

# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ ЕРБІСОЛУ І МАНАКСУ В ПЕРІОД РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ ПІСЛЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

**О.В. Ковешніков**

Луганський державний медичний університет

**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба, хронічний калькульозний холецистит, ербісол, манакс, реабілітація.

За останні десятиріччя помітно зросла частота захворюваності на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), що призвело до значного збільшення кількості операцій, проведених із приводу хронічного калькульозного холециститу (ХКХ). Так, в Україні за період з 1992 до 1999 р. захворюваність на ЖКХ збільшилася у 2,1 разу, а в окремих адміністративних територіях — у 4,5—5,3 разу [5].

При ХКХ у патологічний процес закономірно втягується печінка, що призводить до формування хронічного неспецифічного реактивного гепатиту (ХНРГ), тяжкість перебігу якого чітко корелює з тривалістю існування і частотою загострень ХНХ [1, 3, 10]. Ця обставина має важливе значення для патогенезу ЖКХ, оскільки в значній частині хворих після оперативного втручання з приводу ХКХ загострюється патологічний процес у печінці, що призводить до затяжного перебігу періоду реконвалесценції, розвитку ускладнень, формування постхолецистектомічного синдрому [6, 7].

За останні роки значно зросла цікавість до імунологічних аспектів ЖКХ. Встановлено, що у хворих на ХКХ спостерігаються значні зміни показників імунологічного гомеостазу за типом формування вторинного імунодефіциту з одночасною активізацією імунокомплексних реакцій [2]. При цьому всі дослідники однакові: в ранній післяопераційний період після холецистектомії (ХЕК) помітно збільшується кількість випадків імунологічних порушень, що, головним чином, і є патогенетичним моментом виникнення ускладнень після хірургічного лікування ЖКХ [10, 13].

Тому дуже актуальна для хірургічної практики проблема імунореабілітації хворих ЖКХ після операції ХЕК. У наших попередніх роботах встановлено ефективність нового українського препарату природного походження ербісолу, що має імуномодулювальні та гепатозахисні властивості, у разі застосування для профілактики загострень ХНРГ після ХЕК у хворих на ЖКХ [14].

Ербісол — новий український препарат природного походження, який має імуномодулювальні властивості, стимулює регенерацію ушкоджених тканин, підвищує функціональну активність печінки, і, таким чином, зменшує явища токсикозу [4].

Препарат зареєстрований у Фармкомітеті МОЗ України (№ реєстрації 94/136/1) та дозволений до клінічного застосування в якості репаранта та гепатопротектора з імуномодулювальною дією [11].

Манакс — це новий препарат рослинного походження, який містить в собі ліофілізований екстракт *Uncaria Tomentosa* (котячого пазура), що отримується методом вимороження у вакуумі водного екстракту кори цієї

рослини. Препарат зареєстрований Фармкомітетом МОЗ України в якості терапевтичного засобу (рег. свід. № Р-1992 від 25.11.96 р.) з імуностимулювальним, протизапальним та протипухлинним ефектами.

Метою дослідження було вивчення ефективності комбінації ербісолу і манаксу під час реабілітації хворих на ЖКХ після операції ХЕК, проведеної за допомогою лапароскопічної техніки.

## Матеріали і методи дослідження

Нами спостерігалось 128 хворих на ЖКХ віком від 30 до 60 років із тривалістю хвороби від 5 до 15 років. Усіх їх планово (поза періодом загострення ХКХ) прооперували із застосуванням лапароскопічної техніки. Серед обстежених чоловіків було 55 (43%), жінок — 73 (57%). Нами були спеціально відібрані хворі з наявністю супутньої хронічної патології печінки, переважно по типу ХНРГ, яка мала місце у 79 (61,7%) обстежених, у тому числі у всіх хворих із тривалістю ЖКХ більше 7 років.

Це було здійснено, оскільки хронічні захворювання печінки є найбільш поширеною патологією у хворих на ЖКХ [5], а ербісол має чітко виражену гепатозахисну дію.

Пацієнтів було розподілено на 2 групи: основну (66 хворих) і групу порівняння (62 хворих). Зазначені групи були рандомізовані за тривалістю основної хвороби (ЖКХ), частотою загострень ХКХ за календарний рік, попередньою операцією, наявністю та чіткістю виявів супутньої патології печінки, а також статтю і віком пацієнтів.

Хворі основної групи з дня госпіталізації для проведення планової операції ХЕК одержували ербісол по 2 мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 10—12 днів, включаючи і день оперативного втручання, а також манакс по 90 мг (1 таблетка 3 рази на добу всередину протягом того самого періоду).

