

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛАРИНГИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ
АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ.**

ДОЦЕНТ Е.А.КУЛИКОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

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]. Анализируя данные литературы, обращает 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, то есть проблема реактивности. Стойкие клинические проявления ХГЛ и сопровождающие их нарушения функции гортани обусловлены многофакторностью процессов, которые влияют на функцию этого органа. Как нашими исследованиями [3,4] так и по данным литературы [2,5] у большинства больных ХГЛ выявляется сопутствующая патология как ЛОР-органов, так и других органов и систем. В этой работе мы сочли целесообразным изучить влияние на данный процесс иммунитета и некоторых гормонов, в частности, щитовидной железы (ЩЖ) и тиреотропного гормона, принимая во внимание описанную в литературе взаимосвязь патологии гортани и дисфункции щитовидной железы [6,7].

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 54 больных с хроническим гиперпластическим ларингитом и сопутствующим АИТ в возрасте от 18 до 69 лет, из них 11 мужчин и 43 женщин, проходивших лечение в клинике ЛОР-кафедры ХМАПО в 2002-2005гг.

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) щитовидной железы, определения уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, Т3, Т4) и серодиагностики антитиреоидного аутоиммунитета (антитела к микросомальному антигену-атМСА).

Состояние иммунного статуса у обследуемых больных изучали на основании определения показателей неспецифического иммунитета первого уровня, которые включали 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 здоровых лиц.

Клинические проявления обострения хронического ларингита были следующими: больные жаловались на быструю утомляемость и охриплость голоса, чувство инородного тела и боль в горле, упорный приступообразный кашель, беспокоивший больных по ночам и не купированный 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) принимали традиционное лечение ларингита в течение года по 2-3 раза и более, включавшее антибиотики, гипосенсибилизирующие средства, вливания в гортань масел и суспензии гидрокортизона, с временным улучшением.

Оценивая состояние тиреоидной системы, в наблюдаемой группе больных (больные хроническим ларингитом с сопутствующим АИТ) имело место повышение уровня ТТГ и составило в среднем $4,9 \pm 0,5$ мМЕ/л против $2,0 \pm 0,2$ мМЕ/л в группе здоровых лиц ($P < 0,05$) и колебалось в пределах от 7,3 мМЕ/л до 4,2 мМЕ/л. Уровень Т3 (трийодтиронин) в группе обследованных больных находился в пределах от 0,7 нмоль/л до 2,0 нмоль/л (в среднем $1,6 \pm 0,15$ нмоль/л при норме $2,6 \pm 0,2$ нмоль/л в группе здоровых лиц). У этих же больных определялись значимые титры антител к микросомальному антигену в сыворотке крови, что в сочетании с данными УЗИ щитовидной железы и позволило эндокринологу поставить диагноз аутоиммунного тиреоидита.

Что касается исследования показателей клеточного звена иммунитета, то в обеих группах больных в клеточном звене иммунитета отмечалось снижение относительного количества Т-лимфоцитов: Т-общ в исследуемой группе составили $55,3 \pm 1,5$ % (норма – $62,9 \pm 2,2$ % $p < 0,05$); Т-супрессоры – $13,6 \pm 0,9$ % (норма – $17,4 \pm 1,0$ % $p < 0,05$). Соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам в исследуемой группе составил 3,9, что свидетельствует у них клеточной формы АИТ. В-лимфоциты составили $20,6 \pm 0,4$ %, т.е. несколько выше нормы, снижена также фагоцитирующая активность нейтрофилов (72 ± 5 % против 86 ± 6 % в норме $p < 0,05$).

Определено снижение уровня IgG ($9,92 \pm 0,55$ г/л против нормы $15,9 \pm 0,8$ г/л) и повышение уровня IgA ($2,5 \pm 0,18$ против нормы $1,5 \pm 0,3$ г/л $p < 0,05$) на фоне нормальных значений 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 1-й группы включен иммуномодулятор Эрбисол.

