

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені академіка О.О. Богомольця

*На правах рукопису*

КАТЕРЕНЧУК Іван Петрович

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОЇ ЗАГАЛЬНОЇ  
І МІСЦЕВОЇ ФАРМАКО- І ФІТОТЕРАПІЇ  
В ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ВИРАЗКОВОЇ  
ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ**

14.01.02. - внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

*Юри Романовичу Худому  
з великим задоволенням  
визнав автор*

Київ - 1996

8 09 461

*П. Романов*

**Дисертацією є рукопис**

Робота виконана на кафедрі госпітальної терапії з курсом ендокринології Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава

**Наукові консультанти:**

доктор медичних наук, професор В.Г. Передерій  
доктор медичних наук, професор А.С. Свінцицький

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор В.Ю. Кушнір  
доктор медичних наук, професор І.І. Дегтярьова  
доктор медичних наук, професор В.М. Чорнобровий

Провідна організація - Український науково-дослідний інститут гастроентерології МОЗ України, м. Дніпропетровськ

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 1996 року о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої Ради Д. 01.21.04. при Національному медичному університеті імені академіка О.О. Богомольця (25204, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного медичного університету (вул. Зоологічна, 3).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 1996 року.

**Вчений секретар**

спеціалізованої вченої Ради

доктор медичних наук, професор



П.М. Боднар

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на багаточисельні дослідження та фундаментальні роботи (Бурчинский Г.И., Кушнир В.Е., 1973; Василенко В.Х., Гребенев А.Л., 1981; Дегтярева И.И., Кушнир В.Е., 1983; Григорьев П.Я., 1986; Дегтярева И.И., Харченко Н.В., 1995; Пелешук А.П., Передерій В.Г., Свінцицький А.С., 1995; Соорет В.Т., Hall M.I., Barry R.E., 1987), проблема лікування і профілактики виразкової хвороби є однією з найбільш актуальних в клінічній медицині.

За останнє десятиріччя відбулись значні зміни в проведенні фармакотерапії гастродуоденальних виразок (Беляева Г.С., Шевченко Л.В., Чуйко Г.С., 1991; Григорьев П.Я., Исаков В.А., 1991; Мягкова Л.П., 1991; Орловский В.Ф., Медведев В.Н., 1991; Григорьев П.Я., 1992; Мишушкин О.Н., Зверков И.В., 1992; Мирзоева Л.А., Рябицкая О.С., 1994). Розроблена нова патогенетична концепція процесу утворення виразки, заснована на співвідношенні факторів агресії та захисту слизової оболонки, з'ясована фізіологічна роль цитопротективних механізмів для забезпечення повноцінної ремісії.

Однак, якщо впровадження блокаторів  $H_2$ -рецепторів гістаміну, цитопротективних засобів сприяло скороченню термінів загоєння виразок та перебування хворого в стаціонарі, проблема попередження рецидивування хвороби залишилась невирішеною. Відзначено велику кількість рецидивів у хворих після лікування блокаторами  $H_2$ -рецепторів гістаміну та цитопротективними засобами, що вимагало призначення довготривалої підтримуючої терапії (Kurata J.H., Koch G.G., 1988; Pounder R., 1988).

Тому зараз пошуки науковців і практичних лікарів спрямовані на розробку методів лікування, які, з одного боку, забезпечували би швидке загоєння виразки, а, з іншого, давали стійкий і тривалий клінічний ефект по завершенні курсу лікування (Васильев Ю.В., Риши К.М., 1991; Гончарик И.И., 1991; Григорьев П.Я., 1991; Ногаллер А.М. и соавт., 1991; Гребенев А.Л., Шептулин А.А., 1993).

З відкриттям в 1983 році J.Warren і B.Marshall в слизовій оболонці антрального відділу шлунка *Helicobacter pylori* (H.p.) було

з'ясовано, що цей мікроорганізм причетний до виникнення та рецидивування антрального гастриту (типу В) та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (Григорьев П.Я. и соавт., 1988; Аруин Л.И., 1990; Мягкова Л.П., Алекперов Р.Т., 1991; Botsch L., Labenz J., 1989; Levi S. c.a., 1989).

Застосування препаратів, впливаючих на цей мікроорганізм, дозволило суттєво зменшити число рецидивів виразкової хвороби (Григорьев П.Я. и соавт., 1989; Передерий В.Г., Рожавин М.А., 1989; Bayerdorffer E. e.a., 1988; Botsch G., 1988; D'Amore V., Prandi G.C., 1988; Fixa B. e.a., 1989).

Одночасно з'явилися роботи по вивченню імунологічних змін при виразковій хворобі (Франкфурт Л.А., Балдина А.А., Сырников Н.Г., 1974; Галицкий Я.Д., Данилишина В.С., 1981; Гриншпун О.Я., 1986; Малов Ю.С., 1990; Моппо R.A. e.a., 1989).

Встановлено порушення клітинного та гуморального імунітету як в процесі розвитку і клінічного перебігу захворювання, так і під час рецидивів (Виноградский О.В. и соавт., 1987; Ильченко А.А. и соавт., 1990; Гриценко І.І. і співавт., 1995), а також вплив хронічних осередків інфекції на перебіг виразкової хвороби (Юликов С.А., 1985; Завадяк Н.И., 1991; Борисенко М.І., 1995).

Тому, як співвідношення факторів агресії і захисту слизової оболонки в процесі розвитку виразки, так і співвідношення мікробного фактора і імунологічного стану можуть мати значення в розвитку рецидивів захворювання.

В зв'язку, з цим актуальними є вивчення взаємодії цих факторів і їх ролі в розвитку рецидивів захворювання та розробка методів фармако- і фітотерапії, які б, з одного боку, сприяли санації слизової оболонки від *Helicobacter pylori*, а, з іншого, сприяли підвищенню імунної резистентності організму та місцевих імунних реакцій.

**Мета дослідження:** Вдосконалення терапії і профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, використовуючи імуномодулятори в поєднанні з інтрадуоденальним введенням медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів та санацію хронічних осередків інфекції, на основі вивчення характеру

імунологічних змін, наявності Н.р. в слизовій оболонці антрального відділу шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки, особливостей ендоскопічних, морфологічних та електронно-мікроскопічних змін.

#### Завдання дослідження:

1. З'ясувати характер імунологічних змін у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з *Helicobacter pylori*;

2. На основі клінічних даних та ендоскопічної картини, морфологічних та електронно-мікроскопічних змін визначити вплив різних фармакологічних препаратів на клінічний перебіг хвороби та зміни слизової оболонки в різні терміни після проведеного лікування;

3. Обґрунтувати можливість застосування імуномодуляторів та місцевої фармако- і фітотерапії у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з Н.р., а також розробити і апробувати оптимальні разові та курсові дози фармако- і фітопрепаратів;

4. Розробити і запропонувати для лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки суміші фармако- і фітопрепаратів для інтрадуоденального введення, активні по відношенню до Н.р. і нормалізуючі стан слизової оболонки дванадцятипалої кишки;

5. Обґрунтувати ефективність сполучного застосування імуномодуляторів (імуноглобуліну, тактивіну, спленіну) та інтрадуоденального введення сумішей фармако- і фітопрепаратів в лікуванні і профілактиці виразкової хвороби дванадцятипалої кишки;

6. Провести порівняльний аналіз поєданого застосування імуномодуляторів (імуноглобуліну, тактивіну, спленіну) та медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів (ротокану (Р), ротокану, олазолу і пропосолу (РОП), ротокану, олазолу, пропосолу, метилурацилу і тріхополу (РОПМТ) та визначити найбільш ефективні схеми терапії;

7. Вивчити вплив санації хронічних осередків інфекції на ефективність лікування та профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

**Наукова новизна дослідження.**

Вперше:

1. У хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з Н.р., вивчено особливості загоєння виразки, імунологічні показники та селективно-мікроскопічні зміни при різних методах лікування та наявності в слизовій оболонці Н.р.;

2. Проведена кореляція змін слизової оболонки, характеру загоєння виразки, імунологічних змін з наявністю Н.р. в слизовій оболонці;

3. Розроблена і запропонована для лікування хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки суміш фармако- і фітопрепаратів (ротокан, олазол, пропосол, метилурацил, трихопол), активна по відношенню до Н.р.;

4. Вивчена ефективність імуномодуляторів (імуноглобуліну, тактивіну, спленіну) в корекції імунного стану та санації слизової оболонки від Н.р. у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки;

5. Встановлено, що найбільш ефективним в терапії і профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з Н.р., є застосування імуномодуляторів в поєднанні з інтрадуоденальним введенням медикаментозної суміші фармако- і фітопрепаратів (РОПМТ);

6. На підставі комплексного обстеження хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з Н.р., встановлено, що ефективність лікування визначається нормалізацією імунологічних показників та санацією слизової оболонки від Н.р.;

7. Визначена доцільність санації хронічних осередків інфекції в профілактиці рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з Н.р.

