

ПРИМЕНЕНИЕ ЭРБИСОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛАРИНГИТОМ, СОЧЕТАЮЩИМСЯ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Доц. Е. А. КУЛИКОВА

THE USE OF ERBISOL IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC LARYNGITIS ACCOMPANIED BY AUTOIMMUNE THYROIDITIS

E. A. KULIKOVA

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Показано, что применение иммуномодулятора эрбисола приводит к ликвидации клинических проявлений заболевания и нормализации ряда иммунных показателей у больных хроническим ларингитом, сочетающимся с аутоиммунным тиреоидитом. Сделан вывод о целесообразности использования препарата в комплексном лечении больных с данной патологией.

Ключевые слова: хронический ларингит, аутоиммунный тиреоидит, эрбисол.

Administration of immunomodulator Erbisol was shown to result in elimination of clinical manifestations of the disease and normalizing a number of immune parameters in chronic laryngitis accompanied by autoimmune thyroiditis. It is concluded about the expediency to administer the drug in complex treatment for this disease.

Key words: chronic laryngitis, autoimmune thyroiditis, Erbisol.

Проблема лечения хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) занимает особое место в отоларингологии из-за недостаточной эффективности противорецидивных мероприятий и отсутствия единого взгляда на патогенез данного заболевания [1, 2]. При анализе данных литературы обращает на себя внимание детальная разработка патоморфологических критериев этого заболевания и тенденция отождествления ХГЛ с патоморфологическими критериями «кератоз», «пахидермия», «лейкоплакия». При этом остается по сути без внимания проблема контролирования протекания ХГЛ в целостном организме, т. е. проблема реактивности. Стойкие клинические проявления ХГЛ и сопровождающие их нарушения функции гортани обусловлены многофакторностью процессов, которые влияют на функцию этого органа. Данные литературы [2, 3] и наши собственные наблюдения [4, 5] свидетельствуют о том, что у большинства больных ХГЛ имеется сопутствующая патология как ЛОР-органов, так и других органов и систем. В этой работе мы приводим результаты исследования влияния на данный процесс иммунитета и некоторых гормонов, в частности, гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и тиреотропного гормона, принимая во внимание описанную в литературе взаимосвязь патологии гортани и дисфункции щитовидной железы [6, 7].

Целью работы явилось изучение ряда параметров реактивности организма больных хроническим ларингитом с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и эффективности применения иммуномодулирующего препарата эрбисол.

Под нашим наблюдением находились 54 больных хроническим гиперпластическим ларингитом и АИТ в возрасте от 18 до 69 лет (11 мужчин и 43 женщины), проходивших лечение в клинике ЛОР-кафедры ХМАПО в 2002–2004 гг.

ЛОР-диагноз обследованных больных устанавливался на основании классического клинического ЛОР-осмотра с включением ларингостробоскопии, бактериологического и цитологического исследования мазков из наиболее пораженных участков гортани. Всем больным произведены клинические анализы крови и мочи. Диагноз аутоиммунного тиреоидита устанавливался эндокринологом на основании жалоб больных, ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, определения уровня тиреоидных гормонов (тиреотропного гормона — ТТГ, трийодтиронина — Т3, тетраiodтиронина — Т4) и серодиагностики антитиреоидного аутоиммунитета (антитела к микросомальному антигену — атМСА).

Состояние иммунного статуса обследованных больных изучали на основании определения показателей неспецифического иммунитета первого уровня, которое включало определение в крови общих Т-лимфоцитов (Т-общ), Т-супрессоров (Т-с), Т-хелперов (Т-х), соотношение Т-х/Т-с, В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов сыворотки крови G, A, M и количества фагоцитирующих нейтрофилов по общепринятым методикам. Все исследования проводили дважды: при поступлении и через две недели после выписки, в среднем с интервалом один месяц. Полученные результаты сравнивали

с показателями 25 здоровых лиц, составивших контрольную группу.

