

УДК 57.083.3-616.21

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІЗАТІВ У ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Коляда Т.І., Тупотілов О.В., Вдовіченко Н.І.,
Літвиненко О.Ю.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова Національної академії медичних наук
України»

Досліджено в динаміці 33 пацієнти з декомпенсованою формою хронічного тонзиліту в період загострення хвороби, з яких у 9 осіб був ревматоїдний артрит у стадії ремісії. Бактеріальні лізати Ісміжен та РС 19 продемонстрували високу ефективність у якості імуномодулюючих засобів при лікуванні декомпенсованої форми хронічного тонзиліту у стадії загострення. Поєднане з Деринатом застосування цих препаратів після стандартної терапії дозволило нормалізувати показники гуморального імунітету. Застосування препаратів бактеріальних лізатів, що містять антигени гемолітичного стрептококу, таких як Ісміжен або РС 19, не викликало підвищення рівня ASO та ревматоїдного фактора у групах хворих на некомпенсовану форму хронічного тонзиліту, що свідчить про рівень імуногенності цих препаратів, недостатній для впливу на перебіг РА.

Ключові слова: імунітет, хронічний тонзиліт, ревматоїдний артрит, імуноглобуліни, бактеріальні лізати.

Перебіг хронічного тонзиліту (ХТ), що є одним з найбільш поширених хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ), в основі якого лежить бактеріальна або бактеріально-вірусна інфекція, пов'язаний з порушенням колонізаційної резистентності у слизових оболонках ротоглотки та мигдаликів. Загострення ХТ супроводжується розвитком імунної відповіді в лімфоцитарному кільці, підвищеною продукцією факторів місцевого імунітету, а при декомпенсованій формі захворювання - вираженим зниженням місцевої та, меншою мірою, загальної імунологічної реактивності [1]. Стандартне лікування ХТ, проведення антибактеріальної терапії, може посилювати дисбіотичні явища в ротоглотці та мигдаликах, при цьому показники гуморального ланки імунітету не відновлюються повною мірою [2,3]. У сучасній терапевтичній практиці в якості імуномодулюючих засобів використовуються препарати бактеріальних лізатів РС 19 та Ісміжен. Вони являють собою комплекс бактеріальних антигенів та розрізняються набором мікроорганізмів, способом приготування (хімічний, механічний), а також формою випуску та способом застосування [4,5]. В роботі надано порівняльну характеристику імуномодулюючої дії

препаратів бактеріальних лізатів на місцеві та системні імунологічні показники у хворих з декомпенсованою формою ХТ у стадії загострення.

Ревматоїдний артрит (РА) є аутоімунним захворюванням складної етіології, що може бути як коморбідним, так і сполученим щодо ХТ. Застосування препаратів бактеріальних лізатів, що містять антигени гемолітичного стрептококу, для лікування ХТ («м'якої імунізації») у хворих на РА під час імуносупресивної терапії пов'язане з ризиком розвитку підвищеної сенсибілізації та можливого загострення перебігу РА [6]. У той самий час, безпека та ефективність використання таких бактеріальних лізатів для лікування декомпенсованої форми ХТ у стадії загострення на тлі РА в стадії ремісії потребує дослідження.

Метою роботи була оцінка впливу препаратів на основі бактеріальних лізатів на стан місцевого та системного імунітету при застосуванні в складі комплексної терапії ХТ, поєданого з аутоімунним захворюванням - на прикладі РА в стані ремісії. Динаміка показників клітинної ланки імунітету, досліджена нами раніше свідчить про розвиток імунодефіциту у хворих на декомпенсовану форму ХТ після проведення стандартної терапії. Важливим завданням є дослідження динаміки місцевих і системних показників гуморального імунітету у хворих з ХТ у стадії загострення, що перебігає на тлі РА в стадії ремісії. Іншим актуальним завданням є порівняння ефективності дії препаратів бактеріальних лізатів при використанні в складі комплексної терапії хронічних захворювань ВДШ у пацієнтів без аутоімунних захворювань та у хворих з РА.

