

## **ПХЭС как дисфункция сфинктера Одди: патогенетические аспекты и терапевтическая коррекция**

Звягинцева Т.Д. , Чернобай А.И., Ярошенко А.В.

Желчнокаменной болезнью (ЖКБ) страдает около 10% населения земного шара, число заболевших возрастает каждое десятилетие в два раза.

Внедрение в клиническую практику малоинвазивных хирургических технологий привело к тому, что холецистэктомия стала основным методом лечения желчнокаменной болезни. Ежегодно в мире выполняется свыше 2,5 млн холецистэктомий (1, 6, 25)

Любая холецистэктомия не устраняет причины, способствующие развитию ЖКБ, основными из которых являются билиарная недостаточность, секреция литогенной желчи и дискоординация сфинктерного аппарата билиарного тракта, кроме того, в ряде случаев в послеоперационном периоде возникают различные осложнения, приводящие к развитию постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС). Понимание сути этого синдрома, механизмов развития и объяснение клинической симптоматики ПХЭС долгое время оставались малоизученными.

В мировой литературе частота ПХЭС варьирует в широких пределах, от 5% до 63%, а появление симптомов может наблюдаться от 2 дней до 25 лет. Женщины с более длительным анамнезом ЖКБ и частыми дооперационными приступами абдоминальной боли чаще склонны к развитию постхолецистэктомического синдрома (5).

Термином «ПХЭС» в терапевтической практике чаще всего обозначают дисфункцию сфинктера Одди, обусловленную нарушением его сократительной функции, препятствующей нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органического препятствия.

Клинические проявления у больных, перенесших холецистэктомию, могут быть обусловлены четырьмя группами причин: во-первых, диагностическими ошибками при обследовании больного на дооперационном этапе и/или во время операции; во-вторых, техническими погрешностями во время операции; в-третьих, функциональными нарушениями, связанными с удалением желчного пузыря; в-четвертых, обострением или прогрессированием существовавших до операции заболеваний (2,6)

С современных позиций ПХЭС характеризуется дисфункцией сфинктера Одди, обусловленной нарушениями его сокращения, формирующими боль ( 6).

Наличие нормального желчного пузыря и функционального сфинктера Одди (СО) поддерживает определенное внутрипросветное давление в общем желчном протоке (ОЖП) и протоке поджелудочной железы (ПЖ) и контролирует ритм экскреции желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку.

Отсутствие желчного пузыря приводит к прямому попаданию печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку, что способствует функциональной билиарной гипертензии и дилатации холедоха, билиопанкреатическому рефлюксу и, наконец, дисфункции сфинктера Одди.

Дисфункция СО (гипер- или гипотонус) объясняется нарушением нервнорефлекторных и гормональных связей между удаленным желчным пузырем и СО. Поскольку желчный пузырь (ЖП) модулирует ответ СО на гормональную стимуляцию холецистокинином, то после ХЭ отмечается уменьшение реакции СО на холецистокинин и возникает его дискоординация.

В основе ДСО лежит повышение давления в сфинктере, что ведет к росту внутрипротокового давления и, как следствие, возникновению билиарной либо панкреатической боли.

Согласно Римским критериям IV билиарная боль является обязательным компонентом дисфункции сфинктера Одди.

С современных позиций, возникновение билиарной боли после ХЭ можно объяснить концепцией ноцицептивной сенситизации, связанной с активацией ноцицептивных рецепторов при воспалении в билиарной системе. Если воспаление сохраняется, оно поддерживает сенситизацию, в силу чего передача болевых импульсов увеличивается. У большей части больных после холецистэктомии сенситизация остается на высоком уровне, и даже минимальное повышение билиарного давления в пределах физиологических значений может запускать ноцицептивную активность и вызывать ощущение боли (аллодинию).

Прерывание холецистосфинктерного рефлекса после ХЭ значительно влияет на изменение ответа сфинктера на холецистокинин (1,2).

Механическое нарушение иннервации изменяет непосредственные сократительные эффекты влияния холецистокинина на гладкую мускулатуру желчевыводящих путей. Дискоординация желчеоттока может приводить к другим нарушениям функционирования пищеварительной системы.

Исследованиями последних лет показано, что практически у всех больных ЖКБ имеются морфофункциональные нарушения в гепатоците, лежащие в основе печечно-клеточной дисхолии, формирования литогенной желчи и определяющие степень билиарной недостаточности (БН), которая сопровождается холестериновым холелитиазом.

С патофизиологической точки зрения БН характеризуется изменением качественного состава желчи и уменьшением ее количества. В основе качественного изменения состава желчи имеет значение соотношение между содержанием холестерина (ХС) и желчных кислот (ЖК). Ферментом, ответственным за синтез желчных кислот является холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилаза, осуществляющая превращение ХС в ЖК.

Снижение активности этого фермента является причиной секреции литогенной желчи, развития БН и, как следствие, нарушения процессов пищеварения.

После холецистэктомии отмечается компенсаторное ускорение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, этот процесс влечет за собой подавление синтеза желчных кислот, что приводит к дисбалансу основных компонентов желчи и нарушению солюбилизирующих и реологических свойств желчи. Выпадение, вследствие холецистэктомии, концентрационной функции желчного пузыря ведет к изменению химического состава желчи (усугублению имеющейся БН), поступающей в двенадцатиперстную кишку. Поступление неконцентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку снижает бактерицидность дуоденального содержимого и ведет к микробному обсеменению двенадцатиперстной кишки, ослаблению роста и функционирования нормальной кишечной микробиоты с развитием СИБРа (2, 6).

Для улучшения реологических свойств желчи, устранения печеночно-клеточной дисхолии необходимо использовать препараты природного происхождения, которые блокируют ферменты избыточного синтеза холестерина в гепатоците, улучшают его солюбилизацию и усиливают выведение с желчью, оказывая тем самым противоболевое действие.

Препараты из природных соединений (смесь монотерпенов), обладающие комбинированными потенцирующими эффектами - снижение и устранение билиарного сладжа, печеночно-клеточной дисхолии, выведение кристаллов холестерина и растворение микролитов в желчи, купирование спазма билиарного дерева являются приоритетными и патогенетическими в лечении больных с диагнозом ПХЭС: дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу.

Терпены представляют собой самую большую и разнообразную группу встречающихся в природе соединений. Они находятся больше всего в растениях и составляют основную часть эфирных масел (11,20).

