

УДК 616.37-002-08

© М. В. ПРИКУПЕНКО

Одеський національний медичний університет

## Функціональний стан печінки та імунологічної реактивності у різних умовах проведення лапароскопічної холецистектомії

M. V. PRYKUPENKO

Odessa National Medical University

### HEPAR FUNCTIONAL STATE AND IMMUNOLOGICAL REACTIVITY UNDER USAGE OF DIFFERENT METHODS OF LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

На п'яту добу з моменту проведення холецистектомії лапароскопічним методом (ЛХЕ) у пацієнтів із серозною формою холециститу (25 хворих) спостерігалось зниження загального рівня білірубину крові на 34,1 %, тоді як при ЛХЕ з використанням гармонійного скальпеля (28 хворих) – в 2,1 раза. Більш вираженим чином знижувалась активність амінотрансфераз – АсАТ і АлАТ – на 57,5 і 60,2 % відповідно. У пацієнтів із ЛХЕ і використанням гармонійного скальпеля на 17,8 % знижувалося загальне число CD3-лімфоцитів ( $P<0,05$ ) і на 13,8 % – CD4-лімфоцитів ( $P<0,05$ ), збільшувався вміст CD8 на 37,7 % ( $P<0,05$ ), підвищувалася фагоцитарна активність нейтрофілів (ФЧ) порівняно з вихідним рівнем показників на 29,6 % ( $P<0,05$ ), тоді як в групі пацієнтів із традиційною ЛХЕ вказані показники не досягали рівня достовірних відмінностей.

The decrease of general level of bilirubin by 34,1 % was registered on the 5<sup>th</sup> postoperative day in patients with laparoscopic cholecystectomy (25 patients with serose form of cholecystitis). In patients with cholecystectomy performed laparoscopically using harmonic scalpel (28 patients) the level of general bilirubin decreased by 2,1 times comparing with preoperative level. In this group more pronounced decrease of the level of aminotransferases (AlAT and AsAT) – by 57,5 and 60,2 % correspondently have been registered as well. General content of CD3 lymphocytes was reduced by 17,8 % ( $P<0,05$ ), CD4 – by 13,8 % ( $P<0,05$ ) along with the increasing of CD8 by ( $P<0,05$ ), and phagocytose neutrophil activity (phagocyte number) by 29,6 % ( $P<0,05$ ), when compared with the initial level of corresponded indices. The corresponded dynamics in patients with traditional laparoscopic cholecystectomy did not reach the level of significant differences.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Найвні на сьогодні дані показують, що при хірургічних втручаннях на жовчовивідній системі УЗ-дисекція забезпечує зменшення часу виконання операції, зниження обсягу кровотечі, випадкового травмування жовчовивідних шляхів, а також зменшення числа переходів [9, 10]. Розтин тканин за допомогою гармонійного скальпеля позбавлений термічного компонента переважно при операціях на тонкостінних порожнистих органах [3, 5, 9]. Проте досі не проводили вивчення функціонального стану печінки, імунологічної реактивності пацієнтів, яким виконували лапароскопічну ХЕ із застосуванням УЗ-дисектора.

**Мета роботи:** визначення порівняльної ефективності застосування традиційного лапароскопічного методу ХЕ і ХЕ, що виконується із застосуванням гармонійного скальпеля щодо показників функціонального стану печінки та імунологічної реактивності пацієнтів.

**Матеріали і методи.** У дослідженні проаналізовано результати операцій ХЕ, проведені лапароскопічно традиційно – у 25 і за допомогою УЗ-дисекції (гармонійного скальпеля) – у 28 хворих. Вік пацієнтів перебував у межах від 23 до 59 років, у середньому – 44,5 року, в зазначених групах переважали чоловіки, відповідно, 15 і 13 хворих. Всім пацієнтам було проведено лапароскопічну діагностику, і показанням до операції був діагноз загострення жовчнокам'яної хвороби. При цьому наявність каменів у жовчному міхурі діагностували за допомогою УЗ-дослідження. Тих хворих, у кого камені визначали в загальній жовчній протоці, в кого було діагностовано гострий холецистит, в анамнезі мали місце операції на черевній порожнині, виникла підозра на малігнізацію жовчного міхура, в тому числі підтверджена КТ, а також вагітних, виключали зі спостереження. При лапароскопічному огляді визначали розміри, скоротливість жовчного міхура, ступінь адгезії стінок міхура до ложа та навколишніх тканин.