Матеріали та методи

Було обстежено 42 пацієнти (16 чоловіків і 26 жінок, віком від 18 до 72 років). Контрольна група складалася з 15 умовно здорових осіб. Діагноз встановлювали за результатами клінічного обстеження, в який входили: збір скарг, анамнезу захворювання і життя, стандартне комплексне дослідження ЛОР-органів, клінічний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові. Додатково оцінювався імунний статус, антитіла до мікробних антигенів (антистрептолізин-О гемолітичного стрептококу), у хворих на РА досліджували вміст ревматоїдного фактору.

Хворі були розділені на наступні групи:

1) група хворих з декомпенсованою формою ХТ, що протікає без серйозних ускладнень з боку внутрішніх органів, у стадії загострення (група ХТД, n = 24). Хворі цієї групи були розділені на підгрупи ХТД1 (n = 15) і ХТД2 (n = 9), в залежності від застосовуваного методу лікування;

2) група хворих з декомпенсованою формою ХТ у стадії загострення у поєднанні з РА в стадії клінічної ремісії (група ХТД+РА, n = 9);

Усі пацієнти з декомпенсованою формою ХТ отримували стандартну терапію (СТ) протягом двох тижнів, а з п'ятнадцятої доби додатково отримували препарат Деринат протягом 1 місяця по 2 краплі в кожную ніздрю двічі на добу [8]. Через 30 діб після

початку СТ хворі підгрупи ХТД1 додатково отримували ІРС 19 протягом двох тижнів, інтраназально по одній інгаляції в кожную ніздрю 3 рази на добу [4]. Хворі підгрупи ХТД2, а також хворі групи ХТД+РА замість ІРС 19 отримували препарат Ісміжен - через 30 діб після початку СТ, протягом 10 діб, сублінгвально 1 раз на добу [5].

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).

3) група пацієнтів з РА у стадії ремісії, з тривалістю захворювання більше 2-х років (група порівняння, РА, n = 9).

Хворі на РА перебували в стадії клінічної ремісії і не отримували базові препарати, модифікуючі хворобу (БХМП) не менше 6 міс. після закінчення останнього курсу терапії, що проводилася згідно з додатком 11 протоколу надання медичної допомоги хворим на РА (Код МКХ 10: M05-M06).

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

Концентрацію сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G (IgA, IgM, IgG) визначали методом радіальної імунодифузії за Manchini. Рівні

секреторного імуноглобуліну А (sIgA), інтерферону-γ (IFN-γ) та ревматоїдного фактору оцінювали за допомогою імуноферментних тест - систем ("Вектор-Бест", Росія). В групах ХТД та ХТД+РА показники оцінювали до початку лікування, через 14 діб та через 45 діб після початку лікування.

Антитіла до мікробних антигенів (антистрептолізин-О гемолітичного стрептококу, ASO) визначалися до початку лікування, а також через 45 діб за допомогою реакції пасивної гемаглютинації.

Всі пацієнти з групи ХТД+РА, та групи порівняння (РА) до початку лікування мали значення ревматоїдного фактора >20 МЕ/мл, таким чином були віднесені до серопозитивного типу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методу Mann-Whitney U test. За рівень достовірності приймалися значення показника між групами (p), які складали або були менше 0,05.

Результати та обговорення

При декомпенсованій формі ХТ суттєві зміни спостерігалися у рівні IgA, IgM, IgG та sIgA, а також сироваткового INF-γ (Табл. 1).

