



В.А. Холодный

ІМУНОМОДУЛЮЧА ДІЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ, ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ УСКЛАДНЕНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА Й ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Запорізький державний медичний університет,

Сочінський державний університет туризму і курортної справи, м. Сочі, Україна-Росія

Ключові слова: ускладнена виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки, хірургічне лікування, імунітет, імуномодуляція, тіотриазолін.

Ключевые слова: осложненная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хирургическое лечение, иммунитет, иммуномодуляция, тиотриазолин.

Key words: complicated gastric and duodenal ulcer disease, surgical treatment, immunity, immunomodulation, thiotriazolin.

Проведено аналіз 230 хворих виразковою хворобою. Застосування тіотриазоліну за рахунок імуномодулюючої дії з пригніченням аутоімунних процесів дозволило поліпшити безпосередні результати оперативного лікування ускладненої виразкової хвороби: знизити кількість ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, післяопераційну летальність і тривалість перебування пацієнта в стаціонарі. Побічну дію препарату не зафіксовано.

Проведен анализ 230 больных язвенной болезнью. Применение тиотриазолина за счет иммуномодулирующего действия с угнетением аутоимунных процессов позволило улучшить непосредственные результаты оперативного лечения осложненной язвенной болезни: снизить количество осложнений в раннем послеоперационном периоде, послеоперационную летальность и продолжительность пребывания в стационаре. Побочное действие препарата не зафиксировано.

230 patients with the complicated Gastric and Duodenal Ulcer Disease were examined. The application of Thiotriazolin for the immunomodulatory influence with suppression of autoimmune processes allowed to improve direct results of operative treatment of complicated gastric and duodenal ulcer disease: to reduce early postsurgical complications, postsurgical lethality and duration of stay in hospital. Side effects of the drug were not revealed.

Висока частотність ранніх і віддалених ускладнень (до 25%) [8], велика летальність (після виразкових кровотеч понад 10%) [1] після хірургічного лікування ускладненої виразкової хвороби (ВХ) змушує шукати нові способи поліпшення результатів оперативного лікування. Операція є стресом, що може викликати, через активацію продукції АКТГ і глюкокортикостероїдів, негативні зміни в імунному гомеостазі [6].

МЕТА РОБОТИ

Поліпшити результати оперативного лікування ускладненої ВХ через використання імуномодулюючої дії тіотриазоліну.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Роботу виконано на кафедрі загальної хірургії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. І.Ф. Сирбу в період 1997–2000 років. Досліджено 230 хворих на ВХ віком від 18 до 90 років. Ускладнення ВХ виявлено у 168 (73%) осіб. У 37 (12%) спостережуваних мало місце поєднання різних ускладнень ВХ. Оперативне лікування проведене 125 (54%) хворим. Серед операцій 52% склали резекційні методи, а 43% – органозберігаючі. 86 (37%) пацієнтів були раніше оперовані з приводу ВХ від 6 місяців до 41 року тому, з них 49 (39% від загальної кількості оперованих) і 57% від раніше оперованих, потребували повторного оперативного втручання.

Для імунокорекції використано препарат групи антиоксидантів – тіотриазолін. В експерименті на лабораторних

тваринах він посилював проліферацію і диференціювання імунокомпетентних клітин центральної та периферійної ланок імунної системи [4,7].

Зважаючи на те, що препарат застосовувався при виразковій хворобі нами вперше, проведено попередні дослідження в наступні етапи:

- Прогнозування впливу на аутоімунні реакції *in vitro*;
- Оцінка впливу на імунітет у хворих, які проходять консервативне лікування.

Прогнозування впливу тіотриазоліну на аутоімунні реакції виконувалось з огляду на те, що в патогенезі виразкоутворення значну роль відіграє посилення аутоімунних процесів у гастродуоденальній зоні [3]. В основу запропонованого способу покладено принцип виявлення впливу препарату на кількість аутологічних Т-лімфоцитів у реакції розеткоутворення Т-лімфоцитів хворого з аутологічними еритроцитами (Е-РУК-ауто). Відомо, що в реакції утворення Е-РУК-ауто відбувається взаємодія Т-лімфоцитів з мембранасоціюваними структурами аутологічних еритроцитів. Зважаючи на те, що окрім специфічних антигенів еритроцити експресують на своїй поверхні й загальнотканинні антигени головного комплексу гістосумісності (HLA-A2, B5, B40, B17), то кількість Е-РУК-ауто може свідчити про вираженість реакцій імунної системи проти власних тканин. Очевидно, якщо при внесенні до тест-системи препарату кількість Е-РУК-ауто зростає, у порівнянні з кількістю в реакції без препарату, то застосування препарату недоцільне, і навпаки [6].



