

УДК 57.083.3-616.21

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ ПРИ НАЯВНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Вдовіченко Н.І., Тупотілов О.В., Бойко А.А.,
Коляда О.М.

Державна Установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України»
<http://www.imiamn.org.ua/>

Досліджено 64 пацієнти з різними формами хронічного тонзиліту в період загострення хвороби, з яких 19 осіб мали цукровий діабет першого типу в анамнезі.

Препарати «Респіброн» та «Лікопід» продемонстрували високу ефективність у якості імуномодуючих засобів при лікуванні декомпенсованої форми хронічного тонзиліту у стадії загострення. Комплексне застосування цих препаратів після проведення стандартної терапії дозволило запобігти залишкових явищ запального процесу, суттєво покращити показники місцевого імунітету та може бути рекомендоване для лікування хворих на хронічний тонзиліт, у тому числі при коморбідному сполученні хронічного тонзиліту та цукрового діабету першого типу.

Ключові слова: хронічний тонзиліт, цукровий діабет, імуноглобуліни, секреторний інгібітор протеїнази лейкоцитів, імуномодуляція

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні хронічних інфекційно-запальних захворювань ротоглотки протягом останніх десятиліть, проблема медикаментозної терапії хронічного тонзиліту (ХТ) залишається складною. Консервативне лікування ХТ включає до себе як антибактеріальну та десенсибілізуючу терапію, так і методи неспецифічної імунотерапії. Особливої уваги заслуговує використання імуномодуляторів при загостреннях хронічних інфекційно-запальних процесів, коли антибактеріальна терапія є недостатньо ефективною [1,2]. У зв'язку з цим сучасний підхід до реабілітації пацієнтів з хронічними захворюваннями передбачає використання разом з антибактеріальними препаратами (які часто мають імуносупресорну дію) також імунотропних засобів, переважно імуностимуляторів.

Використання імуномодуючих засобів, що мають здатність відновлювати епітелій слизової оболонки та його функціональні властивості, може сприяти дезалергізації та підвищенню ефективності лікування, зростанню рівня мукозального імунітету і антиінфекційної резистентності в цілому [3]. Виходячи з вищесказаного, стає очевидною актуальність подальшого пошуку найбільш

ефективних лікарських засобів і лікувально-тактичних рішень у імуномодуючій терапії ХТ.

Недостатньо дослідженим є також питання особливостей імунокорекції при наявності коморбідних сполучень ХТ та аутоімунних захворювань, таких як цукровий діабет першого типу (ЦД1). При дослідженні імунологічних показників у хворих на ХТ у сполученні з ЦД1 було показано, що у таких хворих відбувається формування вторинного імунодефіцитного стану, активація аутоімунних та імунокомплексних реакцій [4,5].

Частота важкого перебігу ХТ у осіб з рецидивами ангіни при наявності ЦД1 з вираженим синдромом інфекційного токсикозу та місцевими запальними змінами в зіві складала 42,3% [5]. При цьому у 92,3% хворих відзначалася декомпенсація цукрового діабету, що проявлялося інтенсивною гіперглікемією, глюкозурією, істотним погіршенням їх загального стану.

Препарати бактеріальних лізатів є одним з найбільш перспективних класів імуномодуючих засобів, що використовуються для лікування інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів. Сучасним представником препаратів такого типу є препарат «Респіброн», що містить суміш бактеріальних лізатів механічного приготування. У склад препаратів входять лізати *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria catarrhalis*. Механізм дії препаратів бактеріальних лізатів пов'язаний з одного боку з продукцією специфічного ІgА та його фіксацією на слизових оболонках, а з іншого боку – з активацією клітинної ланки імунітету (Т- та В-лімфоцитів, макрофагів та дендритних клітин).

Препарат «Лікопід» містить глюкозамінілмурамідпептид (ГМДП), здатний стимулювати фагоцитарну активність макрофагів і нейтрофілів, посилювати їх цитотоксичну активність. ГМДП стимулює проліферацію В- і Т-лімфоцитів, активує синтез специфічних антитіл та низки цитокинів.

