**©Український журнал «ХІРУРГІЯ ДОНБАСУ», 2012**
**УДК 616.342–002.44–089:612.017+615.37**

# ІМУННІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИМИ ВИРАЗКАМИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ В ХОДІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

І. В. Іоффе, В. М. Фролов

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Кафедра хірургії з основами торакальної, кардіоваскулярної та пластичної хірургії (завідуючий – Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор І. В. Іоффе), Кафедра інфекційних хвороб та епідеміології (завідуючий – Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор В. М. Фролов), м. Луганськ, Україна

Під час обстеження хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками до початку хірургічного лікування встановлено наявність кількісних та якісних порушень клітинного імунітету за типом вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС). Застосування сучасного детоксикуючого препарату реамберина в комплексі хірургічного лікування сприяє поліпшенню імунологічних показників та ліквідації ВІДС. На підставі отриманих даних зроблено висновок про патогенетичну обгрунтованість та доцільність включення реамберину до комплексу хірургічного лікування хворих з вказаною патологією.

**Ключові слова**: поєднані гастродуоденальні виразки, клітинний імунітет, вторинний імунодефіцит, хірургічне лікування, лікування, реамберин**.**

**Вступ.** Поєднані виразки шлунку й дванадцятипалої кишки (ДПК) характеризуються появою первинного виразкового дефекту в 87–96,7 % випадків в області цибулини дванадцятипалої кишки (ДПК), внаслідок чого виникає виразка в тій або іншій частині шлунку, переважно в пилороантральній зоні [7, 9, 10]. Поєднані виразки шлунку і ДПК зустрічаються, за даними різних авторів, від 6 % до 25 % усіх хворих з виразковою хворобою (ВХ) [9, 15, 17]. Особливостями клінічного перебігу ВХ при поєднаних гастродуоденальних виразках є наявність стійкого, нерідко інтенсивного больового синдрому, повна відсутність ефективності консервативного лікування, нерідкий розвиток ускладнень у вигляді кровотечі, перфорації, пенетрації й часте виникнення рецидивів [7, 10, 17].

Наш особистий клінічний досвід, що охоплює більш ніж 350 прооперованих хворих з поєднаними виразками шлунку і ДПК за період 1995–2010 рр. дозволив констатувати, що поєднані гастродуоденальні виразки – це самостійна клінічна форма ВХ, що має свої чітко окреслені клінічні, морфофункціональні та патогенетичні особливості, властиві тільки цьому захворюванню [3, 4]. При поєднаних виразках шлунку та ДПК нерідко розвиваються ускладнення, що вимагають невідкладних хірургічних втручань, причому операцією вибору в хворих з цією патологією слід вважати сегментарну резекцію шлунку зі збереженням пілоричного жому в поєднанні з радикальною дуоденопластикою [4].

Детальне вивчення особливостей патогенезу поєднаних гастродуоденальних виразок дозволило встановити істотну роль порушень імунного статусу пацієнтів, що сприяє частому виникненню ускладнень і рецидивів захворювання, у тому числі навіть після вдало проведеного в технічному відношенні хірургічного втручання [3]. Зокрема, нами виявлений високий ступінь Т-лімфопенії, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, виражене зниження показника реакції бласттрансформації (РБТЛ) Т-лімфоцитів, що свідчило про наявність вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС) [2, 5]. Тому ми вважали доцільним включити в комплекс хірургічного лікування хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками препарати з імунотропними властивостями [5].

Під час створення програми імунокорекції у хворих з даною хірургічною патологією враховували також ті обставини, що в патогенезі поєднаних виразок шлунку та ДПК істотну роль мають аутоіммунні реакції до антигенів слизової оболонки гастродуоденальної зони [8]. Це істотно обмежувало нас у виборі імунотропних препаратів, оскільки більшість типових імуноактивних засобів, що використовують з метою ліквідації ВІДС, досить неспецифічні, і можуть сприяти у зв'язку з

цим активації аутоіммунних процесів в організмі [8, 13].

Тому для корекції виявлених імунних порушень нами був обраний сучасний детоксикуючий препарат реамберин, в механізмі фармакологічної дії якого вдало поєднуються імунотропні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі та детоксикуючі властивості [1, 12]. Саме це стало основою для використання реамберина під час підготовки хворого до операції та для корекції імунних порушень у післяопераційному періоді.

Метою роботи було вивчення стану клітинної ланки імунітету у хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками, а також вплив на імунні показники сучасного детоксикуючого препарату реамберина.

