендогенних молекул, пов'язаних з пошкодженням клітин [90]. У гомеостатичних умовах цитокіни, що продукуються SNEC, відіграють певну роль в «оркестрації» контрольованих локальних імунних відповідей та їх подальшому вирішенні. Двонаправлений зв'язок між SNEC та іншими популяціями резидентних клітин, такими як лімфоцити та клітини вродженого імунітету, є важливим для підтримки гомеостазу. Порушення цих механізмів, що призводять до експресії цитокінів Th2, можуть лежати в основі хронічного риносинусита з носовими поліпами або без них.

Основні патогенетичні механізми розвитку та хронізації запальних захворювань ЛОР-органів багато в чому визначається неадекватним станом загальних і особливо місцевих механізмів імунного захисту [95, 96].

Сприятливим моментом переходу запального процесу в ЛОР-органах у хронічну форму є імуноглобуліновий дисбаланс, що виникає на тлі помірного

зниження концентрації IgA у сироватці крові та різкого пригнічення секреції sIgA, особливо у поєднанні зі зниженим рівнем протизапальних цитокінів [104].

### 1.3.2. Імунобіологія ІЛ-33

На сьогоднішній день актуальною проблемою є вивчення ролі епітеліальних алармінів у патогенезі інфекційно-запальних захворювань носової порожнини, таких як ІЛ-25, ІЛ-33 та TSLP, оскільки дані цитокіни одними з перших беруть участь у розвитку запального процесу. ІЛ-33 ідентифікується як ліганд для рецептора ІЛ-1RL1 (також званий ST2, T1, Der4 та  $\text{f}i\text{t-1}$ ), який є представником суперродини рецепторів Toll/ІЛ-1 та експресується різними клітинами імунної системи. Вперше ген ІЛ-33 ідентифікували 1999 р. Н. Onda та співавт. як ген DVS27, де його прозапальна роль підтверджувалася підвищеною експресією мРНК у клітинах HUASMC (human umbilical artery smooth muscle cells – гладком'язові клітини пуповини людини) у відповідь на вплив прозапальних факторів. Надалі незалежно від групи Н. Onda у 2003 р. E.S. Baekkevold та співавт. показали ядерну локалізацію білка, що кодується геном DVS27, що дозволило їм висловити припущення про його роль регулятора транскрипції [97]. У 2005 р. ІЛ-33 був ідентифікований як представник ІЛ-1-родини цитокінів і позначений, згідно з сучасною номенклатурою, як ІЛ-1F11 або ІЛ-33, оскільки мав подібність до структур інших представників сімейства ІЛ-1 [98].

ІЛ-33 широко експресується в різних типах клітин, насамперед у негемопоетичних, включаючи фібробласти, ендотеліальні клітини, адипоцити, бронхіальні та кишкові епітеліальні клітини [13, 97]. У гемопоетичних клітинах, таких як активовані дендритні клітини та макрофаги, експресія ІЛ-33 проходить на нижчих рівнях [97]. При апоптозі, некрозі клітин, клітинному стресі або механічному пошкодженні тканин експресія збільшується та ІЛ-33 вивільняється у позаклітинний простір [98, 99]. Після звільнення ІЛ-33 цілеспрямовано впливає на різні імунні клітини, у тому числі Т-клітини, базофіли, еозинофіли, огрядні

клітини, вроджені лімфоїдні, дендритні клітини та макрофаги, запускаючи активацію запаленої відповіді [100, 101].

***ІЛ-33, член родини цитокінів ІЛ-1.*** Повнорозмірний людський білок ІЛ-33 – це білок із 270 амінокислот, що належить до родини цитокінів ІЛ-1. Білок ІЛ-33FL складається з двох еволюційно консервативних доменів, N-кінцевого ядерного домену та C-кінцевого цитокінового домену, подібного до ІЛ-1, розділених дивергентним доменом «протеазного сенсора» [102, 103]. C-кінцевий домен (цитокіновий домен, амінокислоти 112–270) має цитокінову активність [104] та має тривимірну структуру, подібну до інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), з 12  $\beta$ -ланцюгами, розташованими в  $\beta$ -трилисниковій складці [105, 106]. Він зв'язується з гетеродимером, утвореним його специфічним первинним рецептором ST2 та допоміжним білком корецептора ІЛ-1 (ІЛ-1R $\alpha$ сР). Комплементарність поверхневого заряду є критичною для взаємодії ІЛ-33-ST2 [106]. Кристалічна структура сигнального комплексу ІЛ-33 показала, що ІЛ-33 стабілізує ST2 у конформації, що дозволяє залученню ІЛ-1R $\alpha$ сР для утворення потрійних комплексів [107]. Зіставлення цитоплазматичних доменів Toll-ІЛ-1R (TIR) ST2 та ІЛ-1R $\alpha$ сР у потрійних комплексах призводить до передачі сигналу через MyD88-залежні сигнальні шляхи [12]. Таким чином, ІЛ-33 має багато спільних канонічних рис з іншими цитокінами ІЛ-1 (структура, використання рецептора, сигналізація) та є повноправним членом підродини ІЛ-1 та більшої родини ІЛ-1 [108, 109].

Ендогенний ІЛ-33 є ядерним фактором, пов'язаним з хроматином, *in vivo* [110]. N-кінцева частина білка (ядерний домен, амінокислоти 1–65) є необхідною та достатньою для доставки ІЛ-33 у ядро [110, 111]. Вона містить хроматин-зв'язуючий мотив (chromatin-binding motif, CBM), який дозволяє приєднувати ІЛ-33 до хроматину через кислотну кишеню гістонів H2A/H2B [111]. Хроматин-зв'язуючий домен ІЛ-33, що містить CBM, має щільну шпилькову структуру, стабілізовану масивом внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, подібних до CBM саркоми Капоші LANA [111]. Критичні залишки для асоціації з хроматином та гістонами ідентичні в ІЛ-33 та LANA CBM, що є унікальним

прикладом молекулярної мімікрії хроматин-асоційованого цитокіну ДНК-вірусом пухлини [111]. Центральний домен «протеазного сенсора» ІЛ-33 (амінокислоти з 66 по 111 у людини) [102] є платформою розщеплення та активації для великої кількості протеаз, як ендогенних запальних протеаз [112, 113], так і екзогенних алергенних протеаз [102, 114].

Основними клітинами, що секретують ІЛ-33, є епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини та макрофаги. Крім цього, було встановлено, що тучні клітини постійно експресують низькі концентрації ІЛ-33. При цьому значне збільшення продукції цитокіну реєструвалося після ІgЕ-опосередкованої активації клітин, причому вироблення ІЛ-33 тучними клітинами не залежало від ST2, а була пов'язана з активацією ІgЕ/FcεRI [115]. ІЛ-33 також сприяє дозріванню CD34<sup>+</sup>-клітин у тучні клітини і стимулює CD34<sup>+</sup>-клітини-попередники, тим самим сприяючи секреції ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-13, CXCL8 (СХС-хемокін), CCL1 (СС-хемокін) і CCL17 [116].

**ІЛ-33 та запалення.** ІЛ-33 конститутивно експресується на високих рівнях у тканинах людини [102, 117, 118], однак важливо зазначити, що експресія ІЛ-33 підвищується при різних захворюваннях та запальних процесах людини (алергічні та неалергічні запалення, інфекції паразитами або вірусами тощо) [102, 119, 120]. У більшості випадків ті ж тканинні клітини, які експресували ядерний ІЛ-33 на початку дослідження (тобто ендотеліальні, епітеліальні та/або фібробластичні стромальні клітини), є основними продуцентами цитокіну під час запалення [102, 121]. Підвищена експресія ІЛ-33 зумовлена підвищеними рівнями ІЛ-33 в окремих клітинах, часто в ІЛ-33-залежній петлі ампліфікації [122, 123]. Однак, індукція експресії ІЛ-33 *de novo* відбувається в інших клітинних субпопуляціях, включаючи кілька субпопуляцій фібробластоподібних клітин при захворюваннях людини, пов'язаних з фіброзом тканин або виразкою слизової оболонки [102, 119].

Тучні клітини, базофіли та еозинофіли ІЛ-33 є потужним індуктором прозапальних медіаторів тучних клітин [102, 124]. ІЛ-33 стимулює продукування прозапальних цитокінів і хемокінів (ІЛ-6, ІЛ-1β, TNFα, ІЛ-8, ІЛ-13, CCL1 і

CXCL8) з тучних клітин людини [114, 125] і синергізує з IgE для стимулювання продукції цитокінів [125]. Базофіли людини експресують високі рівні рецептора ST2 і реагують на ІЛ-33 зі збільшенням продукування ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13 та гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF) [125]. ІЛ-33 синергічно посилює IgE-опосередковану декарбонізацію базофілів [125]. ІЛ-33 індукує дегрануляцію еозинофілів та продукування ІЛ-8 та супероксидного аніону [103, 126], а також посилює адгезію еозинофілів шляхом стимулювання експресії CD11b незалежно від ІЛ-4, ІЛ-5 та GM-CSF [126].

ІЛ-33 сприяє розвитку дендритних клітин [105, 127, 128]. Цікаво, що стимульовані ІЛ-33 дендритні клітини мали збільшений рівень експресії головного комплексу гістосумісності II типу (МНС-II) та корецепторної молекули CD86, необхідні взаємодії з Т-лімфоцитами. Крім того, вони мали більш виражену здатність активувати CD4+Т-лімфоцити, що виявлялося значною продукцією ІЛ-5 та ІЛ-13 [97, 123]. Таким чином, експериментально було показано ефективну взаємодію ІЛ-33 та дендритних клітин з ініціацією імунної відповіді у напрямку Th2-типу.

### **1.3.3. Роль ІЛ-33 при ЛОР-патології**

ІЛ-33 – це молекула, яка стимулює різноманітні типи клітин (наприклад, Th2-клітини, тучні клітини, базофіли, еозинофіли, природні клітини-кілери та вроджені лімфоїдні клітини) до продукування цитокінів та хемокінів [129, 130, 131, 132, 133, 134]. Він конститутивно експресується та зберігається клітинами на поверхнях бар'єрів, що переконливо вказує на функцію в мукозальному імунітеті [135].

Два нещодавні великі дослідження виявили поліморфізми в гені ІЛ-33, що значно пов'язані з астмою [136, 137], а підвищена експресія ІЛ-33 присутня в дихальних шляхах осіб з тяжкою астмою [138]. Враховуючи гістопатологічну схожість між астмою та хронічним риносинуситом з поліпами носа (ХРСзПН),

доцільно постулювати подібну роль ІЛ-33 у запальному еозинофільному захворюванні синусів.

Коли відбувається пошкодження тканин, вивільняється широкий спектр молекул, які зазвичай секвеструються внутрішньоклітинно або в позаклітинному матриксі. Цей клас молекул, що називаються «молекулярними патернами, пов'язаними з пошкодженням» (damage-associated molecular patterns, DAMP), визнаний таким, що широко викликає вроджені імунні відповіді [139]. Аналогічно стимуляції вродженої імунної системи за допомогою патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), вважається, що DAMP діють як сигнали тривоги для локальних популяцій клітин у місці пошкодження, щоб ініціювати механізми відновлення та захисту господаря [140].

Спільні риси астми та ХРСзПН включають не лише еозинофільну інфільтрацію та ремоделювання тканин, але й пошкодження епітелію дихальних шляхів, ймовірно, зі значним вивільненням DAMP. Хоча механізми експресії, обробки та секреції ІЛ-33 ще не з'ясовані, ІЛ-33 представляє великий інтерес як зв'язок між вродженими та адаптивними імунними реакціями Th2-типу, діючи на нові популяції не-Т/не-В-клітин, такі як нуоцити, для продукування Th2-цитокінів [141, 142, 143].

Деякі дослідження демонструють, що епітеліальні клітини пазух носа, отримані від резистентних пацієнтів з ХРСзПН, експресують цитокін ІЛ-33 у відповідь на молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням, *in vitro*. Більше того, хоча експресія ІЛ-33 значною мірою обмежується ядрами базальних епітеліальних клітин у слизовій оболонці гратчастої оболонки контрольної групи, зразки тканин з резистентної ХРСзПН часто демонструють експресію білка ІЛ-33 у ядрах більш апікально розташованих клітин з поширенням у цитоплазму [144, 145]. Оскільки ІЛ-33 має здатність активувати вроджені лімфоїдні клітини, що продукують цитокін Th2, що знаходяться в слизовій оболонці пазух, порушення регуляції цього шляху може відігравати певну роль

у збереженні еозинофільного запалення у пацієнтів з ХРСзПН, які резистентні до медикаментозного та хірургічного лікування [144].

ІЛ-33 залучений до Th2-опосередкованої імунної відповіді при алергічних захворюваннях за допомогою прямого або непрямого впливу на Th-клітини, оскільки вони експресують ST2-ланцюг рецептора і є одними з найважливіших мішеней для ІЛ-33. При цьому ST2 не виявляється на наївних Т-клітинах, Th1-, Treg- та Th17-клітинах. Відомо, що диференціація наївних CD4<sup>+</sup>-Т-клітин у субпопуляцію Th2-клітин відбувається під дією цитокіну ІЛ-4, а також факторів STAT6 та GATA3 [146, 147]. Однак Th-клітини, що експресують ST2, виявлялися у мишей, дефектних генотипом I14. Ці дані дозволили припустити можливість диференціювання наївних Th0-клітин у Th2-клітини під дією ІЛ-33 за ІЛ-4-незалежним механізмом. Th2-клітини, поляризовані під дією ІЛ-33, були здатні продукувати ІЛ-5 та ІЛ-13 (за GATA3-, STAT6- та ІЛ-4-незалежним механізмом), але не експресували ІЛ-4 і були названі атипovими Th2-клітинами. Також було зазначено, що у ST2- та ІЛ-33-дефіцитних мишей диференціювання Th2-клітин відбувалося нормально [148].

Порушення цілісності епітеліальних клітин під впливом специфічних та неспецифічних факторів призводить до секреції ІЛ-33, а при некротичних процесах ІЛ-33 секретується без попереднього протеолізу, але при цьому виявляє свої біологічні властивості. Однак у випадках апоптозу ІЛ-33 під впливом каспаз-3 та -7 розщеплюється та втрачає свою активність, що залишає відкритим питання про фактичну роль ІЛ-33 у запрограмованій смерті клітин [123]. У той же час при дії нейтрофільних серинових протеаз – катепсину G та еластази – на ІЛ-33 його біологічна активність зберігається, отже розщеплення ІЛ-33 не обов'язково веде до його інактивації [129].

Дослідження, в яких вивчалася концентрація ІЛ-33 у сироватці крові у пацієнтів з бронхіальною астмою, продемонстрували її підвищення в період загострення захворювання. Аналогічні дані були отримані і у пацієнтів з алергічним ринітом (АР) у загостренні [147], де високий рівень ІЛ-33 у сироватці

крові корелював з тяжкістю симптомів, що може свідчити про домінуючу роль даного цитокіну у розвитку АР.

Роль ІЛ-33 у розвитку алергічного запалення також була наочно продемонстрована в експериментальній моделі на мишах, де було встановлено факт вираженої секреції ІЛ-33 клітинами епітелію після контакту з алергеном з його подальшою участю у запальному каскаді. Дизайн дослідження припускав сенсibilізацію мишей та розподіл їх за групами залежно від здатності до продукції ІЛ-33. У ході роботи у мишей, нокаутних за геном *Il33*, як спостерігалось характерних для АР симптомів, а й були зафіксовані ознаки алергічного запалення при мікроскопії зразків назального епітелію. У мишей, здатних до продукції ІЛ-33 після контакту з алергенами були виявлені прояви АР, включаючи характерні гістологічні зміни в назальному епітелії [149].

У роботі R. Huang [150] було зареєстровано зниження вмісту ІЛ-33 та TSLP, що провокувало апоптоз у культурі клітин епітелію, але рівень секреції ІЛ-33 був вищим у культурі клітин назального епітелію, вирощеної в умови гіпоксії, а також у групі пацієнтів з АР порівняно з групою порівняння. При аналізі взаємодії сигнальних шляхів ІЛ-33 та TSLP показано, що при пригніченні експресії TSLP значно знижується експресія ІЛ-33 та ST2. У подальшому проводилися дослідження щодо вивчення зміни продукції сироваткового ІЛ-33 при сезонному алергічному ринокон'юнктивіті, викликаному пилюком *Cryptomeria japonica*. Отримані дані підтвердили наявність асоціації поліморфізму rs1929992 гена ІЛ-33 із ризиком розвитку сезонного алергічного ринокон'юнктивіту [151]. Крім того, цитокіновий профіль на різних стадіях розвитку сезонного алергічного ринокон'юнктивіту відрізнявся. Також, реактивність до ІЛ-33 Th2-клітин була вищою у пацієнтів з симптомами АР порівняно з пацієнтами з латентною сенсibilізацією без симптомів АР.

На відміну від інших цитокінів сімейства ІЛ-1, ІЛ-33 асоційований із запуском та ампліфікацією системної та локальної Т-клітинної відповіді. Повна форма ІЛ-33 - про-ІЛ-33 - локалізована в ядрі. Його роль недостатньо вивчена, але останні дослідження показали, що він пов'язується з димеризованими

гістонами H2a та H2b на поверхні нуклеосоми та може сприяти активації транскрипційного репресора [147]. За даними ретроспективного дослідження, де у дітей, госпіталізованих у віці 6 місяців у зв'язку з бронхіолітом, вивчалася асоціація поліморфізму rs1342326 гена IL33 з АР. М. Коррї та співавт. показали, що це поліморфізм асоційований з триразовим збільшенням ризику розвитку АР в дітей віком у майбутньому. Також отримані попередні дані, що цей варіант генотипу може бути пов'язаний з розвитком бронхіальної астми [152].

Узагальнюючи нові дані біологічної ролі ІЛ-33, можна зробити висновок про його значну залученість у патогенезі запальних захворюваннях. Згідно з сучасними уявленнями, ІЛ-33 продукується епітеліальними клітинами та надає біологічний ефект на широкий спектр клітин імунної системи. Оскільки ІЛ-33 має здатність активувати вроджені лімфоїдні клітини, що продукують цитокін Th2, що знаходяться в слизовій оболонці пазух, порушення регуляції цього шляху може відігравати певну роль у збереженні еозинофільного запалення у пацієнтів з запальними захворюваннями порожнини носа, які стійкі до медикаментозного та хірургічного лікування.

#### **1.4. Сучасні підходи до терапії хворих на фурункульоз носу**

Аналіз літературних даних, дозволив нам прийти до висновку, що методи лікування фурункулів можна розділити на консервативні та хірургічні.

У 30-40-х роках ХХ століття багато хірургів покладали великі надії на оперативне лікування фурункулів, маючи на меті запобігання ускладнень та сепсису [153]. В даний час також є прихильники щадного хірургічного втручання при лікуванні абсцедуючих фурункулів [154, 157, 158]. Консервативний та оперативний методи лікування фурункулів особи не є конкуруючими, а мають певні показання до застосування, доповнюючи один одного [155, 156, 159, 160, 161, 162, 163, 164].

Досить відомим фактом є те, що В.Ф. Войно-Ясенецький (1956 р.) застосовував радикальний спосіб хірургічного лікування абсцедуючих

фурункулів та карбункулів шляхом кругового вирізання їх у межах здорових тканин, особливо при злоякісному перебігу. Одним із недоліків методу була, як зазначав автор, «некосметичність» його через утворення деформуючих рубців. В.Ф. Войно-Ясенецький звертав особливу увагу на те, що хрестоподібний розріз не залишав таких дефектів, простіше виконувався і за радикалізмом не поступався круговому вирізуванню.

При небезпеці виникнення тромбозів і тромбофлебітів, як можливих ускладнень фурункулів та карбункулів на верхній губі, носі та в області кута рота, завжди існувала загроза розвитку тромбозу кавернозної пазухи. Тому він []вважав за необхідне проводити повне вирізання запаленої вени з метою профілактики та заздалегідь перев'язував передню лицьову вену на шиї, щоб відрізати шлях до яремної.

Ю.І. Бернадський (1983) та А.Г. Шаргородський (1985) висловили думку про те, що лікування ускладнених форм фурункулів і карбункулів особи повинна бути суворо індивідуалізовано.

До розтину вогнища рекомендується підходити обережно, через можливість розвитку таких ускладнень, як флебіт, тромбофлебіт вен обличчя та судин головного мозку. Окрім того, при лікуванні слід звертати увагу на супутні захворювання (діабет, гемобластоз та ін.). Консервативне лікування ФН включає місцеву та системну антибактеріальну терапію, а також симптоматичне лікування. Схеми терапії базуються на місцевому застосуванні розчинів хлоргексидину, повідон-йоду або етилового спирту для обробки шкіри навколо фурункула. Використання антибактеріальних місцевих засобів (мупіроцин (ефективний проти MRSA), фузидієва кислота, ретапамулін, банеоцин та ін). Дані досліджень показують зниження бактеріального навантаження та пришвидшення загоєння [6, 86, 162, 163, 165, 166, 167].

Мазі для витягування гною: іхтіолова мазь, мазь Вишневського застосовуються обмежено через подразнюючу дію.

Системна антибіотикотерапія показана при наявності системних проявів (температура  $>38^{\circ}\text{C}$ , набряк, лімфаденіт) або розташуванні фурункула в

носогубному трикутнику. Препаратами першого вибору є амоксицилін/клавуланова кислота, цефалоспорины II покоління, при підозрі на MRSA можуть застосовуватися доксицилін, кліндаміцин, тріметоприм/сульфаметоксазол [168, 169, 170, 171, 172, 173].

Згідно з IDSA (2019), кліндаміцин має додаткову перевагу – блокує токсини стафілокока, що призводить до зниження ускладнень.

У якості симптоматичної терапії використовуються протизапальні та знеболювальні препарати (парацетамол, ібупрофен), однак слід уникати застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при вираженій гнійній інфекції через ризик розповсюдження процесу [156]. У випадку ізоляції MRSA рекомендується обмеження контакту з іншими особами та застосування спільних рушників, носових хустинок та ін.

Сучасна терапія фурункульозу носу ґрунтується на принципах локального контролю інфекції, ефективної антибактеріальної терапії та корекції загального стану організму. Важливу роль відіграє індивідуалізований підхід [174, 175, 176].

*Профілактика рецидивів та імунотерапія.* Незважаючи на велику різноманітність медикаментозних та фізіотерапевтичних методів лікування, а також хірургічних втручань, які застосовуються при лікуванні ФН, все ще не завжди вдається контролювати частоту рецидивів та попереджати розвиток внутрішньочерепних ускладнень [7, 10], тому розроблення комплексних підходів лікування, які включають методи імюнокорекції є вкрай важливим [177, 178, 179].

При хронічному і рецидивуючому перебігу доцільним є призначення імунотерапії: бактеріальні лізати (IPC-19), імюномодулятори, вітаміни. Також проводиться корекція супутніх патологій – лікування дисбіотичних порушень, нормалізація глікемії, усунення факторів хронічного стресу [178, 179, 180].

Консервативна терапія ФН залишається основою лікування при неускладненому перебігу. Раціональний підбір місцевих та системних антибактеріальних засобів, врахування локалізації та потенційних ускладнень є критично важливими. На основі аналізу сучасної літератури, клініцисти повинні

враховувати ймовірність резистентності до стандартної терапії, а також приділяти увагу факторам рецидивів.

Серед імуномодулюючих засобів особливу увагу привертають лізати бактерій. Ці препарати можуть бути системної або переважно топічної дії. Бактеріальні лізати системної дії здатні відшкодовувати недолік стимуляції імунної системи, пов'язаний з бактеріальною інфекцією, і позитивно адаптувати вплив на цю систему [181, 182, 183, 184, 185]. Одним з добре досліджених препаратів цієї групи є Бронхо-Ваксом, являє собою ліофілізований лізат бактерій (ЛЛБ), що найчастіше викликають інфекційні процеси: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*. Препарат має активуючу дію на імунокомпетентні клітини, розташовані в лімфоїдній тканині кишечника (Пєєрові бляшки). Стимульовані антигенами лізату В-лімфоцити мігрують у респіраторний тракт через кровоносні та лімфатичні шляхи, де дозрівають у плазматичні клітини, що продукують антитіла відповідної антигенної специфічності [182, 183]. Крім цього, виявлено вплив ЛЛБ на синтез і підвищення рівня IgA в крові та слині. Імуноглобулін А фіксується на слизових оболонках, підтримує їх бар'єрну функцію, взаємодіє зі специфічними антигенами бактерій. ЛЛБ також викликає активацію клітинного імунітету ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD3^+HLA-DR^+$ ,  $CD3^+CD16^+$ ,  $CD3^-CD16^+$ ) [186], підвищення функціональної активності макрофагів і продукцію ряду цитокінів і медіаторів, а саме інтерлейкіну ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-2, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),  $\gamma$ -інтерферону ( $\gamma$ -ІФН). Підвищення рівня IgG сприяє посиленню міжклітинних взаємодій макрофагів, кілерів. Результатом є загибель бактеріальних агентів та підвищення активності імунної системи [187, 188, 189]. Таким чином, ліофілізований лізат бактерій може заповнити прогалини комплексної терапії ФН шляхом імунокорекції.

Враховуючи вищезазначене, подальші дослідження мають бути спрямовані на підвищення ефективності лікування резистентних форм стафілококової інфекції та профілактики рецидивів ФН.

Результати розділу викладено в наступних публікаціях:

1. Дорош Д. М., **Самусенко Д. С.** Роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 160–172. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-11>
2. **Самусенко Д. С.**, Попов М. М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>
3. Попов М. М., **Самусенко Д. С.**, Дорош Д. М. Оцінка імуномодулювальної дії ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т.8, №3(17). С. 324-331. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-01>

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Організація досліджень

Дослідження було проведено на клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна – Комунальне некомерційне підприємство Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня №30» в рамках науково-дослідної теми кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117U004874 та «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», державна реєстрація №0123U105022. Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол №3 від 13.12.2023 року) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України [190].

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу ФН.

В ретроспективне дослідження було включено дані 141 хворого на ФН, що перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві ХМР «Міська клінічна лікарня № 30» протягом 2019-2024 років.

У проспективне дослідження, що передбачало визначення показників імунного статусу, ІЛ-33 та дослідження впливу ліофілізованого лізату бактерій було включено 52 хворих з різним варіантом перебігу ФН (рис. 2.1).