Метою роботи було визначення ефективності використання препаратів «Респіброн» та «Лікопід» у складі комплексної терапії хворих з різними формами ХТ, у тому числі при коморбідному сполученні ХТ та ЦД1.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні прийняли участь 64 хворих на ХТ в стадії загострення, що лікувалися в отоларингологічному відділенні комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня - центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків. Крім того було обстежено 15 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Середній вік обстежених дорівнював 36,5±0,7 рокам. Кількість чоловіків склала 28 (41%) осіб, жінок - 51 (59%) у віці від 18 до 52 років.

Показники гуморального імунітету визначали у ротоглотковому секреті (РС), який

отримували зранку, натщесерце. Надосадову рідину одержували шляхом центрифугування 10 хв при 300 g. Вміст sIgA і його мономерної форми (mIgA), а також IgG у PC визначали методом радіальної імунодифузії за I. Mancini et al. (1965). Серед дефензинів із неспецифічною дією визначали вміст лактоферину та секреторного інгібітора протеїнази лейкоцитів (SLPI) - імуноферментним методом (тест-система „БіохімМак”, Росія), а також вміст лізоциму - з використанням тест-системи „Лізоцим” (НПО “Реаккомплекс”, Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням методу Mann-Whitney U test. За рівень вірогідності приймалися значення показника між групами (p), які дорівнювали або були меншими за 0,05.

Хворі були розділені на наступні групи:

1) група хворих з компенсованою формою ХТ у стадії загострення (група ХТК, n = 21). Хворі цієї групи були розділені на підгрупи ХТК1 (n = 10) і ХТК2 (n = 11). Пацієнти групи ХТК1 отримували стандартну терапію (СТ) у продовж двох тижнів, а пацієнти групи ХТК2 додатково до СТ з п'ятнадцятої доби також отримували терапію з використанням імуномодельюючих засобів (ІТ);

2) група хворих з декомпенсованою формою ХТ у стадії загострення, що не мали серйозних ускладнень з боку внутрішніх органів (група ХТД, n = 24). Хворі цієї групи також були розділені на підгрупи ХТД1 (n = 11) і ХТД2 (n = 13). Пацієнти групи ХТД1 отримували стандартну терапію (СТ), а пацієнти групи ХТД2 отримували комплексну терапію (СТ та ІТ), аналогічно групі ХТК2;

3) група хворих з декомпенсованою формою ХТ у стадії загострення у поєднанні з ЦД1 (група ХТД+ЦД1, n = 19), що не мали інших аутоімунних захворювань. Хворі цієї групи були розділені на підгрупи ХТД1+ЦД1 (n = 9) і ХТД2+ЦД1 (n = 10). Пацієнти групи ХТД1+ЦД1

отримували стандартну терапію (СТ), а пацієнти групи ХТД2+ЦД1 отримували комплексну терапію (СТ та ІТ), аналогічно групі ХТК2 та ХТД2.

Хворі з декомпенсованою формою ХТ отримували консервативне лікування з об'єктивних протипоказань до операції. Стандартну терапію проводили згідно з додатком до наказу МОЗ №181 від 24-03-2009 протоколу надання медичної допомоги хворим з хронічним тонзилітом (Код МКХ 10 J35). Лікувальна програма включала антибактеріальну терапію (пеніциліни, цефалоспорины); десенсибілізуючу терапію. Місцеве лікування включало засоби місцевої сануючої дії, розчини для полоскання, спреї, таблетки для розсмоктування. Усі пацієнти отримували стандартну терапію (СТ) протягом двох тижнів. Пацієнти груп ХТК2, ХТД2, та ХТД2+ЦД1 з п'ятнадцятої доби отримували препарат «Респіброн» сублінгвально по 1 таблетці на добу протягом 10 днів [6], а також препарат «Лікопід» по 1 мг на добу протягом 10 днів [7].

Ефективність проведеного лікування ХТ оцінювали за загальним станом хворих, даними орофарингоскопії, показниками гуморальної ланки імунітету через 45 днів спостережень.