Клинические проявления обострения хронического ларингита были следующими: быстрая утомляемость и охриплость голоса; чувство инородного тела и боль в горле; упорный приступообразный кашель, беспокоивший больных по ночам и не купировавшийся длительным применением противокашлевых средств; определялась выраженная объективная картина воспалительного процесса слизистой оболочки гортани. Характерно, что длительное применение антимикробных средств, в том числе антибиотиков, не приносило облегчения больным. Многие из них (32 человека из 54) получали по 2–3 раза и более в течение года традиционное лечение, включавшее антибиотики, гипосенсибилизирующие средства, вливания в гортань масел и суспензии гидрокортизона. Лечение давало лишь временное улучшение.

При оценке состояния тиреоидной системы находившихся под наблюдением больных было выявлено повышение уровня ТТГ, он составлял в среднем $4,9 \pm 0,5$ мМЕ/л против $2,0 \pm 0,2$ мМЕ/л в контрольной группе ($p < 0,05$) и колебался в пределах от 7,3 до 4,2 мМЕ/л. Уровень Т3 у больных находился в пределах от 0,7 до 2,0 нмоль/л (в среднем $1,6 \pm 0,15$ нмоль/л при $2,6 \pm 0,2$ нмоль/л в контроле). У больных определялись значимые титры антител к микросомальному антигену в сыворотке крови, что в сочетании с данными УЗИ ЩЖ и позволило поставить диагноз аутоиммунного тиреоидита.

В клеточном звене иммунитета у всех больных отмечалось снижение относительного количества Т-лимфоцитов: Т-общ $55,3 \pm 1,5\%$ (в контроле — $62,9 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$); Т-с — $13,6 \pm 0,9\%$ (в контроле — $17,4 \pm 1,0\%$, $p < 0,05$); уровень Т-х составил $53,5 \pm 2,8\%$ (в контроле — $49,5 \pm 2,2\%$). Соотношение Т-х и Т-с составило 3,9, что свидетельствует о наличии клеточной формы АИТ. Содержание В-лимфоцитов было равно $20,6 \pm 0,4\%$, т. е. несколько превышало норму, фагоцитирующая активность нейтрофилов была снижена ($72 \pm 5\%$ против $86 \pm 6\%$ в контроле, $p < 0,05$).

Было определено также снижение уровня IgG ($9,92 \pm 0,55$ г/л против $15,9 \pm 0,8$ г/л в норме) и повышение уровня IgA ($2,5 \pm 0,18$ г/л против $1,5 \pm 0,3$ в норме, $p < 0,05$) при нормальных значениях уровня IgM.

Наблюдаемые больные ХГЛ были разделены на две группы по 27 человек в каждой. Больные обеих групп получали стандартное общее и местное лечение, отличие состояло в том, что в комплекс лечения больных первой группы был включен иммуномодулятор эрбисол.

Для объективизации показаний к применению того или иного метода лечения и оценки его эффективности используют многочисленные тесты. Однако оценка иммунологических и других показателей гомеостаза по средним значениям в ряде

случаев недостаточна. В дополнение к обычно применяемой оценке средних величин по Фишеру-Стьюденту мы применили метод корреляционных плеяд П. В. Терентьева в модификации А. Н. Зосимова [8], который дает возможность оценить особенности корреляции всей совокупности признаков, что позволяет отнести его к методам системного анализа.

По программе парных корреляций вычисляли коэффициенты прямолинейной регрессии между всеми выбранными параметрами. Расчеты проводились по программе Statistica 5.5 ('99 Edition) на ПК Intel Celeron, 1000 МГц. Степень надежности для корреляции в данной группе ($n = 27$) была определена нами при $r > 0,45$ (r — коэффициент корреляции). Анализ корреляционных плеяд проводили с помощью математических критериев: коэффициента лабализации (КЛ) и показателя корреляционного различия (ПКР), характеризующих степень синхронизации признаков плеяды [8].

КЛ — это процент связей, образованных данной корреляционной структурой, от всех теоретически возможных связей плеяды:

$$\text{КЛ} = \frac{\sum n}{n(n-1)} \times 100\%,$$

где $\sum n$ — сумма связей, образованных каждым элементом; n — количество элементов в структуре.