### Дизайн дослідження

*Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:*

1. Встановлений діагноз: фурункульоз носу;
2. Лабораторне підтвердження етіологічних чинників ФН на підставі бактеріологічного дослідження;
3. Наявність клінічних проявів ФН;
4. Добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

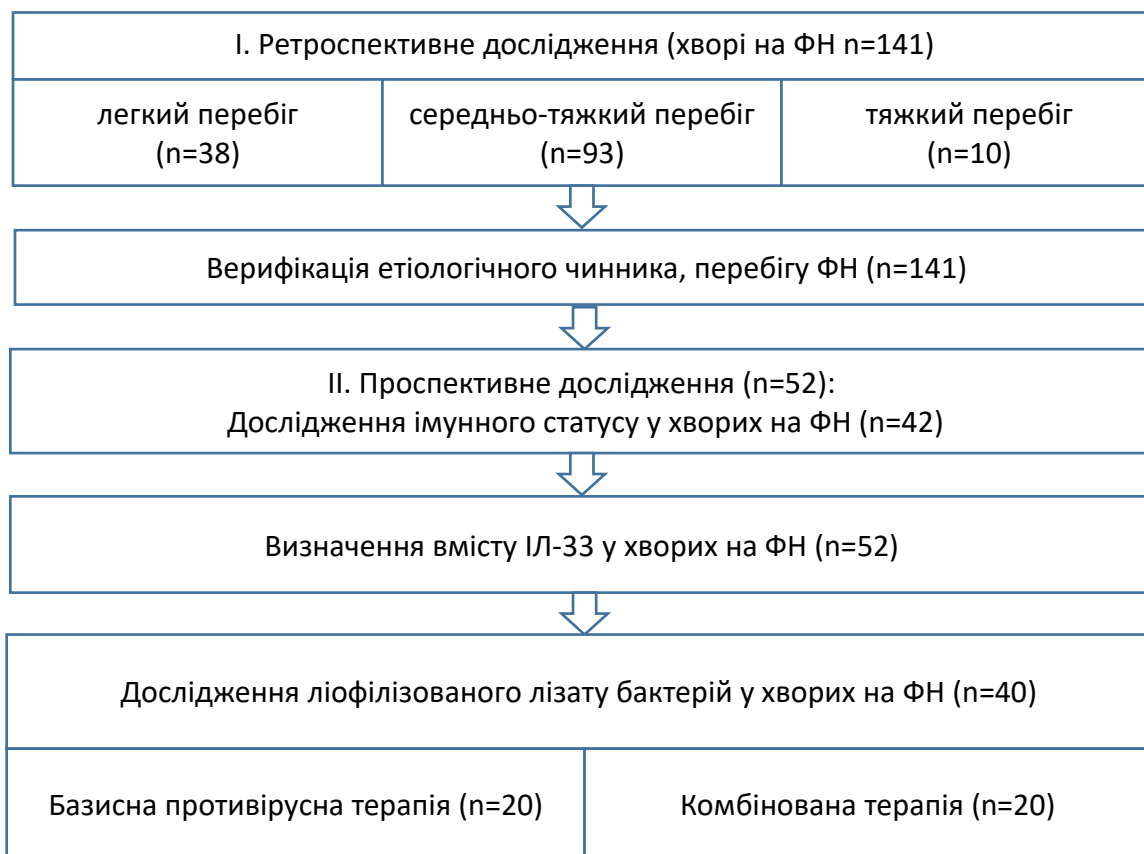


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

*Критеріями неможливості включення пацієнтів до дослідження були:*

1. Наявність тяжкої супутньої хронічної патології серцево-судинної, нервової або сечовидільної систем, цукрового діабету, автоімунних захворювань;

2. Наявність ВІЛ-інфекції або СНІДу;
3. Вроджені вади;
4. Генетичні захворювання.

## 2.2. Загальна характеристика хворих, що увійшли в дослідження

Дослідження було виконано на клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна – Комунальне некомерційне підприємство Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня №30». У ретроспективне дослідження було включено дані 141 хворого на ФН, що перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2019–2024 років. Серед них чоловіки – 98 (68,5%), жінки – 43 (31,5%). Середній вік хворих становив –  $40,9 \pm 16,4$  роки (діапазон 15–60 років), 22 (15,6%) пацієнти були віком понад 60 років, 2 (4,6%) пацієнти були молодше 16 років. Контрольну групу порівняння склали 20 клінічно здорових молодих особи без наявних ознак гострого та хронічного процесу, середній вік складав –  $23,6 \pm 3,1$  роки.

Серед обстежених хворих вагомо переважали особи чоловічої статі – 98 (69,5%), осіб жіночої статі було 43 (30,5%), співвідношення чоловіків до жінок – 2,3 : 1,0 (рис. 2.2).

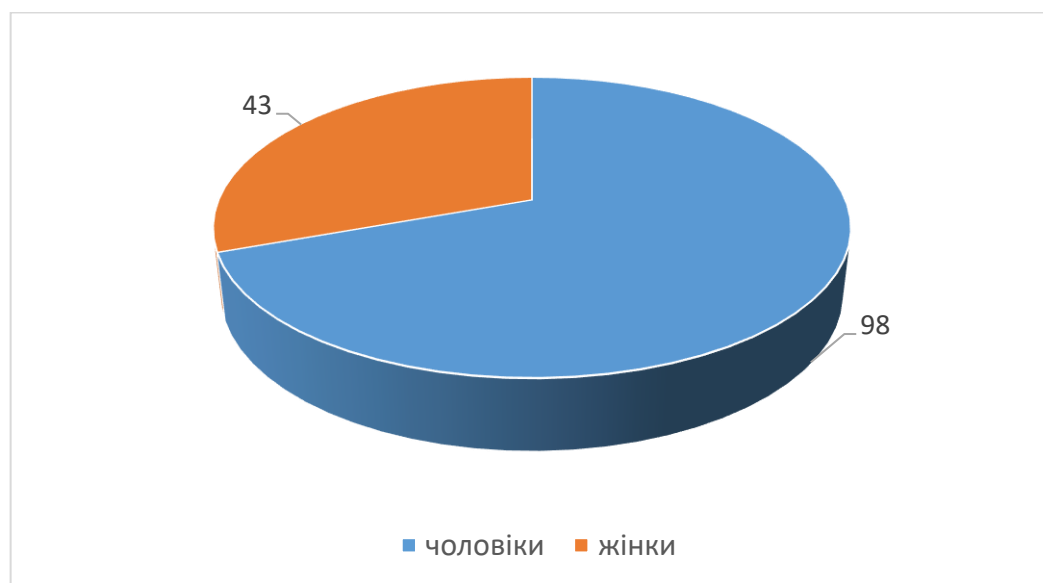


Рис. 2.2. Розподіл хворих на ФН за статтю (абс.)

### 2.3. Методи дослідження

Обстеження пацієнтів на ФН передбачало вивчення скарг, анамнезу життя (відомості про наявну супутню патологію та перенесені захворювання, дані алергологічного анамнезу, наявність побутових та професійних шкідливостей, генетичні фактори), тривалості захворювання та можливої її причини, характеру та перебігу захворювання, оцінку локалізації процесу при об'єктивному огляді хворих. Також клінічне дослідження акцентувалось на відсутності/наявності гнійних захворювань шкіри, хвороб ендокринної системи та шлунково-кишкового тракту, вогнищ хронічної інфекції та режим харчування.

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

Локалізація фурункулу на правому крилі носа спостерігалась у 48 осіб (34%), у 52 хворих (36,9%) – на лівому крилі, у 16 осіб (11,3%) – на кінчику носа, у 11 осіб (7,8%) – на спинці носа, на переніссі – у 7 осіб (5%), локалізація на межі з верхньою губою була виявлена у 7 пацієнтів (5%). Слід зазначити, що внутрішня локалізація фурункулу відзначалася у 92 хворих (65,2%), на зовнішній поверхні носа – у 49 хворих (34,8%).

Загальне клінічне обстеження проводилось з акцентом на стан периферійних лімфовузлів, органів грудної та черевної порожнини, показники діяльності серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, аускультация серця), термометрію, ультразвукове обстеження, комп'ютерну томографію та рентгенографію.

Крім цього, під час первинного огляду увагу звертали на стан свідомості, показники вищої нервової діяльності, психоемоційної сфери. За необхідності призначалися консультації вузькопрофільних фахівців (невропатолога, офтальмолога, терапевта, ендокринолога).

### **2.3.1. Лабораторні методи дослідження**

Усім хворим на ФН при госпіталізації до відділення та призначення лікування проводили рутинні загально-клінічні дослідження крові, сечі, біохімічні дослідження (визначення вмісту глюкози, активності трансаміназ, протеїнограми та ін). Обов'язково всім хворим на ФН було проведено бактеріологічне дослідження мазків з носо- та ротоглотки та дослідження їх чутливості до антибіотиків, мікроскопічне дослідження носового слизу та інші.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ФН, яка була отримана в динаміці: при надходженні пацієнта до стаціонару (І період) та після клінічного одужання (ІІ період). Кров для досліджень збирали натще із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф». Контрольну групу складала 20 практично здорових осіб тієї ж вікової категорії.

Клінічні, біохімічні, мікробіологічні, імунологічні та інструментальні дослідження проводилися на базі лабораторій Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня №30» (ліцензія МОЗ України № 597055 від 30.01.2012 р.), у лабораторії «Synovo» (ліцензія МОЗ України № 013877 від 12.02.2018 р.), серологічні дослідження – у лабораторії «Аналітика» (ліцензія МОЗ України № 554074 від 20.05.2010 р.), ліцензія на провадження господарської діяльності з медичної практики за спеціальністю: Клінічна біохімія, Клінічна лабораторна діагностика, Бактеріологія № 2099 від 18.12.2025.

### **2.3.2. Мікробіологічні, імунологічні та серологічні методи дослідження**

Всім хворим на ФН (n=141) мікробіологічне дослідження патологічного відокремлюваного проводились в двох напрямках: мікроскопічне дослідження нативних і забарвлених препаратів і посіви на живильні середовища. Мазок проводився з найбільш зміненої ділянки слизової оболонки стерильним тампоном у стерильну пробірку. Іншим тампоном проводився мазок для прямої бактеріоскопії на предметне скло.

*Мікробіологічне дослідження* слизової оболонки проводилося за загально прийнятою технологією: посів на тверді та рідкі посівні середовища фірми «Bio Merieux» (Франція): для аеробних і факультативних бактерій – шоколадний агар з РVХ; для анаеробних бактерій – Шедлер агар + 5% еритроцитів барана, для грибів – агар Сабуро з гентаміцином + хлорамфеніколом з визначенням кількісного і якісного складу мікрофлори носової порожнини. Культивування матеріалу на поживних середовищах здійснювали у термостаті при температурі 37°C 3–5 діб, анаеробних культур – мікроанаеростаті фірми «Bio Merieux». Ідентифікацію вилучених культур мікробів проводили за їх морфолого-культуральними властивостями, біохімічними ознаками і серологічними характеристиками. За результатами кількісних досліджень мікрофлору подавали у колонієутворюючих одиницях в перерахунку на 1 мг-КУО/мл. Етіологічно значущим була наявність мікроорганізмів у титрі  $10^5$  і більше КУО/мл. Антибіотикочутливість мікрофлори вивчали диско-дифузійним методом до антибактеріальних препаратів пеніцилінового, фторхінолонового, цефалоспоринового ряду та аміноглікозидів.

*Імунологічне дослідження.* Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл (МАТ). Для ідентифікації на клітинах CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup> використовували відповідні антитіла помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – РС-5, ІЛ-4 – РЕ, ТФРβ – FITC (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюорометрії проводили у відповідності з протоколами виробника. Для дослідження вмісту Іg класів А, М, G в сироватці крові застосовували метод простої радіальної імунодифузії в гелі [191]. Концентрацію ЦІК в крові визначали концентрації по Діжону [192].

*Серологічне дослідження.* Для дослідження концентрацій інтерлейкіну-33 (ІЛ-33) в сироватці крові хворих на ФН використовували метод твердофазного

імуноферментного аналізу (тІФА, ELISA) з використанням стандартного набору відповідно до інструкції виробника (IL-33 (human) ELISA kit, Enzo, ADI -900-201, USA). В одній лунці 96-лункового планшета змішували одночасно різні мікросфери, які є специфічними. Для визначення використовується тІФА із застосуванням пероксидази хрому як індикаторного ферменту. Один тип моноклональних антитіл іммобілізується на внутрішній поверхні планшету тест-системи для мікротитрування, інший тип до незалежного епітопу молекули ІЛ знаходиться у вигляді кон'югата з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який має дуже високу спорідненість з біотином. Активність зв'язаної пероксидази вимірюють з використанням спектроавтоматичного фотометру для мікропланшетів.

### **2.3.3. Статистичні методи**

Аналіз даних проводився за допомогою IBM SPSS Statistics for Windows програмне забезпечення для статистичного аналізу версії 22. Відмінності оцінювали за допомогою точного критерію Фішера та Пірсона  $\chi^2$ -квадрат за потреби для категоріальних змінних і t-критерієм Стьюдента для безперервних змінних. Кореляції були розраховані за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну ( $M$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої арифметичної ( $m$ ). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. В роботі для побудови математичної моделі використовувалися узагальнені лінійні моделі (generalized linear mixed model - GLMM).

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ФУРУНКУЛЬОЗУ НОСУ

Для виконання поставленої мети та завдань дослідження був обстежений 141 хворий на ФН протягом 2021-2024 років. Дослідження було проведено на клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна – Комунальне некомерційне підприємство Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня №30».

### 3.1. Клініко-лабораторна характеристика ФН

Діагноз ФН у пацієнтів, що знаходилися під нашим спостереженням, базувався на підставі клініко-анамнестичних, лабораторних та даних ендоскопічного отоларингологічного огляду та верифікований за МКБ-10.

Серед хворих, що були включені в дослідження левову частину склали пацієнти з середньо-тяжкою формою ФН (n=93), що склало 66%, легкі форми (n=38) – 26,9%; тяжкий перебіг – (n=10) – 7,1% хворих (рис. 3.1).

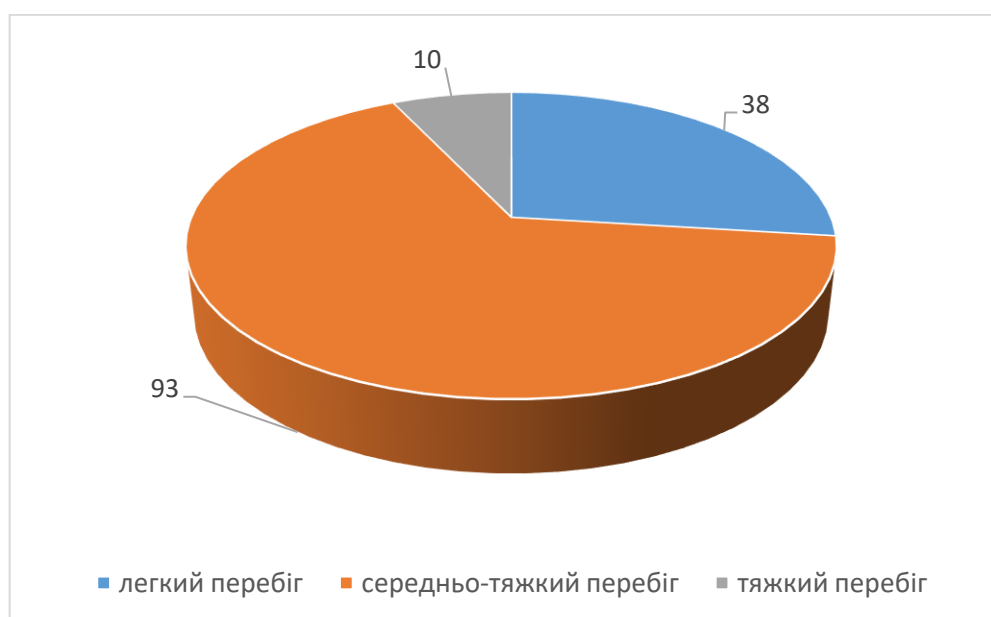


Рис. 3.1 Тяжкість клінічного перебігу ФН

Серед дослідженої когорти хворих рецидивуючий перебіг ФН з частотою реактивації 2 і більше разів на рік було визначено у 44 осіб (31,2%).

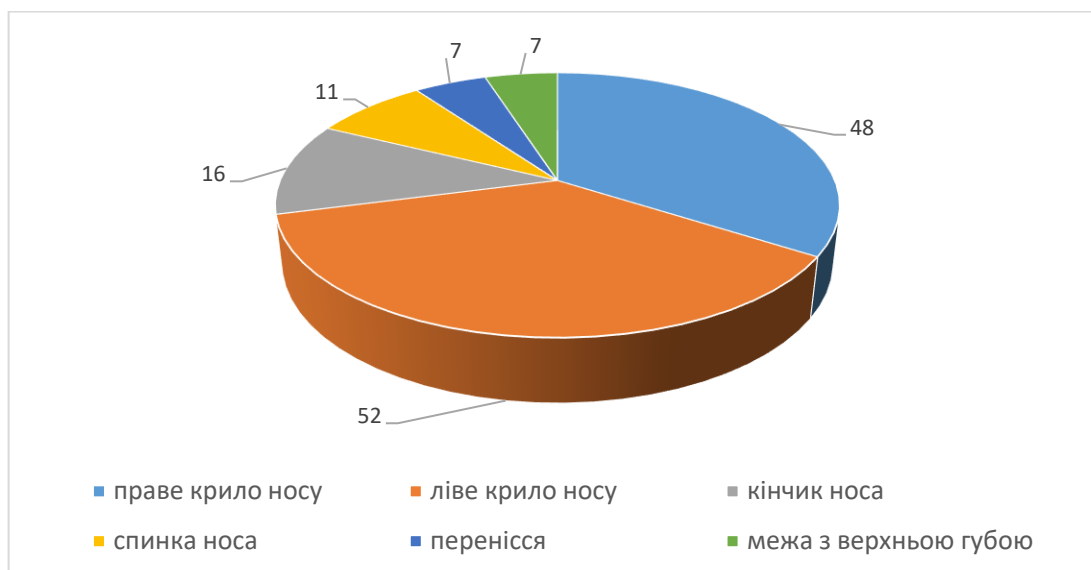


Рис. 3.2 Анатомічна локалізація фурункулу носу

Локалізація фурункулу (рис. 3.2) на правому крилі носу спостерігалась у 48 осіб (34%), у 52 хворих (36,9%) – на лівому крилі, у 16 осіб (11,3%) – на кінчику носа, у 11 осіб (7,8%) – на спинці носа, на перенісці – у 7 осіб (5%), локалізація на межі з верхньою губою була виявлена у 7 пацієнтів (5%).

Внутрішня локалізація фурункулу відзначалася у 92 хворих (65,2%), на зовнішній поверхні носа – у 49 хворих (34,8%).

Вікова характеристика хворих, що були включені у дослідження представлена у таблиці 3.1.

У ретроспективне дослідження було включено дані 141 хворого на ФН, що перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2019–2024 років. Серед них чоловіки – 98 (68,5%), жінки – 43 (31,5%). Середній вік хворих становив –  $40,9 \pm 16,4$  роки (діапазон 15–69 років), 19 (13,5%) пацієнтів були віком понад 60 років, 2 (1,4%) пацієнти були молодше 16 років.

Таблиця 3.1

## Розподіл хворих на ФН за віком та статтю (n=141)

Стать (абс., %)	Вік хворих, років						
	до 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 та >
Чоловіки (n=98)	2	5	26	28	19	18	-
Жінки (n=43)	-	6	15	17	4	1	-
відносна, %	1,4	7,8	29,1	31,9	16,3	13,5	-
Всього:	2	11	41	45	23	19	-

Серед обстежених хворих вагомо переважали особи чоловічої статі – 98 (69,5%), осіб жіночої статі було 43 (30,5%), співвідношення чоловіків до жінок – 2,3 : 1,0. Слід зазначити, що ФН є патологією осіб середнього працездатного віку, про що свідчить відносний відсоток захворювання серед вікових категорій 31-40 та 41-50 років, який складав 41% та 45% відповідно.

За результатами спостереження встановлено, що найчастіше з діагнозом ФН хворі зверталися у зимово-весняний період – 88 хворих (62,4%), тоді як у літньо-осінній період кількість випадків складала 53 випадки (37,6%).

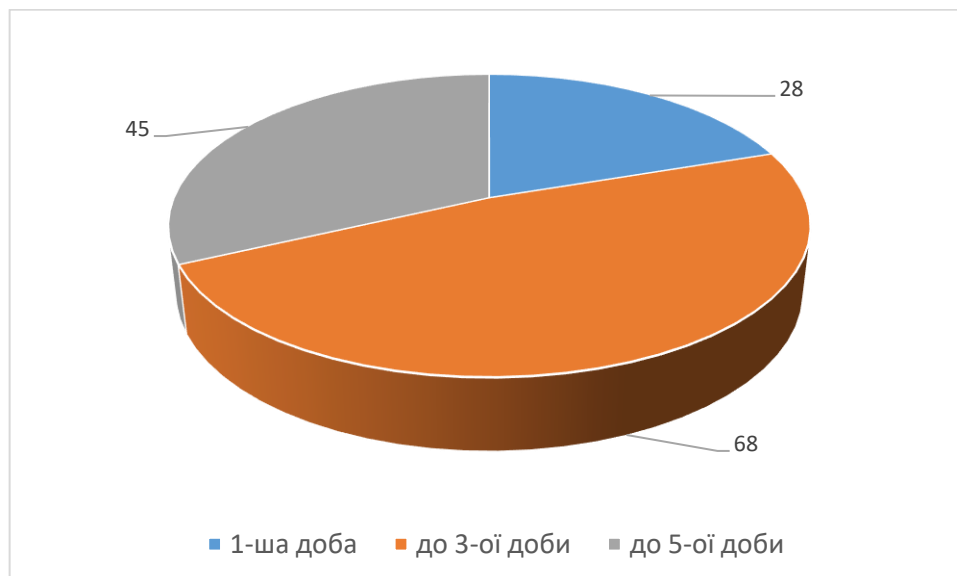


Рис. 3.3 Частота звернення хворих на ФН залежно від маніфестації

Аналіз анамнестичних даних історії хвороби (рис. 3.3) показав, що протягом 1-ої доби від початку захворювання до стаціонару звернулися 28 хворих (19,9%), до 3-ьох діб – 68 хворих (48,2%), до 5-ти діб – 45 хворих (31,9%). Самостійно звернулися за спеціалізованою допомогою до стаціонару 35 осіб (24,8%) інші були доставлені каретою швидкої медичної допомоги – 22 хворих (15,6%) та за направленням терапевтів та сімейних лікарів – 84 хворих (59,6%).

Характеристика та тривалість основних клінічних проявів у хворих на ФН наведена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Тривалість клінічних симптомів у хворих на ФН (абс.,  $M \pm m$ )

Клінічні симптоми	Абсолютна кількість (n=141)	Відсотки (%)	Тривалість симптомів ( $M \pm m$ ) днів
Набряклість м'яких тканин та слизової оболонки носа	141	100	6,3±1,6
Біль у місці локалізації	105	95,5	7,6±1,8
Біль при натисканні	141	100	8,3±2,5
Лихоманка	39	27,7	4,9±1,7
Інтоксикаційний синдром (загальна слабкість)	68	48,2	3,8±2,5
Лімфаденопатія	36	25,5	6,2±2,2
Порушення сну	42	29,7	5,4±1,8

Наведені дані щодо наявності місцевих та системних клінічних ознак ФН дозволив встановити, що основними клінічними проявами, які спостерігалися у хворих на ФН та були виявлені у більшій частині хворих – набряклість м'яких тканин та слизової оболонки носа (100%), біль при натисканні та у місці локалізації (100% та 95,5%, відповідно).

Інші прояви ФН реєструвалися з меншою частотою. При об'єктивному дослідженні загальна слабкість у вигляді інтоксикаційного синдрому визначалася у 48,2%; лімфаденопатія – у 25,5%, порушення сну – у 29,7%, лихоманка – у 27,7%, відповідно.

Таким чином, клінічні прояви ФН у більшості хворих характеризувалися локальними явищами, що були обумовлені проявами запалення, набряку, больового синдрому та симптомами інтоксикації.

Показники клінічного аналізу крові у на ФН залежно від статі (табл. 3.3) характеризувалися вірогідними відмінностями за показниками еритроцитів ( $\times 10^{12}$ ) у чоловіків –  $4,51 \pm 0,40$  проти  $4,15 \pm 0,43 \times 10^{12}$  ( $p < 0,005$ ) у жінок; гемоглобіну, г/л –  $139,2 \pm 13,8$  проти  $128,3 \pm 13,2$  ( $p < 0,005$ ), лейкоцитів ( $\times 10^9$ ) –  $7,94 \pm 3,33$  проти  $6,05 \pm 1,90$  ( $p < 0,001$ ). Інші показники не відзначались вірогідністю.

Таблиця 3.3

Тривалість госпіталізації і захворювання до госпіталізації, показники клінічного і біохімічного аналізу крові залежно від статі ( $M \pm StD$ )

Показник		Чоловіки ( $M \pm StD$ )	Жінки ( $M \pm StD$ )	тест Стьюдента ( $p < 0,05$ )
Тривалість госпіталізації, днів		$8,15 \pm 2,32$	$8,15 \pm 2,70$	0,98
Тривалість захворювання до госпіталізації, днів		$11,8 \pm 3,24$	$12,7 \pm 6,09$	0,36
Клінічний аналіз крові	Еритроцити, $\times 10^{12}$	$4,51 \pm 0,40^*$	$4,15 \pm 0,43^*$	0,005
	Гемоглобін, г/л	$139,2 \pm 13,8^*$	$128,3 \pm 13,2^*$	0,005
	Кол. показник	$0,93 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,03$	0,44
	Тромбоцити, $\times 10^9$	$208,4 \pm 28,7$	$223,6 \pm 40,6$	0,14
	Лейкоцити, $\times 10^9$	$7,94 \pm 3,33^*$	$6,05 \pm 1,90^*$	0,001
	Еозинофіли, %	$2,57 \pm 1,93$	$2,75 \pm 2,00$	0,63
	Нейтрофіли, % пал	$5,03 \pm 2,95$	$4,61 \pm 2,14$	0,40
	4%/63-67% сегм	$59,3 \pm 11,3$	$59,8 \pm 7,08$	0,78
	Лімфоцити, %	$24,1 \pm 8,3$	$25,2 \pm 6,9$	0,42
	Моноцити, %	$7,62 \pm 2,58$	$8,0 \pm 2,44$	0,41
ШОЕ, мм/год		$13,5 \pm 10,9$	$18,1 \pm 10,7$	0,19
АЛТ, Од/л		$44,6 \pm 53,2$	$43,5 \pm 40,9$	0,90

Біохімічний аналіз крові	АСТ, Од/л	39,0±25,1	40,9±23,2	0,66
	Білірубін загальний, мкмоль/л	12,7±1,12	12,7±1,04	0,72
	Сечовина, ммоль/л	6,07±1,27	6,11±1,13	0,86
	Креатинін, мкмоль/л	75,4±10,8	78,5±6,9	0,09
	Загальний білок, г/л	74,1±3,61	74,8±3,32	0,25
	Глюкоза крові, ммоль/л	5,27±1,48	5,32±1,45	0,87

Примітка: \* - середні значення відмінні за тестом Стьюдента  $p < 0,05$ .

Усі вищеописані зміни зникали по мірі поліпшення загального стану хворих і нормалізації біохімічних показників.

### 3.2. Мікробіоценоз слизової оболонки носу у хворих на ФН

Провідну роль у розвитку і перебігу ФН відіграють етіологічні чинники, що стали пусковим механізмом у розвитку патологічного процесу. Розвиток, тяжкість та ускладнення ФН, що спричинені умовно-патогенною флорою залежить від вірулентності мікроорганізмів, стану загального та місцевого імунітету і, як наслідок, від якісного складу мікробних спільнот, присутніх на слизовій оболонці носа. Мікробіоценоз – це екологічна система, яка зберігається за рахунок безперервного динамічного балансу між мікро- і макроорганізмом. Чіткої межі між нормальною мікрофлорою і умовно-патогенними бактеріями не існує. На сьогодні всебічно не вивчені кількісні та якісні зміни в мікробних спільнотах залежно від стану імунітету у пацієнтів із захворюваннями ЛОР-органів і верхніх дихальних шляхів.