Результати та обговорення

У результаті проведених імунологічних досліджень було визначено, що загострення хронічного процесу в слизовій оболонці ротоглотки характеризується імунологічною недостатністю, а саме зниженими рівнями sIgA, IgA та IgG у PC (табл.1). Зниження вмісту в PC sIgA та мономерної форми IgA може розглядатися як фактор пролонгації запалення імунними механізмами. Звертає увагу той факт, що на фоні ЦД1 вищезазначені показники до лікування достовірно відрізняються від аналогічних показників в групах без ЦД1, причому показники sIgA та IgA – в групі ХТД+ЦД1 нижче, а IgG – вище.

Таблиця 1 – Концентрація sIgA, IgA та IgG у PC хворих на ХТ в стадії загострення до лікування (ДЛ) та після проведеної терапії, а також у здорових осіб (контроль)

Групи	Концентрація імуноглобулінів (M±m)		
	sIgA, мг/л	IgA, г/л	IgG, г/л
Контроль	645,00 ± 41,20	0,45 ± 0,10	0,07 ± 0,01
ХТК (ДЛ)	285,40 ± 25,30*	0,24 ± 0,05*	0,04 ± 0,01*
ХТК1	515,50 ± 36,20* **	0,36 ± 0,09	0,20 ± 0,05* **
ХТК2	612,60 ± 38,50**	0,41 ± 0,09**	0,13 ± 0,04* **
ХТД (ДЛ)	252,60 ± 23,10*	0,20 ± 0,04*	0,03 ± 0,01*
ХТД1	403,50 ± 26,70* **	0,38 ± 0,09**	0,18 ± 0,05* **
ХТД2	586,50 ± 38,70**	0,43 ± 0,09**	0,16 ± 0,04* **
ХТД+ЦД1 (ДЛ)	209,50 ± 18,70*	0,12 ± 0,03*	0,60 ± 0,08*

ХТД1+ЦД1	306,80 ± 24,50* **	0,23 ± 0,05* **	0,30 ± 0,05* **
ХТД2+ЦД1	369,30 ± 26,80* **	0,29 ± 0,06**	0,45 ± 0,05* **

Примітка: * – статистично достовірна відмінність відносно контролю; ** – статистично достовірна відмінність всередині групи відносно стадії загострення.

Отже, запальні процеси, що тривало протікають в слизовій оболонці дихальних шляхів, призводять до пригнічення місцевих захисних механізмів і зниження загальної імунореактивності організму.

SLPI, або антилейкопротеаза (ALP) являє собою катіонний білок з М.м. 11,7 кДа, що є інгібітором еластази нейтрофілів, і, меншою мірою, катепсина G. Він продукується епітеліальними клітинами легенів, шкіри та інших органів, і поліморфонуклеарними лейкоцитами (PMN). Крім

його властивостей як інгібітора протеїнази, SLPI є також протеолітичним протектором та має антимікробну і протизапальну активність. Вважається, що ці функції незалежні від його здатності інгібувати серинові протеїнази PMN. SLPI виявляє антибактеріальну та протигрибкову активність в концентраціях, в яких він присутній в секретах слизових оболонок ротоглотки та легень. Дослідження концентрації SLPI у РС хворих на ХТ показало, що його рівень до лікування був достовірно нижче контрольних значень (табл.2).

Таблиця 2 – Вміст лізоциму, лактоферину та SLPI у РС хворих на ХТ в стадії загострення до лікування (ДЛ) та після проведеної терапії, а також у здорових осіб (контроль)