ПКР выражает степень различия корреляционных структур по характеру корреляций и определяется по формуле:

$$\text{ПКР} = \frac{H-C}{H+C} \times 100\%,$$

где H — сумма несовпадающих связей в сравниваемых плеядах; C — сумма совпадающих связей.

Полученные корреляционные взаимоотношения между элементами изучаемой системы организма больного изображали затем графически.

У всех больных были выявлены многочисленные корреляционные связи параметров иммунной системы с ТТГ и показателями гемограммы. Высокий коэффициент лабализации (КЛ = 41,8%) свидетельствует о высокой напряженности в системе реактивности, где корреляционные связи становятся более тесными.

Анализируя диаграммы, в первую очередь необходимо выделить системообразующий элемент, т. е. параметр, имеющий наибольшее число связей. Именно он является основным, наиболее важным показателем данной системы в данных условиях. Системообразующими элементами среди изучаемых показателей до лечения являются уровень ТТГ, среди показателей гемограммы — моноциты, общее количество лейкоцитов, лимфоциты и эозинофилы периферической крови. В подсистеме иммунитета системообразующими элементами являются уровень IgA и Т-х в крови.

Степень функциональной напряженности отдельных подсистем организма, определенной с по-

мощью КЛ, позволяет выделить звено, нуждающееся в данный момент в прицельной коррекции, т. е. уточнить показания к применению тех или иных средств, например иммуномодуляторов, или необходимости коррекции тиреоидного статуса.

Сравнение корреляционных структур в отношении насыщенности связями показало, что наибольший КЛ отмечается у больных обеих групп до лечения (КЛ = 41,8%), а наименьший — в первой группе после лечения (КЛ = 21,9%). Структура связей больных второй группы занимает промежуточное место (КЛ = 28%).

Коррекция тиреоидного статуса как клинически проявляющегося, так и при субклиническом гипотиреозе производилась эндокринологом.

Выделив в качестве системообразующего элемента в гемограмме уровень моноцитов, медиаторы которых участвуют в стимуляции макрофагального звена иммунитета, а также повышение количества Т-х, мы сочли целесообразным применить иммуномодулятор эрбисол.

Эрбисол представляет собой комплекс низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, полученных из эмбриональной ткани крупного рогатого скота. Основной иммуномодулирующий эффект препарата сказывается на макрофагальном звене иммунитета, а также через N- и Т-киллеры. В то же время эрбисол оказывает иммунокорректирующее действие, активизируя Т-лимфоциты. Препарат имеет противовоспалительные свойства, а также повышает интенсивность регенеративно-репаративных процессов. Очень хорошо эрбисол зарекомендовал себя как гепатопротектор и адаптоген. Препарат нетоксичен, не оказывает аллергического, тератогенного и канцерогенного действия. Прямыми показаниями к его назначению, по данным разработчиков и клиницистов [9–11], являются аутоиммунный тиреоидит, неспецифические заболевания легких, аллергические заболевания. В ЛОР-клинике эрбисол применен при лечении рецидивирующего полипозного риносинусита [12]. Мы вводили препарат внутримышечно по 2 мл ежедневно. Курс лечения — 20 дней. Все наши больные переносили лечение эрбисолом хорошо, побочных эффектов мы не зарегистрировали.

В группе больных, получавших эрбисол, в более ранние сроки ликвидировалось обострение ларингита: исчезала гиперемия слизистой оболочки гортани, уменьшалась отечность и утолщение голосовых складок. У больных исчезали кашель, першение в горле, голос становился чище. Ре-

гресс воспалительного процесса контролировался стробоскопией, повторным клиническим анализом крови и исследованием иммунограммы.

Определяя коэффициенты корреляции выбранных нами параметров после лечения, мы выявили изменение степени синхронизации структур и их характер, т. е. «портретные свойства». КЛ у больных первой группы уменьшился до 21,9%, т. е. напряженность системы снизилась. Существенно изменился и характер взаимосвязей (ПКР = 88,8%), особенно в подсистеме иммунитета (параметры 14 — 22). Вместе с тем изменились и качественные характеристики плеяды (появление в гемограмме системообразующих элементов на базе других параметров). У больных второй группы после лечения КЛ составил 28%, т. е. менее отличался от исходного уровня. Кроме того, усилилась напряженность в подсистеме иммунитета, где корреляционные связи стали более тесными. Выявленные закономерности коррелировали с клиническими данными: именно во второй группе больных уже в течение первого года катамнестического наблюдения у 20 из 27 человек (74,1%) имели место рецидивы обострения хронического ларингита, тогда как в первой группе при катамнестическом наблюдении до двух лет обострение возникло лишь у 3 человек (11,1%).

