

## **Ефективність протекфлазидув комплексі медичної реабілітації хворих після лапароскопічної холецистектомії**

**О.В. Ковешніков**

*Луганський державний медичний університет,  
відділ екологічної генетики та імунології Українського  
наукового медичної генетики АМН України*

Хронічний реактивний гепатит (ХРГ) часто сполучається з хронічною патологією жовчного міхура, в тому числі з калькульозним холециститом (КХ) [1-4, 7, 9]. Лапароскопічна холецистектомія (ХЕК) може ускладнюватися загостренням ХРГ [1]. Існуючі способи профілактики загострення ХРГ після ХЕК у хворих на КХ забезпечують його профілактику лише у 30-40% обстежених з наявністю супутньої хронічної патології печінки [5]. Раніше нами було вивчено ефективність комбінації ербісолу і манаксу в імунореабілітації хворих на жовчно-кам'яну хворобу після лапароскопічної ХЕК [6]. Сьогодні увагу дослідників привернув вітчизняний препарат протекфлазид, який володіє імунокоригуючими, антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями [8]. В експерименті встановлено, що біокоригуюча дія препарату пов'язується з покращенням окисно-відновлювальних процесів в організмі, метаболізму в центральній нервовій системі, осмотичної резистентності еритроцитів [8]. З метою реабілітації хворих, які зазнали лапароскопічної ХЕК, протекфлазид раніше не застосовувався, що і викликало нашу зацікавленість даною проблемою.

**Метою** роботи було вивчення ефективності імунореабілітації з використанням протекфлазиду у хворих, які зазнали лапароскопічної ХЕК, з урахуванням динаміки Т-лімфоцитів та їх основних регуляторних субпопуляцій.

### **Матеріали та методи дослідження**

Нами спостерігалися 58 хворих на КХ, які були у плановому порядку прооперовані шляхом лапароскопічної ХЕК. Вік хворих склав від 20 до 53 років. У 47 (81,0%) до операції встановлено наявність ХРГ, який у 12 (25,5%) вже до операції був у фазі нестійкої ремісії. При цьому такі пацієнти скаржилися на біль або тяжкість у правому підбер'ї, здуття животу, гіркоту у роті, відрижку, нудоту. За даними лабораторного обстеження напередодні операції у них виявлено помірне підвищення (в середньому у 1,8 рази) кількості прямої фракції білірубіну на тлі нормального рівня загального, а також помірне збільшення активності АлАт у 52,8% випадках.

Відразу після операції всі хворі були розподілені на дві групи: першу (30 осіб, в тому числі 7 з наявністю ХРГ у фазі нестійкої ремісії), які в якості імунореабілітаційного препарату використовували протекфлазид по 5-8 крапель тричі усередину поспіль протягом одного місяця в залежності від перебігу післяопераційного періоду і вираженості імунних показників напередодні початку реабілітації; та другу групу (28 хворих), які протекфлазид не застосовували.

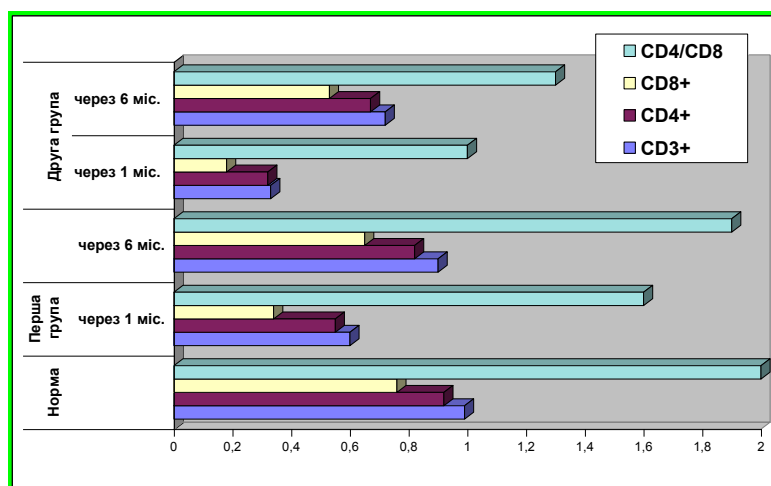
Вміст Т- (CD3) та В-лімфоцитів (CD22), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4) та Т-супресорів/кілерів (CD8) вивчали у цитотоксичному тесті [9] із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). В роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т-лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т-хелперів/індукторів, CD8+ - Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Дослідження проводили через 1; 3; 6 та 12 місяців після операції, вивчаючи динаміку вказаних клітинних показників імунітету. Математична обробка отриманих даних проводилась на комп'ютері Celeron 400 А з використанням спеціалізованого банку даних, розрахованого на обробку медичної інформації.

## Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що після лапароскопічної ХЕК протягом перших 3-5 діб післяопераційного періоду у обстежених хворих виявлялися різнобічні зсуви з боку клітинних показників імунітету. У 37 (63,8%) вони характеризувалися Т-лімфопенією (зниження рівня лімфоцитів з фенотипом CD3+ в середньому до  $0,92 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$  при нормі  $1,42 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$  в абсолютному вирахованні;  $P < 0,001$  і до  $54,1 \pm 1,2\%$  при нормі  $75,50 \pm 1,7\%$  у відносному вирахованні;  $P < 0,01$ ), дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно за рахунок зниження числа лімфоцитів з хелперною активністю (CD4+) у більшості спостережених хворих як основної групи, так і групи співставлення. При цьому число Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+ складало у середньому  $24,3 \pm 1,3\%$  (при нормі  $45,3 \pm 1,3\%$ ;  $P < 0,01$ ) або  $0,41 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$  (при нормі  $0,85 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P < 0,001$ ) у відносному та абсолютному вирахованні відповідно. Число Т-супресорів/кілерів (Т-клітини з фенотипом CD8+) у хворих із загостренням ХРГ, які зазнали лапароскопічної ХЕК, складало  $0,35 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$  (при нормі  $0,42 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P < 0,01$ ) в абсолютному та  $20,6 \pm 1,3\%$  (при нормі  $22,1 \pm 0,77\%$ ;  $P > 0,1$ ) у відносному вирахованні. У зв'язку з цим імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts) у більшості обстежених мав чітку тенденцію до зниження, складаючи у середньому  $1,1 \pm 0,07$  (при нормі  $2,05 \pm 0,06$ ;  $P < 0,001$ ). Таким чином, зазначені порушення з боку клітинних показників імунітету можна охарактеризувати як розвиток вторинного імунodefіцитного стану за відносним супресорним варіантом.

У 8 (13,8%) хворих на тлі помірної Т-лімфопенії виявлялося більш значне пригнічення рівня Т-кілерів/супресорів (в середньому до  $0,27 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ ) при кількості Т-хелперів/індукторів  $0,56 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$  в абсолютному вирахованні та  $15,9 \pm 1,4\%$  і  $32,9 \pm 2,1\%$  у відносному відповідно. Внаслідок цього значення імунорегуляторного індексу Th/Ts у цих 8 хворих мало тенденцію до зростання, дорівнюючи у середньому  $2,07 \pm 0,02$ . Такі зсуви з боку клітинних показників імунітету вважаються вторинним імунodefіцитним станом за гіпосупресорним варіантом. Як правило, це були хворі похилого віку, зокрема, з наявністю супутніх ендокринопатій. А посилення дисбалансу в бік подальшого зростання числа Т-кілерів/супресорів у більшості пацієнтів також поєднувалося загостренням ХРГ або виникненням інших ускладнень післяопераційного періоду. У решти 13 (22,4%) осіб після лапароскопічної ХЕК імунологічні показники відповідали нормі.

Проведення реабілітації з використанням протекфлазиду, починаючи з першого тижня післяопераційного періоду, приводило до більш швидкого і повноцінного відновлення вивчених клітинних показників імунітету. В цілому їх можна було узагальнити як чітка тенденція до ліквідації Т-лімфопенії, зникнення дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій та нормалізації співвідношення CD4/CD8.



*Динаміка клітинних показників імунітету у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну холецистектомію, під впливом протекфлазиду.*

З наведеного рисунка витікає, що вже через місяць від початку застосування протекфлазиду відмічається помітне покращення з боку показників Т-клітинного імунітету. При цьому у 24 з 30 хворих першої групи (80,0%) на цей час середній рівень тотальної популяції Т-лімфоцитів складав  $1,28 \pm 0,32 \cdot 10^9/\text{л}$  в абсолютному вирахованні ( $P > 0,05$  відповідно до норми) і  $64,9 \pm 1,3\%$  ( $P > 0,05$ ) у відносному, що було у межах норми. У решти 6 (20,0%) осіб першої групи рівень клітин з фенотипом CD3+ був дещо нижчим і вірогідно відрізнявся від норми. Поряд з цим у другій групі, хворі якої після