Після проведення реакції утворення Е-РУК-ауто розраховували кількість останніх серед 100 лімфоцитів і виражали у відсотках. Далі до тест-системи додавали тіотриазолін і знову ставили реакцію. Потім підраховували величину коефіцієнта модуляції (КМ) Е-РУК-ауто відповідно до запропонованого нами способу за формулою:

$$\text{КМ Е-РУК-ауто} = \frac{\text{кількість Е-РУК-ауто в спонтанному тесті}}{\text{кількість Е-РУК-ауто в індукованому тесті}}$$

Застосовувати препарат вважалося доцільним при КМ Е-РУК-ауто > 1.

Дослідження проводилось до початку лікування тіотриазоліном, у процесі лікування (1 раз на 5–7 днів) і після його закінчення (через 3–4 доби). У разі, якщо в процесі лікування КМ Е-РУК-ауто ставав більшим або дорівнював 1, препарат відміняли.

У комплексі консервативного лікування тіотриазолін використано у 20 хворих на ускладнену ВХ до операції за такими схемами:

Per os в таблетованій формі по 0,1 г під язик по 1–2 таблетці 3–4 рази на добу за 30 хвилин до їжі.

Парентерально у вигляді 1–2,5% розчину по 2 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу або внутрішньом'язово по 2 мл тричі на добу. Внутрішньовенний шлях введення використовувався при важкому стані хворого або якщо пацієнтові вводили інші інфузійні розчини внутрішньовенно.

Загальний курс лікування склав 7–10 діб.

Імунологічне дослідження містило вивчення клітинної ланки імунітету в реакції розеткоутворення, гуморальної ланки, а також факторів неспецифічної імунореактивності: активності комплементу, фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, фагоцитарного числа, циркулюючих імунних комплексів.

Результати хірургічного лікування оцінювались у 125 хворих, серед яких 75 склали контрольну групу, тобто одержували традиційне лікування, 50 – основну, до комплексної терапії якої включено тіотриазолін. Лікування починали за 3–5 діб до операції та продовжували після неї; у разі виконання невідкладних оперативних втручань, препарат починали застосовувати під час операції. Загальний курс лікування становив 5–10 діб. Схема застосування препарату була аналогічною парентеральному застосуванню при консервативному лікуванні, описаному вище.

Окрім імунологічного дослідження для оцінки ефективності препарату враховувались кількість післяопераційних ускладнень, летальних випадків і тривалість перебування хворого в стаціонарі в ранньому післяопераційному періоді. Також велося спостереження за виникненням побічної дії тіотриазоліну.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ускладнену виразкову хворобу зміни в імунній системі віддзеркалювали порушення антиген-структурного гомеостазу у вигляді активації клітинної та гуморальної лімфоцитарних ланок імунітету, посилення

фагоцитозу й підвищення аутоімунних реакцій. Найбільш виражені відхилення в імунному гомеостазі поєднувались з тяжким ускладненим перебігом виразкової хвороби при гострих виразкових кровотечах і перфоративних виразках, а також в активній фазі захворювання, у пацієнтів віком понад 60 років, при інфікуванні *Helicobacter pylori*. Імунні зрушення в ранньому післяопераційному періоді залежали від ускладнення виразкової хвороби й способу оперативного втручання. Органозберігаючі операції з ваготомією сприяли нормалізації стану імунітету, а видалення виразкового субстрату (при резекції шлунка, висіченні виразки) призводило до зменшення аутоімунних реакцій.

Таблиця 1

Вплив тіотриазоліну на коефіцієнт модуляції Е-РУК-ауто

	До застосування препарату (n=67)		У процесі й після застосування препарату (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
КМ Е-РУК-ауто > 1	60	89,6±3,8	30	96,8±3,2
КМ Е-РУК-ауто ≤ 1	7	10,4±3,8	1	3,2±3,2
P		<0,05		<0,05

Примітка: P – вірогідність помилки між відносними величинами в одному стовпці; достовірною вважається різниця при P < 0,05.