Групи	Лізоцим, мкг/мг	Лактоферин, пг/мл	SLPI, пг/мл
Контроль	11,3 ± 2,2	610,0 ± 50,2	23,5 ± 2,1
ХТК (ДЛ)	8,6 ± 1,9	846,2 ± 65,5*	11,8 ± 1,5*
ХТК1	10,5 ± 2,0	540,5 ± 45,6**	19,4 ± 1,8* **
ХТК2	12,1 ± 2,4**	563,4 ± 47,2**	20,6 ± 1,8**
ХТД (ДЛ)	5,6 ± 0,8*	975,0 ± 74,5*	7,6 ± 1,1*
ХТД1	9,3 ± 1,9**	710,5 ± 55,4**	18,3 ± 1,7* **
ХТД2	10,1 ± 2,0**	687,3 ± 51,2**	19,2 ± 1,7* **
ХТД+ЦД1 (ДЛ)	4,2 ± 0,6*	415,4 ± 40,8*	5,5 ± 0,8*
ХТД1+ЦД1	7,3 ± 1,7* **	500,6 ± 42,0* **	13,1 ± 1,6* **
ХТД2+ЦД1	8,2 ± 1,8**	522,4 ± 43,1**	15,4 ± 1,6* **

Примітка: * – статистично достовірна відмінність відносно контролю; ** – статистично достовірна відмінність всередині групи відносно стадії загострення.

Також до початку лікування було визначено рівень інших дефензинів із неспецифічною дією – лізоциму та лактоферину. Вміст лізоциму був достовірно знижений в групах ХТД та ХТД+ЦД1. У той же час рівень лактоферину був підвищений в групах ХТК та ХТД, а в групі ХТД+ЦД1, навпроти, знижений.

Таким чином, група ХТД+ЦД1 мала суттєві відмінності в показниках гуморальної ланки імунітету. Пацієнти з ХТ у поєднанні з ЦД1 мали знижені рівні sIgA, IgA, лізоциму, лактоферину та SLPI, але підвищений рівень IgG. Це вказує на значне пригнічення місцевих захисних механізмів, що може бути пов'язано з імунодепресуючим впливом цукрового діабету [8].

Після СТ у всіх групах показники гуморального імунітету мали відмінності від контролю. Рівень sIgA був знижений відносно показників контролю та відповідних груп до лікування. Вміст IgA був знижений в групі

ХТД1+ЦД1 відносно контролю, проте достовірно підвищений відносно показників до лікування в групах ХТД1 та ХТД1+ЦД1. Рівень IgG в групах ХТК1 та ХТД1 був підвищений відносно контролю та відповідних груп до лікування. В групі ХТД1+ЦД1 рівень IgG знизився відносно показника до лікування, проте був вище контролю в 4,3 рази.

Рівень лізоциму після проведеної СТ не відрізнявся від контролю (крім групи ХТД1+ЦД1) та був достовірно вище відповідних значень до лікування в усіх групах. Рівень лактоферину в групах ХТК1 та ХТД1 не відрізнявся від контролю, проте достовірно відрізнявся від значень до лікування. В групі ХТД1+ЦД1 після СТ рівень лактоферину був знижений відносно контролю, проте мав динаміку, відмінну від груп без ЦД1. Якщо в групах ХТК1 та ХТД1 його рівень до лікування був підвищений і після проведеної терапії знизився, то в групі ХТД1+ЦД1 ми спостерігали протилежну динаміку. Рівень SLPI в усіх групах був

знижений відносно контролю, але достовірно вище ніж до лікування.

У пацієнтів груп ХТК2, ХТД2 та ХТД2+ЦД1, що додатково до СТ з п'ятнадцятої доби отримували препарати «Респіброн» та «Лікопід», на 45 добу було визначено суттєве покращення загального стану, що підтверджувалося даними орофарингоскопії. Після проведення комплексної терапії, рівень sIgA в групах ХТК2 та ХТД2 не відрізнявся від контролю, а в групі ХТД2+ЦД1 був знижений відносно контролю, проте достовірно вище ніж до лікування та в групі ХТД1+ЦД1, що свідчить про позитивний вплив застосованої ІТ. Рівень IgA у РС не відрізнявся від контрольних показників в усіх групах. Водночас вміст IgG в групах ХТК2 та ХТД2 був підвищений відносно контролю та відповідних показників до лікування, а в групі ХТД2+ЦД1 рівень IgG знизився відносно показника до лікування. Рівень лізоциму та лактоферину після використання імуномодуляторів не відрізнявся від контролю в усіх досліджуваних групах. Рівень SLPI в групах ХТД2 та ХТД2+ЦД1 був знижений відносно контролю, але достовірно вище ніж до лікування.