В обох групах досліджувалися та аналізувалися випадки формування серозної форми запалення жовчного міхура, що було підтверджено даними гістологічного дослідження.

Всіх пацієнтів оперували в період до 72 год із моменту надходження в клініку. Лапароскопічні втручання здійснювали за допомогою обладнання фірми Karl Storts (Німеччина). Для здійснення УЗ-дисекції застосовували гармонійний скальпель (ETHICON) з лапароскопічною насадкою. Для виконання самої процедури дисекційної ХЕ застосовували уніфіковану техніку її здійснення з використанням чотирьох портів для троакара в “американському” варіанті (позиції), пневмоперитонеуму з максимумом внутрішньочеревного тиску в 15 мм рт. ст. У післяопераційному періоді пацієнтам проводили інфузійну, дезінтоксикаційну терапію, симптоматичне лікування, антибактеріальну терапію.

Біохімічні дослідження, які проаналізовані в роботі, виконані до операції і на 5-й день із моменту оперативного втручання. Для вивчення рівня білірубину (вільного, загального), активності аспартат- і амінотрансфераз (відповідно, АсАТ і АлАТ) застосовували традиційні методики [7]. Як контроль використовували біохімічні показники 25 практично здорових (12 жінок і 13 чоловіків) середнім віком ( $36,0 \pm 3,6$ ) року.

Показники імунологічної реактивності досліджували до початку лікування, а також на 5-ту добу з моменту його завершення. При визначенні віднос-

ного й абсолютного числа клітин, що експресують CD-маркери, використовували непряму імуофлюоресцентну техніку із застосуванням моноклональних антитіл виробництва фірми “Сорбент” (Інститут імунології РАМН, Москва) [4, 6]. Визначали чисельний склад CD3-позитивних, Т-лімфоцитів, CD19-позитивних В-лімфоцитів, CD4-позитивних клітин із функцією хелперів/індукторів, CD8-позитивних клітин з функцією кілерів/супресорів. Досліджували рівень ФНП-альфа та ІЛ-1-бета за допомогою твердофазного імуоферментного методу ELISA із застосуванням реагентів Sigma, США. Точність визначень становила 4,0 пг/мл.

Всі результати досліджень обробляли статистично з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях критеріїв.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Як видно з представлених даних (рис. 1), до початку лікування в цілому реєстрували збільшення вмісту білірубину, яке перевищувало таке в групі контролю в 3,0 – 3,4 раза ( $P < 0,05$ ). При цьому більшою мірою зростав вміст прямого білірубину – в 3,4–3,8 раза, тоді як непрямий білірубін збільшувався в 2,7–2,8 раза ( $P < 0,05$ ). Застосування традиційного комплексного лікування у хворих супроводжувалося позитивною динамікою наявних порушень. Так, в даних умовах реєстрували зниження загального білірубину на 34,1 % порівняно з таким до початку лікування ( $P > 0,05$ ). Даний показник хоча й перевищував такий у групі контролю