Современная медицина использует большое количество терпенов, которые имеют широкий спектр терапевтического воздействия на организм, для создания различных лечебных препаратов, в частности, препаратов, обладающих холеретическими, гипохолестеринемическими, спазмолитическими, противомикробными, противовирусными, антипаразитарными, гиполипидемическими, гипогликемическими, антидепрессантными, антиапоптотическими, онкопротекторными свойствами (табл.2).

Многочисленные исследования показали, что терпены и терпеноиды обладают большим потенциалом в качестве альтернативных методов лечения воспалительных заболеваний. Противовоспалительная активность терпенов включает несколько молекулярных мишеней, в том числе провоспалительные цитокины, факторы транскрипции, механизмы аутофагии, АФК, мембранные рецепторы и другие медиаторы воспаления. Следовательно, в отличие от некоторых современных лекарств, терпены могут одновременно действовать через разные сигнальные пути клеток и оказывать плеiotропное действие на воспалительные заболевания; таким образом, терпены могут быть более эффективными препаратами (10, 18).

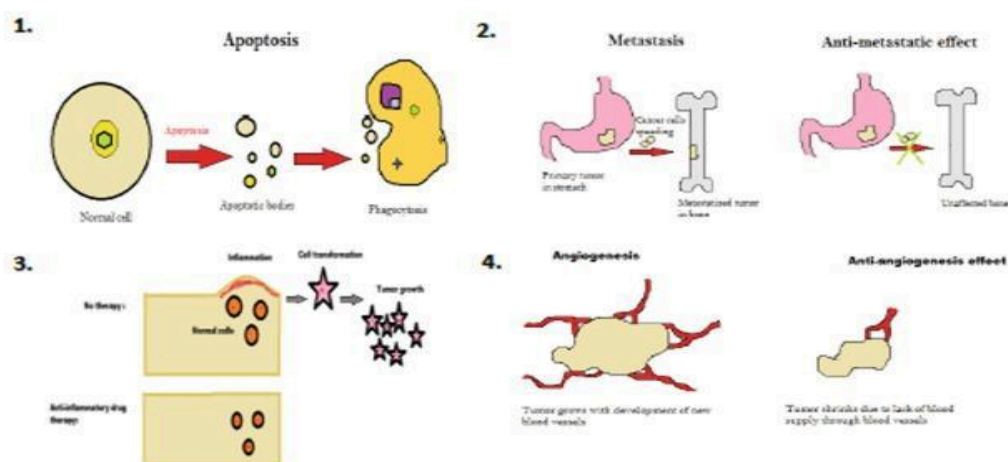
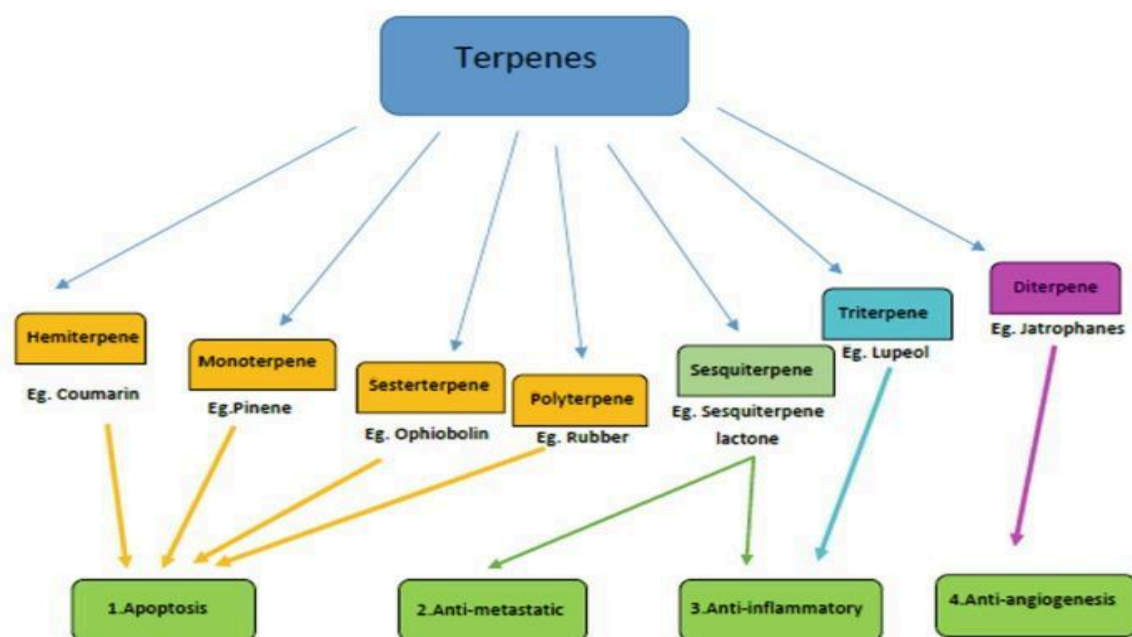


Таблица 2. Классификация и терапевтические эффекты терпенов ( по Nirmal Joshee, Sadanand A. Dhekney, Prahlad Parajuli {2019}) (20).

Ровахол® ( производитель Rowa Pharmaceuticals Ltd) представляет собой запатентованный препарат, содержащий шесть растительных монотерпенов (7, 11).

Механизм действия и терапевтические эффекты Ровахола заключаются в следующем:

- ингибирует активность ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента синтеза холестерина (являющегося главным компонентом желчных камней),

тем самым снижая его содержание в клетках печени, что устраняет проявления печеночно-клеточной дисхолии.

- оказывает литолитическое действие: способствует растворению и разрушению, а также выведению желчных камней,

- устраняет билиарный сладж, способствует легкому выведению желчных камней вместе с желчью. При билиарном сладже препарат способствует снижению литогенности желчи и, как следствие, увеличению времени нуклеации, что в конечном итоге предупреждает образование микролитов и способствует растворению холестериновых камней,

- стимулирует холерез, повышая растворимость холестерина, карбоната кальция и фосфата кальция, что делает его мощным желчегонным средством,

- спазмолитический эффект препарата проявляется расслаблением гладко-мышечной мускулатуры желчных протоков и восстановлением нормального пассажа желчи по билиарному дереву,

- увеличивает секрецию липидов желчи (фосфолипиды), желчных кислот,

- повышает концентрацию холестерина ЛПВП в сыворотке крови,

- выявляет широкий спектр антибактериальной и противогрибковой активности.

- отдельные компоненты препарата хорошо всасываются и метаболизируются в печени (реакция глюкуронизации) выводятся с желчью и мочой.