Імунологічне обстеження хворих проводили в динаміці: під час госпіталізації в інфекційний стаціонар (до початку лікування), у 1-шу добу після операції ХЕК і перед виписуванням із стаціонару. Визначали кількісні показники Т-, В-лімфоцитів і основних регуляторних субпопуляцій Т-хелперів/індукторів і Т-супресорів/кілерів у цитотоксичному тесті [16] з моноклональними антитілами (МКАТ). Використані комерційні МКАТ фірми Ortho Diagnostic Systems Inc. (США) класів CD3+ (до тотальної субпопуляції лімфоцитів), CD4+ (до субпопуляції Т-хелперів/індукторів), CD8+ (до субпопуляції Т-супресорів/кілерів), CD22+ (до популяції В-лімфоцитів). Обчислювали імунокорегувальний індекс

Th/Ts — як співвідношення CD4/CD8. Для судження про функціональну активність Т-лімфоцитів застосовували реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) [8] з використанням як мітогену ФГА і постановкою реакції мікрометодом.

Визначали загальну концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [15]. Молекулярний склад ЦІК досліджували методом диференційованої преципітації в 2%, 3,5% і 6% розчинах ПЕГ [18]. При цьому виділяли фракції великомолекулярних (<19S), середньомолекулярних (11S—19S), дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів.

Фагоцитарну активність моноцитів периферичної крові (ФАМ) досліджували чашечковим методом [17]. Як об'єкт фагоцитозу використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505-й). При цьому враховували такі показники: фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ), індекси атракції (ІА) та перетравлення (ІП).

Цифровий матеріал обробляли математично із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм на персокомп'ютері Celeron-300A.

### Результати та їхнє обговорення

Унаслідок проведених досліджень було встановлено, що ще до хірургічного лікування у хворих на ЖКХ були чітко виражені порушення імунологічних показників. У більшості хворих це характеризувалося Т-лімфопенією, значним зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4), за помірного зменшення числа Т-супресорів/кілерів (CD8). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у більшості випадків був знижений. Кількість В-лімфоцитів (CD22) у більшості обстежених коливалася в межах фізіологічної норми. Помітне також виражене зниження показника РБТЛ у відповідь на дію ФГА порівняно з нормою, що свідчить про зменшення функціональної активності Т-лімфоцитів. Характер і чіткість змін імунологічних показників у обох групах були практично однаковими, що свідчить про однотипність сформованих груп (табл. 1).

При індивідуальному аналізі імунограм встановлено, що у хворих з наявністю супутнього ХНРГ імунологічні показники мали більш виражені зсуви, ніж при відсутності супутнього ХНРГ — наявна значна Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4), при помірному зменшенні числа Т-супресорів/кілерів (CD8) імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у більшості випадків був знижений.

Повторне дослідження клітинних показників імунітету в 1-шу добу після операції ХЕК з індивідуальним аналізом імунограм дало змогу зазначити, що в 45 (68,2%) хворих основної групи (які отримували ербісол і манакс) не помічено тенденції до подальшого посилення змін імунних показників, а в 21 хворого (31,8%) вони мали навіть позитивний характер (зменшення виразності Т-лімфопенії, підвищення імунорегуляторного індексу і показника РБТЛ). Отже, превентивне призначення ербісолу і манаксу за 2—3 доби до оперативного втручання запобігає негативному впливу операційної травми і наркозу на показники клітинної ланки імунітету. У групі порівняння після операції в 36 (58,1%) пацієнтів зауважено негативні зміни імунологічних показників, що характеризуються посиленням Т-лімфопенії і ще вираженішим зниженням числа Т-хелперів/індукто-

рів (CD4+), а також імунорегуляторного індексу CD4/CD8. В інших 26 (41,9%) пацієнтів з групи порівняння подальше зниження числа CD3+ і CD4+-лімфоцитів не було статистично значущим або зменшення вмісту лімфоцитів з фенотипом CD4+ супроводжувалося практично рівнобіжним зменшенням числа CD8+-клітин, тому під час аналізу імунограм методом «імунологічного компаса» не виявлено негативної динаміки коефіцієнта CD4/CD8 у плані його подальшого зниження.