**Теоретична значимість роботи.** Робота являє собою комплексне фундаментальне дослідження, що розкриває участь імунних механізмів, хронічних осередків інфекції та інфікування слизової

оболонки шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки Н.р. в розвитку рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. Аналіз динаміки імунологічних змін, структурно-функціонального стану слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, ступеня заселеності слизової Н.р. дозволяє обґрунтувати ефективність поєднаної терапії імуномодуляторами та інтрадуоденальним введенням фармако- і фітопрепаратів.

#### **Практична цінність роботи:**

На основі вивчення порушень імунного стану та ступеня заселеності слизової оболонки Н.р. встановлено, що виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, асоційована з Н.р., розвивається на фоні порушень імунного стану організму (зменшення числа та функціональної активності Т-лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів класу А, підвищення в крові концентрації імуноглобулінів класу G і M). В умовах порушеної імунної рівноваги організму створюються сприятливі умови для розмноження та персистенції на слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки Н.р.

Запропоновано медикаментозні суміші фармако- і фітопрепаратів для інтрадуоденального введення, які сприяють санації слизової оболонки від Н.р., усувають клініко-ендоскопічні, гістологічні та електронно-мікроскопічні зміни, сприяють загоєнню виразкового дефекту та подовженню клініко-ендоскопічної ремісії.

Розроблені методи лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки включають поєднане застосування імуномодуляторів і інтрадуоденальне введення суміші фармако- і фітопрепаратів, а при наявності у хворих хронічних осередків інфекції і їх санацію. Застосування цих методів дозволило нормалізувати імунний стан та забезпечити санацію слизової оболонки від Н.р. і завдяки цьому досягти тривалої і стійкої клініко-ендоскопічної ремісії.

**Впровадження в практику.** Методи лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки з застосуванням імуномодулюючих засобів та інтрадуоденального введення медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів впроваджені в практику 5-ї

міської клінічної лікарні м. Полтава, медико-санітарної частини виробничого об'єднання «Лтава» м. Полтава, Одеської обласної клінічної лікарні, Вінницької міської клінічної лікарні №2, 1-ї міської клінічної лікарні м. Чернівці, Диканьської, Гадячської, Кобелякської, Пирятинської ЦРБ Полтавської області, Шполянської ЦРБ Черкаської області.

Одержані результати використовуються на лекціях і практичних заняттях тералевтичних кафедр Української медичної стоматологічної академії, Національного медичного університету ім. акад. О.О. Богомольця, Івано-Франківської медичної академії, Чернівецького медичного інституту, Тернопільського медичного інституту, Омської медичної академії (Росія). Матеріали роботи викладені в методичних рекомендаціях «Діагностика і лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori*» (Полтава, 1995), в методичних вказівках «Обоснование и формулировка диагноза и принципы лечения больных заболеваниями желудочно-кишечного тракта» (Полтава, 1988), «Диагностика и дифференциальная диагностика болезней пищеварительного тракта» (Полтава, 1991). При виконанні дисертаційної роботи розроблені та впроваджені раціоналізаторські пропозиції «Спосіб лікування виразкової хвороби» (Посвідчення №1469 від 12.10.1988 р.), «Медикаментозна суміш для лікування виразкової хвороби» (Посвідчення №1571 від 15.02.1991 р.) та подана заявка на винахід «Засіб для профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки», на яку одержана пріоритетна довідка №95031000 з правом пріоритету від 2 березня 1995 року.

**Апробація роботи.** Основні положення роботи доповідались на IV Всесоюзному з'їзді гастроентерологів (Ленінград, 1990), науково-практичній конференції «Немедикаментозные методы лечения в клинике внутренних болезней» (Харьков, 1991), науковій конференції «Демографічна ситуація в Україні» (Київ, 1993), нараді та школі-семінарі головних терапевтів і головних ревматологів Міністерства охорони здоров'я республіки Крим, управліннь охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських де-



ржавних адміністрацій (Полтава, 1994), науково-практичній конференції «Новое в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения» (Харьков, 1994), Українській науково-практичній конференції з питань клінічної імунології та алергології (Харків, 1995), республіканській науково-практичній конференції «Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации» (Полтава, 1995), засіданнях Полтавського наукового товариства терапевтів (1990–1995 рр.), науково-практичних та навчально-методичних конференціях Української медичної стоматологічної академії.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць.

**Структура та об'єм дисертації.** Дисертація викладена на сторінках машинопису, з яких власне текст займає сторінок і складається з вступу, огляду літератури, в якому відображені оцінка ефективності сучасних методів лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, проблема кампілобактеріозу та роль імунологічних змін в етіопатогенезі та розробці методів лікування виразкової хвороби. Окремі розділи відображають матеріал і методи дослідження (розділ 2), результати власних досліджень (розділи 3 - 7). Є обмірковування результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації.

Дисертація ілюстрована 93 таблицями та 39 малюнками. Список літератури налічує назви робіт, з яких російсько- та україномовних авторів, – іноземних авторів.

**Основні положення, які виносяться на захист:**

1. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, асоційована з Н.р., супроводжується вторинним імунодефіцитом, який характеризується зменшенням в крові числа і функціональної активності Т-лімфоцитів та концентрації імуноглобулінів класу А, підвищенням концентрації імуноглобулінів класів G і M.

2. Застосування імуномодуючих засобів (імуноглобуліну, тактивіну, спленіну) сприяє нормалізації імунологічних показників, зменшує ступінь заселеності слизової оболонки від Н.р., але не забезпечує повної її санації.

3. Застосування інтрадуоденального введення медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів забезпечує санацію слизової оболонки від Н.р., але не нормалізує імунологічних показників.

4. Застосування імуномодуляторів в поєднанні з інтрадуоденальним введенням РОПМТ сприяють нормалізації імунного стану, санації слизової оболонки від Н.р., усувають явища гастродуоденіту і забезпечують тривалу і стійку клініко-ендоскопічну ремісію.

5. Нормалізація імунного статусу організму та санація слизової оболонки від Н.р. подовжують тривалість клініко-ендоскопічної ремісії у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки.

6. Санація хронічних осередків інфекції у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки забезпечує подовження ремісії, знижує кількість рецидивів захворювання.

**Декларація про обсяг роботи дисертанта.** Автором самостійно визначена мета та завдання даного дослідження, проаналізована наукова література з вивченої проблеми. Автор самостійно провів клініко-інструментальне обстеження хворих, первинну обробку результатів біохімічних та ендоскопічних методів, формування груп хворих, взяття біопсійного матеріалу. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації.

## **ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Методологія та методи дослідження**

#### **Клінічна характеристика хворих.**

Предметом вивчення ефективності методів лікування та профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки стали 442 хворих виразковою хворобою з локалізацією виразки в цибуліні дванадцятипалої кишки та у яких діагностували наявність *Helicobacter pylori* в біоптаті слизової оболонки. З них було чоловіків 329 (74,43 %), жінок - 113 (25,57 %). Всі хворі перебували на обстеженні та лікуванні на кафедрі госпітальної терапії Української медичної стоматологічної академії, в 5-й міській

клінічній лікарні м.Полтава та медико-санітарній частині Полтавського виробничого об'єднання «Лтава».

Переважна більшість хворих (78%) були віком від 21 до 50 років.

Досліджувані групи формували співставимими по статі, віку, тривалості захворювання, провідному клінічному синдрому, рівню кислотної продукції, діаметру виразкового дефекту.

У більшості хворих (50,45 %) тривалість захворювання складала від 2 до 10 років.

Важкість захворювання визначали згідно класифікації Мансурова Х.Х (1990). Легкий ступінь спостерігався в 236 (53,40 %) хворих, середній ступінь - у 148 (33,48 %) хворих, важкий ступінь - у 58 (13,12 %) хворих.