Висновки

1. Пацієнти з хронічним тонзилітом у стадії загострення в поєднанні з цукровим діабетом першого типу мали знижені рівні sIgA, IgA, лізоциму, лактоферину та SLPI, але підвищений рівень IgG, що вказує на значне пригнічення місцевих захисних механізмів.
2. Стадія реконвалесценції у перебігу хронічного тонзиліту на фоні цукрового діабету першого типу характеризується наявністю залишкових явищ запального процесу, переважно місцевого характеру.
3. Клініко-імунологічна оцінка результатів комплексного лікування хворих за запропонованою схемою із використанням препаратів «Респіброн» та «Лікопід» показала її ефективність у всіх групах хворих на хронічний тонзиліт у стадії загострення, у тому числі при коморбідному сполученні хронічного тонзиліту та цукрового діабету першого типу.

References

1. Pal'chun, V. T. New developments in the problem of chronic tonsillitis [Text] / V. T. Pal'chun // - Vestn. otorinolar. 2006; 6: 7-8.
2. Braidó F. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections [Text] / F. Braidó, F. Tarantini, V. Ghiglione, G. Melioli, G. W. Canonica // - Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007 Sep; 2(3): 335-345.
3. Gurov, A. V. Clinico-immunological substantiation of bacterial lysates use in otorinolaryngology [Text] / A. V. Gurov, A. V. Muzhichkova, T. T. Nabieva // - Vestnik otorinolaryngologii 2012; 2: 102-107
4. Frolov, V.M. Autoimmune and immunocomplex pathology in patients with insulin-dependent diabetes mellitus [Text] / V.M. Frolov, L.L. Pinsky, N.A. Peresadin // Probl. éndokrin. - 1991; 5: 22-24.

5. Dehmenkov, V.R. Pathogenetic aspects of exacerbations of chronic decompensated tonsillitis in patients with diabetes and their treatment [Text] / V.R. Dehmenkov, V.M. Frolov, F.T. Solyanik, et al. // - Journal of Ear, Nose and Throat Diseases. 1997; 3: 39-44.

6. Respibron. Dosage and drug information [Electronic resource] / Compendium / Access mode: <http://compendium.com.ua/info/172142>

7. Licopid. Dosage and drug information [Electronic resource] / www.licopid.ru / Access mode: <http://www.licopid.ru/instrukciya-po-primeneniyu-1-mg>

8. Borisova, A.M. The immune status of the various clinical forms of insulin-dependent diabetes [Text] / A.M. Borisova, S.S. Efuni, A.E. Matyukov // — Therap. archive. 1993; 10: 17-20.

UDC 57.083.3-616.21

CORRECTION OF HUMORAL IMMUNITY DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS AND DIABETES MELLITUS Vdovichenko N.I., Tupotilov O.V., Boyko A.A., Kolyada O.M.

In the therapy of various forms of chronic tonsillitis (CT) were used as immunomodulatory agents Respibron and Licopid. Diabetes mellitus type 1 (also known as type 1 diabetes, or T1DM) is one of the important factors that could significantly complicate the therapy of chronic tonsillitis. T1DM is a form of diabetes mellitus that results from the autoimmune destruction of the insulin-producing beta cells in the pancreas. The aim of our study was to explore the dynamics of immunologic indicators during the active disease and treatments in patients with various forms of chronic tonsillitis, including tonsillitis complicated with T1DM. Materials and methods.