Каждая кишечнорастворимая капсула Ровахола содержит 100 мг смеси терпенов. (табл. 1)

Содержание монотерпенов в Ровахоле	% от общего содержания
$\alpha$ -пинен	13,6 мг
$\beta$ -пинен	3,4 мг
Камфена	5,0 мг
Цинеол	2,0 мг
Ментон	6,0 мг
Левоментол	32,0 мг
Борнеол	5,0 мг

Табл.1. Монотерпеновый состав **Ровахола**

*Пинен* проявляет терапевтические свойства, такие как противовоспалительные, противовирусные, антисептические, антибактериальные, противораковые и антибиотические свойства, *альфа-пинен* является лучшим монотерпеном с самой высокой ингибирующей антимикробной активностью (19). *Цинеол* оказывает обезболивающее, противовоспалительное, антимикробное, антиоксидантное, антибактериальное, противогрибковое, спазмолитическое, желчегонное действие.

*Ментон* обладает дозозависимым спазмолитическим эффектом на гладкую мускулатуру из-за его влияния на продвижение кальция через клеточную мембрану, оказывает желчегонные, противовоспалительные эффекты. *Левоментол* получают из эфирного масла мяты, имеет выраженные обезболивающие, антисептические и противовоспалительные свойства. Антисептическое действие левоментола достигается за счет влияния на клетки бактерий: он «склеивает» белки на поверхности бактерий, не позволяя им прикрепляться к другим клеткам. *Камфен* обладает антиагрегационной, антикоагуляционной, желчегонной активностью. *Борнеол* оказывает сосудорасширяющее, антибактериальное, обезболивающее,



спазмолитическое и желчегонное действие. Ментол и левоментон могут стимулировать секрецию желчи и достоверно снижать уровень холестерина (10).

Борнеол и тритерпеновые гликозиды могут уменьшать симптомы воспаления за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов - ядерного фактора транскрипции каппа-В, интерлейкина-1 и могут снижать экспрессию TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6 в клеточной линии макрофагов. Таким образом, в связи с тем, что различные противовоспалительные препараты вызывают побочные эффекты, поиск и анализ новых терапевтических средств являются привлекательными (18, 24).

Ровахол показан при лечении желчного микролитиаза, представленного мелкими частицами, которые могут перемещаться по билиарному тракту, при хроническом холецистите и воспалении желчевыводящих путей, дисфункциях сфинктерного аппарата и желчевыводящих путей, при постхолецистэктомическом синдроме.

Ровахол широко используется более чем в 50 странах Европы, Ближнего Востока, Восточной Азии, Африки и в большинстве стран американского континента.

Von Bergmann K. et al. (1987) показали, что введение терпеновой смеси (Ровахол) ингибирует образование ядер холестерина в желчи у пациентов с холестериновыми желчными камнями. Терпены продлили время нуклеации с 2,8 до 5,8 дней (одна капсула;  $P < 0,05$ ) и до 9,5 дней (две капсулы;  $P < 0,001$ ) соответственно. Кроме того, хотя механизм, с помощью которого смесь терпенов ингибирует образование кристаллов холестерина в желчи, не был определен, полученные данные свидетельствуют о том, что смесь терпенов может быть полезным агентом для клинических испытаний, чтобы проверить, будут ли они предотвращать рецидив желчных камней после медицинского растворения (29).

Исследования, проведенные J. Doran et al. (1979) показали, что Ровахол, запатентованный желчегонный препарат, оказался эффективным при лечении камней в желчном пузыре. У пациентов с желчнокаменной болезнью авторы исследовали его влияние на липидный состав образцов желчи желчного пузыря натощак, полученных во время холецистэктомии, и желчи из Т-образной трубки на десятый день после операции. В дозе по две капсулы три раза в день в течение всего 48 часов Ровахол значительно снижал растворимость холестерина как в желчном пузыре ( $p < 0,001$ ), так и в желчном канальце ( $p < 0,05$ ). {7}.

Пилотное исследование, проведенное W. Ellis et al. (1984) продемонстрировало результаты лечения комбинацией Ровахола и желчными кислотами. 30 пациентов с рентгенонегативными камнями в функционирующем желчном пузыре лечили до двух лет комбинацией Ровахола (по одной капсуле два раза в день), смеси циклических монотерпенов и хенодезоксихолевой кислоты (7,0-10,5 мг/кг/день). Биохимически признаков гепатотоксичности обнаружено не было, а диарея, вызванная хенодезоксихолевой кислотой, при этой дозе была минимальной. Озвученные авторами результаты свидетельствовали следующее: камни полностью исчезли у 11 пациентов (37%) в течение одного года и у 15 (50%) в течение двух лет. Эти результаты выгодно отличались от результатов, полученных при применении одних только хенодезоксихолевой кислоты в аналогичных дозах, в частности, результатов Национального кооперативного исследования желчных камней (полное растворение у 13,5% пациентов через два года). Лечение рентгенонегативных камней в желчном пузыре комбинацией средних доз хенодезоксихолевой кислоты и Ровахола является экономичным, эффективным и, вероятно, минимизирует стойкие симптомы и побочные эффекты лечения (27).

Проведенные многочисленные РКИ в разных странах подтверждают, что у больных ПХЭС с дисфункцией сфинктера Одди и с микрокристаллами

в желчи на фоне терапии Ровахолom отмечалось значительное уменьшение, а иногда даже исчезновение мелких микролитов в желчи, болевого синдрома билиарного типа (11,23, 26).

**Целью настоящего исследования** явилось: изучение клинической эффективности терпенсодержащего препарата Ровахол у пациентов с ДСО по билиарному типу после проведенной лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ).

### **Собственные исследования**

Под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении находилось 30 пациентов, перенесших ЛХЭ по поводу ЖКБ с диагнозом ПХЭС: дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу. Женщин было 17 (56,7%), мужчин 13 (43,3%), соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4., что согласуется с данными литературы о более частом развитии ПХЭС у женщин (1,4). Средний возраст пациентов был  $36,41 \pm 2,12$  года с возрастным диапазоном от 32 до 64 лет. Вес больных колебался от 76 до 110 кг (в среднем  $86,32 \pm 1,46$ ). Ожирение I- II степени отмечалось у 14 (46.6%) пациентов, преимущественно у женщин – у 8 из 17 (47,05%), ИМТ у них составил в среднем  $31,49 \pm 0,61$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Холецистэктомия была выполнена по поводу ЖКБ. Средняя продолжительность послеоперационного периода составила 11 лет.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с установленным диагнозом ПХЭС: ДСО по билиарному типу (согласно Римским критериям IV), ЖКБ в анамнезе, по поводу которой была выполнена лапароскопическая холецистэктомия, наличие билиарной боли функционального характера, наличие ДСО по билиарному типу.