Таблиця 1. Показники гуморальної ланки імунітету груп хворих до лікування, після стандартної терапії ХТ, після комплексної терапії ХТ з імуномодуляцією препаратами ІРС 19 або Ісміжен

Показники		ХТД	ХТД+РА	РА (група порівняння)	Контрольна група
		ХТД1	ХТД2		
sIgA (мкг/мл)	ДЛ	125,4 ± 11,5 ¹	103,3 ± 10,1 ¹	109,5 ± 9,6 ¹	214,6 ± 19,3
	14 діб	153,6 ± 14,6 ^{1,2}	124,2 ± 11,7 ¹		
	45 діб	189,1 ± 17,8 ^{2,3}	252,3 ± 28,5 ^{2,3}	232,5 ± 22,3 ^{2,3}	
IgA (г/л)	ДЛ	1,0 ± 0,4 ^{1,2}	0,7 ± 0,3 ^{1,2}	2,4 ± 0,7	2,1 ± 0,6
	14 діб	0,9 ± 0,4 ^{1,2}	1,0 ± 0,4 ^{1,2}		
	45 діб	1,8 ± 0,6	2,3 ± 0,6 ³	1,6 ± 0,6	
IgM (г/л)	ДЛ	1,7 ± 0,5	2,4 ± 0,6 ¹	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,5
	14 діб	1,3 ± 0,5	1,6 ± 0,5		
	45 діб	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,5	
IgG (г/л)	ДЛ	4,7 ± 3,4 ^{1,2}	24,9 ± 6,5 ^{1,2}	13,2 ± 4,4	12,5 ± 4,3
	14 діб	4,2 ± 3,4 ^{1,2}	22,6 ± 5,5 ¹		
	45 діб	9,6 ± 3,9	11,2 ± 4,1	16,8 ± 4,6	
IFN – γ (пг/мл)	ДЛ	76,2 ± 13,4 ^{1,2}	58,8 ± 11,3 ^{1,2}	8,6 ± 5,5	9,2 ± 5,8
	14 діб	31,6 ± 8,2 ^{1,2}	24,1 ± 7,3 ^{1,2}		
	45 діб	28,2 ± 7,8 ^{1,2}	26,3 ± 7,6 ^{1,2}	19,4 ± 6,7	

Примітки: ДЛ - до лікування

14 діб – через 14 діб після початку лікування ХТ (стандартна терапія)

45 діб – через 45 діб після початку лікування ХТ (стандартна терапія + імунокорекція)

ХТД1 – пацієнти групи ХТД, що додатково до стандартної терапії отримували препарати ІРС 19 та Деринат
ХТД2 – пацієнти групи ХТД, що додатково до стандартної терапії отримували препарати Ісміжен та Деринат

¹ Дані вірогідно (p<0,05) відрізняються від групи контролю

² Дані вірогідно (p<0,05) відрізняються від групи порівняння (РА)

³ Дані вірогідно (p<0,05) відрізняються від СТ

У хворих всіх груп з декомпенсованою формою ХТ в стадії загострення до початку лікування, а так в групі РА в стадії ремісії, рівень sIgA був достовірно нижче показника в контрольній групі. Найнижчі значення цього показника було визначено у хворих з РА (групи ХТД+РА, та група порівняння з РА в стадії ремісії). Після отримання стандартної терапії хворими з декомпенсованою формою ХТ, рівень sIgA залишався значно нижче показнику контрольної групи ($p < 0,05$) в групах ХТД та ХТД+РА.

В групі ХТД до початку лікування спостерігався дефіцит IgA та IgG ($p < 0,05$ відносно контролю). В групі ХТД+РА під час загострення ХТ рівні IgM, IgG у сироватці крові були вище відповідних показників контрольної групи ($p < 0,05$) що свідчить про активну системну імунну відповідь, проте рівень IgA був нижче контролю ($p < 0,05$). Рівень сироваткових імуноглобулінів у хворих з РА (група порівняння) не мав достовірних відмінностей від значень контрольної групи.

У хворих з декомпенсованою формою ХТ до початку лікування також був значно підвищений рівень IFN- γ - в 6,4 рази в групі ХТД+РА та в 8,3 рази в групі ХТД ($p < 0,05$ відносно контролю). В групі порівняння (РА) цей показник не мав достовірних відмінностей відносно значень контрольної групи.