64 patients with various forms of chronic tonsillitis in active period of disease observed during the study. Patients were divided into the following groups: 21 persons with the compensate form of CT (CTC), 24 persons with the decompensate form of CT (CTD) and 9 persons with the decompensate form of CT complicated with T1DM (CTD+ T1DM). The control group consisted of 15 apparently healthy persons. Concentrations of sIgA and IgA in the oropharyngeal secret were determined by the method of radial immune diffusion by Manchini. Lysozyme content was determined using the test system "Lysozyme" ("Reakompleks", Russia). Levels of lactoferrin and SLPI in the oropharyngeal secret of patients were evaluated using ELISA test systems of "BioChemMack", Russia. Patients of group CTC were divided into subgroups CTC1 and CTC2, depending on the applied treatment. Both subgroups treated with standard therapy for two weeks, on the fifteenth day of therapy patients of subgroup CTC2 received Respibron during 10 days by 1 tablet once a day and Licopid during 10 days by 1 mg once a day. Similarly patients of group CTD were divided into subgroups CTD1 and CTD2. Patients of subgroup CTD2 received therapy according to the scheme of CTC2. Patients of group CTD+ T1DM divided into subgroups CTD1+ T1DM and CTD2+

T1DM. Patients of subgroup CTD2+ T1DM received therapy according to the scheme of CTC2. The effectiveness of the treatment was assessed by the general state of the patients according to oropharyngoscopy and humoral immunity after 45 days of observation. Statistical analysis of the results was performed using the Mann-Whitney U test. According to the accepted level of reliability index value between the groups (p), which constituted or were less than 0.05. Results and discussion

As a result of immunological studies, it was determined that the exacerbation of chronic process in oropharyngeal mucosa is characterized by immunological failure, such as reduced levels of sIgA, IgA and IgG in the oropharyngeal secret. Content of SLPI in patients with CT before treatment was significantly below control values. Lysozyme level before treatment was significantly reduced in groups CTD and CTD+T1DM. Lactoferrin level was increased in groups CTC and CTD, but in group CTD+ T1DM it was reduced. According to our study, patients with CT combined with diabetes had reduced levels of sIgA, IgA, lysozyme, lactoferrin and SLPI, but elevated levels of IgG. After standard therapy content of almost all measured parameters in experimental groups differed from controls. The level of sIgA was reduced relative to control group and before treatment. IgA level was reduced in the group CTD1 + T1DM relative control, but significantly higher relative indicators before treatment in groups CTD1and CTD1 + T1DM. The level of IgG in groups CTC1and CTD1 was increased relative to control group and in groups before treatment. In the group CTD1 + T1DM levels of IgG were decreased relative before treatment, but were higher than the control. The level of lysozyme after standard therapy did not differ from the control except group CTD1 + T1DM and was significantly higher than the corresponding values before treatment in all groups. The level of lactoferrin in groups CTC1 and CTD1 did not differ from control, but significantly different from the values before treatment. In the group CTD1 + T1DM lactoferrin level was reduced relative to control, but had dynamics other than groups without diabetes. In CTC1 and CTD1 groups its level before treatment was increased and after the therapy was decreased, in group CTD1 + T1DM we observed the opposite trend. The level of SLPI in all groups was reduced relative to control, but significantly higher than before treatment. Patients of groups CTC2, CTD2 and CTD2 + T1DM in addition to standard therapy on the fifteenth day of therapy received "Respibron" and "Licopid." The level of sIgA in groups without diabetes did not differ from the control group and in group CTD2 + T1DM was reduced relative to control, but significantly higher than before treatment and in group CTD1 + T1DM that shows the influence of immunomodulatory agents. IgA levels did not differ from the control in all groups. The level of IgG in groups CTC2 and CTD2 was increased relative to control and indicators before treatment, in group CTD2 + T1DM IgG levels decreased relative before treatment. Lysozyme and lactoferrin level after treatment with immunomodulators did not differ from controls in all groups. The level of SLPI in groups

CTD2and CTD2 + T1DM was reduced relative to control but significantly higher than before treatment. Clinical and immunological evaluation of complex treatment of patients with CT in acute stage by proposed scheme including preparations "Respibron" and "Licopid" and also with T1DM in the anamnesis showed the effectiveness of its use.

Keywords: chronic tonsillitis, diabetes, immunoglobulins, secretory leukocyte protease inhibitor, immunomodulation