**Матеріал та методи дослідження.** Під наглядом було 64 пацієнти віком від 27 до 60 років (чоловіків – 43, жінок – 21) з поєднаними гастродуоденальними виразками, що підлягали хірургічному лікуванню. Виразковий анамнез склав від 6 до 18 років, більшість обстежених раніше безуспішно лікувалися консервативно. У плановому порядку операції виконані 46 пацієнтам, в ургентному – 18. Превалюючим характером операції була резекція шлунку зі збереженням пілоричного жому в поєднанні з радикальною дуоденопластикою.

Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розділені на 2 групи: основну (33 хворих) й зіставлення (31 особа), рандомізовані згідно статі, віку, типу виразкового ураження гастродуоденальної зони, а також за характером проведеного оперативного втручання.

Хворі основної групи під час передопераційної підготовки протягом 2–3 діб отримували детоксикуючий та органопротекторний препарат реамберин [1] по 400 мл 1–2 рази в день інфузійно з інтервалом 10–12 годин між інфузіями, у день операції препарат призначався двічі – до лікування й після завершення оперативного втручання. У післяопераційному періоді інфузії реамберина здійснювали 1 раз на добу протягом 6–10 днів поспіль, залежно від досягнутого ефекту. При ургентних операціях в пацієнтів з наявністю ускладнень (кровотеча, перфорація) реамберин вводився з моменту надходження хворого в хірургічний стаціонар.

У групі зіставлення передопераційна підготовка й ведення хворих у післяопераційному періоді здійснювалася відповідно до загальноприйнятих підходів [11], але без використання жодного імунотропного засобу.

Під час імунологічному обстеженні в усіх хворих, що були під наглядом, вивчали загальну кількість Т- (CD3+) і В- (CD22+) лімфоцитів, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресоров/кілерів (CD8+) в цитотоксичном тісті [13] з використанням моноклональних антитіл (МКАТ). Застосовували комерційні МКАТ виробництва НВЦ «МедБиоСпектр» (РФ-Москва) класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+. Співвідношення регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів аналізували методом «імунологічного компаса» [14] з підрахунком імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Функціональна активність Т-лімфоцитів оцінювали за допомогою РБТЛ при її постановці мікрометодом [6]. При цьому в якості неспецифічного Т-клітинного митогену використовували стандартний 0,04 % розчин фітогемаглютиніну (ФГА) [8].

Імунологічні дослідження здійснювали в динаміці: до початку передопераційної підготовки (при планових операціях), в день операції – безпосередньо перед наркотизацією хворих, а також після завершення оперативного втручання, надалі – через 10 діб після операції.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 3 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof і Statistica 6,0), при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [16].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час проведенні імунологічного дослідження було встановлено, що до початку хірургічного лікування в обох групах обстежених хворих відзначалося значне зниження кількості циркулюючих Т-лімфоцитів (CD3+), зменшення кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+-клітин), а також імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (Th/Ts); тоді як рівень Т супресоров/кілерів (CD8+) і В-клітин (CD22+) у більшості обстежених були в межах норми. Сумарні дані імунологічного обстеження до початку лікування наведені в табл. 1.

Таким чином, до початку хірургічного лікування в пацієнтів з поєднаними гастродуоденальними виразками відзначалися чітко виражені порушення, які можна схарактеризувати як ВІДС за відносним супресорним варіантом, тобто з дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) і зниженням коефіцієнта CD4/CD8. Було також встановлено, що саме по собі оперативне втручання

*Таблиця 1*

**Показники клітинної ланки імунітета у хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками до початку лікування (M±m)**

| Імунні показники | Норма | Групи обстежених хворих | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Основна (n=33) | Зіставлення (n=31) | |
| CD3+ % | 69,2±2,3 | 50,4±2,1* | 51,2±2,2* | >0,1 |
| Г/л | 1,3±0,04 | 0,81±0,03** | 0,82±0,04** | >0,1 |
| CD4+ % | 45,8±1,6 | 35,1±1,8** | 35,3±1,7** | >0,1 |
| Г/л | 0,86±0,03 | 0,56±0,03** | 0,56±0,03** | >0,1 |
| CD8+ % | 22,9±1,1 | 21,8±1,2 | 22,3±1,3 | >0,1 |
| Г/л | 0,43±0,02 | 0,35±0,02 | 0,36±0,02 | >0,1 |
| CD4/CD8 | 2,0±0,02 | 1,61±0,02** | 1,58±0,02** | >0,1 |
| CD22+ % | 22,1±1,2 | 23,6±1,3 | 23,8±1,4 | >0,1 |
| Г/л | 0,42±0,02 | 0,38±0,02 | 0,38±0,02 | >0,1 |
| РБТЛ % | 69,5±2,5 | 40,6±2,1*** | 41,1±2,2*** | >0,1 |

**Примітки:** в табл. 1 та 2 вірогідність розбіжностей за відношенням до норми: *– при p<0,05, **– p<0,01,*** – p<0,001; стопчик p – вірогідність розбіжностей показників у хворих основної групи та групи зіставлення.