Після проведення стандартної терапії в групах з декомпенсованою формою ХТ (групи ХТД та ХТД+РА) рівні всіх фракцій імуноглобулінів, а також IFN- γ свідчили про наявність дефіциту гуморальної ланки імунітету. Так група ХТД характеризувалася дефіцитом sIg A, IgA та IgG на тлі підвищення рівню IFN- γ ($p < 0,05$ відносно контролю). В групі ХТД+РА рівні sIgA та IgA залишалися зниженими, а показники IgG та IFN- γ - підвищеними відносно контролю ($p < 0,05$).

Рівень ASO до початку лікування в групах ХТД, ХТД+РА, РА складав 238 ± 24 ОД/мл, 368 ± 22 ОД/мл та 322 ± 34 ОД/мл відповідно.

Після отримання СТ, рівень ASO в групі ХТД знизився відносно значення до лікування в 1,15 рази та складав 206 ± 26 ОД/мл ($p > 0,05$).

В групі ХТД+РА, також спостерігалось зниження рівню ASO відносно значення до лікування в 1,08 рази та складав 340 ± 16 ОД/мл ($p > 0,05$).

Через 14 діб після початку стандартної терапії, пацієнтам з груп ХТД та ХТД+РА було призначено імуномодулюючі препарати бактеріальних лізатів спільно з препаратом Деринат. Спільне застосування двох імуномодулюючих препаратів - Деринат і ІРС 19 для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів є більш ефективним, ніж використання лише препарату ІРС 19 [9]. У зв'язку з цим, для проведення імунокорегуючої терапії, хворим з підгрупи ХТД1 препарат ІРС 19 призначався спільно з Деринатом по апробованій схемі. Пацієнти з підгрупи ХТД2 та групи ХТД+РА замість ІРС 19 отримували препарат Ісміжен. Бактеріальні лізати призначалися по схемі, відповідній інструкціям щодо цих препаратів.

Показники гуморального імунітету контролювались на 45 добу після початку лікування.

Рівень sIgA в підгрупі ХТД1 на 45 добу нормалізувався та не мав достовірних відмінностей відносно контролю. В підгрупі ХТД2 та в групі ХТД+РА цей показник був достовірно вищим, ніж у групі ХТД1.

Вміст сироваткових IgA, IgG, IgM не мав достовірних відмінностей від значень контрольної групи у всіх групах хворих, що отримували імуномодулюючі препарати.

Проте рівень IFN- γ нормалізувався лише в групі ХТД+РА, у той час як в підгрупах ХТД1 та ХТД2 його рівень на 45 добу залишався суттєво підвищеним відносно контролю ($p < 0,05$).

Використання обох імуномодулюючих препаратів бактеріальних лізатів спільно з препаратом Деринат дозволяє нормалізувати показники ефекторної ланки гуморального імунітету. Підвищення рівню продукції sIgA та сироваткових IgA, IgG, IgM на 45 добу у хворих, що отримували препарати Ісміжен та ІРС 19, свідчить насамперед про активацію специфічного імунітету. Як основний фактор місцевого імунітету, sIgA є нейтралізатором токсинів та бактеріально-вірусним аглютинатором, що інгібує реплікацію шляхом зв'язування вірусів та бактерій з поверхнею слизових оболонок [10]. Абсорбуючись через слизову оболонку носоглотки та ротової порожнини, Ісміжен та ІРС 19 індукують гуморальну імунну відповідь, що призводить до підвищеної продукції sIgA в слизовій оболонці.

На 45 добу після початку лікування, на тлі застосування імуномодулюючих препаратів, в групах хворих на ХТ було також визначено зниження рівню ASO. В групі ХТД+РА цей показник не мав достовірних відмінностей відносно значення до лікування та складав 336 ± 14 ОД/мл. В підгрупах ХТД1 та ХТД2 спостерігалось достовірне зниження рівню ASO відносно значення до лікування в 1,19 та 1,23 рази відповідно, а його значення складало 200 ± 12 ОД/мл та 194 ± 14 ОД/мл.