При вивченні мікрофлори слизової оболонки носа було вилучено 85 культур мікробів у хворих на ФН і 34 ізоляти у здорових осіб (табл. 3.4).

## Мікрофлора слизової оболонки носа хворих на ФН

№	Мікроорганізми	Хворі на ФН (n=141)		Контроль (n=30)	
		абс.к., %	ступінь колонізації, КУО/мл	абс.к., %	ступінь колонізації, КУО/мл
1	<i>S. aureus</i>	78/55,3	$(2,3+1,3) \times 10^7$	9/30,0	$(3,8+1,2) \times 10^4$
2	<i>S. epidermidis</i>	68/48,2	$(8,5+2,1) \times 10^6$	11/36,6	$(4,5+1,3) \times 10^4$
3	<i>S. intermedius</i>	25/17,7	$(9,4+2,3) \times 10^6$	1/3,3	$6 \times 10^4$
4	<i>S. delphini</i>	18/12,7	$(1,5+0,6) \times 10^7$	1/3,3	$8 \times 10^4$
5	<i>S. haemolyticus</i>	28/19,9	$(2,1+1,1) \times 10^7$	1/3,3	$3 \times 10^4$
6	<i>C. albicans</i>	27/19,1	$(2,4+1,1) \times 10^6$	0/0	0
7	<i>S. saprophyticus</i>	28/19,9	$(1,9+0,9) \times 10^7$	6/20	$(4,9+1,4) \times 10^4$
8	<i>S. pneumoniae</i>	13/9,22	$(7,3+2,1) \times 10^6$	1/3,3	$6 \times 10^4$
9	<i>E. faecalis</i>	19/13,4	$(8,7+3,4) \times 10^6$	0/0	0
10	<i>S. pyogenes</i>	28/19,6	$(3,5+1,2) \times 10^6$	3/10	$(2,1+0,9) \times 10^4$
11	<i>M. catarrhalis</i>	14/9,9	$(6,8+1,8) \times 10^6$	0/0	0
12	<i>H. influenzae</i>	14/9,9	$(8,3+2,4) \times 10^6$	1/3,3	$2 \times 10^5$
13	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	12/8,5	$(2,9+1,2) \times 10^6$	0/0	0
14	<i>Prevotella oralis</i>	2/1,4	$(3,1+1,4) \times 10^6$	0/0	0
15	<i>Actinobacillus actinomycetem-comitans</i>	1/0,7	$3 \times 10^6$	0/0	0
16	<i>Bacteroides forsythus</i>	3/2,1	$9 \times 10^6$	0/0	0

Серед ізолятів у хворих на ФН було виявлено 10 родів і 16 видів мікробів, у групі контролю – відповідно 3 і 9. Колонізація слизової оболонки носа була представлена більш численними різними видами мікроорганізмів, порівняно зі здоровими особами. Ступінь колонізації дорівнював –  $10^6$ – $10^7$  КУО/мл, у контролі –  $10^4$  КУО/мл.

Аналіз мікрофлори хворих на ФН виявив бактеріальні та мікобактеріальні асоціації, які включали 3 і більше видів мікробів (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кількість мікробів в асоціаціях хворих на фурункульоз носа

Групи	Загальна та відносна кількість хворих з мікрофлорою та мікробними асоціаціями (абс/%)			
	Кількість мікробів в асоціації			
	Монофлора	2	3	4
Хворі на ФН (n=141)	11/7,8	47/33,3	78/55,4	5/3,5
Контроль (n=30)	26/86,6	4/13,3	0/0	0/0

У 33,3% хворих на ФН мікробні асоціації включали два види мікроорганізмів, у 55,4% – три види мікробів, у 3,5% – чотири види мікробів. Слід зазначити, що у хворих на ФН до складу мікробних асоціацій входили гриби рода *Candida*, що свідчило про зниження у цих хворих клітинної ланки місцевого імунітету. Найчастіше серед ідентифікованих мікробів зустрічались *S. aureus* і *S. epidermidis* – у 55,3% та 48,2% відповідно.

Під час вивчення чутливості до антибіотиків у ізолятів, які найбільш часто вилучались зі слизової носа хворих ФН, було встановлено, що всі види мікробів виявляли досить високу резистентність до пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів та фторхінолонів (табл. 3.6).

*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes* виявили найбільшу чутливість до антибіотиків класу фторхінолонів, *S. epidermidis*, *S. intermedius* та *S. saprophyticus* – відзначалися низькою чутливістю до всього спектру антибіотикограми. Особливістю мікрофлори слизової оболонки носа хворих на ФН, є висока антибіотикорезистентність та вірулентність мікробів, високий ступінь колонізації, присутність у мікробних асоціаціях грибів рода *Candida* та анаеробів.

Слід зазначити, що присутність у мікрофлорі носа високовірулентних та антибіотикорезистентних бактерій, є важливим чинником розвитку запальних процесів у тканинах носа, ураження хрящової та кісткової тканини, виникнення

ускладнень, таких як гнійний отит, гайморит, фронтит, ангіни, а також розповсюдження інфекції на інші органи, включаючи структури головного мозку.

Таблиця 3.6

Чутливість мікробів слизової оболонки носа до антибіотиків (n=30)

Мікроорганізми	Кількість вилучених ізолятів	Кількість ізолятів, які чутливі до антибіотиків										
		Пеніцилін		Цефалоспорини				Аміноглікозиди	Фторхінолони			
		Амоксицилін	Ампіцилін	Цефалексин	Цефуоксим	Цефтріаксон	Цефотаксим	Гентаміцин	Офлоксацин	Норфлоксацин	Ципрофлоксацин	Гатифлоксацин
<i>S. aureus</i>	16	11 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	14 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	10 <sup>-</sup> 4 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	10 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 3 <sup>++</sup>	8 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 5 <sup>++</sup>	8 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 6 <sup>++</sup>	11 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	5 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 7 <sup>++</sup>	8 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 5 <sup>++</sup>	5 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 8 <sup>++</sup>	4 <sup>-</sup> 4 <sup>-</sup> 8 <sup>++</sup>
<i>S. epidermidis</i>	14	12 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	14 <sup>-</sup>	14 <sup>-</sup>	12 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	12 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	12 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	12 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	12 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	13 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup>	12 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	12 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>
<i>S. haemolyticus</i>	6	3 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	3 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	3 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 3 <sup>++</sup>	3 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup>	1 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 3 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 3 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 4 <sup>++</sup>		
<i>S. saprophyticus</i>	6	3 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	3 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	3 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	3 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	4 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	2 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>
<i>S. pyogenes</i>	6	2 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup> 3 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	2 <sup>+</sup> 4 <sup>++</sup>	2 <sup>+</sup> 4 <sup>++</sup>
<i>S. intermedius</i>	5	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 3 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup>	1 <sup>-</sup> 4 <sup>+</sup>	1 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 3 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	3 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 1 <sup>++</sup>	2 <sup>-</sup> 1 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>	1 <sup>-</sup> 2 <sup>+</sup> 2 <sup>++</sup>

Присутність антибіотикорезистентних штамів у слизовій оболонці носа створює труднощі в лікуванні запального процесу і потребує нетрадиційного підходу в тактиці ведення таких хворих. Крім цього, висока колонізація слизової

оболонки носа високовірулентними і антибіотикорезистентними штамми бактерій здатна пригнічувати місцевий імунітет, а зниження місцевої імунореактивності, в свою чергу, сприяє розвитку інфекції і запалення. Все це вказує на необхідність всебічного вивчення багатофакторності виникнення і розвитку інфекційних захворювань носа і прилеглих тканин.

Всім пацієнтам, що були включені в дослідження в умовах стаціонару було проведено лікування згідно настанови МОЗ 00273 (<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3158>), які включали терапевтичну та хірургічну тактику щодо розкриття фурункула, призначення етіотропної терапії у (антибактеріальних препаратів) та симптоматичної терапії (дезінтоксикаційні та десенсибілізуючі засоби). Даній категорії хворих в більшості випадків призначалися антибактеріальні засоби з груп комбінації пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази (амоксцилін+клавуланова кислота 875/125 мг 2 рази на добу) та препарати цефалоспоринового ряду II-III покоління. Тривалість курсу антибактеріальної терапії в середньому складала  $6,8 \pm 1,8$  дні залежно від тяжкості ФН.

Ефективність терапії у хворих на ФН оцінювалась на підставі клінічних даних, нормалізації лабораторних та біохімічних параметрів та локальних змін (загоєння після розкриття та дренивання, зменшення набряку, репарація).

Для ілюстрації клінічного перебігу захворювання наводимо клінічний випадок фурункульозу носової порожнини.

Пацієнтка А., 24 років, звернулася до приймального відділення Комунального некомерційного підприємства ХМР «Міська клінічна лікарня №30» за направленням сімейного лікаря 27.04.2025 року о 8 год. 30 хв. зі скаргами на біль у ділянці присінка носа з правого боку, виражений набряк і гіперемію м'яких тканин, підвищення температури тіла до  $37,8^{\circ}\text{C}$ , головний біль, загальну слабкість. Вважає себе хворою з 25.04.2025 р., коли вперше з'явилися симптоми з появи болючого інфільтрату після механічної травматизації слизової оболонки присінка носа.

Об'єктивно: загальний стан хворої середнього ступеня тяжкості, температура тіла 37,8°C, АТ 135/90 мм. Нг, пульс 94 удари на хвилину, ЧДД 16 за хвилину. Голос не змінений.

ЛОР статус: при зовнішньому огляді відзначається асиметрія зовнішнього носа за рахунок набряку та інфільтрації м'яких тканин у ділянці крила та присінка носа з правої сторони. Шкіра гіперемована, напружена, різко болюча при пальпації. Визначається локальне підвищення температури шкіри.

*Присінок носа:* у ділянці правого присінка носа виявляється щільний болючий інфільтрат округлої форми з центральною зоною розм'якшення (флуктуації). Слизова оболонка гіперемована, набрякла, визначається гнійно-некротичний стрижень. Просвіт правого носового ходу частково звужений.

*Порожнина носа:* слизова оболонка набрякла, помірно гіперемована. Носові раковини збільшені за рахунок набряку. Носове дихання з боку ураження утруднене. Патологічних виділень із глибоких відділів порожнини носа не виявлено. Перегородка носа розташована по середній лінії, без ознак викривлення, слизова оболонка без патологічних змін. Навколоносові пазухи: пальпація та перкусія в проєкції верхньощелепних і лобних пазух безболісна. Ознак синуситу не виявлено.

*Носоглотка:* Слизова оболонка рожевого кольору, помірно зволожена, патологічних нашарувань не визначається. Слизова оболонка ротоглотки без ознак гострого запалення. Підщелепні лімфатичні вузли з боку ураження збільшені, болючі при пальпації, помірно ущільнені, рухомі.

Діагноз: Фурункульоз носа (рис 3.4 – 3.9).

Лабораторні показники: клінічний аналіз крові від 27.04.25 р.: еритроцити –  $4,5 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобін – 131 г/л; гематокрит 38,5%; кольоровий показник – 0,98; тромбоцити –  $197 \times 10^9/л$ ; лейкоцити –  $11,8 \times 10^9/л$ ; паличкоядерні нейтрофіли – 8%; сегментоядерні нейтрофіли – 75%; лімфоцити – 14%; моноцити – 7%; еозинофіли – 1%; ШОЕ - 22 мм/год.



Рис. 3.4 Гіперемія та набряк правого крила носа (при надходженні до стаціонару)



Рис. 3.5 Фурункульоз носа. Пряма риноскопія (при надходженні до стаціонару)

До початку лікування у пацієнтки із фурункульозом носа відзначався помірний лейкоцитоз із нейтрофіліозом, зсув лейкоцитарної формули вліво та прискорення ШОЕ.

Аналіз крові на цукор від 27.04.25 р.: глюкоза – 6,1 ммоль/л.

Коагулограма крові від 27.04.2025 р.: фібриноген – 3,6 г/л; протромбіновий час – 11 сек; протромбіновий індекс – 98%; тромбіновий час – 13 сек; активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ) – 35 сек.

Біохімічний аналіз крові від 27.04.25 р.: загальний білок – 68,4 г/л, альбумін – 45 г/л; загальний білірубін – 14 мкмоль/л, аспартат-амінотрансфераза (АСТ) – 28 Од/л; аланінамінотрансфераза (АЛТ) – 32 Од/л; лужна фосфатаза (ЛФ) – 77 Од/л.

Клінічний аналіз сечі від 27.04.25 р.: відносна щільність 1010, сліди білка, епітелій перехідний, плаский; лейкоцити 5-7, місцями до 20 в полі зору, еритроцити – відсутні; гіалінові циліндри – 2-3 в препараті.

Мікробіологічне дослідження мазка з зіву та носу та бакпосів з визначенням антибіотикочутливості (від 30.04.2025 р.): зів: зростання *Staphylococcus aureus* –  $10^4$  КУО; носова порожнина: *Staphylococcus aureus* –  $10^6$  КУО; чутливість до  $\beta$ -лактамів, цефалоспоринів; малочутливий до фторхінолонів, резистентний до азитроміцину, цефтазидіму та кларитроміцину.

Показники імунограми (від 28.04.2025 року): CD3<sup>+</sup>-кл – 64,6%; CD4<sup>+</sup>-кл – 40,3%; CD8<sup>+</sup>-кл – 13,8%; CD16<sup>+</sup>-кл – 14,7%; CD20<sup>+</sup>-кл – 17,8%; CD25<sup>+</sup>-кл – 17,2%; CD71<sup>+</sup>-кл – 7,1%; Th1 (IFN $\gamma$ <sup>+</sup>) – 12,5%; Th2 (IL-4<sup>+</sup>) – 11,7%.

Вміст імуноглобулінів у слині (від 28.04.2025 р.): sIgA – 0,16 г/л; IgA – 0,14 г/л; IgG – 0,092 г/л; лізоцим – 18,7 г/мл.

Вміст імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові (від 28.04.2025 р.): IgA – 0,92 г/л; IgM – 1,19 г/л; IgG – 12,9 г/л; Комплемент СН50 – 66,81 од.; ФЧ – 44,6; ФІ – 3,01%; біоцидність – 15,8%.

Хворій було проведено хірургічне лікування: розтин та дренивання із санацією. Проведення лікування включало в/в краплинно дезінтоксикаційні препарати – реосорбілакт 200 мл, вітамін С 5%, 5 мл; фізіологічний розчин 200

мл; антигістамінні засоби; цефтріаксон 1000 мг 2 р/доб; біогайя 1 табл/добу; фуцис 150 мг (фото 3, 4).



Рис. 3.6 День 4-й після розтину фурункулу

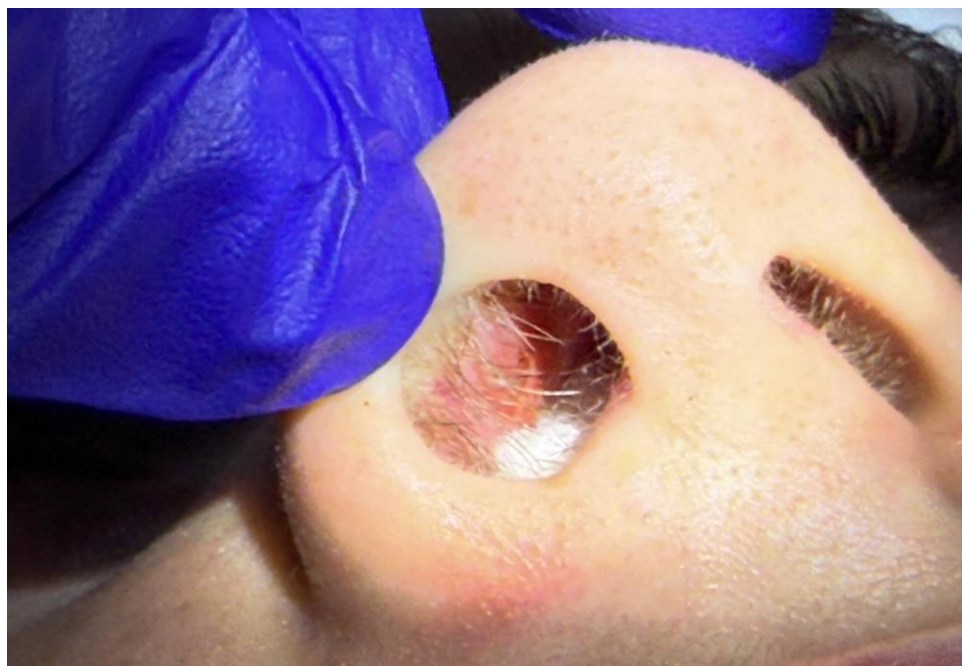


Рис. 3.7 День 4-й після розтину фурункулу

Після проведеної комплексної терапії спостерігалася нормалізація кількості лейкоцитів, зменшення нейтрофільного зсуву та зниження ШОЕ, що свідчило про регрес гнійно-запального процесу (фото 5, 6).



Рис. 3.8 Зовнішній вигляд пацієнтки при виписці зі стаціонару

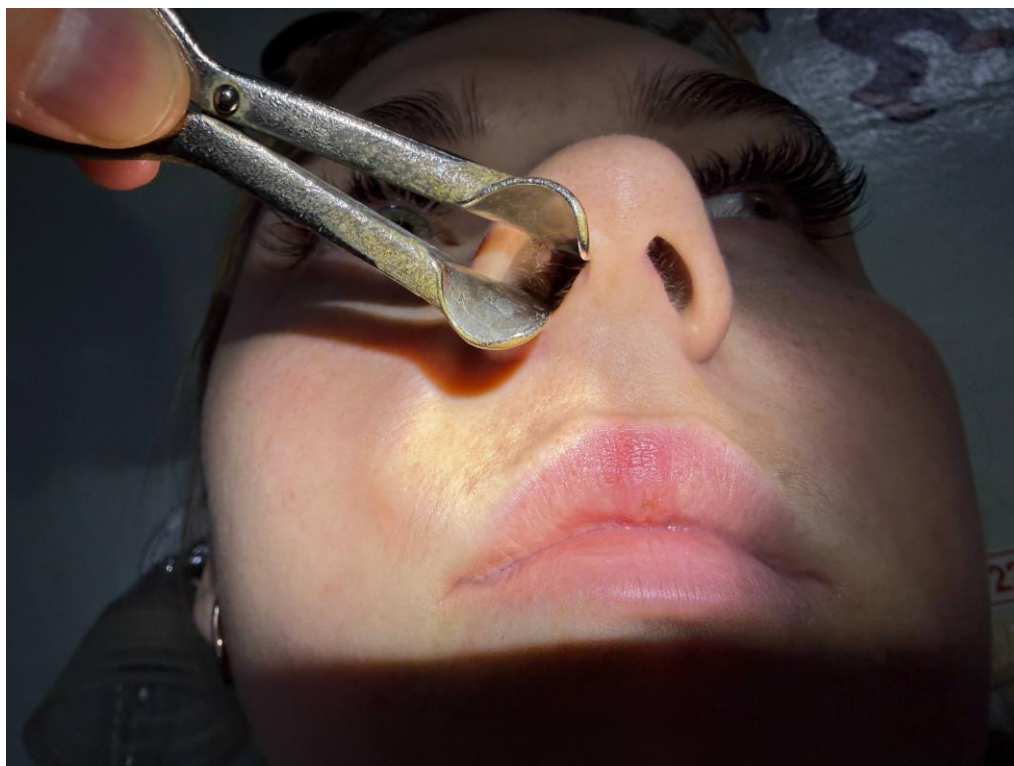


Рис. 3.9 Риноскопична картина носу при виписці зі стаціонару

Пацієнтка виписана зі стаціонару на 8 добу в задовільному стані.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях:

1. Попов М. М., Самусенко Д. С., Огнівенко О. В. Мікробіоценоз слизової оболонки носа хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 2 (14). С. 183–191. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-07>

## РОЗДІЛ 4

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ФУРУНКУЛЬОЗ НОСУ

Комплексний аналіз характеру, стану та інтенсивності імунної відповіді організму має велике значення у вивченні імунопатогенезу та клініки захворювання у хворих на ФН. У розділі представлені результати аналізу стану показників клітинного та гуморального імунітету хворих на ФН на підставі дослідження вмісту основних субпопуляцій лімфоцитів, ЦК та рівня загальних Ig A, M, G.

#### **4.1. Динаміка імунологічних показників у хворих на ФН**

Пацієнтам проведено дослідження щодо вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів крові з фенотипічними маркерами CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>. Імунологічне дослідження було проведено у 42 осіб хворих на фурункульоз носової порожнини віком від 22-68 років. Серед них 25 жінок (59,5%), чоловіків – 17 (40,5%). Середній вік пацієнтів складав 34,3±12,2 роки.

В першу групу дослідження було включено 22 особи з вперше виявленим ФН, 2-гу групу склали 20 осіб з частотою рецидивів ФН 2 та більше разів на рік. Контрольну групу склали 25 здорових осіб без ознак явної гострої та хронічної отоларингологічної патології.

Результати дослідження відносного вмісту показників основних субпопуляцій лімфоцитів виявили гетерогенність їх вмісту (табл. 4.1). Дослідження було проведено з метою оцінки системних порушень імунних показників у хворих на ФН.

Аналіз популяційного складу лімфоцитів периферичної крові хворих на ФН в залежності від частоти рецидивів виявив наступні зміни у таких показниках. Так, рівень CD3<sup>+</sup>-кл, % у хворих I групи складав 66,48±4,52 (p>0,05), проти 69,66±3,8 показників контрольної групи, однак цей показник у хворих з

частими рецидивами ФН відрізнявся статистичною вірогідністю порівняно з показниками I групи та контрольними значеннями –  $49,2\pm 4,81$  проти  $66,48\pm 4,52$  та  $69,66\pm 3,8$  ( $p<0,01$ ).

Таблиця 4.1

Популяційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих на ФН в залежності від частоти рецидивів ( $M\pm m$ )

Показник	I група (n=22)	II група (n=20)	Контроль (n=25)
CD3 <sup>+</sup> -кл, %	$66,48\pm 4,52$	$49,2\pm 4,81$ <sup>1,2</sup>	$69,66\pm 3,8$
CD4 <sup>+</sup> -кл, %.	$41,53\pm 3,12$	$30,1\pm 4,08$ <sup>1,2</sup>	$42,8\pm 1,41$
CD8 <sup>+</sup> -кл, %	$14,28\pm 1,4$ <sup>1</sup>	$11,9\pm 1,16$ <sup>1</sup>	$20,7\pm 1,82$
CD16 <sup>+</sup> -кл, %	$15,77\pm 0,8$	$11,65\pm 0,7$ <sup>2</sup>	$14,6\pm 1,55$
CD20 <sup>+</sup> -кл, %	$19,87\pm 1,2$	$14,77\pm 1,9$ <sup>2</sup>	$18,6\pm 1,4$
CD25 <sup>+</sup> -кл, %	$17,53\pm 1,4$	$12,38\pm 1,74$ <sup>2</sup>	$16,0\pm 1,6$
CD71 <sup>+</sup> -кл, %	$7,3\pm 0,6$ <sup>1</sup>	$3,4\pm 0,3$ <sup>1,2</sup>	$4,4\pm 0,3$
Th1 (IFN $\gamma$ <sup>+</sup> ), %	$12,8\pm 1,44$	$8,33\pm 1,6$ <sup>2</sup>	$11,3\pm 1,3$
Th2 (IL-4 <sup>+</sup> ), %	$11,8\pm 1,2$	$6,5\pm 1,8$ <sup>1,2</sup>	$12,3\pm 1,4$
Th1/Th2	$1,08\pm 1,2$	$1,28\pm 1,65$	$0,92\pm 1,1$

Примітки: <sup>1</sup> – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ( $p<0,05$ ), <sup>2</sup> – вірогідна різниця з показниками I групи ( $p<0,05$ ).

Відносний вміст CD4<sup>+</sup>-кл, % у хворих I групи не мав статистично значущих відмінностей з показникам контрольних значень –  $41,53\pm 3,12$  проти  $42,8\pm 1,41$  ( $p>0,05$ ). Однак у хворих II групи ці показники відрізнялися статистичною вірогідністю як з показниками I групи, так і контрольними даними –  $30,1\pm 4,08$  проти  $41,53\pm 3,12$  та  $42,8\pm 1,41$  ( $p<0,05$ ).

CD8<sup>+</sup>-клітини, що є трансмембранним глікопротеїном, який є корцептором для Т-клітинних рецепторів та зв'язується з молекулами головного комплексу гістосумісності. Відносний вміст CD8<sup>+</sup>-клітин відзначався нижчими рівнями у пацієнтів I та II групи порівняно з показникам контрольної групи –  $14,28\pm 1,4$  ( $p<0,01$ ) та  $11,9\pm 1,16$  ( $p<0,001$ ) проти  $20,7\pm 1,82$  кл, %.

Дослідження відносного вмісту CD16<sup>+</sup>-кл дозволило виявити статистично вірогідні відмінності у хворих II групи порівняно з показниками I групи – 11,65±0,7 (p<0,01) проти 15,77±0,8 кл, %, однак з контрольними значеннями статистично вірогідних відмінностей виявлено не було (p>0,05).

Показники відносного вмісту CD20<sup>+</sup>-кл, % характеризувалися аналогічною тенденцією і відрізнялися у хворих II групи статистично (p<0,05) від показників I групи (p<0,05), однак з показниками контрольної групи цих відмінностей виявлено не було (p>0,05).

Відносний вміст CD25<sup>+</sup>-кл, %, що є білком із групи диференційних антигенів лейкоцитів у хворих I групи не відрізнявся статистичною вірогідністю порівняно з контрольними значеннями – 17,53±1,4 проти 16,0±1,6 (p>0,05), однак, показники II групи відрізнялися статистично порівняно з показниками I групи – 17,53±1,4 проти 12,38±1,74 (p<0,05), однак з показниками контрольної групи такої відмінності виявлено не було (p>0,05).

Відносний вміст клітин з рецептором до трансферину (CD71<sup>+</sup>-кл, %) у хворих I та II групи відзначався статистичною вірогідністю з показниками контрольної групи – 7,3±0,6 та 3,4±0,3 проти 4,4±0,3 (p<0,01) та між групами порівняння (p<0,05). Слід зазначити, що у хворих I групи показники характеризувалися статистично вірогідним підвищенням відносного вмісту CD71<sup>+</sup>-кл, %, тоді як у хворих II групи, навпаки, вміст CD71<sup>+</sup>-кл, %, був значно нижче показників контрольних значень та групи порівняння (p<0,01).

Дослідження відносного вмісту Th1 (IFN $\gamma$ <sup>+</sup>), % дозволило встановити вірогідні відмінності між показниками груп порівняння – 12,8±1,44 % проти 8,33±1,6 % (p<0,05), однак з показниками контрольної групи в обох групах дослідження таких вірогідностей виявлено не було (p>0,05).

Аналіз відносного вмісту Th2 (IL-4<sup>+</sup>), % виявив вірогідні відмінності у хворих II групи порівняно з показниками I групи хворих та контрольними значеннями (p<0,05), між іншими групами порівняння статистичних змін не було виявлено (p>0,05).