Чтобы объективизировать показания к применению того или иного метода лечения и оценить его эффективность, используют многочисленные тесты. Однако оценка иммунологических и др. показателей гомеостаза по средним значениям в ряде случаев недостаточна. В дополнение к обычно применяемой оценке средних величин по Фишеру-Стьюденту мы применили в настоящей работе метод корреляционных плеяд П.В. Терентьева в модификации А.Н. Зосимова [8], который дает возможность оценить особенности корреляции всей совокупности признаков. Это позволяет отнести его к методам системного анализа.

По программе парных корреляций вычислены 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 ($n = 27$) определена нами при $r > 0,45$ (r – коэффициент корреляции).

Анализ корреляционных плеяд проводили с помощью математических критериев: коэффициента лабилизации (КЛ) и показателя корреляционного различия (ПКР), предложенных А.М. Зосимовым, характеризующих степень синхронизации признаков плеяды.

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 в виде кружков с цифрами и связующих их линий.

Корреляционные соотношения между изучаемыми параметрами у больных обеих групп до лечения представлены на Рис.1, после лечения - на Рис.2 и 3 (1-я и 2-я группы соответственно).

У больных хроническим ларингитом с сопутствующим АИТ 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. В соответствии с приведенными графиками Рис.1 системообразующими элементами среди изучаемых показателей до лечения являются уровень тиреотропного гормона (ТТГ), среди показателей гемограммы моноциты, общее количество лейкоцитов, лимфоциты и эозинофилы периферической крови. В подсистеме иммунитета системообразующими элементами являются уровень иммуноглобулина А сыворотки крови и Т-лимфоциты- хелперы периферической крови.

Степень функциональной напряженности отдельных подсистем организма, определенной с помощью коэффициента лабализации (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 (КЛ) показало, что наибольший коэффициент лабилизации отмечается у больных обеих групп до лечения (КЛ=41,8 %), а наименьшая - в 1-й группе после лечения (КЛ=21,9%). Структура связей больных 2-й группы занимает промежуточное место (КЛ=28%).

Принимая во внимание наличие у ряда обследованных нами больных гипотиреоза, как клинически проявленного, так и субклинического, коррекция тиреоидного статуса производилась эндокринологом.

Выделя в качестве системообразующего элемента в гемограмме уровень моноцитов, медиаторы которых участвуют в стимуляции макрофагального звена иммунитета, а также повышение количества Т-лимфоцитов хелперов, 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 T- 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 препарат 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 [9,10,11] являются аутоиммунный тиреоидит, неспецифические заболевания легких, аллергические заболевания. В ЛОР-клинике Эрбисол применен в лечении рецидивирующего полипозного риносинусита [12]. Мы применяли Эрбисол 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 исчезал кашель, першение в горле, голос становился чище. Регресс воспалительного процесса контролировался стробоскопией, повторными исследованиями клинического анализа крови и 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 1 группы, получавших в комплексе лечения иммуномодулятор Эрбисол (см. Рис.2), уменьшился до 21,9%, т. е. напряженность системы уменьшилась. Существенно изменился и характер взаимосвязей (ПКР=88,8%), особенно в подсистеме иммунитета (параметры 14-22). Вместе с тем, изменяются и качественные характеристики плеяды (появление в гемограмме системообразующих элементов на базе других параметров). У больных 2-й группы после лечения (Рис.3) КЛ составляет 28%, т. е. менее отличается от исходного уровня. Кроме того, происходит усиление напряженности в подсистеме иммунитета, где корреляционные связи становятся более тесными (см. Рис. 3). Выявленные закономерности коррелировали с клиническими данными: именно во 2-й группе больных уже в течении 1-го года катamnестического наблюдения имели место рецидивы обострения хронического ларингита. В 1-й группе при катamnестическом наблюдении до 2-х лет обострения имели место у 10 из 27 человек.