Отже, в групі порівняння зростання імунологічних порушень у ранній післяопераційний період відповідає загостренню хронічної патології печінки, насамперед ХНРГ. Причому виявлено відомий паралелізм між ступенем маніфестації клініко-біохімічних симптомів, що свідчать про загострення супутнього гепатиту і виразністю змін імунологічних показників. Під час аналізу корелятивних взаємовідношень даних параметрів встановлено зворотній взаємозв'язок високого ступеня виразності між рівнем «середніх молекул» (СМ) CD4+-лімфоцитів ( $r=0,658$ ), активністю АлАТ і кількістю CD3+-клітин ( $r=0,623$ ), вмістом прямої (кон'югованої) фракції білірубину в сироватці крові і коефіцієнтом CD4/CD8 ( $r=-0,611$ ).

Індивідуальний аналіз початкових імунограм (до початку лікувальних заходів) пацієнтів засвідчив у ретроспективному плані, що найнижчі величини CD4+-лімфоцитів, а в частини хворих також коефіцієнта CD4/CD8 помічені при подальшому загостренні супутньої хронічної патології печінки в ранній післяопераційний період.

Проведення імуноактивної терапії ербісолем і манаксом не тільки запобігає поглибленню імунологічних зрушень у ранній післяопераційний період, а й сприяє позитивній динаміці вивчених показників до кінця першого тижня після операції (табл. 1).

Справді, в основній групі хворих, що одержували ербісол і манакс, зникла Т-лімфопенія, нормалізувалася кількість CD4+-лімфоцитів, CD8+-клітин і коефіцієнта CD4/CD8, а також показника РБТЛ. У групі порівняння до моменту виписування зі стаціонару зберігалися вірогідні зниження порівняно з нормою і відповідними показниками основної групи кількості CD3+, CD4+-лімфоцитів, коефіцієнта CD4/CD8 і рівня РБТЛ.

У процесі вивчення концентрації ЦІК і їхнього молекулярного складу встановили, що до оперативного втручання в обох групах було істотне підвищення загального вмісту ЦІК у сироватці крові: у середньому в 1,94 разу в основній групі й у 1,85 разу в групі порівняння (табл. 2.)

Це збільшення відбувається, головним чином, за рахунок найбільш патогенної фракції середньомолекулярних (11S—19S) ЦІК, кількість яких в абсолютному обчисленні була вищою за норму в основній групі в 2,6 разу і групі порівняння — у 2,46 разу. Значно також збільшувалася концентрація дрібномолекулярної (<11S) фракції ЦІК — у 2,48 разу в основній групі й у 2,3 разу в групі порівняння. У клінічному перебізі найбільш значне підвищення рівня ЦІК зазначено за наявності супутнього ХНРГ.

У післяопераційний період у хворих основної групи зауважили чітко виражене зниження як загальної концентрації ЦІК, так і середньо- і дрібномолекулярної фракції, завдяки чому до моменту виписування зі стаціонару кількість ЦІК і їхній фракційний склад нормалізуються (табл. 2). У групі порівняння в хворих із загостренням ХНРГ у післяопераційний період зберігаються підвищення ЦІК і зміни їхнього молекулярного складу,

Таблиця 1. Клінічні показники у обстежуваних хворих

Імунологічний показник	Норма	Основна група (n=66)		Група порівняння (n=62)		P
		до реабілітації	після реабілітації	до реабілітації	після реабілітації	
CD3+, %	69,2±2,8	52,3±1,9	67,2±1,8	51,9±2,0	54,5±2,2	<0,05
CD4+, %	45,3±1,9	30,2±1,5	44,27±1,2	30,4±1,6	32,8±1,3	<0,01
CD8+, %	22,5±0,8	22,1±0,7	22,25±0,6	21,7±0,6	20,3±0,5	<0,1
CD4/ CD8	2,0±0,03	1,37±0,03	1,98±0,02	1,4±0,03	1,32±0,03	<0,01
CD22+, %	22,8±0,9	22,7±0,8	22,7±0,9	22,63±0,7	21,4±0,8	<0,1

Примітка: в таблицях 1—3 значення P підраховані між показниками основної групи і групи зіставлення після завершення лікування.