#### Матеріали та методи дослідження.

Клінічне обстеження хворих включало ретельне вивчення скарг, особливостей больового, диспепсичного і астеноневротичного синдромів, особливостей розвитку і рецидивування захворювання, вивчення особливостей змін об'єктивних критеріїв хвороби.

Лабораторне обстеження хворих включало загальні аналізи крові і сечі та калу на приховану кров, визначення групи крові, визначення рівня цукру крові, білірубіну крові і його фракцій, тимолової проби, індикаторних ферментів крові - аланін- і аскорбатамінотрансферази, загального білка крові та білкових фракцій, електролітів крові.

Інструментальне обстеження включало рентгенографію органів шлунково-кишкового тракту, ехолокаційне дослідження органів черевної порожнини, термографію, езофагофіброгастродуоденоскопію з біопсією слизової оболонки та визначенням наявності *Helicobacter pylori* в слизовій оболонці, дуоденальне зондування.

Клініко-інструментальні обстеження проводили на початку та по завершенні лікування, через 6 та 12 місяців.

Езофагогастродуоденофіброскопію проводили за допомогою езофагогастрофібродуоденоскопа «Пучок - МТ» виробництва ЛОМО за загальноприйнятою методикою (Савельєв В.С., Ісаков Ю.Ф., Лонаткин І.А. і др. 1985).

Біоптати для морфологічного, електронно-мікроскопічного дослідження та виявлення *Helicobacter pylori* брали з гіперемованої слизової оболонки тіла шлунка, антрального відділу та периульцерозної ділянки цибулини дванадцятипалої кишки.

Для гістологічного дослідження біоптати фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, заливали в парафін. Депарафіновані серійні зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. На гістологічних зрізах візуалізували Н.р., які розміщувались в товщі епітеліального шару, а також гістологічні зміни в слизовій оболонці.

Для електронно-мікроскопічного дослідження брали кусочки тканини слизової оболонки антрального відділу шлунка, яку фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду, приготовленому на 0,1 М какодилатному буфері (рН 7,4), який містив 7% полівінілпірролідону. Дофіксацію проводили 2% розчином OsO<sub>4</sub>, приготовленому на веронал-ацетатному буфері (рН 7,4). Після фіксації тканину заключали в ЕПОН-812, зрізи, одержані на ультрамікротомі, доконтрастували ураніацетатом і свинцем і проглядали в електронному мікроскопі ЕМВ-100Л. При розгляді зрізів відзначали зміни слизової оболонки та її структурних елементів.

Імунологічні дослідження включали визначення числа Т- і В-лімфоцитів та імуноглобулінів класу G, A і M. Для визначення Е-РУК використовувалась методика Wach J. (1973). Для оцінки функціонального стану гуморального імунітету вивчали склад імуноглобулінів сироватки крові за методикою радіальної імунодифузії в гелі по Манчіні (Manchini G. et al. 1965).

Наявність *Helicobacter pylori* в біоптатах, одержаних з антрального відділу шлунка і периульцерозної зони цибулини дванадцятипалої кишки, визначали експрес-методом П.Я. Григор'єва з співавторами (1989) з уточненнями І.К. Ташаєвої з співавт. (1990).

Дослідження шлункового соку проводили титриметричним методом Міхаельса (И.А. Шевченко, 1982), визначаючи вільну, зв'язану соляну кислоту та загальну кислотність в пробах базаль-

ної та субмаксимальної, стимульованої гістаміном (0,008 мг/кг), секреції. Дебіт соляної кислоти визначали по показниках кількості і кислотності шлункового соку.

В залежності від поставлених завдань інтрадуоденально вводили суміші фармако- і фітопрепаратів: 5 мл ротокану (Р), суміш 5 мл ротокану, 1 мл олазолу і 1 мл пропосолю (РОП), суміш 5 мл ротокану, 1 мл олазолу, 1 мл пропосолю, 0,1 г метилурацилу і 0,05 г тріхополу (РОПМТ). Суміші вводили 1 раз в 3-4 дні, 5 введень на курс. Імуноглобулін призначали по 6,0 мл внутрішньом'язово 1 раз в 3 дні, 5 введень на курс, тактивін по 1 мл підшкірно, раз в день, протягом 10 днів, спленін - по 1 мл внутрішньом'язово, раз в день, протягом 10 днів.

Санация хронічних осередків інфекції включала призначення протизапальних, антибактеріальних та жовчогінних засобів, дуоденальних тюбажів.

В залежності від характеру проводимої терапії хворі були розподілені на 21 групу:

1 гр. - контрольна, хворим якої проводилась базисна терапія, що включала холіноблокатори, антациди, покращуючі регенерацію та заспокійливі засоби - 38 чол.

2 гр. - хворим якої, крім базисної терапії, в лікування включали антибактеріальні засоби, впливаючі на *Helicobacter pylori* - 17 чол.

Хворим слідуючих груп на фоні базисної терапії з включенням в неї антибактеріальних засобів, що впливають на *Helicobacter pylori* додатково проводили:

3 гр. - плацебо (інтрадуоденальне введення езофагогастроуде-нофіброскола без введення ліків в зону виразкового дефекту) - 10 чол.

4 гр. - інтрадуоденальне введення ротокану - 21 чол.

5 гр. - інтрадуоденальне введення суміші ротокану, олазолу і пропосолю - 24 чол.

6 гр. - інтрадуоденальне введення суміші ротокану, олазолу, пропосолю, метилурацилу і тріхополу - 40 чол.

7 гр. - внутрішньом'язове введення імуноглобуліну (Іг) - 20 чол.

8 гр. - внутрішньом'язове введення Ig та інтрадуоденальне введення P - 20 чол.

9 гр. - внутрішньом'язове введення Ig та інтрадуоденальне введення РОП - 20 чол.

10 гр. - внутрішньом'язове введення Ig та інтрадуоденальне введення РОПМТ - 17 чол.

11 гр. - підшкірне введення тактивіну - 21 чол.

12 гр. - підшкірне введення тактивіну та інтрадуоденальне введення P - 20 чол.

13 гр. - підшкірне введення тактивіну та інтрадуоденальне введення РОП - 18 чол.

14 гр. - підшкірне введення тактивіну та інтрадуоденальне введення РОПМТ - 20 чол.

15 гр. - внутрішньом'язове введення спленіну - 20 чол.

16 гр. - внутрішньом'язове введення спленіну та інтрадуоденальне введення P - 21 чол.

17 гр. - внутрішньом'язове введення спленіну та інтрадуоденальне введення РОП - 18 чол.

18 гр. - внутрішньом'язове введення спленіну і інтрадуоденальне введення РОПМТ - 20 чол.

19 гр. - санація осередків інфекції (СОІ) - 17 чол.

20 гр. - СОІ та внутрішньом'язове введення Ig - 22 чол.

21 гр. - СОІ, внутрішньом'язове введення Ig та інтрадуоденальне введення РОПМТ - 18 чол.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили загально визнаними методами варіаційної статистики з використанням критерія Стюдента. Статистично достовірними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ . Розрахунки проводили на мікро-ЕОМ «Електроніка-61» по спеціально розроблених програмах (Іванов Ю.И., Погорелюк О.И., 1990). Графічний матеріал одержували за допомогою комп'ютера «IBM PC AT» (США) за спеціальною програмою «Foxgraf».

### Результати досліджень та їх обговорення

Результати проведених досліджень свідчать, що виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, асоційована з Н.р., перебігає на фоні

імуних порушень, які, перш за все, характеризуються зниженням в крові числа Т- лімфоцитів та концентрації імуноглобулінів класу А та підвищенням концентрації імуноглобулінів класу G і M.

При цьому практично у всіх хворих мала місце гіперсекреція шлункового соку (базальна і стимульована секреція).

Базисна терапія, яка по своїй суті є традиційною терапією, дозволяє досягти клінічного ефекту. Під її впливом у хворих зникають прояви больового, диспепсичного та астеничного синдромів, нормалізується шлункова секреція, покращується загальне самопочуття і у переважній більшості хворих загоюється виразка. Однак клінічний ефект не забезпечував тривалу клініко-ендоскопічну ремісію, так як протягом року у 80–90% хворих розвивались рецидиви захворювання, що змушувало шукати шляхи покращення протирецидивної терапії.