Критерии исключения пациентов из исследования – наличие органической причины билиарной боли при развитии ПХЭС после операции,

сопутствующие заболевания (холедохолитиаз, цирроз, холангит, желтуха), лихорадка, недавно выполненная абдоминальная операция.

Диагноз дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу после ЛХЭ верифицировался на основании Римских критериев IV.

Диагностические критерии включали общеклинические, биохимические анализы (биохимические печеночные маркеры- АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза; холестерин и липидный профиль, общий билирубин и фракции, глюкоза крови), УЗИ брюшной полости с оценкой функционального состояния сфинктера Одди, диаметра общего желчного протока, фракционное многофазное дуоденальное зондирование, биохимию желчи, ФГДС. Пациенты, у которых была повышена щелочная фосфатаза наряду с расширением холедоха на УЗИ, была проведена ЭРХПГ (2 пациента (6,6%)).

Интенсивность боли оценивали по 5 балльной шкале, где 5 баллов –очень сильная боль, 4 балла –интенсивная боль,, 3 балла –менее выраженная интенсивная боль , 2 балла –умеренная боль, 1 балл –чувство дискомфорта, боль практически не отмечается.

Удовлетворенность терапией измеряли по пятибалльной шкале, где 1 – полностью удовлетворен; 2 – скорее удовлетворен; 3 – отсутствие как удовлетворенности, так и неудовлетворенности; 4 – скорее не удовлетворен; 5 – полностью не удовлетворен.

В соответствии с целью исследования все пациенты на фоне диетических и режимных рекомендаций получали природный препарат Ровахол в виде смеси 6-ти монотерпенов по 1 капсуле 3 раза в сутки за полчаса до приема пищи сроком на 3 недели.

Критерии эффективности лечения: позитивная динамика клинических проявлений, результатов клинических биохимических и ультразвукового методов исследования, результатов дуоденального зондирования.

## **Результаты исследования и их обсуждение:**

Среди пациентов с ДСО по билиарному типу после проведенной ЛХЭ большинство составили женщины – 56,7%, с ожирением I-II степени – у 8 (47,05%) из 17, что совпадает с данными других исследований, указывающих на более высокую встречаемость заболевания у женщин (соотношение мужчин и женщин– 1:3) с избыточной массой тела ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$  (1,2,3), что можно объяснить гормональным статусом (эстрогены и прогестерон повышают концентрацию холестерина в желчи и способствуют ее литогенности), избыточной массой тела, малоподвижного образа жизни особенностями пищевого пристрастия (2,3).

Анализ клинических проявлений показал наличие абдоминальной боли у 100% (n = 30) больных, признаков желудочной и кишечной диспепсии у 83,3% (n = 25) больных после холецистэктомии.

Все пациенты предъявляли жалобы на боль в животе: в правом подреберье-70%, в эпигастрии -16,7%, в правом подреберье и эпигастрии 13.3% больных. Интенсивность билиарной боли с оценкой 4 балла отмечалась у 14 (46,6%) пациентов, с оценкой в 2 балла - у 13 (43,3%) пациентов, у 3 (10%) пациентов болевой синдром был незначительно выражен и характеризовался как дискомфорт в области правого подреберья.

Эти данные согласуются с постулатом о том, что у 20–40% пациентов после ЛХЭ сохраняется билиарная боль, в большинстве случаев обусловленная дисфункцией сфинктера Одди (ДСО). Боль связана с повышением давления в сфинктере Одди, что ведет к увеличению внутрипротокового давления и, как следствие, возникновению билиарной или панкреатической боли. (1, 3).

Признаки желудочной диспепсии установлены у – у 12 (48 %) пациентов из 25: горечь во рту у 36% (n=9), тошнота у 32 % (n=8),

эпизодическую рвоту после погрешности в питании у 28 % (n=10), сухость во рту и обложенность языка – у 48 % (n=12).

Симптомы кишечной диспепсии зарегистрированы в 86,6 % (n=26) наблюдений: метеоризм – 42,3% (n=11), нарушение стула (склонность к запорам) – 34,6 % (n=9), диарея – 46,1 % (n=12), чередование запоров и диареи – 30,7 % (n=8). Возникновение диспепсических расстройств было связано с расстройством поступления желчи в ДПК и нарушением переваривания жиров (при поносах, запорах, метеоризме), с дуоденогастральным и гастроэзофагальным рефлюксом. Астено-невротический синдром отмечали 13 (43,3%) пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний отмечался сахарный диабет 2-го типа у 6 (20%) пациентов, метаболические нарушения – стеатоз и гипертоническая болезнь у 13 (43,3%) пациентов, СРК – С у 8 (26,6%) пациентов, функциональная диспепсия – у 12 (40%) больных, ГЭРБ А стадия у 5 (16,6%), дуоденостаз – у 4 (13,3%) больных. Полученные данные не противостоят результатам других авторов при обследовании пациентов с ПХЭС (1,2).

При объективном обследовании у 3 (10 %) пациентов отмечалась невыраженная субиктеричность склер.

В клиническом анализе крови у 6 (20%) больных до лечения имели место увеличение содержания количества лейкоцитов -  $9,82 \pm 0,46 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ), СОЭ —  $24,86 \pm 1,59$  мм/час ( $p < 0,01$ ).

В биохимическом анализе крови достоверные изменения коснулись показателей общего холестерина и липидного спектра крови (табл.1)

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения препаратом Ровахол
АЛТ Ед/л	38,5±4,6	42,4±4,10	41,8±4,42
АСТ Ед/л	42±5,2	48,2±5,28	47,8±5,24

ЩФ, ЕД/л	268±12	305,1±13*	278±,16**
Общий билирубин, мкмоль/л	16,95±1,2	25,22 ±2,13	23,16±2,09
Общий холестерин (ОСХ) ммоль/л	5,12±0,09	7,5±0,14*	6,3±0,18
Бета-липопротеины, ед	43,13±2,6	72,19±2,9*	48,16±3,1**
Триглицериды, ммоль/л	1,54 ±0,14	4,34±0,12*	4,32±0,16
ЛПВП, ммоль/л	1,54 ±0,19	1,06±0,05*	1,32±0,07**
ЛПНП, ммоль/л	3,02±0,17	4,12±0,17*	3,42±0,14**
ЛПОНП, ммоль/л	0,23±0,29	0,58±0,16*	0,34±0,20**
Холестерин/ЛПНП (коэффициент атерогенности)	2,52±0,05	4,34±0,12*	2,98±0,09**
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,65	6,19±0,32*	6,03±0,42

\* достоверная разница между показателями контрольной группы и до лечения,

\*\* достоверная разница между показателями исследуемой группы до и после лечения

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови до и после лечения препаратом.