ВЫВОДЫ

У больных хроническим гиперпластическим ларингитом в период обострения выявлены многочисленные корреляционные связи параметров иммунной системы с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и показателями гемограммы. Степень функциональной напряженности отдельных подсистем организма, определенной с помощью коэффициента лабильности (КЛ), позволяет выделить звено, нуждающееся в настоящий момент в прицельной коррекции, то есть 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 применения препарата Эрбисол) функциональная система становится более сбалансированной (уменьшается КЛ). При отсутствии такой динамики достигнутая компенсация неустойчива, что неблагоприятно в прогностическом плане.

Таким образом, иммуномодулирующий препарат Эрбисол может быть рекомендован в комплексном лечении обострения хронического ларингита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чумаков Ф.И., Рогачикова Г.А. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита //Вестник оторинола-рингологии.- 2002.-№ 2.- С.31-33.
2. Иванченко Г.Ф., Демченко Е.В.Современное направление в исследовании и лечении больных хроническим гиперпластическим ларингитом // Материали X з'їзду оториноларингологів України 21-23 травня 2005року м.Судак. /Київ:б.в.- С.178-179.
3. Гарюк Г.І., Овсянникова Н.С., Лісовець В.Т. та інш. Діагностика та лікування мікотичних уражень гортані. /Методичні рекомендації/.-Харків, 1997.-16с.
4. Гарюк Г.И., Куликова Е.А., Лисовец В.Т., Филиппова Н.В. и др. Состояние верхних дыхательных путей у подростков с диффузной патологией щитовидной железы //Проблемы эндокринной патологии. - 2004.-№ 2.-С.47-52.
5. Штиль А.А. Современные аспекты степени тяжести и прогностизирования течения хронического гиперпластического ларингита. //Вест. Оториноларингологии.- 1988.-.№5.-С.85-89.
6. Матвійчук Я.М. Симптоми, які спостерігаються у верхніх дихальних та травневих шляхів при аутоімунному тиреоїдиті та гіпотиреозі //Журн. ушних, носових и горловых болезней. – 1998. - №4. - С. 11-13.
7. Черенько С.М., Шидловская Т.А. Состояние слуховой функции, мозгового кровообращения ЦНС у больных с диффузной гиперплазией щитовидной железы //Журн. ушних, носовых и горловых болезней. – 1988. - №6. - С. 12-16.
8. Зосимов А.Н., Голик И.В. Математическая обработка данных в медицине.- Харьков: Торнадо.- 2000.- 76с.
9. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных препаратов нового поколения класса “Эрбисол” //Фармакол.вісн.-1998.-№6.- С.69-74.
10. Когосова Л.С., Николаенко А.Н., Коваленко Н.Н., Цыганкова Л.М., Новосад Ф.И. Клинико-иммунологическая эффективность эрбисола в лечении больных с бронхиальной астмой //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: тезисы докладов.-Киев,1994.-С.13-14.

12. Костюченко О.Л., Нурищенко, Карась А.Ф. Цитохімічні дослідження ферментів в лімфоцитах та нейтрофілах крові у хворих на поліпозний риносинусиніт до та після лікування ербісолом //Журн. вушних, носових і горлових хвороб.-2004.-№1.-С.44-47.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭРБИСОЛ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛАРИНГИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ
АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ.**

ДОЦЕНТ Е.А. КУЛИКОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

У больных хроническим гиперпластическим ларингитом в период обострения выявлены многочисленные корреляционные связи параметров иммунной системы с уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) и показателями гемограммы, что свидетельствует о функциональной напряженности изучаемых систем организма. Примененная автором методика «корреляционных плеяд» А.Н. Зосимова позволяет уточнить показания к применению тех или иных средств, а именно тех или иных иммуномодуляторов.

Примененный автором иммуномодулятор Эрбисол приводит к нормализации ряда иммунных показателей. В частности уменьшается имеющийся у обследованных больных коэффициент Т-лимфоцитов хелперов к Т-лимфоцитам супрессорам, уменьшается уровень циркулирующих иммунных комплексов сыворотки крови, улучшаются показатели фагоцитоза. Функциональная система становится более сбалансированной, что подтверждается математическими показателями. Это может служить прогностическим критерием.