Тривалий час загоєння виразкового дефекту вважали досягненням клініко-ендоскопічної ремісії, однак в останні роки позиція щодо поняття клініко-ендоскопічна ремісія змінюється.

Загоєння виразкового дефекту – це лише один з початкових ефектів клініко-ендоскопічної ремісії, її складова, тоді як клініко-ендоскопічна ремісія – це клінічний стан, який характеризується загоєнням виразкового дефекту, сапатцією слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки від Н.р., відсутністю клінічних і ендоскопічних ознак гастродуоденіту, нормалізацією імунного стану організму.

Базисна терапія дозволяє добитись загоєння виразкового дефекту, однак в наших дослідженнях, ми не досягали при її призначенні санації слизової оболонки від Н.р., не наступала нормалізація імунологічних показників. При гістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки спостерігали картину поверхневого гастродуоденіту з клітинною інфільтрацією слизової, переважно за рахунок лімфоцитів. При електронно-мікроскопічному дослідженні відзначали деструктивні зміни органел епітелію, пошкодження міжепітеліальних контактів гастроцитів, пошкодження крист і просвітлення матриксу мітохондрій

плазмодитів інфільтрату. Через рік у хворих з рецидивами захворювання спостерігали крупноклітинну інфільтрацію власного шару слизової оболонки, дистрофічні зміни та осередкову десквамацію епітелію залоз антрального відділу шлунка.

Відзначені зміни спонукали до пошуку альтернативних шляхів підвищення ефективності противиразкової терапії.

Так як в літературі містились дані про ефективність антибактеріальних засобів, ми провели лікування групи хворих з включенням в терапію ампіциліну по 0,5 г  $\times$  4 р. в день.

Застосовуючи антибактеріальну терапію, було досягнуто зменшення заселеності слизової оболонки Н.р., а у 29,5% хворих було досягнуто її санації. Нормалізації імунологічних показників при цьому не наступало. При ендоскопічному дослідженні у хворих залишались явища гастродуоденіту. Через рік подальшого спостереження, як і у хворих, яким проводили базисну терапію, на фоні порушення імунологічної рівноваги відзначали підвищення заселеності слизової оболонки Н.р. та збільшення числа рецидивів.

Недостатню ефективність антибактеріальної терапії ми вбачаємо в тому, що, як свідчать дані літератури, всі антибактеріальні засоби реалізують свою дію по відношенню до Н.р. виключно місцево, (тобто в шлунку), не впливаючи або мало впливаючи на Н.р. в дванадцятипалій кишці. При тривалому використанні похідних пеніциліну (а саме вони є найбільш ефективними) можливий розвиток дисбактеріозу кишківника.

Все це привело нас до вивчення можливості інтрадуоденального введення препаратів, які володіли би антибактеріальними та покращуючими регенерацію слизової оболонки властивостями, здійснювали імуномодулюючий ефект і тим самим забезпечували стійку тривалу клініко-ендоскопічну ремісію.

Інтрадуоденальне введення ротокану приводило до збільшення абсолютного числа Т-лімфоцитів, зменшення концентрації імуноглобуліну G, однак ці зміни не були статистично достовірними ( $p > 0,05$ ), статистично достовірно знижувалась концентрація імуноглобуліну M ( $p < 0,001$ ).



У хворих, яким інтрадуоденально вводили ротокан, як правило, вже після першого введення зникали або зменшувались прояви больового та диспепсичного синдромів.

При ендоскопічному обстеженні загосння виразкового дефекту було досягнуто у 95,2% хворих, значно зменшувався ступінь заселеності слизової оболонки Н.р., а більш, ніж у половини хворих (57,9%), Н.р. в слизовій оболонці не визначали. Однак протягом року ступінь заселеності слизової оболонки збільшувався і через рік лише у 18,75% не визначали Н.р. в слизовій оболонці. Рецидиви захворювання відзначали в 50% хворих.

Встановивши клінічну ефективність інтрадуоденального введення ротокану, ми, з метою підвищення ефективності терапії, розпочали пошук ефективних сумішей ліків, які б забезпечували ефективну санацію слизової оболонки та її регенерацію, нормалізували імунологічні показники.

Нами була запроваджена суміш ротокану, олазолу і пропосолу та суміш ротокану, олазолу, пропосолу, метилурацилу і тріхополу.

Інтрадуоденальне введення суміші РОП не привело до зміни імунологічних показників, однак її застосування дозволило одержати більш стійкий ефект завдяки місцевим механізмам, оскільки ступінь заселеності Н.р. протягом року після лікування був значно нижчим, ніж при застосуванні ротокану. Н.р. через рік не визначали при застосуванні ротокану у 18,75% хворих, при застосуванні РОП - у 47,4% хворих. Однак інтрадуоденальне введення РОП хоч і покращило ефективність лікування, проблема санації слизової оболонки та нормалізації імунного стану залишилась нерозв'язною. Це привело нас до використання суміші РОПМТ.

Інтрадуоденальне введення суміші РОПМТ забезпечувало статистично достовірне збільшення абсолютного і відносного числа Т-лімфоцитів, зниження концентрації імуноглобулінів класу G і M.

Застосування інтрадуоденального введення суміші РОПМТ зменшувало ступінь заселеності слизової оболонки Н.р., по завершенні лікування у 80% Н.р. не визначали, однак протягом року ступінь заселеності Н.р. збільшувався (Табл. 1).

Таблиця 1

Зміни ступеня заселеності слизової оболонки антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки Н.р. у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в залежності від лікування

Характер лікування	n	Ступінь заселеності Н.р.			
		+++	+	+	-
<b>Базисна терапія</b>					
до лікування	38	12(31,6)	18(47,4)	8(27,1)	-
після лікування	38	8(21,0)	18(47,4)	12(31,6)	-
через рік	36	10(27,8)	16(44,4)	10(27,8)	-
<b>РОПМТ</b>					
до лікування	40	24(60,0)	10(25,0)	6(15,0)	-
після лікування	40	-	5(12,5)	3(7,5)	32(80,0)
через рік	34	2(5,9)	3(8,8)	8(23,5)	21(61,8)
<b>Ig + РОПМТ</b>					
до лікування	17	7(41,2)	6(35,3)	4(23,5)	-
після лікування	17	-	-	1(5,9)	16(94,1)
через рік	17	-	-	1(5,9)	16(94,1)
<b>Тактивін + РОПМТ</b>					
до лікування	20	7(35,0)	8(40,0)	5(25,0)	-
після лікування	20	-	-	2(10,0)	18(90,0)
через рік	18	-	1(5,6)	3(16,7)	14(77,7)
<b>Спленін + РОПМТ</b>					
до лікування	20	7(35,0)	8(40,0)	5(25,0)	-
після лікування	20	1(5,0)	5(25,0)	8(40,0)	6(30,0)
через рік	20	4(20,0)	8(40,0)	7(35,0)	1(5,0)

Примітка: В дужках відповідні показники у відсотках

Загоєння виразкового дефекту було досягнуто у 93,7% хворих, рецидиви виразкового дефекту протягом року відзначали у 26,5% хворих (Табл. 2).

Таблиця 2

Загоєння виразкового дефекту (ЗВД) та рецидивування виразок дванадцятипалої кишки (РВДК) в залежності від характеру лікування

Характер лікування	Обстежено	Число хворих з ЗВД		Обстежено через рік	Число хворих з РВДК	
		абс.	%		абс.	%
Базисна терапія	38	27	71,0	35	30	100,0
РОПМТ	40	39	93,7	34	9	26,5
Ig + РОПМТ	17	17	100,0	17	1	5,9
Тактивін + РОПМТ	20	20	100,0	17	3	17,6
Спленін + РОПМТ	20	20	100,0	20	4	20,0

Таким чином, інтрадуоденальне введення медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів дозволило підвищити ефективність лікування, забезпечити, одночасно з загоєнням виразкового дефекту, значне зменшення заселеності слизової оболонки Н.р.

Разом з тим, ця терапія не дозволила досягти загоєння виразкового дефекту у всіх хворих з повною санацією слизової оболонки від Н.р., не забезпечила повну і тривалу нормалізацію імунологічних показників, що змусило нас вивчити поєднане використання інтрадуоденального введення медикаментозних сумішей і імуномодулюючих засобів та вивчити порівняльну ефективність імуномодуляторів як самостійно, так і в комбінації з інтрадуоденальним введенням медикаментозних сумішей в терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з Н.р.

У хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки введення імуноглобуліну вело до статистично достовірного збільшення

абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів, абсолютної кількості В-лімфоцитів та концентрації імуноглобулінів класу А, зниження в крові концентрації імуноглобулінів класу М і G.

На фоні нормалізації імунного статусу у хворих цієї групи відзначали зменшення заселеності слизової оболонки Н.р. порівняно з групою хворих, яким проводили базисну терапію і було таким, як в групі хворих, яким проводили антибактеріальну терапію.

Нормалізація імунного стану, з одного боку, та зменшення заселеності слизової оболонки, з другого, сприяли покращенню ефективності противиразкової терапії. В групі хворих, яким призначали імуноглобулін, загоєння виразкового дефекту було досягнуто в 100% хворих, тоді як у хворих, яким проводили базисну терапію - у 71,0%, антибактеріальну терапію - у 88,2%.

У хворих, яким проводили імуноглобулінотерапію, рецидиви захворювання протягом року розвивались у 56,25%, тоді як у хворих, яким проводили антибактеріальну терапію - у 86,7% і у хворих, яким проводили базисну терапію - у 100%. Зменшення числа хворих, у яких протягом року розвинулись рецидиви захворювання, дає підстави вважати, що саме імуноглобулінотерапія, нормалізуючи імунний стан організму, є тим фактором, який не лише спричиняє покращення загоєння виразкового дефекту, але і забезпечує більш тривалу і стійку клініко-ендоскопічну ремісію.

Однак, застосування імуноглобуліну, як і застосування антибактеріальної терапії, не забезпечує ефективної санації слизової оболонки від Н.р., що в подальшому, при відповідних умовах, веде до збільшення заселеності слизової оболонки Н.р. Наявність і персистенція інфекції ведуть до зниження захисних механізмів, активізації факторів агресії. Підтвердженням такої точки зору є збільшення заселеності слизової оболонки Н.р. протягом року після лікування. І хоча через рік імунологічні показники статистично достовірно не відрізнялись від таких після лікування, простежується їх динаміка в напрямку, характерному для загострення захворювання.

Застосування імуноглобуліну в терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки привело до висновку, що одночасно з імуноглобулінотерапією для повноцінного лікування і попередження рецидивів захворювання повинна проводитись терапія, яка забезпечувала би повну і тривалу санацію слизової оболонки від Н.р.

Реалізацію такого лікування ми вбачали в поєднанні імуноглобулінотерапії з інтрадуоденальним введенням фармако- і фітопрепаратів - ротокану, РОП, РОПМТ, так як самостійне застосування їх зменшувало заселеність слизової оболонки Н.р.

Поєднане застосування імуноглобуліну та інтрадуоденального введення ротокану забезпечувало, як і введення самого імуноглобуліну, нормалізацію імунологічних показників, які після лікування не відрізнялись статистично достовірно від аналогічних показників у груп хворих, яким проводили лікування імуноглобуліном без інтрадуоденального введення ліків.

Однак, після лікування у хворих, яким введення імуноглобуліну поєднували з інтрадуоденальним введенням ротокану, відзначали, порівняно з хворими, яким проводили імуноглобулінотерапію без інтрадуоденального введення, більш ефективну санацію слизової оболонки від Н.р. - після лікування Н.р. були відсутні у 70,0% хворих і ступінь заселеності Н.р. був мінімальним (+) - у 20,0% хворих, тоді як у хворих, яким проводили лише імуноглобулінотерапію, ці показники були відповідно 27,8% і 27,8%.

Заслуговує уваги і те, що ефективність інтрадуоденального введення ротокану по його відношенню до Н.р. вище при його поєднанні з введенням імуноглобуліну, так як при інтрадуоденальному введенні ротокану без призначення імуноглобуліну повної санації слизової оболонки від Н.р. досягли лише у 57,9% і мінімального ступеня заселеності (+) - у 31,6% хворих. Загоєння виразкового дефекту досягли у 100,0% хворих.

Зменшення заселеності слизової оболонки Н.р. і нормалізація захисних властивостей організму сприяли подовженню тривалості ремісії. Якщо при інтрадуоденальному введенні ротокану рециди-

ви захворювання протягом року розвивались у 50,0% хворих, а при лікуванні імуноглобуліном у 56,25%, то при їх поєднаному застосуванні рецидиви захворювання виникли лише у 31,52% хворих.

Через рік після лікування показники імунного стану у хворих, яким проводили поєднане лікування (Ig+P), не відрізнялись від аналогічних показників в групі, якій проводили лікування імуноглобуліном (без P), однак ступінь заселеності Н.р. в групі Ig+P був меншим від аналогічних показників, як в групі, де проводили лікування лише інтрадуоденальним введенням ротокану, так і в групі, де лікування проводили лише імуноглобуліном.

Це дає підстави вважати, що саме збільшення заселеності слизової оболонки Н.р. веде до збільшення числа рецидивів у хворих виразковою хворобою, а санація слизової оболонки і нормалізація імунного стану визначають тривалість ремісії. Однак, поєднання імуноглобуліну з інтрадуоденальним введенням ротокану не забезпечують санації слизової оболонки від Н.р. у всіх хворих, що через деякий час веде до збільшення заселеності Н.р. слизової оболонки і виникнення рецидивів захворювання.

При проведенні поєданого введення імуноглобуліну і інтрадуоденального введення РОП показники імунного стану не відрізнялись від аналогічних в групі Ig+P. Ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. теж суттєво не відрізнявся при його порівнянні у цих двох груп (Ig+РОП і Ig+P).

Загоєння виразкового дефекту досягли, як і у хворих з проведенням Ig+P, у 100% хворих.

Через рік спостерігали лише статистично достовірне збільшення концентрації в крові імуноглобуліну М, решта показників залишались без змін.

Ступінь заселеності слизової оболонки теж істотно не змінився. При спорідненості більшості показників імунного стану, ступеня заселеності слизової оболонки Н.р. у хворих з Ig+P і Ig+РОП в цих двох групах число хворих з рецидивами виразкової хвороби дванадцятипалої кишки було майже однаковим.

Проведені дослідження продемонстрували, що використання імуноглобуліну в комбінації з інтрадуоденальним введенням РОП дає ефект, аналогічний ефекту введення імуноглобуліну в поєднанні з інтрадуоденальним введенням Р.

Враховуючи, що застосування інтрадуоденального введення суміші РОПМТ було найбільш ефективним для санації слизової оболонки дванадцятипалої кишки, при її застосуванні також відзначали позитивні зміни імунологічних показників, ми провели вивчення ефективності терапії введення імуноглобуліну в поєднанні з інтрадуоденальним введенням суміші РОПМТ.

Після лікування в групі хворих, яким призначали введення імуноглобуліну в комбінації з інтрадуоденальним введенням суміші РОПМТ, відзначали статистично достовірні зміни імунологічних показників порівняно з групою хворих, яким проводили лікування імуноглобуліном (без інтрадуоденального введення суміші РОПМТ). В групі хворих Ig+РОПМТ після лікування відзначали статистично достовірне, порівняно з групою хворих, яким призначали імуноглобулінотерапію (без РОПМТ) зменшення концентрації імуноглобулінів класу G, збільшення концентрації імуноглобулінів класу A. Також відзначали збільшення числа Т-лімфоцитів і концентрації імуноглобулінів класу M, зменшення відносного числа В-лімфоцитів, однак ці зміни не були статистично достовірними. При проведенні ендоскопічних досліджень відзначалось значне зменшення гіперемії слизової оболонки, вона набувала блідо-рожевого кольору. При гістологічному дослідженні слизова оболонка була або без змін, або з незначними змінами, які можна було характеризувати, як прояви поверхневого гастродуоденіту.

Достатньо ефективною була санація слизової оболонки від Н.р. Так, по завершенні лікування ступенів заселеності (+++) і (++) у хворих не було, ступінь заселеності (+) відзначений лише у 1(5,7%) хворого, відсутність Н.р. в слизовій оболонці відзначали у 94,7% хворих (Табл.1). Ці показники значно вищі, ніж у груп хворих, яким проводили лікування лише інтрадуоденальним введенням суміші РОПМТ та від аналогічних показників у груп хворих,

яким проводили введення імуноглобуліну як без сполучення, так і в сполученні з Р та сумішшю РОП.