Повышение уровня общего билирубина в 1,8 раза изначально определялось у 5 16,6%) пациентов и соответствовало 34,42±2,11 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Изменение липидного спектра сыворотки крови характеризовалось повышением общего холестерина в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), триглицеридов в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), коэффициента атерогенности в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), снижением ЛПВП в 1, 5 раза ( $p < 0,001$ ).

У всех пациентов были нормальные показатели амилазы и липазы крови, но повышение щелочной фосфатазы наблюдалось у 9 (30%) –  $315,3 \pm 0,9$  Ед/л, у 4-х из них (44,4 %) общий желчный проток был расширен по данным УЗИ органов брюшной полости до 1, 1 -1,2 см и содержал билиарный сладж. При выполнении ЭРХПГ у 2 (6,6 %) пациентов не было выявлено патологических изменений желчных протоков, что может зависеть от проведенной ЛХЭ.

При УЗИ органов брюшной полости у 9 (30%) пациентов определялась диффузная неоднородность печени (т.н. «яркая» печень), с различной степенью выраженности жировой инфильтрации печени, что соответствовало стеатозу I- II степени.

УЗИ общего желчного протока с определением функции СО выполнено у 30 больных. По данным УЗИ органов гепатобилиарной зоны, у 76,7 % (n= 23) ширина общего желчного протока натощак варьировала в интервале от 6 до 10 мм, более 10 мм установлено у 13,3% (n = 4), более 12 мм – у 10% (n = 3), что свидетельствует о признаках нарушения оттока желчи.(рис. 1). У 5 (16,6 %) больных в ОЖП определялся билиарный сладж

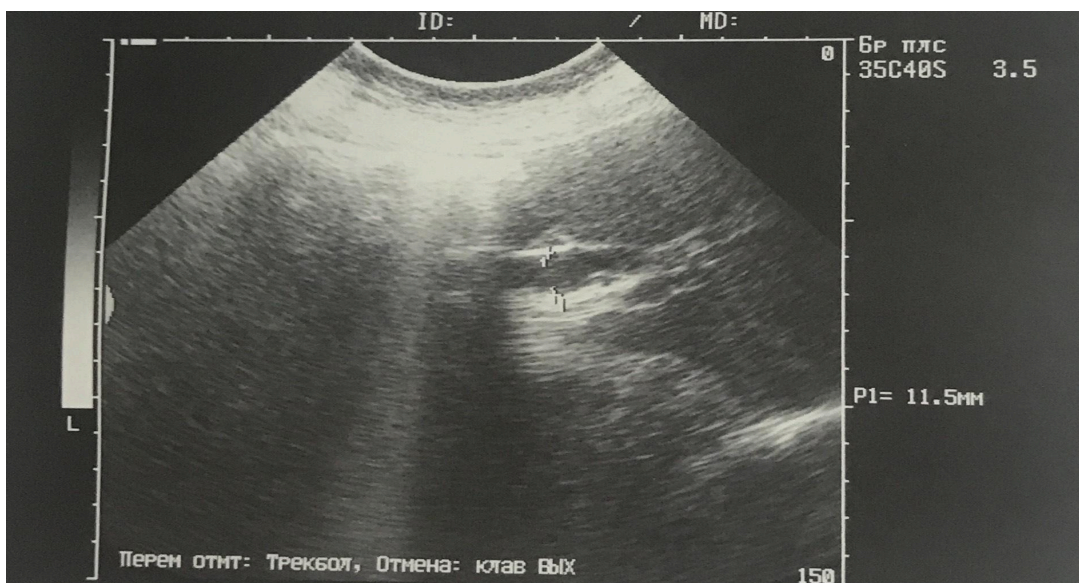


Рисунок  
1.

Эхограмма гепатобилиарной зоны пациента до лечения препаратом Ровахол. ОЖП расширен до 11,5 мм в диаметре.



Дисфункция СО выявлена у 83,3% (n = 25) больных: гипофункция СО (или недостаточность) установлена у 60% (n = 15) больных, спазм СО – 40% (n = 10). У остальных 5 пациентов больных функция СО была расценена как вариант нормы. Ультразвуковые признаки дуоденостаза –расширение просвета 12-перстной кишки до 25 мм и снижение частоты фазовых сокращений кишки до 1-3 в минуту (при норме 10-12 в минуту) наблюдались у 4 (13,3 %) пациентов.

Фракционное многофазное дуоденальное зондирование (ФМДЗ) было выполнено 25 (83,3%) пациентам, остальным пяти (16,7 %) не было проведено вследствие выявленного у них выраженного билиарного сладжа в холедохе.

По данным фракционного дуоденального зондирования у 24 (80%) обследуемых больных была выявлена дисфункция сфинктера Одди (ДСО).

При проведении ФМДЗ до начала лечения у 18 (75 %) пациентов зарегистрированы увеличение периода закрытого сфинктера Одди (12,8 ± 0,9 мин.), что подтверждает гипертонический тип дисфункции сфинктера. У 6 (25%) пациентов выявлено укорочение времени закрытого сфинктера Одди, что свидетельствует о гипотоническом типе ДСО. У 8 (32 %) больных отмечалось увеличенное количество желчи порции А (максимально до 70-95 мл, что может свидетельствовать о дуоденостазе и косвенно о спазме сфинктера Одди (рис.2)