Результати вивчення впливу на аутоімунні реакції *in vitro* представлені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, до застосування препарату в 89,6% досліджених тіотриазолін зменшував кількість Е-РУК-ауто. Враховуючи, що в патогенезі виразкоутворення значну роль відіграє посилення аутоімунних процесів у гастродуоденальній зоні [3], очевидний прогноз позитивного впливу препарату на стан пацієнтів.

Дослідження імуномодулюючої дії тіотриазоліну у 20 хворих до проведення операції довело, що препарат зменшував до норми кількість аутологічних Т-лімфоцитів і фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів, підвищував активність комплементу, титр природних антитіл. Побічної дії тіотриазоліну не зафіксовано.

Проведені дослідження переконали в можливості й доцільності застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих, яким проводиться оперативне лікування з приводу ускладненої виразкової хвороби.

Імунокорекція проводилася за такими напрямками:

- Підготовка імунної системи перед операцією;
- Рання депресія патогенетичних факторів операційної травми: біль, втрата крові, гіпоксія, інтоксикація та ін;
- Реабілітація імунної системи після операції.

Найважливішими були такі статистично достовірні зміни в основній групі порівняно з контрольною: зменшення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів і підвищення активності комплементу на 1–3 добу після операції, зростання IgG на 8–10 й 14–20 добу, зниження абсолютної кількості аутологічних Т-лімфоцитів на 12–13 добу. При сумарній оцінці – підвищення титру природних гетерофільних антитіл (з нормалізацією) і концентрації IgA. У процесі



застосування препарату на 5 добу лише в одного пацієнта КМ Е-РУК-ауто став дорівнювати 1 (табл. 1), у зв'язку з цим препарат відмінено. Побічної дії тіотриазоліну, як і на попередньому етапі дослідження, не зафіксовано.

В основній групі кількість раних післяопераційних ускладнень зменшилась, у порівнянні з контрольною, з $24 \pm 5\%$ до $8 \pm 3,9\%$ ($P < 0,05$). У контрольній групі у 4 (5,3%) хворих виникла потреба в проведенні релапаротомії з приводу ускладнень після операції. В основній групі у виконанні релапаротомії потреби не було. У контрольній групі померло 3 (4%) хворих, в основній померлих не було. Тривалість перебування в стаціонарі у ранньому післяопераційному періоді скоротилася в основній групі, у порівнянні з контрольною, з $16,6 \pm 1,2$ до $14,1 \pm 0,3$ діб ($P < 0,05$).

ВИСНОВОК

Застосування тіотриазоліну за рахунок імуномодулюючої дії з пригніченням аутоімунних процесів дозволяє поліпшити безпосередні результати оперативного лікування ускладненої виразкової хвороби: знизити кількість ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, післяопераційну летальність і тривалість перебування пацієнта в стаціонарі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Язвенная болезнь желудка, осложненная кровотечением / В.Т. Зайцев, А.М. Тищенко, В.В. Бойко, И.А. Тарабан. – Х., 1994. – 244 с.
2. Ковальчук Л.А. Хирургия язвенной болезни желудка: руководство для врачей / Л.А. Ковальчук, Б.М. Уртаев, И.В. Ярема. – М.: Медицина, 2004. – 304 с.
3. Маев И.В. Язвенная болезнь / И.В. Маев, А.А. Самосонов – М.: Миклош, 2009. – 432 с.
4. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / [Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др.] – Запорожье, 2005. – 160 с.
5. Сенюк О. Иммунологический диагноз и оптимизация лечения / О. Сенюк, Т. Гергей. – К.: Наукова думка, 1993. – 348 с.
6. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 5–14.
7. Влияние тиотриазолина на центральные и периферические органы иммунной системы / В.К. Сырцов, С.П. Ковалев, Т.С. Громоковская [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Матеріали наук.-прак. конф. – Запоріжжя, 1995. – С. 87–88.
8. Черноусов А.Ф. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки : руководство для врачей / А.Ф. Черноусов, П.М. Богопольский, Д.С. Курбанов. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.