Тобто, введення імуноглобуліну в поєднанні з інтрадуоденальним введенням суміші РОПМТ забезпечує як нормалізацію імунологічних показників, так і достатньо ефективну санацію слизової оболонки від Н.р.

У 94,9% хворих цієї групи протягом року спостерігалась ремісія захворювання (Табл. 2). Імунологічні показники були аналогічними таким після завершення лікування. Ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. протягом року не змінювався.

Таким чином, застосування імуноглобуліну в поєднанні з інтрадуоденальним введенням суміші РОПМТ забезпечує нормалізацію імунологічних показників, ефективну санацію слизової оболонки від Н.р., що в подальшому забезпечує нормальне функціонування імунної системи, відсутність Н.р. в слизовій оболонці і стійку клініко-ендоскопічну ремісію.

Проводячи вивчення порівняльної ефективності імуномодуляторів було встановлено, що як введення самого тактивіну, так і в комбінації з інтрадуоденальним введенням медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів, веде до нормалізації імунологічних показників, зменшення заселеності слизової оболонки Н.р., що в подальшому визначає частоту рецидивування виразкової хвороби.

Введення тактивіну хворим виразковою хворобою дванадцятипалої кишки приводило до статистично достовірного збільшення абсолютного і відносного числа Т-лімфоцитів та підвищення їх функціональної активності, збільшення концентрації імуноглобулінів класу А та зниження концентрації в крові імуноглобулінів класу G і M. Однак, навіть по завершенні лікування ці показники не досягають цифр, характерних для здорових.

Одночасно з тенденцією до нормалізації імунологічних показників відзначається зменшення ступеня заселеності слизової оболонки Н.р., а у деяких хворих досягається повної санації.



І хоча загоєння виразкового дефекту в процесі лікування досягнуто в 100% хворих, імунологічні показники і особливо наявність в слизовій оболонці Н.р. дають підстави вважати, що досягнута клініко-ендоскопічна ремісія є нестійкою, оскільки залишились передумови для подальшого рецидивування.

Це припущення знайшло своє підтвердження в тому, що протягом року на фоні збільшення ступеня заселеності слизової оболонки Н.р. та імунологічних змін рецидиви захворювання розвивались у 44,4% хворих.

Тобто застосування тактивіну в комплексній терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки підвищує ефективність лікування, однак не забезпечує санації слизової оболонки від Н.р.

Застосування тактивіну в поєднанні з інтрадуоденальним введенням медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів забезпечувало підвищення ефективності терапії.

Як при застосуванні тактивіну, так і при його застосуванні в комбінації з інтрадуоденальним введенням сумішей фармако- і фітопрепаратів загоєння виразкового дефекту досягали у 100% хворих.

Однак, по завершенні лікування ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. значно відрізнявся в залежності від характеру проведеного лікування. Так, повної санації слизової оболонки від Н.р. досягнуто у 15,8% хворих, яким призначали тактивін, у 27,8% хворих, яким призначали тактивін + Р, у 22,2% хворих, яким призначали тактивін + РОП і у 90,0% хворих, яким призначали тактивін + РОПМТ (Табл.1).

У всіх групах хворих в процесі лікування відзначали зменшення заселеності слизової оболонки Н.р. І чим значнішим було зменшення заселеності оболонки від Н.р. по завершенні лікування, тим менше зростав ступінь заселеності Н.р. протягом року подальшого спостереження.

Характерно, що і імунологічні показники відображали характер перебігу захворювання.

По завершенні лікування відзначали нормалізацію імунологічних показників, які наближались до таких у здорових.

Переважна більшість імунологічних показників через рік після проведеного лікування змінювалась в напрямку, характерному для загострення захворювання, однак вони не відрізнялись статистично достовірно від аналогічних по завершенні лікування.

Це дає підстави вважати, що нормалізація імунологічних показників хоча і є необхідною умовою для забезпечення стійкої ендоскопічної ремісії, однак вона сама не забезпечує її. Тривалість клініко-ендоскопічної ремісії, перш за все, забезпечується санацією слизової оболонки від Н.р.

Характерно, що з зменшенням ступеня заселеності слизової оболонки Н.р. як після проведеного лікування так і через рік після його проведення, зменшувалось число рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

Так, в групі хворих, яким проводили лікування тактивіном в сполученні з інтрадуоденальним введенням Р, рецидиви протягом року розвивались у 41,2% хворих, в групі хворих, яким проводили лікування тактивіном в сполученні з інтрадуоденальним введенням РОП в 17,6% хворих, а в групі хворих, яким проводили лікування тактивіном в сполученні з інтрадуоденальним введенням РОПМТ рецидивів протягом року не було (Табл.2).

Ці показники є значно вищими, ніж одержані при застосуванні лише інтрадуоденального введення медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів без введення тактивіну.

Таким чином подане застосування тактивіну і інтрадуоденального введення РОПМТ, з одного боку, забезпечує нормалізацію імунологічних показників, а, з другого, ефективну санацію слизової оболонки від Н.р., наслідком його є стійка клініко-ендоскопічна ремісія.

Введення спленіну, як і введення інших імуномодуючих засобів (імуноглобуліну, тактивіну), веде до нормалізації імуного стану організму у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з *Helicobacter pylori*. Про це свідчить збільшення числа і функціональної активності Т-лімфоцитів та імуноглобулінів класу А та зменшення концентрації імуноглобулінів класу G і М.

Підвищення захисних властивостей організму сприяє зменшенню заселеності слизової оболонки Н.р., покращенню загоєння виразкового дефекту.

Однак нормалізуючий ефект спленіну не відзначається довготривалістю, оскільки через рік після проведеного лікування імунологічні показники наближаються до таких у хворих до лікування (в період загострення захворювання). Зниження ступеня імунологічного захисту вело до рецидивування захворювання. Протягом року після проведеного лікування рецидиви відзначені у 77,8% хворих.

Застосування інтрадуоденального введення фармако- і фітопрепаратів, сприяючи санації слизової оболонки від Н.р., покращувало результати лікування.

Проводячи лікування спленіном в поєднанні з інтрадуоденальним введенням Р, загоєння виразкового дефекту було досягнуто у 90% хворих. Динаміка імунологічних показників як після лікування, так і через рік була такою ж, як і в попередній групі.

Ступінь заселеності слизової оболонки антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки як після лікування, так і через рік була такою ж, як і в групі хворих, яким проводили лікування спленіном. Число рецидивів захворювання протягом року відзначено у 60% хворих.

Ці дані дають підстави вважати, що інтрадуоденальне введення ротокану, сприяючи загоєнню виразкового дефекту, не забезпечувало санації слизової оболонки від Н.р., що при зниженні ступеня імунологічного захисту вело до рецидивування захворювання.

У групі хворих, яким проводили лікування спленіном в комбінації з інтрадуоденальним введенням РОП, динаміка змін імунологічних показників була більш виразною, однак протягом року відбувались їх зміни в напрямку, характерному для періоду загострення захворювання.

Санація слизової оболонки від Н.р.по завершенні лікування була більш ефективною, ніж у хворих попередніх груп, однак через рік ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. був аналогічним тако-

му у хворих попередніх груп. Число рецидивів протягом року склало 58,8%, тобто майже не відрізнялось від такого у хворих попередніх груп.

Більш виразні зміни відзначені в групі хворих, яким проводили лікування спленіном в поєднанні з інтрадуоденальним введенням РОПМТ.

Після проведеного лікування відзначали статистично достовірне збільшення числа Т-лімфоцитів та концентрації імуноглобулінів класу А, зменшення концентрації імуноглобулінів класів G і M.

Порівняно з попередніми групами була досягнута більш ефективна санація слизової оболонки від Н.р. Так, у 30% хворих Н.р. в слизовій оболонці не визначали і лише у 1 хворого (5%) ступінь заселеності був максимальним (+++).

Через рік відзначено зменшення числа Т-лімфоцитів, збільшення концентрації імуноглобулінів класу G і M, концентрація імуноглобулінів класу А залишилась без змін. Число рецидивів протягом року після лікування склало 20%.