*Таблиця 2*

**Показники клітинної ланки імунітета у хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками на 10–й день післяопераційного періоду (M±m)**

| Імунні показники | Норма | Групи обстежених хворих | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Основна (n=33) | Зіставлення (n=31) | |
| CD3+ % | 69,2±2,3 | 69,4±2,2 | 54,2±2,1* | <0,05 |
| Г/л | 1,3±0,04 | 1,28±0,04 | 0,92±0,04** | <0,01 |
| CD4+ % | 45,8±1,6 | 45,2±1,5 | 38,1±1,6* | <0,05 |
| Г/л | 0,86±0,03 | 0,83±0,03 | 0,65±0,03** | <0,01 |
| CD8+ % | 22,9±1,1 | 22,8±1,2 | 21,2±1,3 | >0,05 |
| Г/л | 0,43±0,02 | 0,42±0,02 | 0,36±0,02 | >0,05 |
| CD4/CD8 | 2,0±0,02 | 1,98±0,03 | 1,8±0,02* | <0,05 |
| CD22+ % | 22,1±1,2 | 22,5±1,3 | 23,8±1,4 | >0,05 |
| Г/л | 0,42±0,02 | 0,42±0,02 | 0,4±0,02 | >0,1 |
| РБТЛ % | 69,5±2,5 | 66,8±2,3 | 51,1±2,5* | <0,05 |

негативно впливало на імунні показники в більшості обстежених хворих групи зіставлення, у яких ще більше посилювалися явища ВІДС. У той же час у пацієнтів основної групи (що отримувала реамберин), як правило, не було відзначено істотного погіршення проаналізованих імунологічних показників безпосередньо в день операції, у тому числі після її завершення.

Під час проведенні імунологічних досліджень на 10-й день після операції було встановлено, що в основній групі хворих, які отримували реамберин, зафіксовано достовірне поліпшення вивчених показників клітинного імунітету. У цих пацієнтів відзначена ліквідація Т- лімфопенії, підвищення до норми числа лімфоцитів з фенотипом CD4+(Т-хелперів/індукторів) і імунорегуляторного індексу CD4/CD8, як це подано в таблиці 2. У групі зіставлення також відзначалася позитивна динаміка з боку вивчених імунологічних показників, проте істотно менш виражена. Тому на 10-й день післяопераційного періоду у хворих групи зіставлення зберігалися Т-лімфопенія, достовірне зниження числа лімфоцитів з феноти- пом CD4+, зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 і показника РБТЛ з ФГА як по відношенню до нор-

ми вказаних імуноло гічних показників, так і основної групи.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим і клінічно перспективним включення сучасного детоксикуючого та імуноактивного препарату реамберина до комплексу хірургічного лікування хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками.

**Висновки.**

1. У хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками до початку лікувальних заходів виявлені істотні порушення з боку клітинної ланки імунітету, які носять характер вторинного імунодефіцитного стану (ВІДС).

2. Включення до комплексу хірургічного порівняно з рівнем цих тестів у пацієнтів лікування хворих з поєднаними гастродуоденальними виразками сучасного детоксикуючого препарату реамберина, що володіє також імунотропною дією, забезпечує відновлення показників імунологічного гомеостазу.

3. У групі зіставлення, що не отримувала імуноактивних препаратів, позитивна динаміка вивчених імунних показників під час хірургічного лікування була істотно менш вираженою та в більшості випадків зберігалися прояви ВІДС зі зниженням кількісних та якісних показників клітинної ланки імунітету.

4. Виходячи з отриманих даних, можна рекомендувати включення реамберина до комп-лексу хірургічного лікування хворих з поєдна-ними виразками шлунку й дванадцятипалої кишки.

**ЛІТЕРАТУРА**


1. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина. – СПб., 2005. – 44 с.