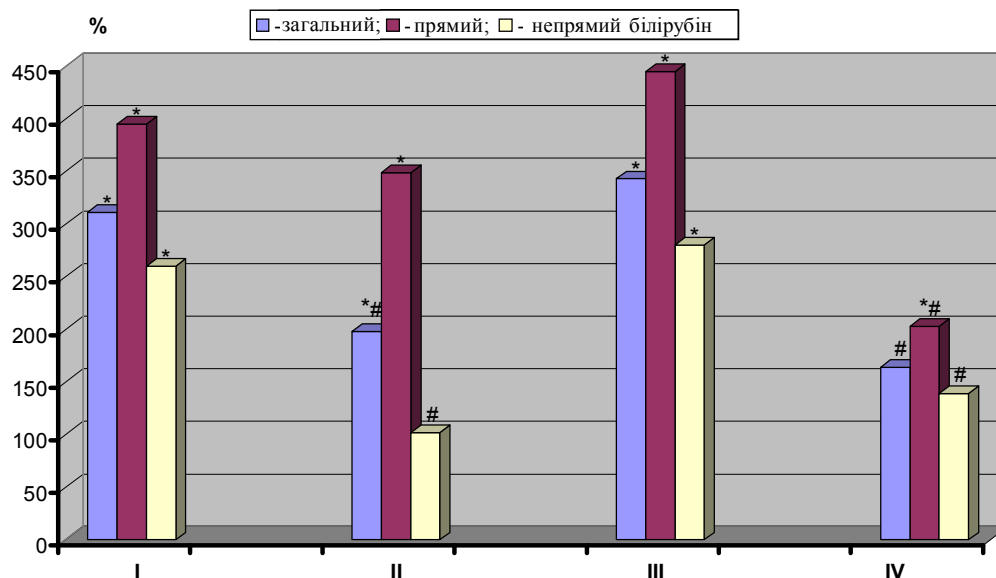


Рис. 1. Динаміка рівня білірубину в крові пацієнтів із застосуванням різних технологій виконання лапароскопічної холецистектомії: по осі абсцис – I – показники в групі пацієнтів до і II – після традиційного лікування; III – до і IV – після холецистектомії із застосуванням гармонійного скальпеля; по осі ординат – досліджувані показники в % відносно таких у групі контролю (практично здорові), прийняті за 100 %; тут і на рис. 2 \* –  $P < 0,05$  порівняно з показниками в групі контролю; # –  $P < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями показників (ANOVA+ Newman-Keuls тест).

(в 1,98 раза), проте не досягав значень достовірних відмінностей ( $P < 0,05$ ). Вміст прямого білірубіну залишався вищим, ніж у групі контролю (в 3,5 раза) ( $P < 0,05$ ), тоді як непрямий білірубін зменшувався в 2,44 раза порівняно з його рівнем до початку лікування ( $P < 0,05$ ).

Під впливом лікування з використанням гармонійного скальпеля реєстрували зниження рівня загального білірубіну – в 2,1 раза порівняно з таким до початку лікування – даний показник був в 1,64 раза вищий, ніж у групі практично здорових ( $P > 0,05$ ). Під впливом даного лікування реєстрували зниження порівняно з показниками до початку лікування вмісту як прямого (в 2,2 раза,  $P < 0,05$ ), так і непрямого (в 2 рази,  $P < 0,05$ ) білірубіну.

Як представлено на рисунку 2, активність АсАТ і АлАТ до початку лікування перевищувала відповідні показники в контролі, відповідно, в 2,5–2,6 і в 2,7–3,0 рази ( $P < 0,05$ ). Активність АсАТ і АлАТ зменшувалася в умовах традиційного лікування, відповідно, на 30,8 і 44,4 % порівняно з показниками до початку лікування ( $P < 0,05$ ); причому активність АсАТ залишалась більшою, ніж у контролі в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ), а активність АлАТ – в 1,54 раза ( $P < 0,05$ ). Під впливом комплексного лікування із застосуванням гармонійного скальпеля активність АсАТ і АлАТ також знижувалася, відповідно, на 57,5 і 60,2 % порівняно з показниками до початку лікування ( $P < 0,05$ ). При цьому активність АсАТ була на 5,7 % більшою, тоді як активність АлАТ – на 18,8 %, ніж у групі контролю ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

Дослідження імунологічної реактивності показало, що до проведення операції у пацієнтів відзна-

чалось зниження рівня IgA (на 18,5–28,2 %,  $P < 0,05$ ), IgM – на 19,6–36,2 %,  $P > 0,05$ ), зростання вмісту IgG – на 8,5 % ( $P < 0,05$ ) – 4,5 % ( $P > 0,05$ ) порівняно з відповідними показниками в групі практично здорових (табл. 1). Також достовірно високим був вміст ФНП-альфа (на 27,7–21,9 %,  $P < 0,05$ ). До проведення операції також реєстрували тенденцію до зростання вмісту загального числа Т-лімфоцитів (CD3) – на 15,3 % ( $P > 0,05$ ) – 28,8 % ( $P < 0,05$ ), збільшення числа хелперних лімфоцитів (CD4) – на 43,1–61,3 % ( $P > 0,05$ ), зниження супресорних лімфоцитів (CD8) – на 13,7 % ( $P > 0,05$ ) – 32,5 % ( $P < 0,05$ ). У цей період також реєстрували зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, що проявлялося у зменшенні фагоцитарного числа на 36,3–40,8 % ( $P < 0,05$ ) (табл. 1).