Проведені дослідження дають підстави вважати, що спленін, як і інші імуномодулятори (імуноглобулін, тактивін), забезпечує нормалізацію імунологічних показників як при його самостійному введенні, так і в комбінації з інтрадуоденальним введенням медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів. Найбільш ефективним є поєднання спленіну з інтрадуоденальним введенням РОПМТ.

Однак терапевтична ефективність спленіну в поєднанні з інтрадуоденальним введенням сумішей фармако- і фітопрепаратів є нетривкою, так як вже через рік збільшується ступінь заселеності слизової оболонки Н.р., імунологічні показники змінюються в напрямку, характерному для періоду загострення захворювання, а число рецидивів більше, ніж при застосуванні інших імуномодуляторів.

Терапія, яка поєднувала парентеральне введення імуноглобуліну з інтрадуоденальним введенням РОПМТ і яка була високоефективною у хворих ВХДК без хронічних осередків інфекції, не стала настільки ефективною в лікуванні хворих ВХДК з ХОІ.

Після проведеного лікування відзначалась нормалізація імунологічних показників, однак вони не досягали рівня, властивого здоровим людям. Загосння виразкового дефекту було досягнуто у 94,12% хворих, однак лише у 35,29% хворих було досягнуто санації слизової оболонки від Н.р.

Тобто, на підставі цих даних можна зробити висновок, що ефективність лікування запропонованим методом хворих ВХДК з ХОІ не є достатньо ефективною.

Це підтверджується ще і тим, що протягом року ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. зростала, а рецидиви захворювання були відзначені у 47,06% хворих.

Проведення санації хронічних осередків інфекції позитивно відобразилось як на нормалізації імунологічних показників, так і на ефективності лікування.

Після санації хронічних осередків інфекції у хворих нормалізувалось число Т- і В-лімфоцитів, концентрація імуноглобулінів G, A і M, які по своєму рівню досягали величин, характерних для здорових осіб. У хворих зменшився ступінь заселеності слизової оболонки Н.р., але повна санація відзначена лише у 9,52% хворих. Загосння виразкового дефекту було досягнуто у 81,82% хворих.

Заслуговує, на наш погляд, уваги те, що нормалізація імунологічних показників у хворих цієї групи була стабільною і зберігалась протягом року. І хоча ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. через рік зріс, однак число рецидивів було меншим, ніж у хворих попередньої групи. Очевидно це пов'язано з механізмами імунологічного захисту, який досягається санацією хронічних осередків інфекції.

Найбільш ефективним було поєднання санації хронічних осередків інфекції з імуноглобулінотерапією та інтрадуоденальним введенням РОПМТ. Після лікування відзначалась нормалізація імунологічних показників, яка зберігалась і в подальшому, досягалась максимальна санація слизової оболонки від Н.р., загосння виразкового дефекту було досягнуто у всіх хворих. Рецидивів виразкової хвороби протягом року подальшого спостереження

відзначено не було, ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. не зростає.

Таким чином, санація хронічних осередків інфекції в поєднанні з імунотерапією та інтрадуоденальним введенням РОПМТ є ефективним методом терапії хворих ВХДК з ХОІ.

## ВИСНОВКИ

1. Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, асоційована з *Helicobacter pylori*, супроводжується вторинним імунодефіцитом, який характеризується зменшенням числа та функціональної активності Т-лімфоцитів та зниженням в крові концентрації імуноглобулінів класу А, підвищенням в крові концентрації імуноглобулінів класу G і М.

2. Базисна противиразкова терапія з застосуванням антацидів, антисекреторних та покращуючих регенерацію слизової оболонки засобів, забезпечуючи нормалізацію шлункової секреції та сприяючи загоєнню виразкового дефекту, не нормалізує гістоморфологічних проявів гастродуоденіту, імуних порушень та не забезпечує санації слизової оболонки від *Helicobacter pylori*.

3. Інтрадуоденальне введення медикаментозних сумішей, до складу яких входять ротокан, олазол, пропосол, метилурацил, тріхопол, сприяє усуненню запальних процесів в слизовій оболонці антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки та зменшує ступінь заселеності її Н.р.

4. Застосування імуномодуляторів (імуноглобуліну, тактивіну, спленіну) забезпечує нормалізацію імунологічних показників у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, не здійснюючи суттєвого впливу на ступінь заселеності слизової оболонки Н.р.

5. Комплексна терапія, яка включає поєднане застосування імуномодуляторів (імуноглобуліну, тактивіну, спленіну) та інтрадуоденальне введення медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів, впливаючи одночасно на різні ланки етіопатогенезу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки забезпечує загоєння виразкового дефекту з усуненням клініко-ендо-

скопичних, гістологічних та електронно-мікроскопічних проявів гастродуоденіту, нормалізацію імунологічних показників та ефективну санацію слизової оболонки від Н.р. що є надійним засобом профілактики рецидивів.

6. Частота рецидивування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з Н.р., залежить від ступеня заселеності слизової оболонки і нормалізації імунологічних показників.

7. Поєднане застосування імуноглобуліну або тактивіну і інтрадуоденальне введення суміші РОПМТ подовжує тривалість клініко-ендоскопічної ремісії у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки.

8. Збільшення ступеня заселеності слизової оболонки Н.р. та поява імунологічних змін (зменшення числа та функціональної активності Т- лімфоцитів, концентрації в крові імуноглобулінів класу А, підвищення в крові концентрації імуноглобулінів класу G і M) є критеріями необхідності проведення профілактичного лікування.

9. Санація хронічних осередків інфекції у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки сприяє нормалізації імунологічних показників та подовжує тривалість клініко-ендоскопічної ремісії.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим виразковою хворобою дванадцятипалої кишки доцільно проводити дослідження слизової оболонки шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки на наявність та ступінь заселеності слизової оболонки Н.р. та дослідження імунологічних показників.

2. Лікування хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованої з Н.р., повинно бути комплексним, диференційованим, патогенетично адекватним і включати засоби, сприяючі санації антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки від Н.р., а також нормалізуючі імунний стан організму.

3. Критеріями ефективності проводимого лікування повинні бути не лише швидкість зникнення основних клінічних синдромів (больового, диспепсичного, астено-невротичного) та швидкість загоєння виразкового дефекту слизової оболонки, але і зникнення клініко-ендоскопічної картини гастродуоденіту, санація слизової оболонки від Н.р., нормалізація імунологічних показників та тривалість клініко-ендоскопічної ремісії.

4. Хворим виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з Н.р., доцільно з метою нормалізації імунологічних змін призначати імуноглобулін (по 6,0 мл внутрішньом'язово раз на 3 дні, 3-5 введення на курс) або тактивін (по 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на день, протягом 10 днів підляг).

5. Для санації слизової оболонки антрального відділу шлунка і цибулини дванадцятипалої кишки доцільно призначати інтрадуоденальне введення медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів, з яких найбільш ефективною є суміш РОПМТ.

6. Загоєння виразкового дефекту, усунення клініко-ендоскопічних проявів гастродуоденіту, санація слизової оболонки від Н.р. та нормалізація імунологічних показників найкраще досягаються при поєднаному застосуванні імуномодуляторів (імуноглобуліну або тактивіну) та інтрадуоденального введення суміші РОПМТ.

7. З метою подовження тривалості клініко-ендоскопічної ремісії у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з Н.р., доцільно виявляти хронічні осередки інфекції та проводити їх санацію.

8. Зміни імунологічних показників та наростання ступеня заселеності слизової оболонки Н.р. є показаннями для проведення профілактичної терапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з Н.р.

### **СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Інтрадуоденальне введення медикаментозних сумішей фармако- і фітопрепаратів в лікуванні виразкової хвороби дванадцяти-



палої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* // Вестник проблем современной медицины.- 1995.- №3.- С.79-83.

2. Некоторые этиологические и патогенетические факторы язвенной болезни у женщин // Врачебное дело. - 1992. - №9, С.15-17 (соавт.: И.В. Редчиц, Е.Е. Петров).

3. Взаємозв'язок тривалості життя, загального стану здоров'я з характером харчування та поширенням хвороб шлункового тракту. // Демографічна ситуація в Україні. Матеріали наукової конференції (жовтень 1993 р.), м.Київ. Частина 2. Проблеми охорони здоров'я.- Київ.- 1993.- С.63-65.