2. Иоффе И. В. Нарушения показателей клеточного звена иммунитета у больных с сочетанными гастродуоденальными язвами / И. В. Иоффе // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 1. – С. 73–75.

3. Іоффе І. В. Оптимізація хірургічної тактики у хворих зі сполученими виразками шлунку та дванадцятипалої кишки / І. В. Іоффе // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 77-79.

4. Иоффе И. В. Сравнительная оценка методов хирургического лечения сочетанных гастродуоденальных язв / И. В. Иоффе // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 4. – С. 75–76.

5. Иоффе И. В. Коррекция иммунных нарушений у больных с сочетанными гастродуоденальными язвами в ходе хирургического лечения / И. В. Иоффе, В. М. Фролов // Клінічна хірургія. – 2012. – № 2. – С. 18–21.

6. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е. П. Киселева, А. С. Цвейбах, Е. И. Гольдман, Н. В. Пигарева // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 76–78.

7. Клиническая хирургия / под ред. Л. В. Усенко, Я. С. Березницкого. – Київ: Здоров'я, 1999. – С. 227–282.

8. Кузнецова Л. В. Клиническая и лабораторная иммунология / Л. В. Кузнецова, В. М. Фролов, В. Д. Баболжан. – Киев, 2012. – 990 с.

9. Нечай А. И. Хирургическое лечение множественных и сочетанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А. И. Нечай,О. А. Меркулов // Вестник хирургии. – 1997. – № 3. – С. 101–105.

10. Николаев Н. О. Хирургическое лечение сочетанных язв желудка и двенадцатиперстной кишки / Н. О. Николаев, И. А. Чекмазов // Хирургия. – 1988. – № 3. – С. 25–28.

11. Профілактика та лікування післяопераційних ускладнень після резекції шлунку / Ф. Г. Кулачек, В. П. Польовий, Я. В. Кулачек, А. С. Паляниця [та інш.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 5 (14). – С. 192–195.

12. Реамберин: экспериментальные и клинические исследования / Реферативный сборник научных работ, процитированных в PubMed / под редакцией С. В. Оковитого. – СПб., 2012.– 100 с.

13. Фролов В. М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин / Лабораторное дело. – 1989. – № 6. – С. 71 – 72.

14. Фролов В. М. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, С. Е. Казакова / Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 1. – С. 10–13.

15. Шалимов А. А. Хирургия пищеварительного тракта / А. А. Шалимов, В. Ф. Саенко. – Київ: Здоров'я, 1987. – 566 с.

16. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВмедА, 2005. – 292 с.

17. Clinical characteristics of patients diagnosed as peptic ulcer disease in the third referral center/Kim J.J.,Kim N.,Park H.K. [et al.]//Korean J.Gastroenterol. – 2012. – Vol. 5, № 5. – P. 338–346.

И. В. Иоффе, В. М. Фролов

**ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ В ХОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

г. Луганск, Украина

**Резюме.** При обследовании больных с сочетанными гастродуоденальными язвами до начала их хирургического лечения установлено наличие количественнных и качественных нарушений клеточного иммунитета по типу вторичного иммунодефицитного состояния (ВИДС). Включение современного детоксицирующего препарата реамберина в комплекс хирургического лечения способствует улучшению иммунологических показателей и ликвидации ВИДС. На основании полученных данных сделан вывод о патогенетической обоснованности и целесообразности включения реамберина в комплекс хирургического лечения больных с указанной патологией.

**Ключевые слова:** сочетанные гастродуоденальные язвы, клеточный иммунитет, вторичный иммунодефицит, хирургическое лечение, реамберин.

I. V. Ioffe, V. M. Frolov

**IMMUNE DISORDERS AT THE PATIENTS WITH COMBINED GASTRODUODENAL ULCERS AND ITS CORRECTION DURING SURGICAL TREATMENT**

Lugansk, Ukraine

**Summary.** At the inspection patients with with combined gastroduodenal ulcers to beginning of their surgical treatment the presence of cellular immunity numerous and high-quality violations such as secondary immunodeficiency status (SIDS) type was detected. Application of modern detoxic preparation reamberin to the complex of surgical treatment provide the improvement of immunological indexes and SIDS liquidation. On the basis of finding it is done celled to pathogeneric validity and expediency of reamberin including to the complex of surgical treatment of the patients with the indicated pathology.

**Key words:** combined gastroduodenal ulcers, cellular immunity, secondary immunodeficit, surgical treatment**,** reamberin.