Таблиця 2. Концентрації ЦІК та їх фракційний склад у хворих на ЖКХ до і після проведення реабілітації

Імунологічний показник	Норма	Основна група (n=66)		Група порівняння (n=62)		P
		до реабілітації	після реабілітації	до реабілітації	після реабілітації	
ЦІК заг., г/л	1,88±0,08	3,64±0,03	1,87±0,04	3,47±0,04	3,19±0,05	<0,01
(>19S), %	47,2±2,0	84,96±1,7	46,9±1,8	82,6±1,8	80,24±1,6	<0,01
	г/л	0,89±0,04	1,6±0,05	0,96±0,04	1,56±0,06	1,51±0,04
(11S—19S), %	31,3±1,2	81,38±2,2	31,0±1,8	76,9±2,1	53,21±2,0	<0,01
	г/л	0,59±0,02	1,53±0,07	0,56±0,04	1,45±0,07	1,01±0,05
(<11S), %	21,5±1,0	53,32±0,8	20,8±0,7	49,45±0,9	35,04±0,8	<0,01
	г/л	0,4±0,02	0,99±0,002	0,43±0,002	0,92±0,002	0,65±0,002

у зв'язку з чим на момент виписування зі стаціонару вірогідно підвищені порівняно з нормою як загальна концентрація ЦІК, так і рівень середньомолекулярних (у 1,7 разу стосовно норми) та дрібномолекулярних (у 1,63 разу) імунних комплексів.

Вивчення показників ФАМ дало змогу установити, що до початку лікувальних заходів у хворих були зниження ФІ (у 1,6 разу в основній групі й у 1,56 разу в групі порівняння), ФЧ (відповідно в 2,2 і 2,05 разу), ІА (у 1,3 разу в обох групах), ІП (у 1,7 разу), що свідчить про пригнічення функціональної активності макрофагальної фагоцитуючої системи (табл.3).

Найпомітніше зниження початкових фагоцитарних показників спостерігалось в хворих із супутньою патологією печінки, причому під час ретроспективного аналізу встановлено, що в групі порівняння це стосувалося, головним чином, тих хворих, у яких у післяопераційний період загострився ХНРГ.

В основній групі хворих на ЖКХ протягом першого тижня післяопераційного періоду зауважено чітко виражену позитивну динаміку показників ФАМ, що до моменту виписування зі стаціонару досягли нижньої межі норми (табл.3). У групі порівняння також простежувалась тенденція до поліпшення показників ФАМ, однак не

така чітка. У зв'язку з цим на момент виписування зі стаціонару в пацієнтів групи порівняння зберігалось вірогідне зниження порівняно з основною групою ФІ, ФЧ і ІП.

Таким чином, комбінація ербісолу і манаксу є ефективним засобом імунореабілітації хворих на ЖКХ після операції ХЕК. Наш клінічний досвід свідчить, що вводити зазначену комбінацію препаратів доцільно починати за 2—3 доби до планової операції ХЕК, оскільки це сприяє реалізації феномена тахіфілаксії — швидкому (за 24—36 год) підвищенню факторів природної антиінфекційної резистентності [4, 9], а в клініко-патогенетичному перебізі — запобігає зниженню імунних показників і загостренню супутнього ХНРГ у ранній період. Отже, запропонована нами тактика імунореабілітації хворих у комплексі хірургічного лікування ЖКХ патогенетично виправдана і практично доцільна.

#### Висновки

1. У хворих на ЖКХ спостерігається вторинний імунodefіцітний стан, що характеризується Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+-лімфоцитів і меншою мірою — CD8+, зменшенням імунорегуляторного коефіцієнта CD4/CD8, а також показника РБТЛ у відповідь на активізацію ФГА.

Таблиця 3. Показники ФАМ у хворих на ЖКХ до і після проведення медичної реабілітації

Імунологічний показник	Норма	Основна група (n=66)		Група порівняння (n=62)		P
		до реабілітації	після реабілітації	до реабілітації	після реабілітації	
ФІ	28,6±1,9	17,5±0,5	28,3±0,8	18,3±0,6	20,5±0,7	<0,01
ФЧ	4,1±0,2	1,8±0,2	3,9±0,2	2,0±0,15	2,6±0,1	<0,05
ІА	19,1±0,3	14,6±0,3	18,1±0,4	14,6±0,25	15,8±0,2	<0,05
ІП	26,5±1,3	15,3±0,5	26,0±1,3	15,6±0,6	19,8±0,2	<0,05

2. Ступінь виразності імунодефіциту підвищується за супутньої хронічної патології печінки й поглиблюється в ранній період, особливо в разі клініко-біохімічної маніфестації загострення супутнього ХНРГ.

3. Уведення комбінації ербісолу і манаксу хворим на ЖКХ, починаючи з 2—3 доби до лапароскопічної операції ХЕК протягом 10—12 днів поспіль запобігає по-

глибленню імунодефіциту в ранній післяопераційний період і сприяє відновленню імунологічного гомеостазу.