4. Общая и местная фармако- и фитотерапия в лечении и профилактике язв двенадцатиперстной кишки. // Актуальные вопросы внутренней патологии.-Омск.- 1994.- С.78-80.

5. Антиоксидантная обеспеченность организма и перекисное окисление липидов у женщин, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. // Новое в профилактике, диагностике и лечении основных заболеваний внутренних органов. Харьков.- 1994.- С.113-118 (соавт.: Е.Е. Петров, И.В. Редчиц, Е.В. Бажан, С.И. Треумова).

6. Применение антиоксидантов в комплексной противорецидивной терапии язв двенадцатиперстной кишки. // Там же.- С.80-81.

7. Вплив імуномодуляторів та інтрадуоденального введення фармако- фітопрепаратів на тривалість клініко-ендоскопічної ремісії у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з *Helicobacter pylori* // Депонована в ДНТБ України. Київ, 1995, №626-Ук95. 7С. Реферат надрукований в «Депонованих наукових роботах» ВІНІТІ, 1995. - №5.- С. 282.

8. Зміни загального та місцевого імунітету у хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. // Депонована в ДНТБ України. Київ, 1995, №627-Ук95. 16С. Реферат надрукований в «Депонованих наукових роботах» ВІНІТІ, 1995.- №5.- С. 282.

9. Діагностика і лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* // Методичні рекомендації.- Полтава, 1995.- 16С.

10. Обоснование и формулировка диагноза и принципы лечения больных заболеваниями желудочно-кишечного тракта //Методические указания для студентов. Полтава, 1988.- 28С.(співавт.: А.Л. Чернявський).

11. Диагностика и дифференциальная диагностика болезней пищеварительного тракта. Методические указания для субординаторов и врачей-интернов.-Полтава.- 1991.- 127С.

12. Применение электролитического раствора серебра /серебряной воды/ для лечения хронических гастритов и язвенной болезни. //Немедикаментозные методы лечения в клинике внутренних болезней. Тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции. - Харьков. - 1991. - С.51.

13. Роль факторов внешней среды в развитии хронического гастрита и язвенной болезни и формировании комплексаторно-приспособительных реакций в процессе профилактического лечения лиц пожилого и старческого возрастов. //Тезисы докладов Пленума «Актуальные вопросы гериатрии в клинике внутренних болезней». Ростов-на-Дону, 28-30 апреля. - 1992.- С.209.

14. Застосування ендоскопічної фіто- і фармакотерапії та імуноглобуліну в лікуванні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. //Украинская конференция «Народная и нетрадиционная медицина и ее развитие», 10-14 мая 1993 года. Тезисы докладов. - Полтава. - 1993.- С.69-70.

15. Иммунокорректирующая и антибактериальная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. // Оптимальные средства и методы иммунокорректирующей, противовоспалительной и противомикробной терапии. Харьков.-1993.- С.127.

16. Ефективність санації хронічних вогнищ інфекції в комплексному лікуванні виразкової хвороби. // В кн.: Вчені Буковини - народній охороні здоров'я (матеріали конференції). Чернівці.- 1994.- С.110-111 (співавт. І.В.Редчиць, З.О. Борисова, Л.М. Сало, А.Л. Чернявський).

17. Шляхи підвищення ефективності противиразкової терапії. //Перший Український конгрес гастроентрологів (тези доповідей). Дніпропетровськ.- 1995.- С.61.

18. Применение ротокана в комплексном лечении язв двенадцатиперстной кишки // Четвертый Всесоюзный съезд гастроэнтерологов. Материалы съезда. 17-20 октября 1990 г. Том I. - Москва-Ленинград. - 1990.- С.308. (соавт.: А.Л. Чернявский).

19. Корекція імунних порушень у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // XIII з'їзд терапевтів України (тези доповідей). Тернопіль, 7-9 жовтня 1992 року. - Ч.ІІ.- Київ.- 1992.- С.74.

20. Вплив імуноглобуліну, тактивіну та санації хронічних осередків інфекції на ефективність профілактики рецидивів виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. // В кн.: Новое в диагностике и лечение заболеваний органов пищеварения. Харьков.- 1994.- С.29.

21. Гастродуоденит, язвенная болезнь, как проявление реактивации ревматического процесса. // Научно-технический прогресс, здоровье сельского населения, прикладные и фундаментальные проблемы медицины и биологии (тезисы областной научно-практической конференции). Полтава.- 1989.- С.178-179 (соавт.: Онищук В.А., Гузьяр В.В., Моисеева Г.Б., Мешкова В.А.).

22. Эндоскопическая фитотерапия в комплексном лечении язв двенадцатиперстной кишки. //Фундаментальные и прикладные вопросы медицины и биологии /тезисы областной научно-практической конференции/. - Полтава. - 1990. - С.184.

23. О механизме развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. //В кн.:Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. - Том.ІІ. - Полтава. - 1991. - С.130-131.

24. Прогнозування перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. //Наукова естафета ювіляра. Наукова конференція, присвячена 70-річчю професора П.Г. Максименка /тези доповідей/. - Полтава. - 1992.- С.36-37.

25. Особливості лікувально-реабілітаційних міроприємств і можливості збільшення тривалості життя хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. //Актуальні питання стоматології дитячого віку і ортодонтії». Частина ІІ. Республіканська наукова

конференція. Матеріали доповідей. 24-25 листопада 1993 року. - Полтава.- 1993.- С.37-38.

26. Екологічні аспекти клініки внутрішніх хвороб та їх відображення в навчальному процесі. // Гуманітарна та екологічна підготовка студентів. - Полтава.- 1994.- С.24-25. (співавт.: Л.А. Ткаченко, В.С. Кушнір, М.І. Мякинькова).

27. Вплив санації хронічних осередків інфекції на ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. // Актуальні питання клінічної медицини. Тези доповідей наукової конференції.- Полтава.- 1994.- С.108-109.

28. Індивідуальні особливості морфо-функціональних змін слизової оболонки шлунка у хворих хронічним гастритом та виразковою хворобою. // Індивідуальна анатомічна мінливість органів, систем, тканин людини і її значення для практики. Полтава.- 1994.- С.106-107.

29. Реабілітація хворих виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, асоційованою з *Helicobacter pylori*. // Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации. Тезисы докладов республиканской научно-практической конференции.- Полтава.- 1995.- С.30.

**I.P. Katerenchuk.** Effectiveness of associative general and local pharmaco- and phytotherapy in therapia and prophylaxis of ulcer of duodenum. Thesis for the Competition of MD degree on the speciality 14.01.02 - internal diseases, National Medical University, Kiev, 1996.

Manuscript presented for defence contains the findings of complex examination and therapia of 442 cases of ulcer of duodenum. It is determined that the criteria of effectiveness of therapia parallel with healing of ulceraus defect are sanitation of mucous membrane of a stomach and duodenum from *Helicobacter pylori* and normalization of immune Status of the organism, which determine the duration of clinico-endoscopic remission. The most effective method of therapia of duodenum ulcer, which makes it possible to achieve prolonged remission is the associative use of immunomodulating medicines with the intraduodenal introducing of medicamental mixtures of pharmaco- and phyto preparations.

**Катеренчук И.П.** Эффективность сочетанной общей и местной фармако- и фитотерапии в лечении и профилактике язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. Национальный медицинский университет им. акад. А.А. Богомольца, Киев, 1996 г.

Защищается рукопись, которая содержит результаты комплексного обследования и лечения 442 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Критериями активности проводимой терапии, наряду с заживлением язвенного дефекта, является санация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от *Helicobacter pylori* и нормализация иммунного статуса организма, которые определяют продолжительность клинико-эндоскопической ремиссии. Наиболее эффективным методом лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, позволяющим добиться продолжительной ремиссии является сочетанное применение иммуномодулирующих средств с интрадуоденальным введением смесей фармако- и фитопрепаратов.

**Ключові слова:**

Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, імуноглобулін, тактивін, силенін, *Helicobacter pylori*, хронічні осередки інфекції, фармако- і фітопрепарати.

Підписано до друку 5.01.96 р. Формат 60×84/16. Папір друкарський.  
Друк плоский. Умовн. друкар. арк. 2,0. Обліков. видави. арк. 2,0.  
Тираж 100 прим. Замов. 244. Безкоштовно.  
Редакційно-видавничий відділ.  
Українська медична стоматологічна академія.  
м. Полтава, вул. Шевченка, 23.