В целом результаты проведенных исследований показали, что у больных хроническим гиперпластическим ларингитом в период обострения имеют место многочисленные корреляционные связи параметров иммунной системы с уровнем ТТГ и показателями гемограммы. Степень функциональной напряженности отдельных подсистем организма, определенной с помощью КЛ, позволяет выделить звено, нуждающееся в настоящий момент в прицельной коррекции и, следовательно, уточнить показания к применению тех или иных средств, например, иммуномодуляторов, или необходимости коррекции тиреоидного статуса.

В процессе лечения изменяется характер взаимосвязей между показателями. При применении более обоснованного метода лечения (в нашем случае — препарата эрбисол) функциональная система становится более сбалансированной. При отсутствии такой динамики достигнутая компенсация неустойчива, что неблагоприятно в прогностическом плане.

Это дает основание рекомендовать использование иммуномодулирующего препарата эрбисол в комплексном лечении хронического ларингита.

Литература

1. Чумаков Ф. И., Рогачикова Г. А. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита // Вестн. оториноларингологии. — 2002. — № 2. — С. 31–33.
2. Иванченко Г. Ф., Демченко Е. В. Современное направление в исследовании и лечении больных хроническим гиперпластическим ларингитом // Матеріали

Х з'їзду оториноларингологів України.— Судак, 2005.— С. 178–179.

3. Штиль А. А. Современные аспекты оценки степени тяжести и прогнозирования течения хронического гиперпластического ларингита. // Вестн. оториноларингологии. — 1988. — № 5. — С. 85–89.
4. Состояние верхних дыхательных путей у подростков

- с диффузной патологией щитовидной железы / Г. И. Гарюк, Е. А. Куликова, В. Т. Лисовец и др. // Пробл. эндокр. патологии.— 2004.— № 2.— С. 47–52.
5. Діагностика та лікування мікотичних уражень гортані: Метод. рекоменд. / Г. І. Гарюк, Н. С. Овсянникова, В. Т. Лисовець та ін.— Харків, 1997.— 16 с.
6. *Матвійчук Я. М.* Симптоми, які спостерігаються у верхніх дихальних та травних шляхах при аутоімунному тиреоїдиті та гіпотиреозі // Журн. ушних, носових і горлових болезней.— 1998.— № 4.— С. 11–13.
7. *Василенко Ю. С.* Комплексное лечение нарушений голоса при дисфункции щитовидной железы: Метод. рекоменд.— М., 1989.— 16 с.
8. *Зосимов А. Н., Голик И. В.* Математическая обработка данных в медицине.— Харьков: Торнадо.— 2000.— 76 с.
9. *Николаенко А. Н.* Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» // Фармакол. вісн.— 1998.— № 6.— С. 69–74.
10. Клинико-иммунологическая эффективность эрбисола в лечении больных с бронхиальной астмой / Л. С. Когосова, А. Н. Николаенко, Н. Н. Коваленко и др. // Укр. пульмон. журн.— 1996.— № 4.— С. 10–15.
11. *Вовк А. Д., Громашевская Л. Л., Татьянаенко Н. В.* Опыт лечения эрбисолом больных вирусным гепатитом // Новый украинский медицинский препарат эрбисол: Тез. докл.— Киев, 1994.— С. 13–14.
12. *Косточенко О. Л., Нурищенко Н. Е., Карась А. Ф.* Цитохімічні дослідження ферментів в лімфоцитах та нейтрофілах крові у хворих на поліпозний риносинусит до та після лікування ербісолом // Журн. ушних, носових і горлових хвороб.— 2004.— № 1.— С. 44–47.

Поступила 23.11.2005