На п'яту добу з моменту проведення лапароскопічної холецистектомії на тлі нормалізації рівня IgG зберігався зниженим вміст IgA і IgM, відповідно, на 14,1 і 16,8 % ( $P < 0,05$ ) (табл. 1). Водночас у групі із застосуванням гармонійного скальпеля в аналогічний період часу вміст IgA і IgM становив 96,9 % ( $P > 0,05$ ) і 81,6 % ( $P < 0,05$ ) порівняно з відповідними показниками в групі контролю. Причому всі досліджені показники вмісту гуморальних факторів крові достовірно зменшувалися порівняно з такими до початку лікування (табл. 1). Також в умовах застосування гармонійного скальпеля достовірно знижувався вміст ЦІК – на 22,1 % порівняно з рівнем ЦІК до початку лікування ( $P < 0,05$ ).

Вміст прозапальних цитокінів у групі з лапароскопічною холецистектомією було знижено порівняно з показником до лікування: ФНП-альфа на 27,4 %

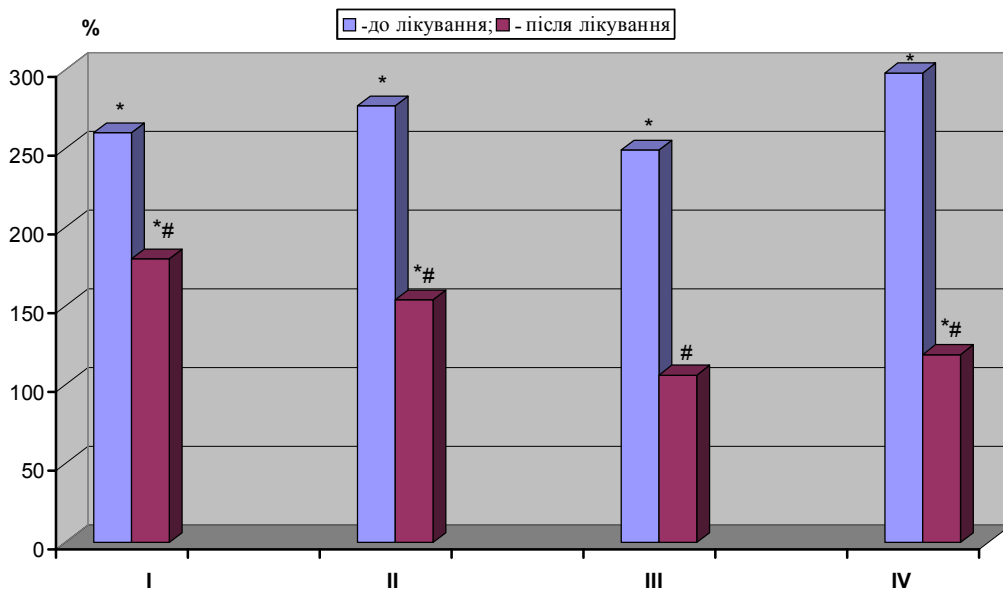


Рис. 2. Зміни активності амінотрансфераз у крові пацієнтів із застосуванням різних технологій виконання лапароскопічної холецистектомії: по осі абсцис – I – АсАТ і II – АлАТ – при традиційній лапароскопічній холецистектомії; III – АсАТ і IV – АлАТ – холецистектомія при застосуванні гармонійного скальпеля.