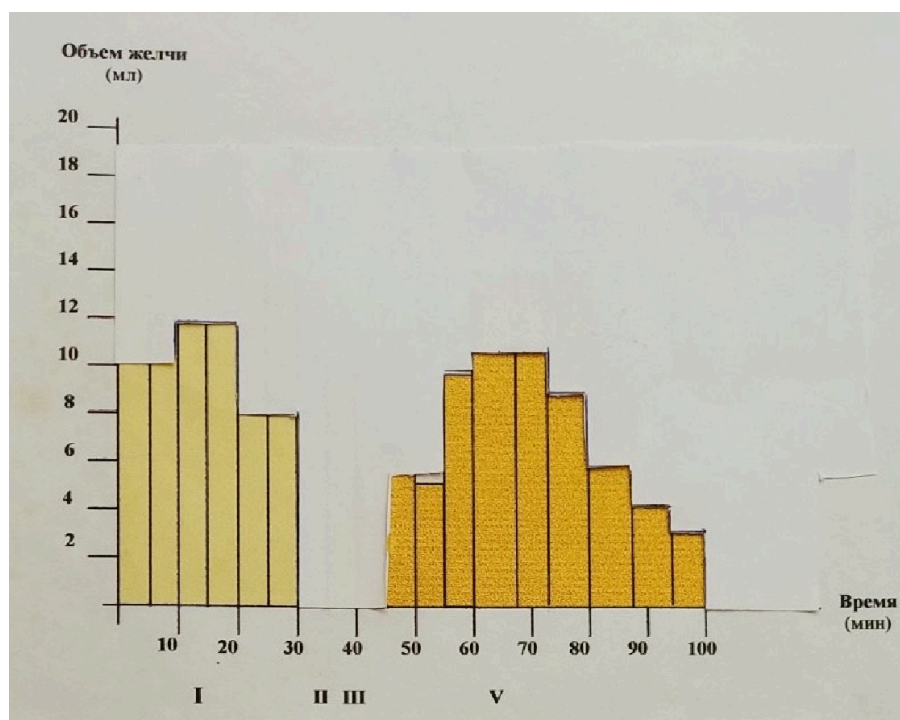


Рисунок 2. Графическое отображение результатов дуоденального зондирования у пациента с ДСО по билиарному типу после ЛХЭ до лечения Ровахолем (время закрытого сфинктера Одди 14 мин при норме до 6 мин).

У 20 (66,6%) отмечалось повышение содержания холестерина желчи –  $18,2 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,01$ )  $N = 15,6 \pm 0,5$  ммоль/л, что связано с печеночно-клеточной дисхолией, литогенностью и нарушением реологических свойств желчи. Содержание билирубина в желчи также было повышено и составило  $8,6 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) ( $N = 6,8 \pm 0,3$  ммоль/л).

### Результаты лечения:

Среди пациентов с ДСО по билиарному типу после ЛХЭ большинство составили женщины – 56,7%, с ожирением I-II степени – 8 (47,05%) пациентов из 17, что совпадает с данными других исследований, указывающих на более высокую заболеваемость как ЖКБ, так и развитием ПХЭС у женщин (2,3).

В результате лечения пациентов с ДСО по билиарному типу после ЛХЭ препаратом Ровахол на протяжении 3-х недель отмечалась положительная

динамика терапевтического действия препарата уже на 4–5-й день лечения: достоверно уменьшился астеновегетативный синдром к концу лечения, его отмечали у 5 (16,6%) пациентов из 13 до лечения, у 8 пациентов изменения были менее значимы. Уменьшились проявления желудочной и кишечной диспепсии: горечь во рту исчезла у 7 (77,7%) пациентов из 9 до лечения, у двух беспокоила незначительно, тошнота не отмечалась у 4 –х (50%) пациентов из 8 до лечения, продолжала беспокоить менее интенсивно 2-х (25%) пациентов. у 2-х больных интенсивность тошноты не изменилась (данные больные не соблюдали диетические рекомендации). Рвота не отмечалась у всех 10 пациентов до лечения, метеоризм продолжали испытывать 6 (54,5%) из 11 до лечения, что можно объяснить не соблюдением режима питания и пищевыми погрешностями со слов пациентов (употребление избыточного количества свежих овощей и фруктов в качестве источника витаминов развитием дисбиоза в некоторых случаях). У 7 пациентов нарушений со стороны стула не определялось ( $p < 0,05$ ).

Отмечалось статистически значимое уменьшение доли пациентов, испытывавших болевой синдром. Характер билиарной боли изменился в процессе лечения Ровахолон и стал менее выраженным: интенсивность билиарной боли достоверно уменьшилась у 20 (66,6%) пациентов из 14 ( $p < 0,05$ ) до лечения с оценкой боли в 4 балла - до 2-х баллов; невыраженный болевой синдром с оценкой интенсивности в 2 балла оставался у 5 (38, 4%) пациентов из 13 до лечения, чувство дискомфорта в правом подреберье и эпигастрии продолжали отмечаться у 1-го больного из 3-х до лечения ( $P < 0,05$ ). Субиктеричность склер у пациентов не отмечалась.

После завершения курса лечения наблюдалась нормализация количества лейкоцитов и СОЭ у всех 6 пациентов —  $6,36 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), СОЭ —  $14,13 \pm 1,17$  мм/час ( $p < 0,01$ ) что соответствует показателям нормы и подтверждает противовоспалительный эффект.

В процессе лечения активность печеночных трансаминаз достоверно не изменилась и показатели (АЛТ, АСТ, ЩФ) оставались в пределах референтных значений верхних показателей нормы ( $p < 0,001$ ), показатели повышенного билирубина в сыворотке крови имели тенденцию к снижению.

Более характерными оказались изменения в липидном спектре и обмене холестерина. Под влиянием проводимой терапии наблюдалась общая положительная тенденция восстановления липидного спектра крови: снижение уровня холестерина у 20 (66,6%) больных, триглицеридов у 7 (23,3%) больных, повышение ЛПВП в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), снижение ЛПНП в 1,4 раза. Препарат нормализуют липидный профиль, что проявлялось гипохолестеринемическим, гиполипидемическим действием, что подтверждает данные других авторов (21). Однако в указанный срок лечения полной нормализации липидного спектра не произошло, что свидетельствует о необходимости продолжить лечение на амбулаторном этапе более длительно, в течение месяца с мониторингом показателей липидограммы.

При дуоденальном зондировании после проведенного комплексного лечения с препаратом Ровахол наблюдалось уменьшение периода закрытого сфинктера Одди ( $7,1 \pm 0,4$  мин) {рис. 3}.