операції не одержували протефлазид, через місяць після ХЕК визначала слабка тенденція до зростання вихідно зниженого загального рівня Т-лімфоцитів, при цьому даний показник склав у середньому лише  $52,4 \pm 0,9\%$  у відносному та  $0,91 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$  в абсолютному вирахованні ( $P < 0,01$  до норми). Аналогічна тенденція відмічалася і стосовно динаміки рівня основних субпопуляцій у хворих двох груп. При цьому кількість клітин з фенотипом CD4+ у пацієнтів першої групи через місяць від початку імунореабілітації складала у середньому  $39,1 \pm 1,5\%$  ( $P > 0,1$ ) і  $0,78 \pm 0,21 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $P < 0,05$ ) у відносному та абсолютному вирахованні відповідно. У той же час у другій групі дані показники дорівнювали лише  $30,1 \pm 0,2\%$  та  $0,57 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ , що вірогідно відрізнялося від показників першої групи. Число клітин з фенотипом CD8+ (Т-супресори/кілери) на час закінчення імунореабілітації в першій групі склало  $0,40 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$  (тобто було у межах норми;  $P > 0,1$ ), тоді як у другій -  $0,36 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ , вірогідно відрізняючися від норми ( $P < 0,01$ ). Значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у більшості пацієнтів першої групи дорівнювало  $1,82 \pm 0,04$ , що наближалося до норми, а у другій групі -  $1,12 \pm 0,03$ , тобто було в 1,6 разів менше ( $P < 0,01$ ). Протягом наступного часу відмічалось подальше поліпшення вивчених клітинних показників імунітету, більш виражене в першій групі.

При повторному імунологічному обстеженні через 12 міс після завершення імунореабілітації встановлено, що збереження на досягнутому нормальному рівні числа Т-клітин та основних регуляторних їх субпопуляцій визначалося у 27 (90,0%) пацієнтів першої групи, тоді як у решти 3 (10,0%) на цей час мало місце зниження рівня Т-хелперів/індукторів та загальної популяції Т-лімфоцитів. Поряд з цим у другій групі дані показники склали 20 (71,4%) та 8 (28,6%) відповідно, тобто погіршення імунологічних показників у разі відсутності імунореабілітації у післяопераційному періоді відмічалось навіть у кожного 3-го прооперованого хворого. В клінічному плані у 5 (17,9%) пацієнтів другої групи в середньому через 1-1,5 міс після операції було відмічено загострення ХРГ та ще у 3 (10,7%) - нестійка ремісія гепатиту. В той же час у першій групі таких ускладнень не було відмічено.

Таким чином, більш суттєва позитивна динаміка імунологічних показників у хворих першої групи поєднувалася із задовільним перебігом післяопераційного періоду, досягненням стійкої ремісії фонового гепатиту, стабілізацією загального стану, зниженням числа загострень іншої супутньої хронічної патології та стійкістю до вірусних інфекцій. Отже, проведення імунореабілітації у хворих після лапароскопічної ХЕК із застосуванням протефлазиду є патогенетично обґрунтованим і доцільним, що необхідно врахувати при розробці лікувально-профілактичних заходів у хворих на калькульозний холецистит.

### **Л і т е р а т у р а**

1. Аксенова Э.М., Вахрушев Я.М. Нарушения функций печени после холецистэктомии и их лечебная коррекция // *Росс. гастроэнтерологический журнал*. - 1998. - №1. - С. 5-10.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. - Киев: Блиц-Принт АО "Изд-во "Блиц-Информ", 1999. - 208 с.
3. Бабак О.Я. Неспецифический реактивный гепатит. Его место среди хронических заболеваний печени // *Сучасна гастроентерол. і гепатол.* - 2000. - №2. - С. 56-59.
4. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. - Киев: Демос, 2000.-321 с.
5. Звягинцева Т.Д., Бычкова О.Ю. Коррекция нарушений антиокислительного гомеостаза и иммунореактивности организма у больных после лапароскопической холецистэктомии // *Вісник морської медицини*. - 2001. - №2 (14). - С. 158-160.
6. Ковешников А.В. Эффективность комбинации эрбисола и манакса в иммунореабилитации больных желчно-каменной болезнью после операции лапароскопической холецистэктомии // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць*. - Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 5 (44).- С. 160-170.
7. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей.-3-е изд. -М.: Медицина, 1998.-704 с.
8. Протефлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002.-69 с.
9. Фролов В.М., Пересадин Н.А. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // *Лаборат. дело*. - 1989. - № 6.- С.71-72.
10. Харченко Н.В., Анохина Г.А., Харченко В.В. Желчнокаменная болезнь. - Киев: Генеза, 2000. - 164 с.