Дослідження співвідношення Th1/Th2 не виявило вірогідних відмінностей між показниками груп порівняння та контрольними даними ( $p>0,05$ ).

Ступінь відхилення t-критерію від контрольних значень у хворих різних груп представлена на рис. 4.1.

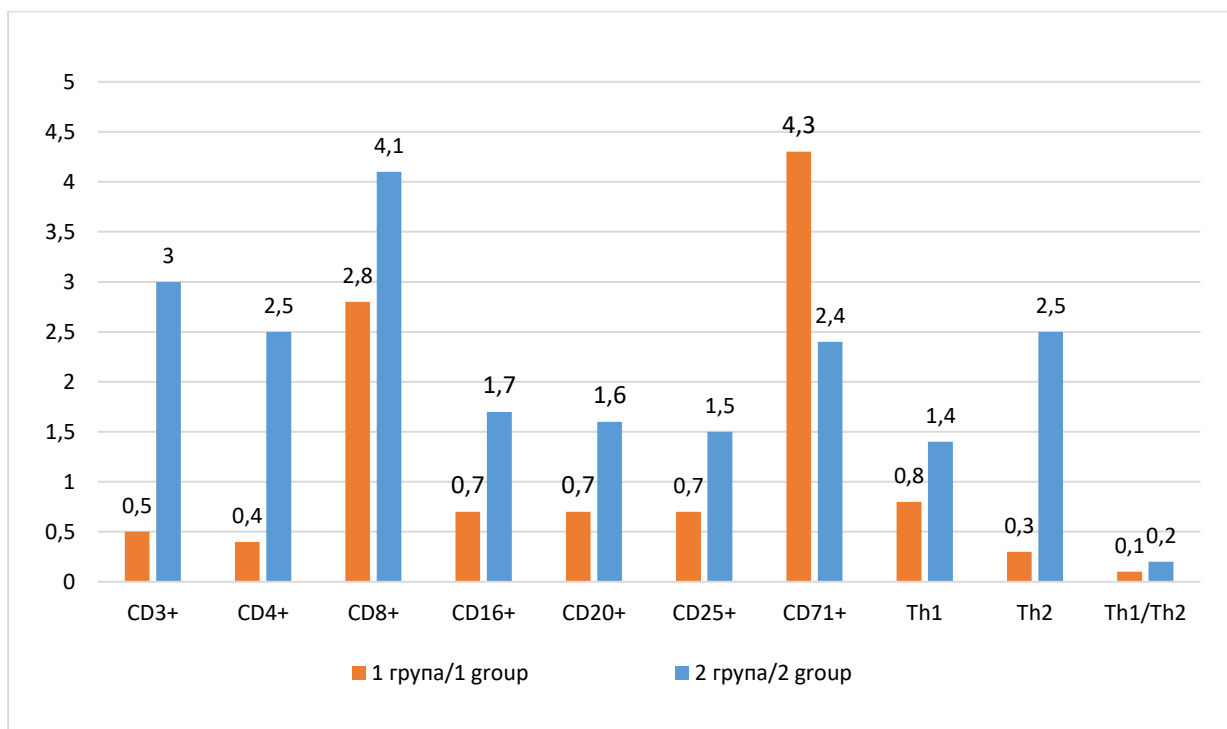


Рис. 4.1 Ступінь відхилення від контрольних значень вмісту показників CD<sup>+</sup> у хворих на ФН (t-критерій).

Аналіз даних, отриманих при дослідженні у хворих 1 групи, дозволив встановити, що найбільш вираженими відхиленнями, що перевищували показники норми, відзначалися показники CD71<sup>+</sup> ( $t=4,32$ ,  $p<0,001$ ). Найбільш низькі значення реєструвалися серед відносних показників CD8<sup>+</sup> ( $t=2,8$ ,  $p<0,01$ ).

У хворих 2 групи відносний вміст показників імунного статусу характеризувався низькими рівнями. Найбільшим ступенем відхилення від нормальних значень мали рівні CD8<sup>+</sup> ( $t=4,08$ ,  $p<0,001$ ); CD3<sup>+</sup> ( $t=3,01$ ,  $p<0,005$ ); Th2 клітини ( $t=2,54$ ,  $p<0,05$ ) та CD71<sup>+</sup> ( $t=2,36$ ,  $p<0,05$ ). Інші дані вірогідно не перевищували критичне значення t-критерію.

#### **4.2. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа**

Стан системної імунної відповіді було оцінено за фагоцитарної можливості лейкоцитів крові, вмісту основних класів імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові. Дослідження було проведено у гострому періоді та через 3 тижні після лікування. Вміст лізоциму у слині визначався методом дифузії в агарі [191]. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові та слині визначалися спектрометрично [191]. Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за здатністю клітин поглинати *S. aureus* (штам 209) [191, 192]. Визначали фагоцитарне число (ФЧ – число фагоцитуючих клітин) та фагоцитарний індекс (ФІ – число бактерій, поглинених однією клітиною). Біоцидність лейкоцитів (внутрішньоклітинний кілінг) визначався за методом S.Nielsen [191]. Кількість поглинених, але живих бактерій, визначали після висіву лізату клітин за методом Гольда на чашки Петрі із м'ясопептонним агаром. Лізис лейкоцитів проводили шляхом додавання триразового об'єму води. Активність комплементу сироватки оцінювали за 50% гемолізом тест-системи [192].

Відомо, що слина за вмістом Ig схожа з секретом гортані, та саме її фактори можуть відображати імунний стан слизових оболонок ротової та носової порожнини. Проведені дослідження довели, що ФН у хворих 1-ї та 2-ї групи має перебіг на фоні зниженого вмісту і активності місцевих факторів гуморального імунітету – лізоциму та sIgA (табл. 4.2).

Так, вміст секреторного IgA (sIgA) у хворих 1-ї та 2-ї групи дослідження був вірогідно меншим і відрізнявся порівняно з показниками контрольної групи у 1,4 та 1,6 рази відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівні IgA у хворих досліджуваних груп не мали статистично значущих відмінностей між показниками груп порівняння та контрольних значень. Однак, рівні IgG у слині хворих на ФН мали вірогідні відмінності порівняно з показниками контрольних значень у хворих 2-ї групи перевищуючи контрольні показники у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). Вміст лізоциму у досліджуваних групах хворих був зниженим та мав вірогідні відмінності

порівняно з показниками контрольної групи, які перевищували у 1,4 та у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2

Вміст різних класів Ig та лізоциму у слині хворих на ФН при надходженні до стаціонару

Показники	Групи дослідження		
	1 група (n=22)	2 група (n=20)	Контроль (n=25)
sIgA, г/л	0,17±0,02 <sup>1</sup>	0,15±0,019 <sup>1</sup>	0,24±0,02
IgA, г/л	0,14±0,02	0,13±0,02	0,18±0,02
IgG, г/л	0,093±0,009	0,096±0,008 <sup>1</sup>	0,073±0,008
Лізоцим, г/мл	18,9±1,4 <sup>1</sup>	19,5±1,5 <sup>1</sup>	26,3±1,8

Примітки:

<sup>1</sup> вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та групами дослідження;

<sup>2</sup> вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

При дослідженні загального вмісту імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові хворих на ФН було встановлено, що показники всіх класів імуноглобулінів вірогідно перевищували показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ), однак між групами дослідження не відрізнялися статистичною вірогідністю ( $p > 0,05$ ) (табл. 4.3).

Так, рівні IgA перевищували показники контрольної групи у 2,8 та 2,9 рази та складали 0,94±0,03 та 0,97±0,04 г/л проти 0,33±0,17 г/л, відповідно ( $p < 0,05$ ). Вміст IgM також перевищував показники контрольних значень у 1,3 та 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). Дослідження загального рівня IgG у хворих на ФН дозволило встановити їх вірогідне збільшення порівняно з показниками контрольних значень. IgG у хворих 1-ї групи складав 12,77±0,58 г/л, що перевищувало показники контрольної групи у 1,25 рази, у хворих другої групи вміст IgG складав 13,19±0,63 г/л, перевищуючи показники контрольних значень у 1,3 рази. Між групами дослідження показники не мали статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Вміст імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові хворих на ФН  
при надходженні до стаціонару

Показники	Групи дослідження		
	1 група (n=22)	2 група (n=20)	Контроль (n=25)
IgA, г/л	0,94±0,03 <sup>1</sup>	0,97±0,04 <sup>1</sup>	0,33±0,17
IgM, г/л	1,23 ±0,02 <sup>1</sup>	1,31±0,02 <sup>1</sup>	0,95±0,07
IgG, г/л	12,77±0,58 <sup>1</sup>	13,19±0,63 <sup>1</sup>	10,18±0,49
Комплемент СН50	68,21±5,84	67,82±3,7	61,4±3,83

Примітки:

<sup>1</sup> вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та групами дослідження;

<sup>2</sup> вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

Слід зазначити, що показники комплементу у досліджуваних групах мали тенденцію до підвищення не відрізняючись статистичною вірогідністю між показниками груп дослідження та контрольних значень ( $p > 0,05$ ).

Дослідження показників фагоцитарної ланки імунітету у хворих на ФН (табл. 4.4) встановило, що показники ФЧ, ФІ та біоцидності відрізнялися статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольних значень ( $p < 0,05$ ).

Так, показники ФЧ були вірогідно нижчими порівняно з контрольними показниками і складали у хворих першої групи – 45,7±2,14%, у другої групи 42,9±1,95% проти 67,37±2,18% контрольних значень ( $p < 0,05$ ). Показники ФІ у хворих досліджуваних груп були вірогідно нижчими порівняно з контрольними значеннями і мали вірогідні відмінності порівняно з показниками контрольних значень біоцидності ( $p < 0,05$ ), однак між групами порівняння такої вірогідності не було встановлено ( $p > 0,05$ ).

Показники фагоцитарної ланки хворих на ФН при надходженні до  
стаціонару

Показники	Групи дослідження		
	1 група (n=22)	2 група (n=20)	Контроль (n=25)
ФЧ	45,7±2,14 <sup>1</sup>	42,9±1,95 <sup>1</sup>	67,37±2,18
ФІ, %	3,03±0,32 <sup>1</sup>	3,3±0,29 <sup>1</sup>	6,74±0,27
Біоцидність (% бактерій, що вижили після фагоцитозу)	16,98±1,53 <sup>1</sup>	16,94±1,62 <sup>1</sup>	5,1±0,58

Примітки:

<sup>1</sup> вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та групами дослідження;

<sup>2</sup> вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

Показники біоцидності значно перевищували контрольні значення у 3,3 рази у хворих 1-ї групи та 2-ї групи, складаючи 16,98±1,53 та 16,94±1,62 відповідно.

Таким чином, дослідження стану гуморального імунітету дозволило встановити, що показники імунного статусу у хворих на ФН мали вірогідні відмінності порівняно з показниками контрольної групи хворих.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача:

1. Самусенко Д. С., Попов М. М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>
2. Попов М. М., Самусенко Д. С., Огнівенко О. В. Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, № 4 (51). С. 487–494. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04>

3. Самусенко Д. С. Особливості стану показників імунного статусу у хворих на гнійно-запальні захворювання носової порожнини. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. № 1. С. 43-48.  
<https://doi.org/10.37321/immunology.2025.1-04>

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-33 ПРИ ФУРУНКУЛЬОЗИ НОСУ

У формуванні імунної відповіді провідну роль відіграють цитокіни (ЦК) – біологічно активні молекули, які забезпечують міжклітинну комунікацію як на локальному, так і на системному рівнях. Вони опосередковують взаємодію між різними популяціями імунокомпетентних клітин та виконують функцію ефекторних регуляторів імунних реакцій. Цитокіни є ключовою ланкою, що поєднує імунну систему з процесами гемопоезу, а також з ендокринною і нервовою системами. Через механізми цитокінової регуляції імунна система впливає на функціональний стан органів і тканин, здатна як активувати, так і пригнічувати їхню діяльність, а також контролювати метаболічні процеси, фізіологічну та репаративну регенерацію [12, 14, 89, 102, 139].

Синоназальний епітелій піддається численним мікробним та зовнішнім впливам, які спричиняють його пошкодження. Як перша лінія захисту, критично важлива роль синоназальних епітеліальних клітин (SNEC) полягає у підтримці фізичного та імунного бар'єру на поверхні слизової оболонки. SNEC також взаємодіють за допомогою цитокінів з іншими місцевими типами клітин для координації адаптивних імунних реакцій і, в кінцевому підсумку, усунення запалення, що дозволяє відновити ураження [90]. ІЛ-33 - це цитокін, що продукується епітеліальними клітинами дихальних шляхів і фібробластами, а його рецептори (T1/ST2) містяться в тучних клітинах, еозинофілах і Th2 лімфоцитах. ІЛ-33 активує T1/ST2, стимулюючи продукцію про-Th2 медіаторів запалення та цитокінів. Тканинні імунні клітини, такі як ILC2, тучні клітини та Tregs, конститутивно експресують рецептор ST2 і є основними мішенями ІЛ-33 *in vivo* [89, 90]. Крім того, ІЛ-33 активує додаткові підгрупи, важливі для імунітету 2-го типу та алергічного запалення, такі як Th2-клітини, базофіли, еозинофіли, M2-макрофаги та дендритні клітини [96, 98, 99]. Нещодавні

дослідження показали, що ІЛ-33 відіграє певну роль в хронічних запальних захворюваннях порожнини носа [101, 102, 103, 105].

Інші імунні клітини, включаючи природні кілери (NK), iNKT-клітини та нейтрофіли, експресують ST2 конститутивно, і його рівень ще більше зростає при стимуляції [106, 107, 108]. В інших типах клітин ST2 є індукцибельним і динамічно експресується в залежності від тканинного мікрооточення. Наприклад, ІЛ-12 індуктує рецептор ST2 на Th1-клітинах і CD8 T-клітинах, а ІЛ-33 відіграє важливу роль в активації цих клітин [106]. Таким чином, ІЛ-33 є плейотропним цитокином, який відіграє важливу роль в імунитеті як 2-го, так і 1-го типу, алергічному та неалергічному запаленні та регуляторних реакціях [109].

Одним із завдань дослідження було вивчення ролі ІЛ-33 в імунопатогенезі фурункульозу носової порожнини та порівняти рівні ІЛ-33 в сироватці крові у пацієнтів з фурункульозом носової порожнини та у здорових суб'єктів.

Слід зазначити, що роль і динаміка ІЛ-33, у патогенезі ФН вивчена недостатньо, на відміну від інших цитокинів, роль яких вже досить ретельно досліджена.

Демографічні дані та первинні характеристики, включаючи вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання; лабораторні результати, рівні ІЛ-33 всіх учасників були зареєстровані в протоколах дослідження. Зразки сироватки збирали і зберігали при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Концентрації ІЛ-33 в сироватці вимірювали з використанням імуноферментного аналізу (ELISA) зі стандартними наборами відповідно до інструкцій виробника (IL-33 (human) ELISA kit, Enzo, ADI -900-201, USA).

Критеріями включення в дослідження були: вік від 18 до 70 років включно. Долучення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилися після підтвердження діагнозу ФН. Жоден з учасників не мав в анамнезі тютюнопаління, муковісцидозу, циліарної дискінезії, системних запальних або аутоімунних захворювань чи імунодефіциту. В поточне дослідження було включено 37 пацієнтів (І група) з фурункульозом носової порожнини, 15 осіб з

рецидивуючим перебігом ФН (II група) та 15 здорових добровольців (контрольна група), серед них 35 жінок та 32 чоловіки (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Загальна характеристика груп (абс.; %)

Параметри	I група (n=37)	II група (n=15)	Контрольна група (n=15)
Вік, роки	36,2±13,1	43,4±12,8	31,4±12,3
Жін. стать, n (%)	18 (48,6)	9 (60)	8 (53,3)

У дослідженні було вивчено рівні ІЛ-33 у 67 осіб (n=67). Середні показники концентрації ІЛ-33 в сироватці крові хворих I групи склали 79,12±16,4 пкг/мл, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи в 5,3 рази – 79,12±16,4 пкг/мл проти 14,91±5,2 пкг/мл; (p<0,001). Порівняно з показниками II групи вміст ІЛ-33 був у 1,4 рази менше – 79,12±16,4 проти 108,77±21,3 пкг/мл, однак показники не відзначалися статистичною вірогідністю (p>0,05) (рис. 5.1).

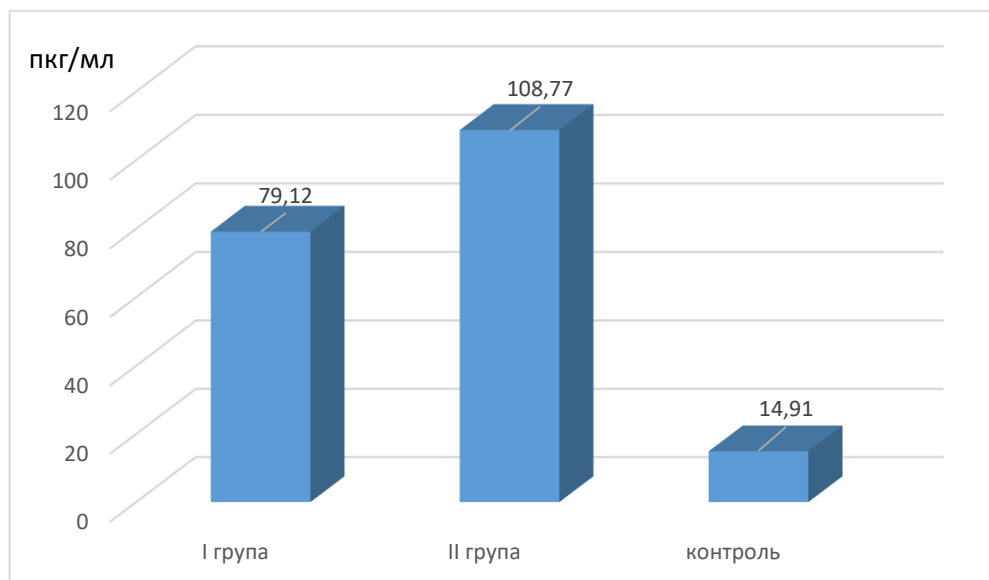


Рис. 5.1 Рівні ІЛ-33 у сироватці крові в досліджуваній групі та групі контролю

Відносний вміст ІЛ-33 у пацієнтів II групи, що мали рецидивуючий перебіг ФН перевищував показники контрольних значень у 7,3 рази (108,77±21,3

пкг/мл, проти  $14,91 \pm 5,2$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ), що підтверджувало ключову участь ІЛ-33 у патогенезі запальних процесів, що локалізуються у носовій порожнині хворих з рецидивуючим перебігом ФН.

Для візуалізації наявності ступеня відхилення рівнів ІЛ-33 у хворих на ФН та при рецидивуючому перебігу ФН був використаний t-критерій (рис. 5.2).

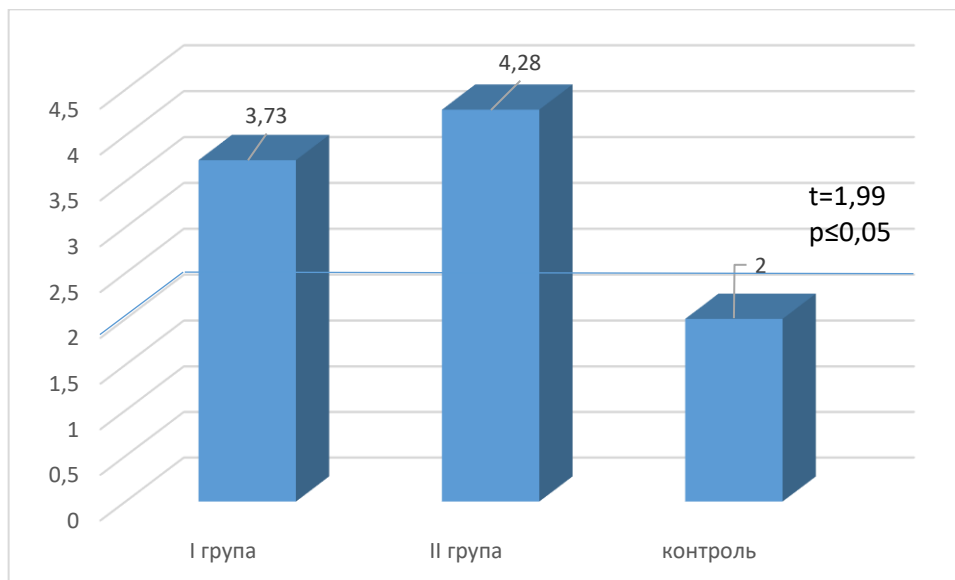


Рис. 5.2 Ступінь відхилення вмісту ІЛ-33 від контролю та між групами порівняння у хворих на ФН (t-критерій)

Аналіз даних, представлених на рис. 5.2 дозволив встановити значне перевищення ступеню відхилення (t-критерій) від показників контрольних значень. У хворих I групи ступень відхилення складав  $t=3,73$ , що перевищували показники контролю у 1,86 рази, у II групі –  $t=4,28$  – у 2,2 рази.

Розподіл вмісту ІЛ-33 було поділено на кластери: I кластер – 1,0 – 29,9 пкг/мл; II кластер – 30–59,9 пкг/мл; III кластер – 60,0 – 89,9 пкг/мл; IV кластер – 90,0 – 120,1 пкг/мл.

Згідно даних рис.5.3 відносні показники вмісту ІЛ-33 хворих I групи у 13,% (5 хворих) було віднесено до I кластеру; у 32,4% (12 хворих) – до II кластеру; у 48,7% (18 хворих) до III кластеру та 5,4% (2 хворих) до IV кластеру.

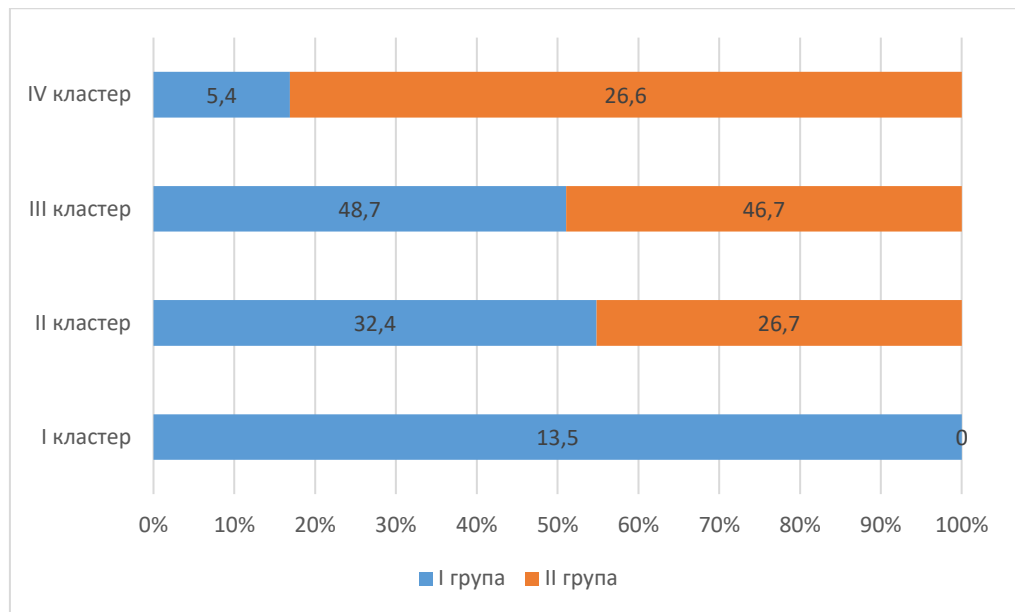


Рис. 5.3 Особливості розподілу рівнів ІЛ-33 у хворих на ФН

У пацієнтів II групи показники рівнів ІЛ-33 не відповідали граничним межам I кластеру у жодного пацієнта; до II кластеру віднесено 26,7% (4 хворих); до III кластеру – 46,7% (7 хворих); до IV кластеру – 26,6% (4 хворих).

Таким чином рівні ІЛ-33 в сироватці крові у хворих на фурункульоз носової порожнини відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ), однак не мали статистично вірогідних відмінностей між показниками I та II групи.

Вважається, що синоназальний епітелій піддається численним мікробним та зовнішнім впливам, які спричиняють його пошкодження. Як перша лінія захисту, критично важлива роль синоназальних епітеліальних клітин (SNEC) полягає у підтримці фізичного та імунного бар'єру на поверхні слизової оболонки. SNEC також взаємодіють за допомогою цитокінів з іншими місцевими типами клітин для координації адаптивних імунних реакцій і, в кінцевому підсумку, усунення запалення, що дозволяє відновити ураження [90]. ІЛ-33 – це цитокін, що продукується епітеліальними клітинами дихальних шляхів і фібробластами, а його рецептори (T1/ST2) містяться в тучних клітинах, еозинофілах і Th2 лімфоцитах. ІЛ-33 активує T1/ST2, стимулюючи продукцію

про-Th2 медіаторів запалення та цитокінів. Тканинні імунні клітини, такі як ILC2, тучні клітини та Tregs, конститутивно експресують рецептор ST2 і є основними мішенями ІЛ-33 *in vivo* [103, 145]. Крім того, ІЛ-33 активує додаткові підгрупи, важливі для імунітету 2-го типу та алергічного запалення, такі як Th2-клітини, базофіли, еозинофіли, M2-макрофаги та дендритні клітини [92, 98, 100]. Нещодавні дослідження показали, що ІЛ-33 відіграє певну роль в хронічних запальних захворюваннях порожнини носа [104, 124].

Інші імунні клітини, включаючи природні кілери (NK), iNKT-клітини та нейтрофіли, експресують ST2 конститутивно, і його рівень ще більше зростає при стимуляції [125, 129, 133, 148, 151]. В інших типах клітин ST2 є індукцйбельним і динамічно експресується в залежності від тканинного мікрооточення. Наприклад, ІЛ-12 індукує рецептор ST2 на Th1-клітинах і CD8 T-клітинах, а ІЛ-33 відіграє важливу роль в активації цих клітин [129, 133, 148]. Таким чином, ІЛ-33 є плейотропним цитокіном, який відіграє важливу роль в імунітеті як 2-го, так і 1-го типу, алергічному та неалергічному запаленні та регуляторних реакціях [126, 128, 131, 132]. Наше дослідження продемонструвало, що пацієнти з ФН мали значно вищі рівні ІЛ-33 в сироватці крові, ніж здорові пацієнти, що свідчить про участь ІЛ-33 в імунопатогенезі запальних захворюваннях порожнини носа.

Матеріали, викладені у розділі представлені у наукових публікаціях здобувача:

1. Самусенко Д. С., Попов М. М. Інтерлейкін-33 як цитокін-алармін і біомаркер запальної активності гострого фурункульозу присінка носа при епізодичному та рецидивуючому перебігу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т.34, №1(58). С. 37-49. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-03>
2. Дорош Д. М., Самусенко Д. С. Роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 160–172. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-11>

## РОЗДІЛ 6

### МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ФУРУНКУЛЬОЗ НОСУ

Однією із актуальних проблем сучасної отоларингології є категорія захворювань, що має високу медико-соціальну значущість, оскільки переважну частину хворих складають працездатні люди молодого та середнього віку, що потребують стаціонарного лікування з тимчасовою втратою працездатності. Вдосконалення методів діагностики, лікування та профілактики захворювань носової порожнини та щелепно-лицьової області не призвело до значного зниження частоти захворювань та госпіталізації.