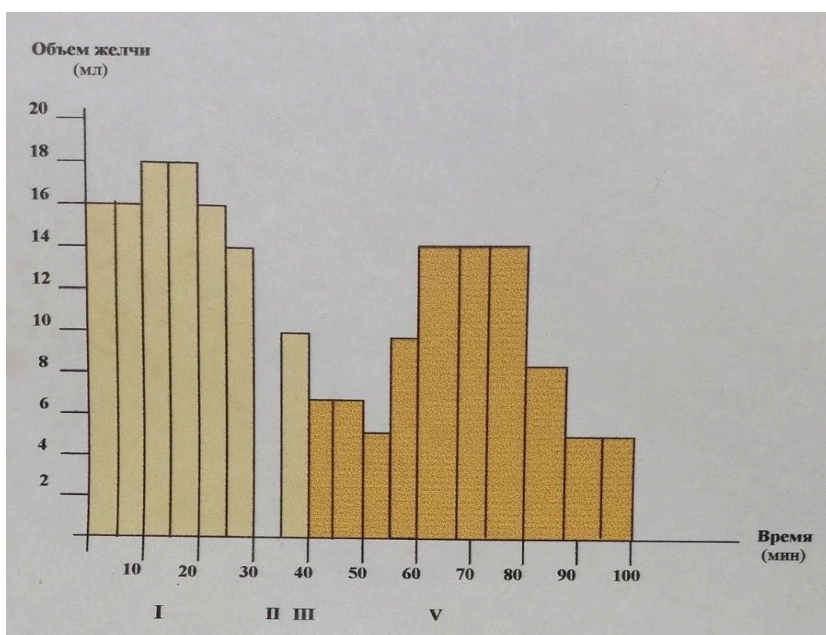


Рисунок.3.Графическое отображение результатов дуоденального зондирования у пациента с ДСО по билиарному типу после ЛХЭ и лечения Ровахолем. Отмечается отсутствие спазма сфинктера Одди (время закрытого сфинктера Одди в пределах нормы (5 мин)).

У лиц с ДСО по гипотоническому типу увеличился период закрытого сфинктера Одди до  $6,3 \pm 0,4$  мин ( $p < 0,05$ ).

После проведения терапии Ровахолем было выявлено достоверное снижение в сравнении с контрольной группой содержания холестерина в порции В –  $14,2 \pm 0,48$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и билирубина –  $5,5 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об уменьшении проявлений печеночно-клеточной дисхолии и снижении литогенности желчи.

При контрольном УЗИ гепатобилиарной зоны была отмечена тенденция к нормализации диаметра общего желчного и главного панкреатического протоков (рис. 4). У 3-х больных с расширением ОЖП более 12мм, диаметр ОЖП уменьшился до 10 мм ( $P < 0,05$ ).

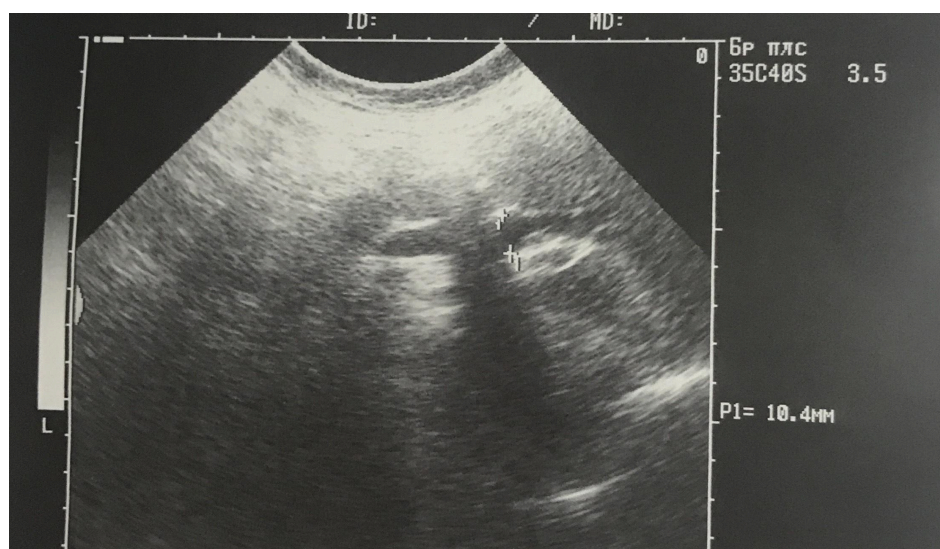


Рисунок 4. Эхограмма гепатобилиарной зоны пациента. ОЖП диаметром 10,4 мм после 3-х недельного лечения препаратом Ровахол. (До лечения диаметр ОЖП был 11,5 мм). После проведенного лечения отмечено уменьшение диаметра общего желчного протока.

Удовлетворенность терапией Ровахолм по пятибалльной шкале составила 1-2 балла у всех обследуемых пациентов, что подтверждает терапевтическую эффективность препарата.

### **Заключение:**

В клинической практике функциональные изменения в билиарной системе после холецистэктомии по поводу ЖКБ расцениваются как ДСО по билиарному или панкреатическому типу.

Больных после ЛХЭ при наличии клинических симптомов необходимо тщательно обследовать для верификации диагноза ПХЭС: дисфункция сфинктера Одди.

Препарат Ровахол, представляющий собой смесь шести монотерпенов способствует нормализации физико-химических свойств желчи, что проявилось достоверным снижением содержания холестерина и билирубина в желчи пациентов, уменьшает/устраняет проявления билиарного сладжа и растворяет мелкие холестериновые микролиты (по данным УЗИ), способствует профилактике повторного холедохолитиаза и приводит к уменьшению интенсивности билиарной боли и чувства дискомфорта у большинства пациентов - у 20 (66,6%) ,.

Уменьшение билиарной боли и диспептических симптомов на фоне лечения Ровахолм снижает астенические проявления и повышает качество жизни пациентов с ДСО после ЛХЭ.

В фиксированной дозе 3 капсулы в сутки препарат не вызывал побочных эффектов, хорошо переносился.

### **Литература:**

- 1.Бордин Д.С. , Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я. и соавт. Эффективность и безопасность различных доз гемикронома у больных, перенесших холецистэктомию // Эффективная фармакотерапия. – 2021. - №3. – С. 34-39.
- 2.Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром:патогенетические и терапевтические аспекты проблемы // remedium.ru
3. Буеверов А.О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде. Медицинский совет.- 2020. - №.15. – С. 90–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-90-95.
- 4.Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Патогенетическая коррекция билиарной боли при постхолецистэктомическом синдроме и дисфункции сфинктера Одди // Сучасна гастроентерологія. – 2012. - №.6 (68). – С. 81-92.
- 5.Звягінцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І. та ін. Функціональні захворювання біліарної системи // Функціональні захворювання органів травлення.— Харків: Точка, 2010.— С. 35—70.
6. Минушкин О.Н., Гусева Л.В., Бурдина Е.Г и соавт. Больные после удаления желчного пузыря. Всегда ли это постхолецистэктомический синдром? // Медицинский Совет. - 2016. - №.14. – С. 122-128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-122-128>.
7. Doran, M. R. B. Keighley, G. D. Bell. Rowachol - a possible treatment for cholesterol gallstones // Gut. - 1979. – Vol.20. - P. 312-317.
8. Hiroyuki Miyatani, Hirosato Mashima, Masanari Sekine, and Satohiro Matsumoto. Clinical course of biliary-type sphincter of Oddi dysfunction:



endoscopic sphincterotomy and functional dyspepsia as affecting factors // Ther. Adv. Gastrointest. Endosc. - 2019 Jan-Dec; 12: 2631774519867184.