Висновки

1. У хворих всіх груп до початку лікування було визначено дефіцит ефекторної ланки гуморального імунітету різного ступеня вираженості. Рівень sIgA був достовірно знижений відносно контролю як в групі пацієнтів з декомпенсованою формою ХТ в стадії загострення на тлі РА в стадії ремісії (група ХТД+РА), так і в групі з ХТ без РА (група ХТД). Рівень IgG до початку лікування в групі ХТД+РА був достовірно підвищений відносно групи ХТД, групи порівняння (пацієнти з РА, без тонзиліту) та контрольної групи.

2. Препарати Ісміжен та ІРС 19 продемонстрували високу ефективність в якості імуномодулюючих засобів у лікуванні декомпенсованої форми хронічного тонзиліту в стадії загострення. Поєднане з Деринатом застосування цих препаратів після проведення стандартної терапії дозволило нормалізувати показники гуморального імунітету. Рівень sIgA у пацієнтів, що отримували Ісміжен на 45

добу був достовірно вище відносно показника підгрупи, що отримувала ІРС 19. Такі відмінності можуть бути пов'язані як із різним кількісним та якісним антигенним складом препаратів, так і з різницею у способі та схемі їх застосування, та відповідно у біодоступності компонентів бактеріальних лізатів.

3. Для пацієнтів з групи ХТД+РА до початку лікування був характерним підвищений відносно групи ХТД рівень АСО. У групах ХТД і ХТД+РА рівень АСО був достовірно вище норми.

4. Застосування препаратів бактеріальних лізатів, що містять антигени гемолітичного стрептококу, таких як Ісміжен або ІРС 19, не викликає підвищення рівня АСО та ревматоїдного фактора у групах ХТД та ХТД+РА, що свідчить про рівень імуногенності цих препаратів, недостатній для впливу на перебіг РА.

References

1. Manual on otorhinolaryngology by I.B. Soldatov, – М.: Meditsina, 2001 - P. 21- 30
2. Krasnitskaja A.S., Borovskaya N.A. Immunological aspects of the chronic tonsillitis associated about the virus epstein-barr by the infection / Med. Scien. Fund. research. – 2012. - Vol.4. - P.299-305
3. Drynov G.I. Clinical and immunological characteristics and effectiveness of conservative treatment of chronic tonsillitis in children / Modern Pediatrics - 2013. - 6(54). - P.116-120
4. IRS-19. Dosage and drug information [Electronic resource] / Compendium / Access mode: <http://compendium.com.ua/info/10940>
5. Ismigen. Dosage and drug information [Electronic resource] / Compendium / Access mode: <http://compendium.com.ua/info/169660>
6. Belov B.S., Tarasova G.M., Naumtseva M.S. Vaccination in rheumatology: the present and prospects / Modern Rheumatology. – 2012. – Vol.3. - P.15-22
7. Yaremenko O.B., Ivashkovskiy O.I., Fedkov D.L. The efficacy and tolerability of immunobiologic therapy in patients with rheumatoid arthritis / Ukrainian rheumatic journal. - 2011. - <http://www.heumatology.kiev.ua/article/1652/efektivnist-i-perenosimist-imunobiologichnoi-terapii-u-paciyentiv-iz-revmatoidnim-artritom>
8. Derynat. Dosage and drug information [Electronic resource] / Normative papers MoH of Ukraine / Access mode: <http://mozdocs.kiev.ua/liki/view.php?id=22561>.
9. Kolyada T.I., Attikov V.E., Tupotilov A.V., Vdovichenko N.I., Egoshina V.O Study of changes in levels of some cytokines and sIgA in chronic hypertrophic pharyngitis with the use of immunocorrection / Annals of Mechnikov Institute. -2013. -4. - P. 92-95
10. Woof, J. M. The function of immunoglobulin A in immunity / Woof J. M., Kerr M. A. // J. Pathol. — 2006. — Vol. 208, №2. — P. 270-282.