Окремо слід зазначити високу частоту ускладнень, пов'язаних з захворюваннями носа та щелепно-лицьової області, які є причиною інвалідизації та летальних наслідків. Умови військового стану призвели до зростання частоти гнійно-запальних захворювань м'яких тканин серед особового складу Збройних сил України, що є однією із актуальних медичних проблем поряд із хворобами органів дихання, травлення, кровообігу, політравмою та інфекційними захворюваннями.

Враховуючи, що тенденції до зниження рівня захворюваності на ФН не спостерігається, це визначає актуальність гнійно-запальних захворювань у практиці отоларинголога а сімейного лікаря, його соціальну значущість в умовах військового стану, імунно-патогенетичні аспекти, проблеми, пов'язані з ефективністю етіотропної терапії та формуванням антибіотикорезистентності, а високі ризики ускладнень, питання тактики ведення хворих на ФН потребують подальшого детального вивчення з розробленням індивідуалізації терапії та прогностичних критеріїв щодо ускладнень та тяжкості перебігу захворювання.

В розділі автори представили результати математичного дослідження, що базувалися на підставі аналізу ретроспективних даних, оцінки факторів захворювання за результатами якого було розроблено лінійну модель прогнозування тяжкості перебігу та тривалості госпіталізації у хворих на ФН.

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу ФН.

В ретроспективне дослідження було включено дані 141 хворого на ФН, що перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві ХМР «Міська клінічна лікарня № 30» протягом 2019-2024 років.

Серед них чоловіки – 98 (68,5%), жінки – 43 (31,5%). Середній вік хворих становив –  $40,9 \pm 16,4$  року (діапазон, 14–63 роки), 22 (15,6%) пацієнти були віком понад 60 років, 2 (4,6%) пацієнта були молодше 14 років. Вимірювані показники надані в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Тривалість госпіталізації і захворювання до госпіталізації, показники клінічного і біохімічного аналізу крові залежно від статі (M±m)

Показник		чоловіки (M±StD)	жінки (M±StD)	p, рівень статистич- ної значущості
Тривалість госпіталізації, днів		8,15±2,32	8,15±2,70	0,98
Тривалість захворювання до госпіталізації, днів		11,8±3,24	12,7±6,09	0,36
Клінічний аналіз крові				
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,0–5,9	4,51±0,40*	4,15±0,43*	0,005
Гемоглобін, г/л	120–160	139,2±13,8*	128,3±13,2*	0,005
Кол. Показник	0,85–1,05	0,93±0,03	0,92±0,03	0,44
Тромбоцити, $\times 10^9$	170–320	208,4±28,7	223,6±40,6	0,14
Лейкоцити, $\times 10^9$	4,0–9,0	7,94±3,33*	6,05±1,90*	0,001
Еозинофіли, %	0,5–5,0	2,57±1,93	2,75±2,00	0,63
Нейтрофіли, % пал	1–6%	5,03±2,95	4,61±2,14	0,40
сегм (%)	47–67%	59,3±11,3	59,8±7,08	0,78
Лімфоцити, %	18–40%	24,1±8,3	25,2±6,9	0,42
Моноцити, %	3–11%	7,62±2,58	8,0±2,44	0,41

продовж. табл.6.1

ШОЕ, мм/год	чол 1-10	13,5±10,9	18,1±10,7	0,19
	жін 2-15			
Біохімічний аналіз крові				
Аланінамінотранс- фераза (АЛТ), Од/л	чол до 45 жін до 31	44,6±53,2	43,5±40,9	0,90
Аспаратамінотранс- фераза (АСТ), Од/л	чол до 45 жін до 31	39,0±25,1	40,9±23,2	0,66
Білірубін загальний, мкмоль/л	5–20	12,7±1,12	12,7±1,04	0,72
Сечовина, ммоль/л	2,5–8,3	6,07±1,27	6,11±1,13	0,86
Креатинін, мкмоль/л	62–115	75,4±10,8	78,5±6,9	0,09
Загальний білок, г/л	64–84	74,1±3,61	74,8±3,32	0,25
Глюкоза крові, ммоль/л	3,30–5,50	5,27±1,48	5,32±1,45	0,87

Примітка: \* - середні значення відмінні за тестом Стьюдента  $p < 0,05$ .

Аналіз даних проводився за допомогою IBM SPSS Statistics for Windows програмне забезпечення для статистичного аналізу версії 22. Відмінності оцінювали за допомогою точного критерію Фішера та Пірсона  $\chi^2$ -квадрат за потреби для категоріальних змінних і t-критерієм Стьюдента для безперервних змінних. Кореляції були розраховані за допомогою коефіцієнту кореляції Пірсона. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Серед досліджуваної групи хворих тривалість захворювання до госпіталізації складала 12,1±4,3 днів (діапазон, 2-42 днів). Середня тривалість госпіталізації при ФН складала 8,1±2,4 днів (діапазон, 1–14 днів).

При проведенні аналізу даних були виявлені суттєві кореляції між тривалістю захворювання до госпіталізації і тривалістю госпіталізації  $r=0,626$ ; рівнями гемоглобіну і еритроцитів за даними клінічного аналізу крові  $r=0,887$ ;

рівнями АЛТ і АСТ за даними біохімічного аналізу крові  $r=0,881$ . В усіх випадках кореляції були статистично значущими з  $p<0,05$ .

За допомогою лінійного моделювання було виявлено найбільш значущі змінні для тривалості госпіталізації (рисю 6.1): тривалістю захворювання до госпіталізації, вік пацієнта, та рівні гемоглобіну, лімфоцитів, еритроцитів та еозинофілів.

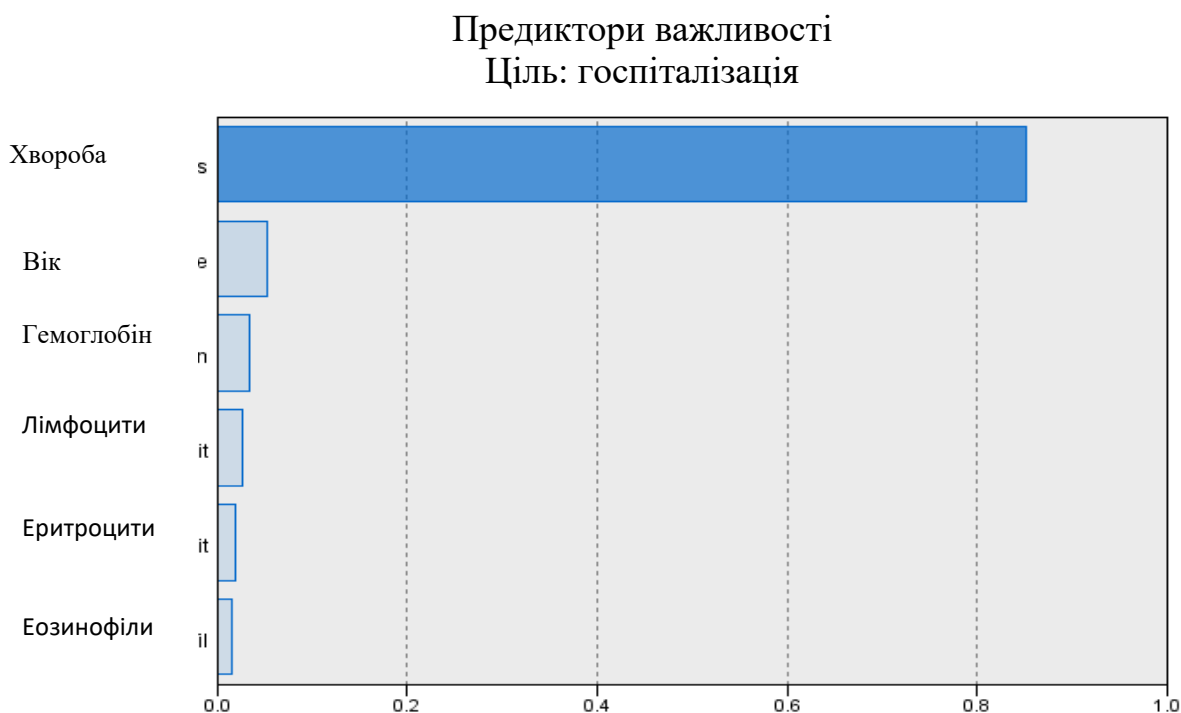


Рис. 6.1. Найбільш важливі фактори впливу на тривалість госпіталізації

Лінійна модель може досить непогано описувати загальну залежність тривалості госпіталізації від означених змінних, про що свідчать інформаційний критерій = 143,1 та точність = 56,1%. Співставлення модельними і реальними днями госпіталізації представлено на рис. 6.2.

## Предиктори спостереження Ціль: госпіталізація

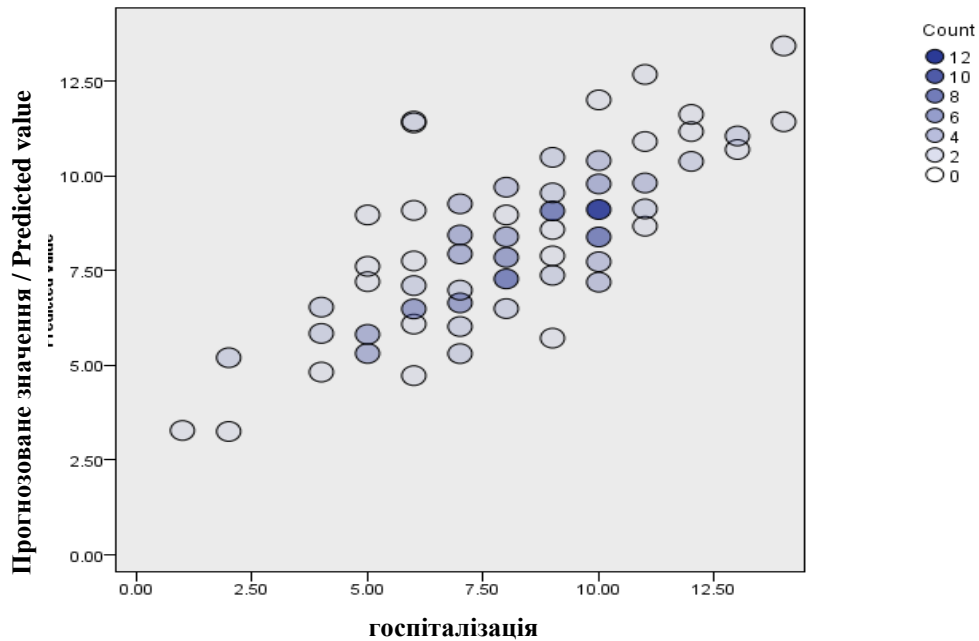
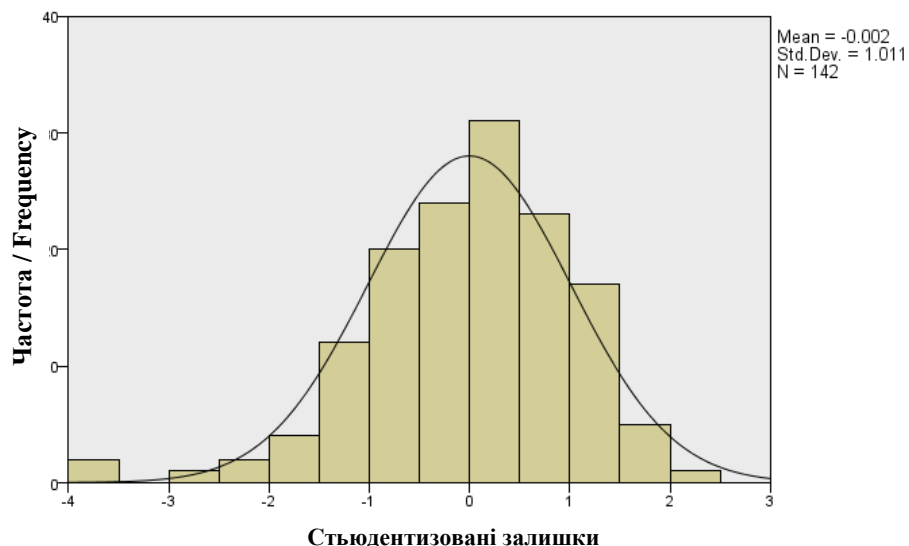


Рис. 6.2. Співставлення модельних і реальних днів госпіталізації.

Випадкові залишки моделювання відповідають нормальному розподілу, що свідчить про якість моделювання (рис. 6.3).

## Залишкові явища Ціль: госпіталізація



Ця гістограма Стьюдентизованих залишків порівнює розподіл залишків з нормальним розподілом. Плавна лінія представляє нормальний розподіл. Чим ближче частоти залишків до цієї лінії, тим ближчий розподіл до нормального розподілу

Рис. 6.3. Випадкові залишки моделі

На рис. 6.4–6.7 надано регресійні прямі для основних змінних у співставленнях з тривалістю госпіталізації хворих на ФН за значущими показниками.

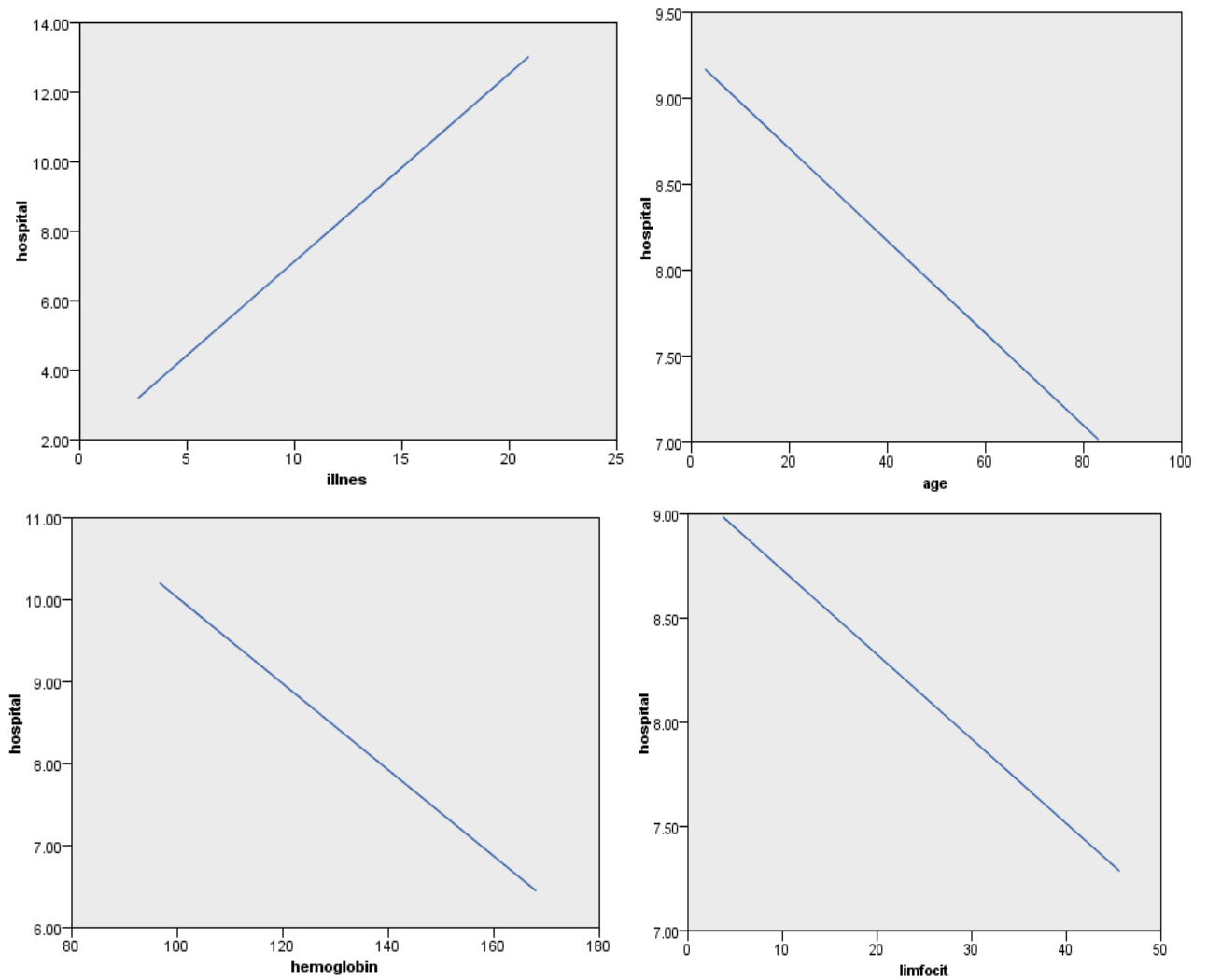


Рис. 6.4–6.7. Регресійні прямі для тривалості госпіталізації з тривалістю захворювання, віком, рівнем гемоглобіну і рівнем лімфоцитів.

Процес покращення інформаційного критерію у процесі залучення змінних у лінійну модель представлено на рис. 6.8.

Опис побудови моделі  
Ціль: госпіталізація

	Step					
	1	2	3	4	5	6
<b>Information Criterion</b>	155.576	148.172	146.334	145.015	144.003	143.125
<b>illnes_transformed</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>age_transformed</b>		✓	✓	✓	✓	✓
<b>limfocit_transformed</b>			✓	✓	✓	✓
<b>Effect</b> <b>hemoglobin_transformed</b>				✓	✓	✓
<b>eritrocit_transformed</b>					✓	✓
<b>eozinofil_transformed</b>						✓

Метод побудови моделі – Forward Stepwise з використанням інформаційного критерію. Позначка означає, що ефект присутній у моделі на цьому кроці

Рис. 6.8. Залучення змінних у лінійну модель

На підставі аналізу проведених аналітичних досліджень з допомогою загальних лінійних змішаних моделей було побудовано більш точну модель тривалості госпіталізації (ТГ):

$$ТГ = 8,292 - 0,018 * Вік + 0,358 * ТЗ - 0,040 * РГ - 0,040 * РЛ, \text{ днів} \quad (1)$$

Де, ТЗ – тривалість захворювання, РГ – рівень гемоглобіну, РЛ – рівень лімфоцитів, а рівень еритроцитів складає випадкові ефекти впливу. Усі змінні моделі статистично значущі з  $p < 0,05$ , коваріації випадкових ефектів позитивні і дорівнюють 0,673 для рівня еритроцитів.

Якість моделі було оцінено за допомогою абсолютної різниці між реальними і модельними значеннями тривалості госпіталізації, що становить в середньому  $1,41 \pm 1,16$  днів. Загальне співставлення модельних та реальних значень терміну госпіталізації надано на рис. 6.9 і має більш щільний вигляд ніж попередня більш проста лінійна модель, що була представлена на рис. 6.2.

Предиктори спостереження  
Ціль: госпіталізація

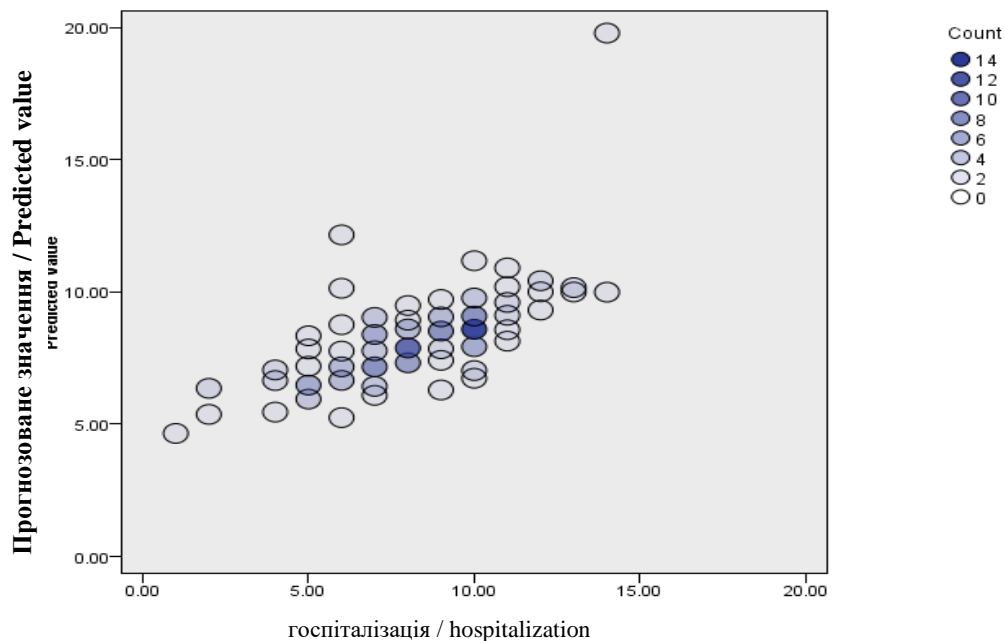


Рис. 6.9. Співставлення модельних і реальних днів госпіталізації для моделі (1)

Проведене дослідження побудовано на аналізі ретроспективних даних хворих на ФН для оцінки клінічних та лабораторних факторів та їх впливу на перебіг захворювання. З цією метою було розроблено лінійну модель для прогнозування тяжкості перебігу ФН. Дослідження показало, що тривалість госпіталізації залежить від віку пацієнта, тривалості хвороби до госпіталізації, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів.

Запропонована математична модель дозволяє прогнозувати перебіг захворювання у хворих на фурункульоз носу та тривалість госпіталізації залежно від віку пацієнта, анамнезу хвороби, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів, що може бути використано у практиці лікарів терапевтичного профілю та отоларингологів з метою оптимізації тактики ведення та індивідуалізації підходів до терапії.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача:

1. Самусенко Д. С., Попов М. М., Мартиненко О. В. Розробка моделі математичного прогнозування перебігу захворювання у хворих на фурункульоз носа. *Вісник Харківського національного університету імені*

*В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 3(54). С. 385–395. DOI:  
<https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-07>*

2. Самусенко Д.С. Математичне прогнозування тяжкості перебігу у хворих на фурункульоз носу. *XXII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини», 10-11 квітня 2025 р. С. 185-187*

## РОЗДІЛ 7

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ЛІЗАТУ БАКТЕРІЙ У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ФУРУНКУЛЬОЗУ НОСА

Незважаючи на велику різноманітність медикаментозних та фізіотерапевтичних методів лікування, а також хірургічних втручань, які застосовуються при лікуванні ФН, все ще не завжди вдається контролювати частоту рецидивів та попереджати розвиток внутрішньочерепних ускладнень [1, 16, 18], тому розроблення комплексних підходів лікування, які включають методи імунокорекції є вкрай важливим.

Серед імунomodуючих засобів особливу увагу привертають лізати бактерій. Ці препарати можуть бути системної або переважно топічної дії. Бактеріальні лізати системної дії здатні відшкодовувати недолік стимуляції імунної системи, пов'язаний з бактеріальною інфекцією, і позитивно адаптувати вплив на цю систему. Одним з добре досліджених препаратів цієї групи є Бронхо-Ваксом, являє собою ліофілізований лізат бактерій (ЛЛБ), що найчастіше викликають інфекційні процеси: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*. Препарат має активуючу дію на імункомпетентні клітини, розташовані в лімфоїдній тканині кишечника (Песерові бляшки). Стимульовані антигенами лізату В-лімфоцити мігрують у респіраторний тракт через кровоносні та лімфатичні шляхи, де дозрівають у плазматичні клітини, що продукують антитіла відповідної антигенної специфічності [188, 189]. Крім цього, виявлено вплив ЛЛБ на синтез і підвищення рівня IgA в крові та слині. Імуноглобулін А фіксується на слизових оболонках, підтримує їх бар'єрну функцію, взаємодіє зі специфічними антигенами бактерій. ЛЛБ також викликає активацію клітинного імунітету ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD3^+HLA-DR^+$ ,  $CD3^+CD16^+$ ,  $CD3^-CD16^+$ ) [187], підвищення функціональної активності макрофагів і продукцію ряду цитокінів і медіаторів, а саме інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-2, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),  $\gamma$ -

інтерферону ( $\gamma$ -ІФН). Підвищення рівня IgG сприяє посиленню міжклітинних взаємодій макрофагів, кілерів. Результатом є загибель бактеріальних агентів та підвищення активності імунної системи [188, 190]. Таким чином, ліофілізований лізат бактерій може заповнити прогалини комплексної терапії ФН шляхом імунокорекції.

В даному розділі представлено результати дослідження ефективності ліофілізованого лізату бактерій у якості імуномодуючого засобу у хворих на ФН. Одним із завдань дослідження було вивчення динаміки змін показників імунограми у пацієнтів з ФН до та після терапії ліофілізованим лізатом бактерій та порівняння їх з показниками контрольної групи.

Пацієнти були розділені на дві групи: I групу склали пацієнти з ФН, які отримували антибактеріальну терапію у стандартних терапевтичних дозах та ліофілізований лізат бактерій (Бронхо-Ваксом) у якості імуномодулятора за стандартною схемою: по 1 капсулі 7 мг натще, щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць, 3 місяці поспіль. До групи II включено пацієнтів з ФН, які отримували ізольовано антибактеріальну терапію (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

**Загальна характеристика груп (абс.; %)**

Параметри	I група (n=20)	II група (n=20)
Вік	35,2±13,4	34,4±12,3
Жін. стать n (%)	12 (60)	11 (55)

У поточне дослідження було включено 40 осіб з ФН (n = 40), усі пацієнти отримували антибактеріальну терапію у стандартних терапевтичних дозах протягом 10 днів. Перша група (n=20) отримувала ліофілізований лізат бактерій у якості імунокорективної терапії (табл. 7.2).

**Динаміка показників Т-клітинного імунітету хворих на ФН залежно від проведеної терапії (M±m)**

Показник	Початкові середні показники (n=40)	I група, терапія з ЛЛБ (n=20)	II група, базова терапія (n=20)
CD3 <sup>+</sup> -кл, %	48,9±4,92	72,08±3,7 <sup>1</sup>	50,06±3,78
CD4 <sup>+</sup> -кл, %	29,8±4,15	42,7±1,53 <sup>1</sup>	30,2±3,12
CD8 <sup>+</sup> -кл, %	12,5±1,46	21,8±2,79 <sup>1</sup>	11,7±4,2

Примітки:

M±m – середнє ± середньоквадратичне відхилення;

<sup>1</sup> – вірогідна різниця з показниками після лікування ЛЛБ (p<0,05).

Аналіз популяційного складу лімфоцитів периферичної крові хворих на ФН залежно від терапевтичних заходів виявив такі зміни. Відносний вміст CD3<sup>+</sup>-клітин (%) характеризувався тенденцією до збільшення у групи хворих, що отримували лише базисну терапію з 48,9±4,92 до 50,06±3,78 (p>0,05) та вірогідним збільшенням вмісту у групи хворих що отримували комбіновану терапію 48,9±4,92 до 72,08±3,7 (p<0,05).

Відносний вміст CD4<sup>+</sup>-клітин (%) характеризувався тенденцією до збільшення у групи хворих, що отримували базисну терапію з 29,8±4,15 до 30,2±3,12 (p>0,05) та вірогідним збільшенням вмісту у групи хворих що отримували комбіновану терапію з 29,8±4,15 до 42,7±1,53 (p<0,05).