9. Hernán Cortés, Isaac H. Caballero-Florán Therapeutic Applications of Terpenes on Inflammatory Diseases// Front. Pharmacol. - 13 August 2021  
//doi.org/10.3389/fphar.2021.704197

10. Guanying Hu, Xing Yuan, Sanyin Zhang, Ruru Wang. Research on choleretic effect of menthol, menthone, pluegone, isomenthone, and limonene in DanShu capsule // International immunopharmacology. – 2014.

11. In Woong Han, O. Choe IKwon Min GuOh et al. Effects of Rowachol on prevention of postcholecystectomy pain after laparoscopic cholecystectomy: prospective multicenter randomized controlled trial | // HPB – 2016. - Vol. 18, Iss. 8. - P. 664-670. doi.org/10.1016/j.hpb.2016.05.013

12. Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM. Postcholecystectomy syndrome (PCS) doi // Int. J. Surg. - 2010. – Vol. 8(1). – P. 15–17.: 10.1016/j.ijssu.2009.10.008.

13. Jing Zhang, Qiang Lu, Yi-Fan Ren et al. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy // HPB (Oxford) . – 2017. - Jul;19(7):629-637. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.003.

14. K. von Bergmann, A. Beck, C. Engel, O. Leiss, Administration of a terpene mixture inhibits cholesterol nucleation in bile from patients with cholesterol gallstones // Klin Wochenschr.- 1987,- Vol.65(10). – P. 458-62.

15. Kohga A, Suzuki K, Okumura T, et al. Calculus left in remnant gallbladder cause long-term complications in patients undergoing subtotal cholecystectomy.



//HPB (Oxford) - 2019. – Vol. 21(4). – P.508–514.

doi: 10.1016/j.hpb.2018.09.007.

16. Madacsy L., Dubravcsik Z., Szepes A. Postcholecystectomy Syndrome: From Pathophysiology to Differential Diagnosis - A Critical Review. // *Pancreat. Disord. Ther.* -2015. –. 5: P.1-7. doi:10.4172/2165-7092.1000162

17.Malte Schmidt, Karl Søndena, John A Dumot et al. Post-cholecystectomy symptoms were caused by persistence of a functional gastrointestinal disorder // *World J. Gastroenterol.* - 2012 – Vol. 18(12). – P.1365–1372.

18. María Luisa Del Prado-Audelo , Hernán Cortés , Isaac H Caballero-Florán et al. Therapeutic Applications of Terpenes on Inflammatory Diseases // *Front Pharmacol* . 2021 Aug 13;12:704197. doi: 10.3389/fphar.2021.704197. eCollection 2021.

19.Matsudaira S, Fukumoto T, Yarita A, et al. A patient with cystic duct remnant calculus treated by laparoscopic surgery combined with near-infrared fluorescence cholangiography. // *Surg Case Rep.* - 2020. - Vol.6(1):146. doi: 10.1186/s40792-020-00909-7.

20.Nirmal Joshee, Sadanand A. Dhekney, Prahlad Parajuli Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes // *Medicinal Plants.* – 2019. – Vol.12. - P. 333–359.

21. O Leiss, K. von Bergmann Effect of Rowachol on biliary lipid secretion and serum lipids in normal volunteers || *Gut.* 1985 Jan; 26(1): 32–37.doi: 10.1136/gut.26.1.32

22.Paco Noriega (October 10th 2020). Terpenes in Essential Oils: Bioactivity and Applications, Terpenes and Terpenoids - Recent Advances, Shagufta Perveen and Areej Mohammad Al-Taweel, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.93792.

23.Penaloza-Ramirez, Arcio et al. Sphincter of Oddi dysfunction: Case report. // *Rev. colomb. Gastroenterol.* [online]. 2021, vol.36, suppl.1, pp.52-58. Epub Apr 22, 2021. ISSN 0120-9957. <https://doi.org/10.22516/25007440.550>.

24. Sujata Paul, El Bethel Lalthavel Hmar, James H. Zothantluanga et al. Essential oils: a review on their salient biological activities and major delivery strategies // Science Wision. – 2020. - Vol. 20, issue 2, P. 54–71.  
doi.org/10.33493/scivis.20.02.01
25. Sartorelli P, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from two species of *Eucalyptus*. // Phytother Res. – 2007. – Vol. 21. – P. 231–233. doi: 10.1002/ptr.2051
26. Shirah BH, Shirah HA, Zafar SH, et al. Clinical patterns of postcholecystectomy syndrome. // Ann Hepatobiliary Pancreat Surg. - Vol.22(1). – P. 52–57. doi: 10.14701/ahbps.2018.22.1.52
27. Takeshi Utsunomiya, Katsunori Sakamoto, Kyousei Sogabe et al. Laparoscopic remnant cholecystectomy for calculi in the remnant gallbladder following subtotal-cholecystectomy: a report of two cases // Surg .Case Rep. - 2021 Dec; 7: 250.
28. Terpenes and Terpene Derivatives. Edited by Pavel B. Drasar and Vladimir A. Khripach. Printed Edition of the Special Issue Published in Molecules. Editorial Office MDPI St. Alban-Anlage 66 4052 Basel, Switzerland. 2021- 227p.
29. von Bergmann, K. Beck, A. Engel et al. Administration of a terpene mixture inhibits cholesterol nucleation in bile from patients with cholesterol gallstones // Klin. Wochenschr. 1987. – Vol. 65 (10). – P. 458-462. doi: 10.1007/BF01712838.
30. W.R. Ellis et al. Pilot Study Of Combination Treatment For Gall Stones // – British Medical Journal (Clinical Research Edition) Vol. 289, N 6438 . – P. 153-156.
31. Zackria; Richard A. Lopez. Postcholecystectomy Syndrome // StatPearls [Internet] 2021.