Таблиця 1. Структура порушень показників імунологічної реактивності при різних методах проведення холецистектомії (M±m)

Показник	Контрольна група (n=25)	Лапароскопічна холецистектомія		Гармонійний скальпель	
		до лікування (n= 25)	після оперативного втручання (n=23)	до лікування (n=28)	після оперативного втручання (n=27)
1	2	3	4	5	6
IgA (г/л)	2,27±0,07	1,85±0,09*	1,95±0,05*	1,63±0,07*	2,20±0,08 #
IgM (г/л)	3,87±0,12	3,11±0,08*	3,22±0,10*	2,47±0,08*	3,16±0,09*#
IgG (г/л)	12,67±0,23	13,75±0,32*	12,13±0,32	13,24±0,27	11,05±0,39#
ЦК, од.опт.щільн.	49,8±3,6	55,3±4,3	45,6±2,8	56,1±2,3	43,7±3,3 #
ФНП-альфа, пг/мл	29,2±2,4	37,3±2,6*	27,1±3,0 #	35,6±2,1*	20,5±2,7 #
ІЛ-1-бета, пг/мл	25,4±2,5	30,2±1,7	21,2±2,8 #	29,2±1,9	19,2±2,1 #
CD19, %	8,9±1,3	10,3±1,6	8,1±1,0	9,6±1,0	7,5±0,8
CD3, %	58,3±2,4	67,2±4,3	65,3±4,0	75,1±3,6 *	61,7±4,5 #
CD4, %	33,6±1,1	48,1±2,0*	47,2±2,3	54,2±1,8 *	46,7±3,2 #
CD8, %	27,1±2,4	23,4±1,7	29,0±3,2	18,3±1,6 *	25,2±2,4 #
ФІ	38,3±2,5	28,5±2,15	35,1±3,21	22,3±1,61	28,40±3,82
ФЧ	2,4±0,06	1,53±0,05*	1,55±0,08 *	1,42±0,04*	1,84±0,06 #

Примітка. \* – P<0,05 порівняно з групою контролю (практично здорові); # –P<0,05 порівняно з показниками в групі хворих до початку лікування (ANOVA+ Newmann-Keuls).

і ІЛ-1-бета на 29,8 % (P<0,05) (табл. 1). У групі пацієнтів із застосуванням гармонійного скальпеля відповідне зниження показників склало 42,4 і 34,3 % (P<0,05). У цій же групі реєстрували достовірне (на 17,8 %, P<0,05) зниження загального числа CD3-лімфоцитів і на 13,8 % – CD4-лімфоцитів (P<0,05). Аналогічні показники у пацієнтів із лапароскопічною холецистектомією зменшувалися на 3,8 і 1,8 % (P>0,05). Також у пацієнтів обох груп реєстрували зростання вмісту CD8 у післяопераційному періоді, відповідно, на 23,9 (P>0,05) і на 37,7 % (P<0,05) в групах із традиційною лапароскопічною холецистектомією і в групі із застосуванням гармонійного скальпеля (табл. 1). Застосування гармонійного скальпеля супроводжувалося збільшенням показника ФЧ на 29,6 % (P<0,05), тоді як при лапароскопічній холецистектомії збільшення порівняно з вихідними показниками в групі склало 1,3 % (P>0,05).

Таким чином, отримані результати показують, що в умовах загострення холециститу, який проявляється в тому числі гіпербілірубінемією, лапароскопічна ХЕ супроводжується зниженням величини досліджуваних показників – загального, прямого і непрямого білірубину, а також рівня амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) в післяопераційному періоді. Причому ступінь зниження досліджуваних показників в умовах виконання традиційної ЛХЕ був дещо меншим, ніж в умовах виконання ХЕ із застосуванням гармонійного скальпеля.

Причому в пацієнтів із застосуванням гармонійного скальпеля в ранньому реабілітаційному пері-

оді після виконання хірургічного втручання відзначається значна нормалізація наявних порушень і більшою мірою спостерігається редукція рівня непрямого білірубину, що показує можливе значення неспецифічного поліпшення процесів гемолізу в умовах загальнотоксичного ефекту, який має місце при розвитку загострення холециститу. Разом з тим, в умовах виконання ХЕ із застосуванням гармонійного скальпеля реєстрували зменшення вмісту і прямого білірубину, що показує також можливість поліпшення функціональної активності гепатоцитів, спрямованої на підвищення ефективності глюкуронкон'югованих ефектів [9].