CD8<sup>+</sup>-клітини являють собою трансмембранний глікопротеїн, який виконує роль корецептора для Т-клітинного рецептора та зв'язується з молекулами головного комплексу гістосумісності. При аналізі відносного вмісту клітин CD8<sup>+</sup> у групі базисної терапії 12,5±1,46 достовірних відмінностей показників після лікування не було виявлено – 11,7±4,2 (p>0,05), на відміну групи комбінованої терапії, показники якої характеризувалися вірогідним збільшенням з 12,5±1,46 до 21,8±2,79 (p<0,05).

Таким чином, при дослідженні показників імунограми у хворих на ФН після проведеної комбінованої терапії протягом 3-х місяців відбувалася позитивна динаміка. Слід зазначити, що при проведенні дослідження у пацієнтів, що приймали ліофілізований лізат бактерій за вищевказаною схемою у 80% (16 пацієнтів) переносимість препарату визначалась як «добра», у 20% (4 пацієнта) визначили її як «задовільна». При дослідженні сайд-ефектів, що призвели б до припинення курсу не відзначалось.

Ліофілізований лізат бактерій чинить такі ефекти на різні ланки імунної відповіді: стимулює функціональну та метаболічну активність макрофагів та активність В-клітин [189], збільшуючи при цьому продукцію специфічних антитіл до патогенних агентів, підвищує кількість і активність Т-хелперів та активність НК-клітин,  $\alpha$ -ІФН [187, 195]; збільшує кількість секреторних ІgА в слині, слизовій оболонці дихальних шляхів, рідині бронхоальвеолярного лаважа, секреті шлунка; збільшує сироваткові концентрації ІgG, ІgM та ІgА [196]; підвищує активність НК-клітин; збільшує продукцію найважливіших цитокінів:  $\gamma$ -ІФН, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНО- $\alpha$ , NAF,  $\alpha$ -ІФН [197]; покращує взаємодію імунокомпетентних клітин між собою, нормалізує імунорегуляторний індекс; знижує супресорну активність Т-лімфоцитів; зменшує сироваткову концентрацію ІgЕ [198]. Таким чином, ЛЛБ не тільки викликає антиген-специфічну імунну відповідь, але і впливає на всі неспецифічні фактори імунної системи.

Порівняння результатів поточного дослідження імунного статусу та клінічної ефективності ЛЛБ у складі комбінованої терапії у хворих на ФН дозволяє визначити характер імунної відповіді у суб'єктів даної групи. Виявляється, що активація клітинної імунної відповіді (підвищення рівнів CD3+, CD4+, CD8+) спостерігається у тієї групи хворих, у яких терапевтичні заходи виявилися більш ефективними. Слід зазначити, що всі пацієнти задовільно переносили комбіновану терапію, серйозних побічних ефектів протягом курсу терапії зафіксовано не було.

Поточне дослідження показало сприятливі ефекти ЛЛБ у поєднанні з антибактеріальною терапією, що доводить його безпосередній вплив на імунну систему, посилюючи імунну відповідь ( $p < 0,05$ ).

Підвищення показників імунограми у хворих на ФН після терапії ЛЛБ відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками осіб, які отримували базисну терапію. Таким чином клінічні та імунологічні особливості перебігу інфекційного процесу у пацієнтів на ФН є підставою для використання в лікуванні даної категорії хворих бактеріальних лізатів.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача:

1. Попов М. М., Самусенко Д. С., Дорош Д. М. Оцінка імуномодулювальної дії ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т.8, №3(17). С. 324-331. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-01>
2. Самусенко Д.С., Попов М.М. Застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни»* (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків (доповідь)

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інфекційні ураження носової порожнини посідають важливе місце серед актуальних проблем сучасної отоларингології та переважно мають бактеріальну етіологію. Висока медико-соціальна значущість зумовлена тим, що більшість пацієнтів – це особи молодого й середнього віку з активною працездатністю, лікування яких часто потребує стаціонарного спостереження і супроводжується тимчасовою непрацездатністю. Суттєвою проблемою залишається розвиток ускладнень гнійно-запального характеру в щелепно-лицьовій ділянці, які можуть призводити до інвалідизації та летальних наслідків.

В умовах військового стану відзначається зростання частоти гнійно-запальних захворювань м'яких тканин як серед військовослужбовців так і серед різних категорій населення. Відсутність тенденції до зниження захворюваності на ФН підтверджує актуальність даної патології в отоларингологічній практиці, особливо в умовах сьогодення. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення його соціальних та імунопатогенетичних аспектів, оцінки ефективності етіотропного лікування, проблем антибіотикорезистентності, а також розроблення прогностичних критеріїв перебігу захворювання та ризику розвитку ускладнень.

Відомо, що слина за вмістом Ig схожа з секретом гортані та саме її фактори можуть відображати імунний стан слизових оболонок ротової та носової порожнини.

Встановлено, що перебіг захворювання у пацієнтів як з первинним так і рецидивуючим перебігом ФН відбувається на тлі пригнічення місцевих факторів гуморального імунітету. Зокрема, у слині хворих відзначалося вірогідне зниження вмісту секреторного sIgA та лізоциму порівняно з показниками контрольної групи. Враховуючи провідну роль sIgA у забезпеченні імунного захисту слизових оболонок шляхом нейтралізації патогенів та запобігання їх адгезії до епітелію, зниження його рівня свідчить про ослаблення мукозального

імунітету та створює умови для персистенції бактеріальної мікрофлори. Аналогічно, зменшення активності лізоциму, як одного з основних неспецифічних факторів місцевого захисту, вказує на зниження антибактеріального потенціалу слизової оболонки носа.

Сироваткові показники імуноглобулінів IgA, IgG та IgM у пацієнтів з ФН зазвичай перевищують такі у здорових осіб, що відображає системну реакцію організму на інфекцію. Підвищення рівня IgG у слині хворих, особливо у пацієнтів другої групи, може розглядатися як компенсаторна реакція, спрямована на посилення місцевого імунного захисту в умовах дефіциту sIgA. Водночас, зростання концентрації IgG у секретах слизових оболонок часто асоціюється з підвищеною проникністю судинної стінки та активним запальним процесом.

Це свідчить про активацію гуморальної імунної відповіді у відповідь на бактеріальну інфекцію. Відсутність статистично значущих відмінностей між групами дослідження може вказувати на схожі механізми системної імунної реакції незалежно від клінічних особливостей перебігу захворювання. Тенденція до підвищення активності комплементу, хоча й не досягала рівня статистичної вірогідності, підтверджує залучення цього каскаду до реалізації протиінфекційного захисту.

У хворих на ФН спостерігаються характерні зміни гуморальної та частково клітинної ланок імунної системи: ослаблення місцевих захисних факторів на слизовій, підвищення системних імуноглобулінів і ЦІК, а також зниження фагоцитарної активності лейкоцитів. Такі зміни відображають адаптивну реакцію організму на бактеріальну інфекцію, але одночасно вказують на імунні порушення, що можуть сприяти розвитку рецидивів та ускладнень. Дослідження показали підвищення концентрації ЦІК у периферичній крові хворих на ФН порівняно з показниками контрольної групи, що характерно для активації гуморальної імунної відповіді у відповідь на антигени бактерій.

У хворих із ФН виявлені зміни у показниках фагоцитозу, а саме: фагоцитарне число, фагоцитарний індекс та біоцидність лейкоцитів були

зниженими порівняно з контрольними значеннями. Це асоційовано із зниженням клітинної ланки імунітету, що разом із порушеннями місцевого імунітету створює сприятливі умови для прогресування та рецидивуючого перебігу.

Оцінка фагоцитарної ланки імунітету показала суттєве зниження функціональної активності нейтрофілів у хворих на ФН. Зменшення фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу свідчить про порушення здатності нейтрофілів до поглинання бактерій, тоді як значне підвищення показників біоцидності (відсотка життєздатних бактерій після фагоцитозу) вказує на недостатність внутрішньоклітинного кілінгу. Такі зміни знижують ефективність елімінації *Staphylococcus aureus* та сприяють хронізації гнійно-запального процесу.

Таким чином, виявлені порушення гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету у хворих на ФН свідчать про дисбаланс між місцевими та системними механізмами імунного захисту. Поєднання зниженого мукозального імунітету з активацією системної гуморальної відповіді та функціональною неспроможністю фагоцитів створює умови для персистенції збудника і рецидивуючого перебігу захворювання.

Отримані результати дослідження імунного статусу у хворих на ФН свідчать про наявність суттєвих імунологічних порушень, вираженість яких корелює з частотою рецидивів захворювання. Зокрема, у пацієнтів із рецидивуючим перебігом ФН (два і більше епізодів на рік) виявлено вірогідні зміни показників клітинної імунної відповіді, що підтверджує важливу роль імунних механізмів у підтриманні хронічного запального процесу.

Аналіз імунного профілю показав переважання Th1-опосередкованої імунної відповіді у хворих з первинним ФН, що проявлялося підвищенням активності клітинної ланки імунітету на тлі зниження відносного вмісту Th2-клітин. Подібний дисбаланс між Th1- та Th2-субпопуляціями може свідчити про зсув імунної регуляції у бік прозапальної відповіді, яка, з одного боку, спрямована на елімінацію бактеріального збудника, а з іншого – сприяє підтриманню тривалого запалення та ушкодженню тканин.

Зниження активності Th2-клітинної ланки, що відповідає за гуморальну імунну відповідь та регуляцію запалення, може обмежувати ефективність імунного контролю над інфекційним процесом. Це, у свою чергу, створює умови для персистенції умовно-патогенної мікрофлори та підвищує ризик повторних епізодів захворювання. Виявлені імунологічні зміни узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенез рецидивуючих гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів, де провідну роль відіграє дисрегуляція клітинної імунної відповіді.

Таким чином, встановлений дисбаланс Th1/Th2-клітин у хворих на ФН з частими рецидивами може розглядатися як один із ключових патогенетичних механізмів хронізації процесу. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальших досліджень імунокоригувальної терапії з метою відновлення імунологічної рівноваги та зниження частоти рецидивів захворювання.

Дослідження рівня інтерлейкіну-33 у хворих на ФН виявило його безпосередню участь в імунопатогенезі захворювання. Отримані дані свідчать про залучення ІЛ-33 до формування та підтримання локальної імунної відповіді слизової оболонки носа в умовах бактеріального запалення.

Відомо, що ІЛ-33 є плейотропним цитокином, здатним активувати широкий спектр імунокомпетентних клітин, зокрема Th2-лімфоцити, тучні клітини, базофіли, еозинофіли, НК-клітини та вроджені лімфоїдні клітини. Активація зазначених клітин під впливом ІЛ-33 супроводжується посиленням продукції цитокінів і хемокинів, що сприяє рекрутуванню запальних клітин у вогнище ураження та інтенсифікації запальної реакції.

Особливістю ІЛ-33 є його конститутивна експресія та депонування в клітинах епітелію, ендотелію та фібробластах, які формують бар'єрні поверхні організму. За умов ушкодження слизової оболонки носа або інфекційного впливу ІЛ-33 вивільняється у міжклітинний простір, де виконує сигнальну функцію раннього оповіщення імунної системи про небезпеку. Це переконливо вказує на його ключову роль у мукозальному імунітеті та первинних механізмах протиінфекційного захисту.

Таким чином, підвищена активність ІЛ-33 у хворих на ФН може розглядатися як важливий чинник, що сприяє активації локальної імунної відповіді, але водночас – підтримує хронічне запалення та створює умови для рецидивуючого перебігу захворювання. Отримані результати розширюють уявлення про цитокінову регуляцію при фурункульозі носа та підкреслюють перспективність подальшого вивчення ІЛ-33 як потенційного прогностичного маркера і терапевтичної мішені [102, 135, 136].

Слід зазначити, що хоча механізми експресії, обробки та секреції ІЛ-33 ще не з'ясовані, ІЛ-33 представляє великий інтерес як зв'язок між вродженими та адаптивними імунними реакціями Th2-типу, діючи на нові популяції не-Т/не-В-клітин, такі як нуоцити, для продукування Th2-цитокінів [105, 127, 142].

Враховуючи отримані нами дані щодо біологічної ролі ІЛ-33 у розвитку ФН, можна зробити висновок про його значну залученість у імунопатогенез запальних захворювань носової порожнини, враховуючи здатність активувати вроджені лімфоїдні клітини, які продукують цитокіни Th2, що знаходяться в слизовій оболонці пазух носу, порушення регуляції цього шляху може відігравати певну роль у збереженні еозинофільного запалення у пацієнтів з запальними захворюваннями порожнини носа, які стійкі до медикаментозного та хірургічного лікування.

У нашому дослідженні встановлено статистично значуще підвищення сироваткової концентрації ІЛ-33 у пацієнтів із фурункульозом носової порожнини як за епізодичного, так і за рецидивуючого перебігу порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ), що свідчить про залучення системної імунної реактивності навіть у разі клінічно локалізованого гнійно-запального процесу. Концептуально така узгодженість змін у двох фенотипах перебігу відповідає сучасним уявленням про ІЛ-33 як «алармін» – сигнал тканинного ушкодження, що вивільняється клітинами бар'єрних тканин у відповідь на інфекційне або механічне пошкодження та здатний транслювати локальні події в системні прозапальні сигнали [200]. Водночас сироваткова концентрація ІЛ-33 відображає інтегральний внесок локальних бар'єрних і системних компонентів запалення, а

тому її підвищення не може трактуватися як прямий еквівалент інтенсивності процесу в межах присінка носа без урахування детермінант системної відповіді (час від дебюту симптомів до забору крові, обсяг ураження, коморбідність, попередня терапія) [201].

Патофізіологічний контекст отриманих результатів доцільно розглядати через призму мукозального бар'єра. Синоназальний епітелій піддається численним мікробним і зовнішнім впливам, що зумовлюють його мікропошкодження, а синоназальні епітеліальні клітини (SNEC) виконують критично важливі функції підтримки фізичного та імунного бар'єра та координують локальні адаптивні імунні реакції через цитокинову комунікацію з іншими клітинними популяціями слизової оболонки [201]. У межах цієї моделі ІЛ-33 розглядається як епітеліальний цитокін, що продукується, зокрема, клітинами дихальних шляхів і фібробластами, а його сигнальні ефекти реалізуються через рецепторний комплекс ST2 на клітинах вродженої та адаптивної ланок імунітету [202]. Відомо, що тканинні імунні клітини, зокрема ІЛС2, тучні клітини та Tregs, конститутивно експресують ST2 і є ключовими мішенями ІЛ-33 *in vivo*, а також ІЛ-33 здатний активувати клітинні популяції, залучені до імунітету 2-го типу (Th2-клітини, еозинофіли, базофіли, M2-макрофаги, дендритні клітини). Разом із тим ST2 є динамічно регульованим рецептором, експресія якого може індукуватися в окремих популяціях Т-лімфоцитів залежно від цитокинового мікрооточення, що підтримує уявлення про плейотропність ІЛ-33 та його участь як у 2-му, так і в 1-му типах імунної відповіді [200].

У клінічній ринології накопичено дані про залучення осі ІЛ-33–ST2 у хронічних запальних захворюваннях порожнини носа, насамперед при хронічному риносинуситі з назальними поліпами, де підвищення ІЛ-33 (у тканинах і/або сироватці) розглядається як маркер ендотипів запалення та може корелювати з клінічною тяжкістю [203]. Також показано, що сироваткові ІЛ-33 та розчинна форма рецептора ST2 потенційно можуть мати прогностичне значення щодо фенотипу та ризику рецидиву в окремих когортах пацієнтів із

хронічним риносинуситом з назальними поліпами [204]. Хоча фурункульоз присінка носа є гострим гнійним процесом, а не еозинофільним хронічним запаленням, універсальність «алармінної» відповіді при ушкодженні бар'єрного епітелію обґрунтовує релевантність IL-33 як маркера системної реактивності також і для локалізованих гнійно-запальних уражень [200].

Відсутність статистично вірогідних відмінностей між I та II групами за середніми значеннями IL-33 ( $p > 0,05$ ) за наявності більшої кратності підвищення у II групі порівняно з контролем може мати кілька взаємодоповнювальних пояснень. По-перше, з огляду на малу чисельність II групи ( $n=15$ ) і потенційно суттєву внутрішньогрупову варіабельність, статистична потужність для виявлення міжгрупових відмінностей могла бути недостатньою, що є типовим обмеженням малих вибірок у клінічних дослідженнях [205]. По-друге, при гострому бактеріальному запаленні системні рівні IL-33 можуть демонструвати нелінійність (у т.ч. «ефект насичення»), коли збільшення локального ушкодження не супроводжується пропорційним зростанням циркулюючого показника, зважаючи на особливості вивільнення, зв'язування та кліренсу «алармінів» [200]. По-третє, інтерпретацію «вільного» IL-33 у крові доцільно розглядати у контексті взаємодії з ST2 та sST2, які здатні модифікувати біодоступність цитокіну і впливати на результати лабораторного визначення [204]. У межах проведеного дослідження ST2/sST2 не оцінювалися, однак ці механізми залишаються правдоподібними альтернативними поясненнями відсутності міжгрупової різниці середніх значень за одночасного зсуву розподілів у бік вищих концентрацій у рецидивуючому фенотипі [202].

Поглиблену інформацію щодо фенотипових відмінностей надає аналіз розподілу IL-33 за кластерами. Для I групи характерне поєднання домінування III кластера (61,0–90,9 пкг/мл) із наявністю частки пацієнтів у II та I кластерах, тоді як у II групі значення I кластера не реєструвалися, а частка IV кластера (91,0–120,9 пкг/мл) була суттєвою. Така конфігурація узгоджується з підходом, за якого для стратифікації ризику клінічно більш інформативними можуть бути «верхні» квантілі/частка високих значень, а не лише порівняння середніх,

оскільки середні здатні маскувати невелику, але клінічно значущу субпопуляцію пацієнтів з вираженою системною реактивністю [202]. У прикладному аспекті це підтримує доцільність поєднання параметрів центральної тенденції з розподільчими характеристиками (частки у високих кластерах, квантілі, частота «екстремальних» значень) під час розроблення біомаркерних алгоритмів прогнозування [205].

Патофізіологічно результати доцільно інтерпретувати в межах моделі мукозального запалення бар'єрних тканин, де ІЛ-33 бере участь у ініціації та ампліфікації імунної відповіді через вісь ІЛ-33–ST2 [202]. Для фурункульозу присінка носа релевантним є поєднання локальної мікротравматизації, бактеріальної інвазії та нейтрофільного запалення, що створює умови для інтенсифікації сигналів ушкодження та рекрутування ефекторних клітин [201]. Етіологічно значущим чинником є *S. aureus*, а клінічно важливою передумовою рецидивування – персистуюча колонізація носової порожнини *S. aureus* та її взаємодія з назальним епітелієм і механізмами місцевого імунного захисту [177]. У цій логіці ІЛ-33 може розглядатися не лише як маркер інтенсивності запальної відповіді, але й як потенційний медіатор, що модулює нейтрофільні механізми та ноцицептивні шляхи. Експериментально продемонстровано, що сигналінг ІЛ-33/ST2 здатний запускати нейтрофіл-залежну продукцію реактивних форм кисню та формувати ноцицепцію через нейроімунні механізми в моделях гострого запалення. Окремо показано, що ІЛ-33 може індукувати або посилювати процеси, пов'язані з утворенням нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs), які мають двоїсту роль: сприяють антибактеріальному захисту, але можуть підтримувати тканинне ушкодження та запалення [200]. Водночас у проведеному дослідженні не визначалися локальні тканинні рівні ІЛ-33, експресія ST2, показники нейтрофільної активації або маркери ушкодження, тому механістичні висновки мають обмежуватися рівнем узгодженості з наявними біологічними моделями без переходу до причинно-наслідкових тверджень.

Клінічна релевантність виявленого підвищення ІЛ-33 полягає у потенційній можливості використання цього показника як компонента панелі біомаркерів для ідентифікації пацієнтів із вищою запальною активністю та/або схильністю до рецидивування [201]. Особливої уваги заслуговує факт відсутності значень І кластера у ІІ групі на тлі наявності таких значень у частини пацієнтів І групи, що підтримує доцільність «порогової»/категоріальної інтерпретації (належність до високих кластерів) у майбутніх прогностичних моделях. Разом із тим для трансляції у практику необхідні дані щодо діагностичної та прогностичної точності (чутливість, специфічність, прогностичні значення), відтворюваності вимірювань, а також поведінки ІЛ-33 у динаміці на тлі терапії та у періоді ремісії.

Джерела варіабельності сироваткового ІЛ-33 можуть включати часові характеристики від початку симптомів до забору крові, ступінь локального поширення запалення, наявність системної відповіді, супутні стани та індивідуальні відмінності регуляції осі ІЛ-33–ST2 [202]. Наведені критерії виключення зменшують ризик конфаундингу (відсутність системних запальних/аутоімунних захворювань чи імунодефіциту), однак залишаються потенційні неконтрольовані чинники (попередня медикаментозна терапія, локальні втручання, варіабельність тяжкості епізоду), здатні впливати на системні концентрації цитокіну.

Незважаючи на значну різноманітність медикаментозних і фізіотерапевтичних методів лікування, а також застосування хірургічних втручань при ФН, досягнення стійкого контролю над частотою рецидивів захворювання та профілактика розвитку внутрішньочерепних ускладнень залишаються складним клінічним завданням [3, 4, 6, 86, 159, 197]. Тому необхідність розроблення та впровадження комплексних підходів до лікування, які, поряд із етіотропною та патогенетичною терапією, передбачають застосування методів імунокорекції є вельми актуальними. Серед імуномодулюючих засобів особливу увагу привертають бактеріальні лізати, які можуть мати системну або переважно топічну дію. Препарати системної дії

здатні компенсувати недостатню антигенну стимуляцію імунної системи, пов'язану з хронічною або рецидивуючою бактеріальною інфекцією, та сприяти її адаптивній регуляції. Одним із найбільш вивчених представників цієї групи є препарат Бронхо-Вакс, що являє собою ліофілізований лізат бактерій, які найчастіше зумовлюють розвиток інфекційно-запальних процесів, зокрема *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaena* та *Klebsiella pneumoniae* [188, 189, 196, 197].

Механізм дії препарату полягає в активації імунокомпетентних клітин, локалізованих у лімфоїдній тканині кишечника, зокрема у Пейєрових бляшках. Під впливом антигенів бактеріального лізату В-лімфоцити активуються, мігрують через кровоносні та лімфатичні шляхи до слизових оболонок респіраторного тракту, де диференціюються у плазматичні клітини та продукують антитіла відповідної антигенної специфічності [188, 189, 196, 197].

Окрім цього, встановлено вплив ліофілізованого лізату бактерій на стимуляцію синтезу та підвищення рівня IgG, IgM та IgA як у сироватці крові так і в слині за рахунок стимуляції мукозального імунітету у слині, слизовій оболонці дихальних шляхів, рідині бронхоальвеолярного лаважа та секреті шлунка. IgA, фіксуючись на поверхні слизових оболонок, відіграє ключову роль у підтриманні їх бар'єрної функції та взаємодії зі специфічними антигенами бактеріального походження. Підвищення рівня IgG, у свою чергу, сприяє посиленню міжклітинних взаємодій макрофагів та клітин-кілерів, що забезпечує більш ефективну елімінацію бактеріальних агентів і загальну активацію імунної відповіді [189, 196].

Одночасно відзначається посилення активності NK-клітин, що проявляється активацією CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> та CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup> клітин і підвищення продукції ключових прозапальних та регуляторних цитокінів, зокрема  $\gamma$ -інтерферону, інтерлейкінів-1, -2, -6, -8, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , нейтрофіл-активуєчого фактора та  $\alpha$ -інтерферону [186, 187, 189, 196].

Таким чином, застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комплексної терапії ФН є патогенетично обґрунтованим та може заповнити наявні прогалини стандартного лікування шляхом корекції порушень як місцевого, так і системного імунітету. Ліофілізований лізат бактерій чинить комплексний модулюючий вплив на різні ланки імунної відповіді. Зокрема, він стимулює функціональну та метаболічну активність макрофагів і В-лімфоцитів, що супроводжується посиленням продукції специфічних антитіл до патогенних агентів [188, 189, 196, 197].

Крім того, ліофілізований лізат бактерій сприяє покращенню міжклітинних взаємодій імунокомпетентних клітин, нормалізації імунорегуляторного індексу, зниженню супресорної активності Т-лімфоцитів та зменшенню сироваткової концентрації IgE [197, 198].

Аналізуючи отримані дані в результаті дослідження, нами встановлено, що дія ліофілізованого лізату бактерій не обмежується індукцією антиген-специфічної імунної відповіді, а охоплює широкий спектр неспецифічних механізмів імунного захисту, що зумовлює доцільність його застосування у складі комплексної імунокоригувальної терапії.

## ВИСНОВКИ

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

1. За даними ретроспективного аналізу даних історій хвороб хворих на ФН, що знаходилися на лікуванні у КНП ХМР «Міська клінічна лікарня №30» у 2019-2024 рр., локалізація фурункулу на правому крилі носу спостерігалась у 48 осіб (34%), у 52 хворих (36,9%) – на лівому крилі, у 16 осіб (11,3%) – на кінчику носа, у 11 осіб (7,8%) – на спинці носа, на переніссі – у 7 осіб (5%), локалізація на межі з верхньою губою була виявлена у 7 пацієнтів (5%). Внутрішня локалізація ФН відзначалася у 92 хворих (65,2%), на зовнішній поверхні носа – у 49 хворих (34,8%).
2. Дослідження мікробіому хворих на ФН виявило 85 культур мікроорганізмів, серед яких бактеріальні та мікобактеріальні асоціації, що включали 3 і більше видів. У 33,3% хворих мікробні асоціації включали два види, у 55,4% – три, у 3,5% – чотири види. Найчастіше серед ідентифікованих мікроорганізмів зустрічались *S. aureus* і *S. epidermidis* – у 55,3% та 48,2% відповідно. Вивчення чутливості до антибактеріальних засобів серед ізолятів, які ідентифікувались у хворих на ФН виявило високу резистентність окремих штамів до пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів та фторхінолонів.
3. У хворих із первинним ФН виявлено порушення у системі клітинної та гуморальної ланок імунітету, що характеризувалося вірогідним зниженням в периферичній крові відносного вмісту CD8<sup>+</sup>-клітин ( $p<0,05$ ); підвищенням CD71<sup>+</sup>-клітин ( $p<0,05$ ); з боку гуморальної ланки відзначалось зменшення вмісту у слині sIgA, г/л та лізоциму ( $p<0,05$ ) та вірогідне підвищення вмісту IgA, IgM та IgG, г/л у сироватці крові ( $p<0,05$ );

зниження показників ФЧ ( $p < 0,01$ ) та ФІ (%), ( $p < 0,01$ ) на фоні підвищених показників біоцидності ( $p < 0,001$ ).