UDC 57.083.3-616.21

THE USE OF PREPARATIONS BASED ON BACTERIAL LYSATES IN THE TREATMENT OF CHRONIC TONSILLITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Kolyada T.I., Tupotilov A.V., Vdovichenko N.I., Litvinenko O.Y.

In the therapy of decompensated form of chronic tonsillitis (CT) were used as immunomodulatory agents IRS and Ismigen. These bacterial lysates differ in the bacterial setting, the method of preparation (chemical, mechanical) and the method of application. Rheumatoid arthritis (RA) is one of the important factors that could significantly complicate the therapy of chronic tonsillitis. RA is a chronic immune inflammatory disease that progressively affects connective tissue mostly of the peripheral joints and it has a wide range of extra-articular manifestations. The aim of our study was to explore the dynamics of immunologic indicators during the active disease and treatments in patients with decompensate form of chronic tonsillitis, including tonsillitis complicated with RA.

Materials and methods.

33 patients with decompensate form of chronic tonsillitis in active period of disease observed during the study. Patients were divided into the following groups: 24 persons with the decompensate form of CT, 9 persons with the rheumatoid arthritis and 9 persons with the decompensate form of CT complicated with RA in remission stage. The control group consisted of 15 apparently healthy persons. Concentrations of serum IgA, IgM, IgG were determined by the method of radial immune diffusion by Mancini. Levels of sIgA, IFN- γ and rheumatoid factor in the blood serum of patients were evaluated using ELISA test systems of "Vector-best". Patients of group CTD (with decompensate form of chronic tonsillitis) were divided into subgroups CTD1 and CTD2, depending on the applied treatment. Both subgroups treated with standard therapy for two weeks and received Derynat during 1 month by 2 drops in each nostril twice a day. After 30 days of the standard therapy beginning the subgroup CTD1 patients received IRS 19 during two weeks, one intranasal inhalation in each nostril 3 times a day. Patients subgroup CTD2 and CTD+RA instead IRS 19 received Ismigen after 30 days of the beginning of the standard therapy, during 10 days, sublingually 1 per day. Patients with RA were at the stage of clinical remission and do not receive basic disease-modifying drugs for at least 6 months after the last course of therapy. The effectiveness of the treatment was assessed by the general state of the patients according to oropharyngoscopy, concentration of IgA, IgM, IgG and IFN- γ in serum and sIgA in pharynx secret after 45 days of observation. Antibodies to microbial antigens (antistreptolysin O-hemolytic streptococci) were determined before treatment and after 45 days using passive hemagglutination reaction. 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

1. In all groups before treatment was determined deficiency of humoral immunity. The level of sIgA was significantly reduced relative to controls as in patients with exacerbation of decompensate form of chronic

tonsillitis with RA (CTD + RA group) and in the group with chronic tonsillitis without RA (CTD group). The level of IgG before treatment group CTD + RA was significantly elevated relative CTD group, the comparison group (patients with RA without tonsillitis) and the control group.2. Preparations Ismigen and IRS 19 demonstrated high efficacy as immune modulatory agents in the treatment of decompensate form of chronic tonsillitis in the acute stage. Combined with Derynat use of these drugs after standard therapy allowed to normalize humoral immunity. In the subgroup of patients which received Ismigen level of sIgA after 45 days was significantly higher with respect to the subgroup that received IRS 19. These differences may be related both to the various quantitative and qualitative antigenic composition of the drug, and the difference in the method and circuit their application and in accordance with the bioavailability of the components of bacterial lysates.3. Patients at CTD + RA before treatment is characterized by elevated levels of ASO for the group CTD. ASO level was significantly higher than normal level in CTD and CTD + RA groups.4. Application of bacterial lysates containing antigens of hemolytic streptococci, such as Ismigen or IRS 19, does not cause increase level of ASO and rheumatoid factor in all groups of patients, indicating an insufficient level of immunogenicity of these drugs to influence the course of RA in the inactive phase of the disease.

Keywords: immunity, chronic tonsillitis, rheumatoid arthritis, immunoglobulins, bacterial lysates.