Можна вважати, що застосування гармонійного скальпеля надає більш сприятливий ефект щодо параметрів функціонального стану печінки у пацієнтів, які зазнали ЛХЕ, не тільки за рахунок меншого вираження механічної травми жовчовивідних шляхів і формування кращого відтоку жовчі, але і, можливо, завдяки імуностимулюючій дії ультразвуку. Зокрема, подібна дія встановлена в дослідженні [10].

Спостережено в нашій роботі зміни з боку показників імунологічної реактивності у пацієнтів, хворих на холецистит, що відповідають описаним у дослідженнях інших авторів [1, 2, 8]. Представлені результати показали, що застосування гармонійного скальпеля при здійсненні холецистектомії забезпечує більш повну і виражену нормалізацію показників імунологічної реактивності порівняно з результатами застосування традиційної лапароскопічної холецистектомії. Так, в умовах використання

гармонійного скальпеля реєструється зниження рівня прозапальних цитокінів – ФНП-альфа та ІЛ-1-бета, зменшення числа CD3, CD4, збільшення CD8-лімфоцитів, відновлення фагоцитарної активності нейтрофілів порівняно з відповідними показниками до початку лікування. В умовах застосування традиційної лапароскопічної холецистектомії реєструється нормалізація рівня прозапальних цитокінів за відсутності вираженої динаміки з боку лімфоцитарної ланки імунологічної реактивності і фагоцитарної активності нейтрофілів.

**Висновки.** 1. Застосування гармонійного скальпеля при лапароскопічній холецистектомії

супроводжується позитивною динамікою рівня білірубіну крові, який знижувався в умовах традиційної ЛХЕ на 34,1 % порівняно з вихідним фоном, тоді як при використанні гармонійного скальпеля – в 2,1 раза. Активність АсАТ і АлАТ у цей період при ЛХЕ знижувалася на 30,8 і 44,4 % тоді як при ЛХЕ із застосуванням гармонійного скальпеля – на 57,5 і 60,2 % порівняно з показниками до початку лікування.

2. Показники імунної реактивності, як клітинної, так і гуморальної, зазнавали більш вираженої позитивної динаміки в умовах лікування із застосуванням ЛХЕ на основі гармонійного скальпеля порівняно з традиційною ЛХЕ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Василюк М. Д. Стан імунної реактивності організму при розлитому перитоніті на тлі гострого холециститу і його хірургічного лікування / М. Д. Василюк, І. В. Біцька // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11–12. – С. 91.
2. Василюк М. Д. Особливості відповіді клітинного імунітету організму у хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений приміхуровим інфільтратом / М. Д. Василюк, С. М. Василюк, В. С. Осадець // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 3. – С. 106–1081.
3. Грубник В. В. Фиброхоледохоскопия в хирургии желчекаменной болезни / В. В. Грубник, А. И. Ткаченко, С. В. Калинчук // Вісн. морської медицини. – 2001. – Т. 14, № 2. – С. 180–185.
4. Некоторые показатели иммунитета у больных мочекаменной болезнью до и после дистанционной литотрипсии / В. И. Исаенко, В. И. Коненков, Н. К. Дзеранов, И. В. Исаенко // Урология и нефрология. – 1999. – № 2. – С. 37–38.
5. Ничитайло М. Е. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков / М. Е. Ничитайло, В. В. Грубник. – К. : Здоров'я. – 2005. – 424 с.
6. Стефани Д. Ф. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. Ф. Стефани, Ю. Е. Вельтишев. – М. : Медицина, 1996. – 372 с.
7. Стальная И. Д. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М. : Медицина, 1977.
8. Хворостов Є. Д. Стан імунореактивності хворих на гострий холецистит при його хірургічному лікуванні / Є. Д. Хворостов, Р. М. Гриньов, В. І. Залюбовський // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 275–276.
9. Laparoscopic cholecystectomy using ultrasonically activated coagulating shears / E. C. Tsimoyiannis, M. Jabarin, G. Glantzounis [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. – 1998. – Vol. 8. – P. 421–424.
10. Randomized clinical trial of ultrasonic versus electrocautery dissection of the gallbladder in laparoscopic cholecystectomy / M. C. Janssen, D. J. Swank, O. Boonstra [et al.] // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – P. 799–803.

Отримано 12.03.12