4. При рецидивуючому перебігу ФН відзначалось статистично вірогідне зменшення проліферативної активності Т-клітин за рахунок зниження відносного вмісту  $CD3^+$ -клітин ( $p < 0,01$ );  $CD4^+$  ( $p < 0,05$ );  $CD8^+$  ( $p < 0,001$ );  $CD16^+$  ( $p < 0,01$ );  $CD20^+$  та  $CD25^+$  ( $p < 0,05$ );  $CD71^+$ -клітин ( $p < 0,01$ ); зниження вмісту Th1 (ІФН- $\gamma^+$ )-клітин та підвищення Th2 (ІЛ-4<sup>+</sup>), співвідношення Th1/Th2 за рахунок Th2-клітин, що свідчить пригнічення клітинної ланки та активізацією гуморальної ланки імунної системи. Зміни з боку гуморальної ланки проявлялись вірогідним збільшенням вмісту ІgА, ІgМ та ІgG, г/л ( $p < 0,05$ ) та порушенням фагоцитарної активності: ФІ (%) та ФЧ ( $p < 0,01$ ).
5. У хворих з первинним ФН визначено підвищення рівнів ІЛ-33 у сироватці крові у 5,3 рази, при рецидивуючому ФН – у 7,3 рази порівняно з контрольними показниками.
6. Застосування ліофілізованого лізату бактерій у комплексній терапії хворих на ФН, показало клінічну та імунологічну ефективність, що проявлялась підвищенням відносних рівнів  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ -клітин порівняно з показниками хворих, що отримували лише етіотропну терапію.
7. На основі методу логістичного аналізу ретроспективних даних хворих на ФН розроблено лінійну модель для прогнозування тяжкості перебігу захворювання. Дослідження показало, що тривалість госпіталізації залежить від віку пацієнта, тривалості хвороби до госпіталізації, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано моніторинг показників імунограми, інтерлейкіну-33 для прогнозування перебігу та тяжкості фурункульозу носу.
2. З метою підвищення ефективності лікування та корекції імунних порушень у хворих на фурункульоз носу запропонована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату ліофілизованого лізату бактерій (Бронхо-Вакс) за стандартною схемою: по 1 капсулі 7 мг натще, щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць, 3 місяці поспіль.
3. Запропоновано математичну модель, що дозволяє прогнозувати перебіг ФН та тривалість госпіталізації залежно від віку пацієнта, анамнезу хвороби, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів. Модель рекомендована до використання у практиці лікарів терапевтичного профілю та отоларингологів з метою оптимізації тактики ведення та індивідуалізації підходів до терапії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bakshi S. S. Nasal furunculosis. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2021. T. 25. Art. 101185. DOI: 10.1016/j.visj.2021.101185.
2. Sil A., Panigrahi A. Rudolph Sign in Nasal Vestibular Furunculosis. *Journal of Pediatrics*. 2022. Vol. 241. P. 258–259. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.10.018.
3. Протасевич Г. С., Савчук О. В. Фурункул і карбункул носа. *Ринологія*. 2009. № 3. С.74–80.
4. Sheik-Ali S., Sheik-Ali S., Sheik-Ali A. Nasal vestibular furunculosis: Summarised case series. *World Journal Otorhinolaryngol Head Neck Surgery*. 2022. May 23. No 8(3). P. 217–223. DOI: 10.1016/j.wjorl.2020.12.003.
5. Dahle K. W., Sontheimer R. D. The Rudolph sign of nasal vestibular furunculosis: questions raised by this common but under-recognized nasal mucocutaneous disorder. *Dermatology Online Journal*. 2012. Mar 15. No 18(3). Art. 6. DOI: 10.5070/D30bm7d4x0.
6. Marra P., Colacurcio V., De Luca P. et al. Nasal Vestibulitis and Vestibular Furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica terapeutica*. 2022. No 173(6). P. 590–596. DOI: [10.7417/CT.2022.2487](https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487).
7. Rohana A. R., Rosli M. K., Nik Rizal N. Y., Shatriah I., Wan Hazabbah W. H. Bilateral ophthalmic vein thrombosis secondary to nasal furunculosis. *Orbit*. 2008. No 27(3). P. 215–217. DOI: 10.1080/01676830802009754.
8. Sakat M. S., Kilic K., Ucuncu H. Nasal Vestibular Furunculosis Presenting as the Rudolph Sign. *Jornal Craniofac Surg*. 2015. Sep. Vol. 26(6). P. 545–546. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002038.
9. Mohamed-Yassin M. S., Mohamad-Isa M. Z., Baharudin N. A red and swollen nose. *Malays Fam Physician*. 2020. Mar 18. No 15(1). P. 61–63. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7136680/pdf/MFP-15-61.pdf> (date of access 22.09.2023).

10. Wiese-Posselt M., Heuck D., Draeger A., Mielke M., Witte W., Ammon A., Hamouda O. Successful termination of a furunculosis outbreak due to lukS-lukF-positive, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a German village by stringent decolonization, 2002–2005 // *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Vol. 44, No. 11. P. e88–e95. DOI: 10.1086/517503.
11. Ateyyah K. A., Albalawi H. Z., Almutairi S. M. et al. Prevalence of nasal septal hematoma and vestibulitis in patients visiting the emergency department in Saudi Arabia. *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2025. Vol. 9(2). P. 355–361. DOI: [10.24911/IJMDC.51-1735998953](https://doi.org/10.24911/IJMDC.51-1735998953).
12. Saenz S. A., Taylor B. C., Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev*. 2008. Dec. 226. P. 172–190. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00713.x.
13. Bou Saba J., Turnquist H. R. The Reparative Roles of IL-33. *Transplantation*. 2023. May 1. Vol 107(5). P. 1069–1078. DOI: 10.1097/TP.0000000000004447.
14. Bulek K., Swaidani S., Aronica M., Li X. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunol Cell Biol*. 2010. Mar-Apr. Vol. 88(3). P. 257–268. DOI: 10.1038/icb.2009.113.
15. Pannu A. K., Saroch A., Sharma N. Danger Triangle of Face and Septic Cavernous Sinus Thrombosis. *Jornal Emerg Med*. 2017. Jul. No 53(1). P. 137–138. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.03.016.
16. Lipschitz N., Yakirevitch A., Sagiv D. et al. Nasal vestibulitis: etiology, risk factors, and clinical characteristics: A retrospective study of 118 cases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017. Oct. No 89(2). P. 131–134. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.007.
17. Bakshi S. S. Image Diagnosis: Nasal Furunculosis-A Dangerous Nose Infection. *Perm Journal*. 2018. No 22. Art. 17-076. DOI: 10.7812/TPP/17-076.
18. Ku I., Park J. U. Necrotizing fasciitis arisen from nose. *Arch Craniofac Surg*. 2019. Aug. No 20(4). P. 279–280. DOI: 10.7181/acfs.2019.00262.

19. Rosenfeld R. M., Piccirillo J. F., Chandrasekhar S. S. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. Apr. No 152(Suppl 2). P. 1–39. DOI: 10.1177/0194599815572097.
20. Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020. Feb. No 20. Art. 58 (Suppl 29). P. 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
21. Деєва Ю. В., Довгич С. В. Конкурентна дія коменсальної і патогенної мікрофлори слизової оболонки порожнини носа в пацієнтів із риносинуситами. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2021. № 7-8. С. 136–137.
22. Заболотний Д., Мітін Ю. Оториноларингологія. 4-те вид., стереотип. Київ, 2020. 472 с.
23. Durand M. L. Nasal Infections // M. L. Durand, D. G. Deschler. Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses. 2-nd ed. Springer, Cham. 2024. P. 189–214.
24. Tai J., Han M. S., Kwak J., Kim T. H. Association Between Microbiota and Nasal Mucosal Diseases in terms of Immunity. *International Journal Mol Sci.* 2021. Apr. 29. Vol. 22(9). Art. 4744. DOI: 10.3390/ijms22094744.
25. Lee J. T., Kim C. M., Ramakrishnan V. Microbiome and disease in the upper airway. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019. Feb. Vol. 19(1). P. 1–6. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000495.
26. Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biology.* 2019. Nov 7. Vol. 17(1). Art. 87. DOI: 10.1186/s12915-019-0703-z.
27. Wos-Oxley M. L., Chaves-Moreno D., Jáuregui R. et al. Exploring the bacterial assemblages along the human nasal passage. *Environ Microbiol.* 2016. Jul. Vol. 18(7). P. 2259–2271. DOI: 10.1111/1462-2920.13378.
28. Berg G., Rybakova D., Fischer D. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020. Jun 30. Vol. 8(1). Art. 103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0.

29. Hooper L. V., Littman D. R., Macpherson A. J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012. Jun 8. Vol. 336(6086). P. 1268–1273. DOI: 10.1126/science.1223490.
30. Morris A., Beck J. M., Schloss P. D. et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013. May 15. Vol. 187(10). P. 1067–1075. DOI: 10.1164/rccm.201210-1913OC.
31. Bauer A. M., Turner J. H. Personalized Medicine in Chronic Rhinosinusitis: Phenotypes, Endotypes, and Biomarkers. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020. May. Vol. 40(2). P. 281–293. DOI: 10.1016/j.iac.2019.12.007.
32. Tomassen P., Vandeplass G., Van Zele T. et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. May. Vol. 137(5). P. 1449–1456. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
33. Dickson R. P., Erb-Downward J. R., Huffnagle G. B. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015. Vol. 309(10). P. 1047–1055. DOI: 10.1152/ajplung.00279.2015.
34. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012. Jun 13. Vol. 486(7402). P. 207–214. DOI: 10.1038/nature11234.
35. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M. et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007. Oct 18. Vol. 449(7164). P. 804–810. DOI: 10.1038/nature06244.
36. Ver Heul A., Planer J., Kau A. L. The Human Microbiota and Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. Dec. Vol. 57(3). P. 350–363. DOI: 10.1007/s12016-018-8719-7.
37. Bousquet J., Samolinski B., Kaidashev I. et al. UCRAID (Ukrainian Citizen and refugee electronic support in Respiratory diseases, Allergy, Immunology and Dermatology) action plan. *Allergy*. 2023;78:2581-2595. DOI: 10.1111/all.15855

38. Arrieta M. C., Stiemsma L. T., Amenyogbe N. et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014. Sep 5. Vol. 5. Art. 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427.
39. Belkaid Y., Hand T. W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014. Mar 27. Vol. 157(1). P. 121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
40. Ramakrishnan V. R., Frank D. N. Microbiome in patients with upper airway disease: Moving from taxonomic findings to mechanisms and causality. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Jul. Vol. 142(1). P. 73–75. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.006.
41. Szalaniec J., Gibała A., Hartwich P. et al. Challenging the gold standard: methods of sampling for microbial culture in patients with chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021. Vol. 278. P. 4795–4803. DOI: 10.1007/s00405-021-06747-z.
42. Rawls M., Ellis A. K. The microbiome of the nose. *Annals of allergy, asthma and immunology.* 2019. Jan. Vol. 122(1). P. 17–24. DOI: 10.1016/j.anai.2018.05.009.
43. Krismer B., Liebeke M., Janek D. et al. Nutrient limitation governs *Staphylococcus aureus* metabolism and niche adaptation in the human nose. *PLoS Pathog.* 2014. Jan. Vol. 10(1). e1003862. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003862.
44. Bassis C. M., Tang A. L., Young V. B. et al. The nasal cavity microbiota of healthy adults. *Microbiome.* 2014. Vol. 2. Art. 27. DOI: 10.1186/2049-2618-2-27.
45. Ramakrishnan V. R., Feazel L. M., Gitomer S. A. et al. The Microbiome of the Middle Meatus in Healthy Adults. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8(12). e85507. DOI: 10.1371/journal.pone.0085507.
46. Cho S.-W., Kim D.-Y., Choi S. et al. Microbiome profiling of uncinate tissue and nasal polyps in patients with chronic rhinosinusitis using swab and tissue biopsy. *PLoS ONE.* 2021. Vol. 16(4). e0249688. DOI: 10.1371/journal.pone.0249688.
47. Aurora R., Chatterjee D., Hentzleman J. et al. Contrasting the Microbiomes From Healthy Volunteers and Patients With Chronic Rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013. Vol. 139(12). P. 1328–1338. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5465.

48. Попов М., Самусенко Д., Огнівенко О. Мікробіоценоз слизової оболонки носа хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа. *Каразин. імунолог. журн.* 2024. Т. 7. № 2(14). С. 183–191. DOI: 10.26565/3083-5615-2024-14-07.
49. Mahdavinia M., Keshavarzian A., Tobin M. C. et al. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clinical & Experimental Allergy*. 2016. Vol. (46). P. 21–41. DOI: 10.1111/cea.12666.
50. Betters D. M. Use of Flow Cytometry in Clinical Practice. *J Adv Pract Oncol*. 2015. Sep 1. Vol. 6(5). P. 435–440. DOI: 10.6004/jadpro.2015.6.5.4.
51. Liu C. M., Price L. B., Hungate B. A. et al. Staphylococcus aureus and the ecology of the nasal microbiome. *Sci Adv*. 2015. Jun 5. Vol. 1(5). e1400216. DOI: 10.1126/sciadv.1400216.
52. Vickery T. W., Ramakrishnan V. R., Suh J. D. The Role of Staphylococcus aureus in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019. Mar 11. Vol. 19(4). Art. 21. DOI: 10.1007/s11882-019-0853-7.
53. Hajishengallis G., Darveau R., Curtis M. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012. Vol. 10. P. 717–725. DOI: 10.1038/nrmicro2873.
54. Makinen L. K., Rentola-Back H., Valimaa H. et al. Microbial aetiology of acute rhinosinusitis during pregnancy. *Rhinology*. 2021. Feb 1. Vol. 59(1). P. 98–104. DOI: 10.4193/Rhin19.413. PMID: 32830808.
55. Banda M. The Role of Biofilms in Chronic Bacterial Infections. *J Micro Bio Curr Res*. 2024. Vol. 8(6). Art. 241. URL: <https://www.alliedacademies.org/articles/the-role-of-biofilms-in-chronic-bacterial-infections.pdf> (date of access 10.03.2025).
56. Cook M. A., Wright G. D. The past, present, and future of antibiotics. *Science translational medicine*. 2022. Vol. 14. No 657. eabo7793. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo7793.

57. Rossolini G. M., Arena F., Pecile P., Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Current opinion in pharmacology*. 2014. Vol. 18. P. 56–60. DOI: 10.1016/j.coph.2014.09.006.
58. Theuretzbacher U., Bush K., Harbarth S. et al. Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. *Nat Rev Microbiol*. 2020. May. Vol. 18(5). P. 286–298. DOI: 10.1038/s41579-020-0340-0.
59. Недашківська В. В., Дронова М. Л., Вринчану Н. О. Біоплівки та їх роль в інфекційних захворюваннях. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн*. 2016. № 4(98). С. 10–19. URL: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/85> (дата звернення 09.06.2025).
60. Copeland E., Leonard K., Carney R. et al. Chronic Rhinosinusitis: Potential Role of Microbial Dysbiosis and Recommendations for Sampling Sites. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018. Feb 28. Vol. 8. Art. 57. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00057.
61. Hoggard M., Biswas K., Zoing M. et al. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017. Mar. Vol. 7(3). P. 230–239. DOI: 10.1002/alr.21871.
62. Бліндер О. О., Бліндер О. В., Ротар Д. В., Гуменна А. В. Динаміка поширеності метицилінрезистентних золотистих стафілококів у пацієнтів Чернівецької області. *Запоріж. мед. журн*. 2022. Т. 24(4). С. 454–458. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.4.254912.
63. Слинько Ю. О., Мішина М. М., Соколова І. І. Склад мікрофлори різних біотопів порожнини рота у осіб із частковою вторинною адентією. *Укр. журн. мед., біології та спорту*. 2019. Т. 4. № 2(18). С. 214–219. DOI: 10.26693/jmbs04.02.214.
64. Cheng K. J., Xu Y. Y., Zhou M. L. et al. Role of local allergic inflammation and *Staphylococcus aureus* enterotoxins in Chinese patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Laryngol Otol*. 2017. Aug. Vol. 131(8). P. 707–713. DOI: 10.1017/S0022215117001335.

65. Rom D., Bassiouni A., Eykman E. et al. The Association Between Disease Severity and Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2019. Jun. Vol. 129(6). P. 1265–1273. DOI: 10.1002/lary.27726.
66. Willis A. L., Calton J. B., Carr T. F. et al. Dead or alive: Deoxyribonuclease I sensitive bacteria and implications for the sinus microbiome. *Am J Rhinol Allergy*. 2016. Mar-Apr. Vol. 30(2). P. 94–98. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4278.
67. Hall-Stoodley L., Hu F. Z., Gieseke A. et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA*. 2006. Jul 12. Vol. 296(2). P. 202–211. DOI: 10.1001/jama.296.2.202.
68. Jain R., Hoggard M., Biswas K. et al. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017. Jan. Vol. 7(1). P. 7–15. DOI: 10.1002/alr.21849.
69. Cho D. Y., Hunter R. C., Ramakrishnan V. R. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020. May. Vol. 40(2). P. 251–263. DOI: 10.1016/j.iac.2019.12.009.
70. Calò L., Passàli G. C., Galli J. et al. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011. Vol. 72. P. 93–96. DOI: 10.1159/000324622.
71. Winther B., Gross B. C., Hendley J. O., Early S. V. Location of bacterial biofilm in the mucus overlying the adenoid by light microscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009. Dec. Vol. 135(12). P. 1239–1245. DOI: 10.1001/archoto.2009.186.
72. Mezer M. de, Chalama N., Bratt C. et al. Changes in the Microbiome During Chronic Rhinosinusitis. *Pathogens*. 2024. Dec 30. Vol. 14(1). Art. 14. DOI: 10.3390/pathogens14010014.
73. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*. 2013 May. Voll. 136. P. 1–51. DOI: 10.1111/apm.12099.
74. Lee K., Pletcher S. D, Lynch S. V. et al. Heterogeneity of Microbiota Dysbiosis in Chronic Rhinosinusitis: Potential Clinical Implications and Microbial Community Mechanisms Contributing to Sinonasal Inflammation. *Front Cell*

- Infect Microbiol.* 2018. May 23. Vol. 8. Art. 168.  
DOI: 10.3389/fcimb.2018.00168.
75. Wang L., Chen F., Yang L., Li J. Role of nasal microbiome in chronic sinusitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020. May. Vol. 34(5). P. 474–477. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.05.023.
76. Sarkar S., Routhray S., Ramadass B. et al. A Review on the Nasal Microbiome and Various Disease Conditions for Newer Approaches to Treatments. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023. Apr. Vol. 75(Suppl 1). P. 755–763. DOI: 10.1007/s12070-022-03205-y.
77. Adeoye-Isijola M., Olajuyigbe O., Adebola K. et al. Vancomycin intermediate resistant *Staphylococcus aureus* in the nasal cavity of asymptomatic individuals: a potential public health challenge. *Afr Health Sci.* 2020. Sep. Vol. 20(3). P. 1109–1117. DOI: 10.4314/ahs.v20i3.12.
78. Akhtar Danesh L., Saiedi Nejad Z., Sarmadian H. et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in intensive care patients lowers infection rates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020. Feb. Vol. 39(2). P. 333–338. DOI: 10.1007/s10096-019-03729-2.
79. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018. Sep 12. Vol. 31(4). e00020-18. DOI: 10.1128/CMR.00020-18.
80. Jervis Bardy J., Psaltis A. J. Next Generation Sequencing and the Microbiome of Chronic Rhinosinusitis: A Primer for Clinicians and Review of Current Research, Its Limitations, and Future Directions. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016. Aug. Vol. 125(8). P. 613–621. DOI: 10.1177/0003489416641429.
81. Han X., He X., Zhan X. et al. Disturbed microbiota-metabolites-immune interaction network is associated with olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Front Immunol.* 2023. May 23. Vol. 14. Art. 1159112. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1159112.

82. Soler Z. M., Yoo F., Schlosser R. J. et al. Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020. Mar. Vol. 10(3). P. 343–355. DOI: 10.1002/alr.22499.
83. Yoo F., Soler Z. M., Mulligan J. K. et al. Olfactory cleft mucus proteins associated with olfactory dysfunction in a cohort without chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019. Oct. Vol. 9(10). P. 1151–1158. DOI: 10.1002/alr.22391.
84. Самусенко Д. Особливості стану показників імунного стану у хворих на гнійно-запальні захворювання носової порожнини. *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2025. № 1. С. 43–48. DOI: 10.37321/immunology.2025.1-04.
85. Попов М., Самусенко Д., Огнівенко О. Стан місцевого імунітету у хворих на фурункулез. *Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В. Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2024. Т. 32. № 4(51). С. 487–494. DOI: 10.26565/2313-6693-2024-51-04.
86. Liu H., Yang H., Zhao J. J. The therapeutic effects of basic fibroblast growth factor in nasal vestibulitis. *Am J Otolaryngol.* 2022. Mar-Apr. Vol. 43(2). Art. 103366. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103366.
87. Delemarre T., Bachert C. Neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023. Feb 1. Vol. 23(1). P. 14–21. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000868.
88. Chen M., Reed R. R., Lane A. P. Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. *Cell Stem Cell.* 2019. Oct 3. Vol. 25(4). P. 501–513. e5. DOI: 10.1016/j.stem.2019.08.011.
89. Diamond G., Legarda D., Ryan L. K. The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunol Rev.* 2000. Feb. Vol. 173. P. 27–38. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2000.917304.x.
90. Lane A. P. The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009. May. Vol. 9(3). P. 205–212. DOI: 10.1007/s11882-009-0030-5.

91. Nanu D. P., Marrero-Gonzalez A. R., Nguyen S. A., Newman J. G. Comprehensive analysis of Burkholderia species head and neck infections: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2025. Jan-Feb. Vol. 46(1). Art. 104544. DOI: 10.1016/j.amjoto.2024.104544.
92. Дорош Д., Самусенко Д. Роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа. *Каразін. імунолог. журн.* 2025. Т. 8. № 1(15). С. 160–172. DOI: 10.26565/3083-5615-2025-15-11.
93. Bachert C., Gevaert P., Holtappels G. Et al. Mediators in nasal polyposis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2002. Vol. 2. No 6. P. 481–487. DOI: 10.1007/s11882-002-0088-9.
94. Meltzer E. O., Hamilos D. L., Hadley J. A. et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Dec. Vol. 114(Suppl 6). P. 155–212. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.09.029.
95. Самусенко Д. С., Попов М. М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразін. імунолог. журн.* 2024. Т. 7. № 1(13). С. 18–24. DOI: 10.26565/3083-5615-2024-13-02.
96. Wang M., Bu X., Luan G. et al. Distinct type 2-high inflammation associated molecular signatures of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma. *Clin Transl Allergy*. 2020. Jul 3. Vol. 10. Art. 26. DOI: 10.1186/s13601-020-00332-z.
97. Sanada S., Hakuno D., Higgins L. J. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007. Jun. Vol. 117(6). P. 1538–1549. DOI: 10.1172/JCI30634.
98. Dwyer G. K., D’Cruz L. M., Turnquist H. R. Emerging Functions of IL-33 in Homeostasis and Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2022. Apr 26. Vol. 40. P. 15–43. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101320-124243.
99. Pyo J.-S., Kim S. J. Relationship between histologic changes and inflammatory markers in chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2021. Apr 15. Vol. 14(4). P. 501–507. URL: <https://www.ijcep.com/files/ijcep0110597.pdf> (date of access 18.10.2024).

100. Oboki K., Nakae S., Matsumoto K., Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011. Apr. Vol. 3(2). P. 81–88. DOI: 10.4168/aaair.2011.3.2.81.
101. Demyanets S., Kaun C., Pentz R. et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *J Mol Cell Cardiol.* 2013. Jul. Vol. 60. P. 16–26. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.020.
102. Mirchandani A. S., Salmond R. J., Liew F. Y. Interleukin-33 and the function of innate lymphoid cells. *Trends Immunol.* 2012. Aug. Vol. 33(8). P. 389–396. DOI: 10.1016/j.it.2012.04.005.
103. Cayrol C., Girard J. P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev.* 2018. Jan. Vol. 281(1). P. 154–168. DOI: 10.1111/imr.12619.
104. Самусенко Д. С., Попов М. М. Інтерлейкін-33 як цитокін-алармін і біомаркер запальної активності гострого фурункульозу присінка носа при епізодичному та рецидивуючому перебігу // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина, 2026. 34(1(58)), 37-49. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-03>
105. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005. Vol. 23. P. 479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
106. Lingel A., Weiss T. M., Niebuhr M. et al. Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors--insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes. *Structure.* 2009. Oct 14. Vol. 17(10). P. 1398–1410. DOI: 10.1016/j.str.2009.08.009.
107. Liu X., Hammel M., He Y. et al. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013. Vol. 110(37). P. 14918–14923. DOI: 10.1073/pnas.1308651110.

108. Gunther S., Deredge D., Bowers A. L. et al. IL-1 Family cytokines use distinct molecular mechanisms to signal through their shared co-receptor. *Immunity*. 2017. Sep 19. Vol. 47(3). P. 510–523. e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.08.004.
109. Sims J., Smith D. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2010. Vol. 10. P. 89–102. DOI: 10.1038/nri2691.
110. Dinarello C. A., Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018. Vol. 281. P. 8–27. DOI: 10.1111/imr.12621
111. Carriere V., Roussel L., Ortega N. et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2007. Vol. 104. P. 282–287. DOI: 10.1073/pnas.0606854104.
112. Roussel L., Erard M., Cayrol C., Girard J.P. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A–H2B acidic pocket. *EMBO Rep*. 2008. Vol. 9. P. 1006–1012. DOI: 10.1038/embor.2008.145.
113. Lefrancais E., Roga S., Gautier V. et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. Vol. 109. P. 1673–1678. DOI: 10.1073/pnas.1115884109.
114. Lefrancais E., Duval A., Mirey E. et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014. Vol. 111. P. 15502–15507. DOI: 10.1073/pnas.1410700111.
115. Scott I. C., Majithiya J. B., Sanden C. et al Interleukin-33 is activated by allergen- and necrosis-associated proteolytic activities to regulate its alarmin activity during epithelial damage. *Sci Rep*. 2018. Vol. 8. Art. 3363. DOI: 10.1038/s41598-018-21589-2.
116. Hsu C.-L., Neilsen C. V., Bryce P. J. IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation. *PLoS One*. 2010. Vol. 5(8). e11944. DOI: 10.1371/journal.pone.0011944.
117. Lüthi A. U., Cullen S. P., McNeela E. A. et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*. 2009. Vol. 31(1). P. 84–98. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.007.

118. Moussion C., Ortega N., Girard J.-P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS ONE*. 2008. Vol. 3. e3331. DOI: 10.1371/journal.pone.0003331.
119. Pichery M., Mirey E., Mercier P. et al. Endogenous IL-33 Is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues. in situ analysis using a novel Il-33-LacZ gene trap reporter strain, *J Immunol*. 2012. Vol. 188 P. 3488–3495. DOI: 10.4049/jimmunol.1101977.
120. Liew F. Y., Girard J. P., Turnquist H. R. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016. Vol. 16. P. 676–689. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.006.
121. Hardman C. S., Panova V., McKenzie A. N. IL-33 citrine reporter mice reveal the temporal and spatial expression of IL-33 during allergic lung inflammation, *Eur J Immunol*. 2013. Vol. 43. P. 488–498. DOI: 10.1002/eji.201242863.
122. Cayrol C., Girard J.-P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol*. 2014. Dec. Vol. 31. P. 31–37. DOI: 10.1016/j.coi.2014.09.004.
123. Braun H., Afonina I. S., Mueller C., Beyaert R. Dichotomous function of IL-33 in health and disease: From biology to clinical implications. *Biochem Pharmacol*. 2018. Feb. Vol. 148. P. 238–252. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.01.010.
124. Allinne J., Scott G., Lim W. K. et al. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144. P. 1624–1637. e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.08.039.
125. Dieplinger B., Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015. Mar 30. Vol. 443. P. 57–70. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.021.
126. Smithgall M. D., Comeau M. R., Yoon B. R. et al. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol*. 2008. Aug. Vol. 20(8). P. 1019–1030. DOI: 10.1093/intimm/dxn060.