4. У подальшому перспективно вивчити вплив комбінації ербісолу та манаксу на показники метаболічного гомеостазу у обстежених хворих, насамперед на стан перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксенова Э.М., Вахрушев Я.М. Нарушения функций печени после холецистэктомии и их лечебная коррекция // Рос. гастроэнтерол. журн.— 1998.— № 1.— С. 5—10.
2. Андреев В.О. Стан імунологічної реактивності до і після лапароскопічної холецистектомії у хворих на калькульозний холецистит // Одеський медичний журн.— 1998.— № 3.— С. 27—29.
3. Бабак О.Я. Неспецифический реактивный гепатит. Его место среди хронических заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія і гепатологія.— 2000.— № 2.— С. 56—59.
4. Бычкова Н.Г., Шипулин В.П., Фомина А.А., Бычкова С.А. Клинико-иммунологическая эффективность нового украинского препарата «Эрбисол» у больных с хроническим гепатитом // Врачеб. дело.— 1995.— № 3—4.— С. 65—71.
5. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія.— 2000.— № 2.— С. 53—55.
6. Дейнеко Н.Ф., Окінде О.В. Постхолецистэктомический синдром: диагностика и консервативная терапия // Международный мед. журн.— 2001.— № 1.— С. 28—31.
7. Зайцев В.Т., Тищенко А.М., Малоштан А.В. и др. Новые медицинские технологии в лечении больных желчекаменной болезнью // Мед. вестн.— 1998.— № 2.— С. 45—46.
8. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем.— М.: Медицина, 1987.— 472 с.
9. Ковешніков О.В. Ефективність нового українського препарату ербісолу у лікуванні хворих на жовчнокам'яну хворобу з фоновою патологією печінки // Зб. наук. праць.— К.— Луганськ, 2001.— Вип. 2 (34).— С. 212—222.
10. Коришкин И.А., Паншин А.А., Лойт А.А., Лебедев А.К. Причины неудачных лапароскопических холецистэктомий // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.— 2000.— Т.159, № 1.— С. 50—54.
11. Краснова С.П. Эффективность манакса при синдроме повышенной утомляемости (СПУ) на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы // Иммунология та алергологія.— 2002.— №3.— С. 33.
12. Нишалов Ф.Н., Таджибаев Ш.А. Наш опыт лапароскопических холецистэктомий // Эндоскопическая хирургия.— 2001.— № 1.— С. 21—24.
13. Савченко Ю.П., Павленко С.Г., Славинский В.Г. Лечение больных с постхолецистэктомическим синдромом эндоскопическими методами // Клини. мед.— 1997.— №8.— С. 48—50.
14. Скворцов К.К. Оптимізація хірургічної тактики при гострому холециститі за допомогою відеолапароскопічної хірургії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.03 — хірургія) / Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця.— К., 2000.— 20 с.
15. Фролов В.М., Рычнев В.Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лабор. дело.— 1986.— № 3.— С. 159—161.
16. Фролов В.М., Пересадин Н.А. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лабор. дело.— 1989.— № 6.— С. 71—72.
17. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Пшеничный И.Я. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лабор. дело.— 1990.— № 9.— С. 27—29.
18. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Бойченко П.К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело.— 1990.— № 6.— С. 116—118.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЭРБИСОЛА И МАНАКСА В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

**А.В. Ковешников**

Установлено позитивное влияние комбинации эрбисола и манакса в иммунореабилитации больных ЖКБ после операции ХЭК, проведенной с помощью лапароскопа. Назначение комбинации эрбисола и манакса предотвращает усугубление иммунодефицита в ранний послеоперационный период и способствует восстановлению иммунологического гомеостаза. Полученные данные свидетельствуют об эффективности комбинации эрбисола и манакса при реабилитации больных ЖКБ после операции ХЭК.

**EFFECTIVITY OF COMBINATION ERBISOL AND MANAKS IN REABILITATION OF PATIENTS ON GALLSTONE DISEASE AFTER OPERATIONS LAPAROSCOPIC HOLECYSTECTOMY**

**A.V. Koveshnikov**

The positive influence of erbisol and manaks combination in immunorehabilitation of patients with gallstone disease after operations laparoscopic cholecystectomy carried out with the help laparoscope was established. The administration of erbisol and manaks combination prevents immunodeficiency aggravation in the early postoperative period and promotes restoration of an immunological homeostasis. The received data shows the effectiveness of erbisol and manaks combination in immunorehabilitation of the GSD patients after GEK operation.