127. Cherry W. B., Yoon J., Bartemes K. R. et al. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Jun. Vol. 121(6). P. 1484–1490. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.005.
128. Cayrol C., Girard J. P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022. Aug. Vol. 156. Art. 155891. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155891.
129. Xu H., Turnquist H. R., Hoffman R., Billiar T. R. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Mil Med Res.* 2017. Feb 2. Vol. 4. Art. 3. DOI: 10.1186/s40779-017-0115-8.
130. Borish L., Steinke J. W. Interleukin-33 in asthma: how big of a role does it play? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011. Feb. Vol. 11(1). P. 7–11. DOI: 10.1007/s11882-010-0153-8.
131. Kurowska-Stolarska M., Stolarski B., Kewin P. et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J Immunol.* 2009. Nov 15. Vol. 183(10). P. 6469–6477. DOI: 10.4049/jimmunol.0901575.
132. Rank M. A., Kobayashi T., Kozaki H. et al. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *J Allergy Clin Immunol.* 2009. May. Vol. 123(5). P. 1047–1054. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.026.
133. Vocca L., Di Sano C., Uasuf C. G. et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases. *Immunobiology.* 2015. Aug. Vol. 220(8). P. 954–963. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.02.005.
134. Pisani L., Teani I., Vecchi M., Pastorelli L. Interleukin-33: Friend or Foe in Gastrointestinal Tract Cancers? *Cells.* 2023. May. 26;12(11):1481. DOI: 10.3390/cells12111481.
135. Komai-Koma M., Xu D., Li Y. et al. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol.* 2007. Oct. Vol. 37(10). P. 2779–2786. PubMed: 17853410.
136. Liew F. Y., Pitman N. I., McInnes I. B. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol.* 2010. Feb. Vol. 10(2). P. 103–110. DOI: 10.1038/nri2692.

137. Moffatt M. F., Gut I. G., Demenais F. et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010. Sep 23. Vol. 363(13). P. 1211–1221. DOI: 10.1056/NEJMoa0906312.
138. Torgerson D. G., Ampleford E. J., Chiu G. Y. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011. Jul 31. Vol. 43(9). P. 887–892. DOI: 10.1038/ng.888.
139. Poon A. H., Eidelman D. H., Martin J. G. et al. Pathogenesis of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012. May. Vol. 42(5). P. 625–637. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03983.x.
140. Tang D., Kang R., Coyne C. B. et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev*. 2012. Sep. Vol. 249(1). P. 158–175. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x.
141. Bianchi M. E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*. 2007. Jan. Vol. 81(1). P. 1–5. DOI: 10.1189/jlb.0306164.
142. Orlandi R. R., Marple B. F. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010. Nov. Vol. 143(5). P. 611–613. DOI: 10.1016/j.otohns.2010.07.002.
143. Mjosberg J. M., Trifari S., Crellin N. K. et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR4 and CD161. *Nat Immunol*. 2011. Vol. 12(11). P. 1055–1062. DOI: 10.1038/ni.2104.
144. Price A. E., Liang H. E., Sullivan B. M. et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Jun 22. Vol. 107(25). P. 11489–11494. DOI: 10.1073/pnas.1003988107.
145. Paris G., Pozharskaya T., Asempta T., Lane A. P. Damage-associated molecular patterns stimulate interleukin-33 expression in nasal polyp epithelial cells. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014. Jan. Vol. 4(1). P. 15–21. DOI: 10.1002/alr.21237.
146. Lefrancais E., Roga S., Gautier V. et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. Jan 31. Vol. 109(5). P. 1673–1678. DOI: 10.1073/pnas.1115884109.

147. Hsu C. L., Bryce P. J. Inducible IL-33 expression by mast cells is regulated by a calcium-dependent pathway. *J Immunol.* 2012. Oct 1. Vol. 189(7). P. 3421–3429. DOI: 10.4049/jimmunol.1201224.
148. Glück J., Rymarczyk B., Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflamm Res.* 2012. Jun. Vol. 61(6). P. 547–550. DOI: 10.1007/s00011-012-0443-9.
149. Castillo J. R., Peters S. P., Busse W. W. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Jul-Aug. Vol. 5(4). P. 918–927. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.05.001.
150. Haenuki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S. et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Jul. Vol. 130(1). P. 184–194. e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.013.
151. Huang R., Mao W., Wang G. et al. Synergistic relationship between TSLP and IL-33/ST2 signaling pathways in allergic rhinitis and the effects of hypoxia. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020. Vol. 10(4). P. 511–520. DOI: 10.1002/alr.22504.
152. Sakashita M., Yoshimoto T., Hirota T. et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy.* 2008. Dec. Vol. 38(12). P. 1875–1881. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03114.x.
153. Korppi M., Teräsjärvi J., Lauhkonen E. et al. IL33 rs1342326 gene variation is associated with allergic rhinitis at school age after infant bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2020. Oct. Vol. 109(10). P. 2112–2116. DOI: 10.1111/apa.15175.
154. Calabrese E. J. X-Ray treatment of carbuncles and furuncles (boils): a historical assessment. *Hum Exp Toxicol.* 2013 Aug. Vol. 32(8). P. 817–827. DOI: 10.1177/0960327112467046. PMID: 23821639.
155. Furuncles and carbuncles. *MSD Manual Professional Version.* URL: <https://www.msmanuals.com/professional/dermatologic-disorders/bacterial-skin-infections/furuncles-and-carbuncles> (date of access 15.07.2023).

156. Ngui L. X., Wong L. S., Shashi G., Abu Bakar M. N. Facial carbuncle - a new method of conservative surgical management plus irrigation with antibiotic-containing solution. *J. Laryngol. Otol.* 2017. Sep. Vol. 131(9). P. 830–833. DOI: 10.1017/S0022215117000834.
157. Demos M., McLeod M. P., Nouri K. Recurrent furunculosis: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2012. Oct. Vol. 167(4). P. 725–732. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11151.x.
158. Zhang H. H., Zhang C. M., Xu Q. Q., Zhang C. H. Effective Treatment of Small Uncomplicated Skin Abscesses with Fire Needle: A Case Series. *Infect Drug Resist.* 2021. Oct 5. Vol. 14. P. 4085–4090. DOI: 10.2147/IDR.S327089.
159. Liu Z., Wei J., Cao Z. et al. Fire Needle Combined Therapy or Surgery Therapy for Carbuncle of Neck? A Case Series. *Infect Drug Resist.* 2022. Dec 13. Vol. 15. P. 7293–7299. DOI: 10.2147/IDR.S391381.
160. Troxell T., Hall C. A. Carbuncle. StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://www.statpearls.com/nursepractitioner/ce/activity/93998> (date of access 08.02.2024).
161. Fuzi N. S. M., Al-Yahya S. N. S. H., Kailani A. A. Al-A. A. Nasal vestibulitis—A potentially disastrous complication. *Visual Journal of Emergency Medicine.* 2024. Vol. 35. Art. 101979. DOI: 10.1016/j.visj.2024.101979.
162. Egmond M. M. van, Rovers M. M., Hendriks C. T., van Heerbeek N. Effectiveness of septoplasty versus non-surgical management for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015. Nov 4. Vol. 16. Art. 500. DOI: 10.1186/s13063-015-1031-4.
163. Kadu A. S., Rajput D. S., Deshmukh S. G. Management of Recurrent Nasal Vestibular Furunculosis by *Jalaukāvacarana* and Palliative Treatment. *Anc Sci Life.* 2017. Apr-Jun. Vol. 36(4). P. 220–224. DOI: 10.4103/asl.ASL\_190\_15.
164. Cathcart-Rake E., Smith D., Zahrieh D. et al. Nasal vestibulitis: an under-recognized and under-treated side effect of cancer treatment? *Support Care*

- Cancer*. 2018. Nov. Vol. 26(11). P. 3909–3914. DOI: 10.1007/s00520-018-4261-7.
165. Cathcart-Rake E. J., Steinert K., Smith D. et al. Rose geranium in sesame oil nasal spray to improve nasal vestibulitis symptoms: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2024. May 24. Vol. 32(6). Art. 379. DOI: 10.1007/s00520-024-08580-6.
166. King D., Mitchell B., Williams C. P., Spurling G. K. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Apr 20. Vol. 2015(4). CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3.
167. Sauvalle M., Alvo A. Effect of the temperature of nasal lavages on mucociliary clearance: a randomised controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018. Sep. Vol. 275(9). P. 2403–2406. DOI: 10.1007/s00405-018-5060-y.
168. Adappa N. D., Wei C. C., Palmer J. N. Nasal irrigation with or without drugs: the evidence. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012. Feb. Vol. 20(1). P. 53–57. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32834dfa80.
169. Habib A., Qadir A. Frequency and Antibiotic Susceptibility Pattern of Community-associated Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* (CA-MRSA) in Uncomplicated Skin and Soft Tissue Infections. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022. Nov. Vol. 32(11). P. 1398–1403. DOI: 10.29271/jcpsp.2022.11.1398.
170. Wu X., Yu H., He L. Y. et al. A multicentric study on clinical characteristics and antibiotic sensitivity in children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020. Aug 2. Vol. 58(8). P. 628–634. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200505-00469.
171. Wu X., Wang C., He L. et al. Antimicrobial resistance profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in children reported from the ISPED surveillance of bacterial resistance, 2016-2021. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023. Jan 19. Vol. 13. Art. 1102779. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1102779.
172. Afshari A., Taheri S., Hashemi M. et al. Methicillin- and Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci Isolated from

- Hospital Foods: Prevalence and Antimicrobial Resistance Patterns. *Curr Microbiol.* 2022. Sep 20. Vol. 79(11). Art. 326. DOI: 10.1007/s00284-022-03022-0.
173. Wang J., Zhang H., Yan J., Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. Mar. Vol. 35(5). P. 861–870. DOI: 10.1080/14767058.2020.1732342.
174. Aubry B., Lemarié C., Chenouard R. et al. Performance of penicillinase detection tests in *Staphylococcus epidermidis*: comparison of different phenotypic methods. *BMC Microbiol.* 2020. Aug 5. Vol. 20(1). Art. 240. DOI: 10.1186/s12866-020-01929-x.
175. Koumaki D., Maraki S., Evangelou G. et al. Clinical Features and Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus*-Infected Dermatoses. *J Clin Med.* 2025. Feb 8. Vol. 14(4). Art. 1084. DOI: 10.3390/jcm14041084.
176. Попов М. М., Самусенко Д. С., Дорош Д. М. Оцінка імуномодулювальної дії ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа // Каразінський імунологічний журнал, 2025. 8(3(17)), 324-331. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-01>
177. Sakr A., Brégeon F., Mège J. L. et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol.* 2018. Oct 8. Vol. 9. Art. 2419. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02419.
178. Hernández-Aceves J. A., Solano-Gálvez S. G., Wilkins-Rodríguez A. A. et al. Immunomodulatory Effects of Pulmonarom<sup>®</sup>: In Vitro Induction of TLR and Cytokine Expression in Human Dendritic Cells. *Pharmaceuticals.* 2025. Vol. 18(6). Art. 885. DOI: 10.3390/ph18060885.
179. Coviello S., Wimmenauer V., Polack F. P., Irusta P. M. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. *Hum Vaccin Immunother.* 2014. Vol. 10(10). P. 2896–2902. DOI: 10.4161/hv.29784.

180. Vinderola G., Sanders M. E., Cunningham M., Hill C. Frequently asked questions about the ISAPP postbiotic definition. *Front Microbiol.* 2024. Jan 10. Vol. 14. Art. 1324565. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1324565.
181. Kumar A., Green K. M., Rawat M. A Comprehensive Overview of Postbiotics with a Special Focus on Discovery Techniques and Clinical Applications. *Foods.* 2024. Sep 17. Vol. 13(18). Art. 2937. DOI: 10.3390/foods13182937.
182. Pasquali C., Salami O., Taneja M. et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med (Lausanne).* 2014. Oct 30. Vol. 1. Art. 41. DOI: 10.3389/fmed.2014.00041.
183. Rossi G. A., Bessler W., Ballarini S., Pasquali C. Evidence that a primary anti-viral stimulation of the immune response by OM-85 reduces susceptibility to a secondary respiratory bacterial infection in mice. *Ital J Pediatr.* 2018. Sep 26. Vol. 44(1). Art. 112. DOI: 10.1186/s13052-018-0569-7.
184. Antunes K. H., Cassão G., Santos L. D. et al. Airway Administration of Bacterial Lysate OM-85 Protects Mice Against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol.* 2022. May 5. Vol. 13. Art. 867022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.867022.
185. Navarro S., Cossalter G., Chiavaroli C. et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol.* 2011. Jan. Vol. 4(1). P. 53–65. DOI: 10.1038/mi.2010.51.
186. Huber M., Mossmann H., Bessler W. G. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur J Med Res.* 2005. May 20. Vol. 10(5). P. 209–217. PMID: 15946922.
187. Itano A. A., McSorley S. J., Reinhardt R. L. et al. Distinct dendritic cell populations sequentially present antigen to CD4 T cells and stimulate different aspects of cell-mediated immunity. *Immunity.* 2003. Vol. 19. P. 47–57. DOI: 10.1016/s1074-7613(03)00175-4.
188. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International*

- Immunopharmacology*. 2018. Vol. 54. Jan. P. 198–209.  
DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
189. García-González Y., Herrera M. T., Juárez E. et al. Bacterial Lysates Modulate Human Macrophage Responses by Inducing BPI Production and Autophagy. *Biomolecules*. 2025. Vol. 15. Art. 1446. DOI: 10.3390/biom15101446.
190. Moser M., Murphy K. M. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. *Nat Immunol*. 2000. Vol. 1. P. 199–205. DOI: 10.1038/79734.
191. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». 2008. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005) (дата звернення 05.08.2024).
192. Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лебедь Г. Б. Лабораторна імунологія : навч. посіб. Львів, 2021. 318 с.
193. Гаркава К. Г., Дrajнікова А. В. Основи імунології: лабораторний практикум. Київ, 2015. 60 с.
194. Самусенко Д. С., Попов М. М., Мартиненко О. В. Розробка моделі математичного прогнозування перебігу захворювання у хворих на фурункульоз носа. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3(54). С. 385–395. DOI: 10.26565/2313-6693-2025-54-07.
195. Schaad U. B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010. Feb. Vol. 6(1). P. 5–12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001-x.
196. Rahman M. M., Talukder A., Rahi M. S. et al. Evaluation of Immunostimulatory Effects of Bacterial Lysate Proteins on THP-1 Macrophages: Pro-inflammatory Cytokine Response and Proteomic Profiling. *J Immunol Res*. 2025. Apr 25. Vol. 2025. Art. 2289241. DOI: 10.1155/jimr/2289241.
197. Suárez N., Ferrara F., Rial A. et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020. Jun 5. Vol. 8. Art. 545. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00545.

198. Rahman M. M., Grice I. D., Ulett G. C., Wei M. Q. Advances in Bacterial Lysate Immunotherapy for Infectious Diseases and Cancer. *J Immunol Res*. 2024. Jun 12. Vol. 2024. Art. 4312908. DOI: 10.1155/2024/4312908.
199. Marx A.-F., Kallert S. M., Brunner T. M. et al., The alarmin interleukin-33 promotes the expansion and preserves the stemness of Tcf-1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cells in chronic viral infection. *Immunity*. 2023. Apr 11. Vol. 56. P. 813–828. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.01.029.
200. Zhou Y., Xu Z., Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives. *J Transl Med*. 2023. Dec 11. Vol. 21(1). Art. 902. DOI: 10.1186/s12967-023-04782-4.
201. Zhang R., Zhang L., Li P. et al. Epithelial Barrier in the Nasal Mucosa, Related Risk Factors and Diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023. Vol. 184(5). P. 481–501. DOI: 10.1159/000528969.
202. Griesenauer B., Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017. Apr 24. Vol. 8. Art. 475. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00475.
203. Zielińska-Bliźniewska H., Paprocka-Zjawiona M., Merecz-Sadowska A. et al. Serum IL-5, POSTN and IL-33 levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis correlate with clinical severity. *BMC Immunol*. 2022. Jun 25. Vol. 23(1). Art. 33. DOI: 10.1186/s12865-022-00507-2.
204. Zhang Y., Zhu K., Chen J. et al. Predictive Values of Serum IL-33 and sST2 in Endotypes and Postoperative Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Mediators Inflamm*. 2022. May 19. Vol. 2022. Art. 9155080. DOI: 10.1155/2022/9155080.
205. Serdar C. C., Cihan M., Yücel D., Serdar M. A. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med*. 2021. Feb 15. Vol. 31(1). Art. 010502. DOI: 10.11613/BM.2021.010502.

## ДОДАТКИ

Додаток А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

#### Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Самусенко Д. С., Попов М. М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18–24. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02> ISSN: 3083-5615;
2. Попов М. М., Самусенко Д. С., Огнівенко О. В. Мікробіоценоз слизової оболонки носа хворих на загальний фурункульоз, ускладнений фурункулом носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 2 (14). С. 183–191. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-07> ISSN: 3083-5615;
3. Попов М. М., Самусенко Д. С., Огнівенко О. В. Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, № 4 (51). С. 487–494. **Scopus** DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04> ISSN: 2313-6693;
4. Самусенко Д. С., Попов М. М., Мартиненко О. В. Розробка моделі математичного прогнозування перебігу захворювання у хворих на фурункульоз носа. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3(54). С. 385–395. **Scopus** DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-07> ISSN: 2313-6693;
5. Самусенко Д. С. Особливості стану показників імунного статусу у хворих на гнійно-запальні захворювання носової порожнини. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. № 1. С. 43-48. <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.1-04>;

6. Попов М. М., Самусенко Д. С., Дорош Д. М. Оцінка імуномодулювальної дії ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т.8, №3(17). С. 324-331. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-01> ISSN: 3083-5615;
7. Самусенко Д. С., Попов М. М. Інтерлейкін-33 як цитокін-алармін і біомаркер запальної активності гострого фурункульозу присінка носа при епізодичному та рецидивуючому перебігу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т.34, №1(58). С. 37-49. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-03> ISSN: 2313-6693

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Дорош Д. М., Самусенко Д. С. Роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 160–172. **Scopus** <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-11> ISSN: 3083-5615

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Самусенко Д.С. Математичне прогнозування тяжкості перебігу у хворих на фурункульоз носу. *XXII Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини», 10-11 квітня 2025 р.* С.185-187
2. Попов М.М., Самусенко Д.С., Особливості секреторного імунітету у хворих на фурункульоз носу. *Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечникові читання – 2023», 3 листопада 2023 року*, С. 66

3. Самусенко Д.С. Фурункул носа, ускладнення та проблематика. *XXI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини»*, 18-19 квітня 2024 року, м. Харків. <https://medicine.karazin.ua/resources/683e80de98ecbd344c107c659d426191.pdf>
4. Самусенко Д. С. Застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни»* (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків; <https://docs.google.com/document/d/1x2j8ep6QTwuLhQxNjGQ-55JtdDN5kQDB/edit>
5. **Самусенко Д.С., Попов М.М.** Застосування ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни»* (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків. С. 55-56.

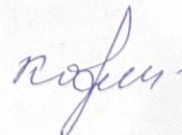


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи у хворих на фурункульоз носу.
2. **Автори:** д.мед.н., проф. Попов М.М., аспірант Самусенко Д.С., к.мед.н., доц. Огнівенко О.В.
3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).
4. **Джерела інформації:**
  1. Самусенко Д.С., Попов М.М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>
  2. Самусенко Д. Особливості стану показників імунного статусу у хворих на гнійно-запальні захворювання носової порожнини. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. (1), 43-48. <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.1-04>
  3. Попов М., Самусенко Д., Огнівенко О. Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, 2024. 32(4(51)), 487-494. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04>
5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
6. **Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.
7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.
8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на фурункульоз носової порожнини при первинному та рецидивуючому перебігу. Результати впроваджено в навчальний процес з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія, імунологія» з теми: Інфекція. Види інфекцій, інфекційний процес (лекції, практичні заняття).
9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:**  
Назва кафедри: кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб  
Протокол № 5 від «18» грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження: професор Коваль Г.М.

Завідувач кафедри мікробіології, вірусології,  
епідеміології з курсом інфекційних хвороб  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

 Галина КОВАЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 р.  
проректор з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна МОН України  
Людмила ПАВЛЕЙМОНОВА

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Характер реагування імунної системи у хворих на фурункулез носу.
2. Авторі: д.мед.н., проф. Попов М.М., аспірант Самусенко Д.С., к.мед.н., доц. Огівіченко О.В.
3. Установа-розробник, його поштова адреса: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).
4. Джерела інформації:
  1. Самусенко Д.С., Попов М.М. Стап гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінецький імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18-24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>
  2. Самусенко Д. Особливості стану показників імунного статусу у хворих на гнійно-запальні захворювання носової порожнини. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. (1), 43-48. <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.1-04>
  3. Попов М., Самусенко Д., Огівіченко О. Стап місцевого імунітету у хворих на фурункулез. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, 2024. 32(4(51)), 487-494. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04>
5. Базова установа, в якій здійснено впровадження:  
Назва закладу/установи: Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України.
6. Термін впровадження: протягом 2025-2026 рр.
7. Форма впровадження пропозиції: у навчальний процес.
8. Результати впровадження: надані результати розширюють відомості про етап клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на фурункулез носової порожнини при первинному та рецидивуючому перебігу. Результати впровадження в навчальний процес з дисципліни «Клінічна імунологія».
9. Зауваження, пропозиції: не вносялись.
10. Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:  
Назва кафедри: кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології

Протокол № від « 03 » 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження: доцент Павликова К.В.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології  
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, к.мед.н., доцент

Ольга ВОЛОВУСВА



проректор з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України  
Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи у хворих на фурункульоз носу.
- 2. Автори:** д.мед.н., проф. Попов М.М., аспірант Самусенко Д.С., к.мед.н., доц. Огнівенко О.В.
- 3. Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).
- 4. Джерела інформації:**
  1. Самусенко Д.С., Попов М.М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>
  2. Самусенко Д. Особливості стану показників імунного статусу у хворих на гнійно-запальні захворювання носової порожнини. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2025. (1), 43-48. <https://doi.org/10.37321/immunology.2025.1-04>
  3. Попов М., Самусенко Д., Огнівенко О. Стан місцевого імунітету у хворих на фурункульоз. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, 2024. 32(4(51), 487-494. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-04>
- 5. Базова установа, в якій здійснено впровадження:**  
Назва закладу/установи: Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України
- 6. Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.
- 7. Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.
- 8. Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на фурункульоз носової порожнини при первинному та рецидивуючому перебігу. Результати впроваджено в навчальний процес з дисципліни «Отоларингологія» з теми: Запальні захворювання носу (лекції, практичні заняття).
- 9. Зауваження, пропозицій:** не вносились.
- 10. Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:**  
Назва кафедри: кафедра онкології, радіології та радіаційної медицини  
Протокол № 5 від «08» грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження: доцент Слободянюк О.В.

Завідувач кафедри онкології,  
радіології та радіаційної медицини  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професор

  
Микола КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ


**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
Медицинський директор з хірургії  
Комунального некомерційного  
підприємства «Міська клінічна  
лікарня №27» Харківської міської  
ради

ЮЛІЯ ЛОЗОВА  
*10 грудня 2024 р.*

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**  
Клініко-імунологічна ефективність ліофілізованого лізату бактерій (Бронхо-Вакс) у хворих на фурункулез носу.
2. **Ким і коли запропонований:** м. Харків, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи 6, медичний факультет, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології.
3. **Джерело інформації:** Попов М. М., Самусенко Д. С., Дорош Д. М. Оцінка імуномодуючої дії ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункулозу носа. *Каразіньський імунологічний журнал*. 2025. Т.9 №2(16)
4. **Де і коли впроваджено:** відділення Комунального некомерційного підприємства ХМР «Міська клінічна лікарня №27»;
5. **Загальна кількість спостережень:** 40 пацієнтів
6. **Результати застосування методу за період з 20.11.2023 р. по 30.09.2024 р.** Позитивний результат у 39 осіб.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Для корекції імунних порушень у хворих на ФН обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату ліофілізованого лізату бактерій (Бронхо-Вакс) за стандартною схемою: по 1 капсулі 7 мг натще, щодобово протягом 10 послідовних днів на місяць, 3 місяці поспіль.
8. **Зауваження, пропозиції:** Запропонований спосіб комплексного лікування фурункулозу носу заслуговує на впровадження в практику.
9. **Відповідальний за впровадження:**

Завідувач  
отоларингологічним  
відділенням №2

 Тетяна ПАНЧЕНКО

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ  
«ЦЕНТР СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА  
ІНТЕГРОВАНИХ ПОСЛУГ  
«КЛІНІКА СІМЕЙНОГО ЗДОРОВ'Я»



Медичний директор Медичного центру  
К.мед.н. Анастасія КУЗНЄЦОВА

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження:**  
Клініко-імунологічна ефективність ліофілізованого лізату бактерій (Бронхо-Вакс) у хворих на фурункульоз носу.
- Ким і коли запропонований:** м. Харків, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи 6, медичний факультет, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології.
- Джерело інформації:** Попов М. М., Самусенко Д. С., Дорош Д. М. Оцінка імуномодуючої дії ліофілізованого лізату бактерій у складі комбінованої терапії фурункульозу носа. *Каразіньський імунологічний журнал*. 2025. Т.9 №2(16)
- Де і коли впроваджено:** ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «ЦЕНТР СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА ІНТЕГРОВАНИХ ПОСЛУГ «КЛІНІКА СІМЕЙНОГО ЗДОРОВ'Я»;
- Загальна кількість спостережень:** 15 пацієнтів
- Результати застосування методу за період з 20.11.2024 р. по 30.09.2025 р.** Позитивний результат у 13 осіб.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Для корекції імунних порушень у хворих на ФН обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату ліофілізованого лізату бактерій (Бронхо-Вакс) за стандартною схемою: по 1 капсулі 7 мг натще, щодобово протягом 10 послідовних діб на місяць, 3 місяці поспіль.
- Зауваження, пропозиції:** Запропонований спосіб комплексного лікування фурункульозу носу заслуговує на впровадження у практику.
- Відповідальний за впровадження:**

К.мед.н., доцент  
кафедри інфекційних хвороб  
та клінічної імунології  
ХНУ імені В.Н. Каразіна

Ольга КОНСТАНТИНОВСЬКА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 12:58:36 13.05.2026

Назва файлу з підписом: Дисертація\_Самусенко\_6.05.2026.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 3.2 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація\_Самусенко\_6.05.2026.pdf

Розмір файлу без підпису: 3.5 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Самусенко Дмитро Сергійович

П.І.Б.: Самусенко Дмитро Сергійович

Країна: Україна

РНОКПП: 3500213719

Організація (установа): КНП "МКЛ № 27" ХМР

Код ЄДРПОУ: 02003729

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 12:58:35 13.05.2026

Сертифікат виданий: КНЕДП ДПС

Серійний номер: 3FAA9288358EC003040000006AD33C00AF7EEA00

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.04.06 13:00