



**Проф. Т.Д. Звягінцева, доц. А.І. Чернобай,  
ас. А.В. Ярошенко, проф. А.Г. Опарін**  
Харківський національний медичний  
університет

## Постхолецистектомічний синдром: новий погляд на давню проблему і можливості патогенетичної терапії

**Ж**овчнокам'яна хвороба (ЖКХ) є найпоширенішим захворюванням біліарної системи, і майже 10–15% дорослого населення в розвинених країнах мають камені в жовчному міхурі.

Лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) стала переважним методом лікування, однією з найчастіше виконуваних планових абдомінальних операцій в усьому світі у пацієнтів із ЖКХ. Попередні дослідження показують, що тривалі абдомінальні симптоми присутні у 40% пацієнтів і після операції (7).

Ці симптоми після ЛХЕ є значним тягарем для систем охорони здоров'я, оскільки 56% пацієнтів потребують додаткової медичної допомоги для діагностики та лікування (25).

Постхолецистектомічний синдром (ПХЕС) є групою гетерогенних ознак і симптомів, що складаються з болю в правому верхньому квадранті живота, диспепсії та/або жовтяниці, які проявляються після перенесеної холецистектомії (ХЕ).

У світовій літературі частота ПХЕС варіює в широких межах, від 5% до 63%, при цьому повторні симптоми серед пацієнтів жіночої статі виникають у 43% випадків порівняно з 28% серед пацієнтів чоловічої статі (24). До 29% пацієнтів із постхолецистектомічним синдромом мають структурну або функціональну аномалію сфінктера Одді (5).

Терміном «ПХЕС» у терапевтичній практиці найчастіше позначають дисфункцію сфінктера Одді, зумовлену порушенням його скоротливої функції, що перешкоджає нормальному відтоку жовчі та панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку за відсутності органічної перешкоди.

Клінічні прояви у хворих, які перенесли холецистектомію, можуть бути обумовлені чотирма групами причин: по-перше, діагностичними помилками під час обстеження хворого на доопераційному етапі та/або під час операції; по-друге, технічними похибками під час операції; по-третє, функціональними по-

рушеннями, пов'язаними з видаленням жовчного міхура; по-четверте, загостреннями чи прогресуванням існуючих до операції захворювань (2,6).

З сучасних позицій ПХЕС характеризується дисфункцією сфінктера Одді, обумовленою порушеннями його скорочення, що формують біль (6).

Наявність нормального жовчного міхура та функціонального сфінктера Одді (СО) підтримує певний внутрішньопросвітний тиск у загальній жовчній протоці (ЗЖП) та протоці підшлункової залози (ПЖ) та контролює ритм екскреції жовчі та панкреатичного соку у дванадцятипалу кишку.

Відсутність жовчного міхура призводить до прямого потрапляння печінкової жовчі до дванадцятипалої кишки, що сприяє функціональній біліарній гіпертензії та дилатації холедоха, біліопанкреатичному рефлюксу та, нарешті, дисфункції сфінктера Одді.

Дисфункція СО (гіпер- або гіпотонус) пояснюється порушенням нервово-рефлекторних та гормональних зв'язків між віддаленим жовчним міхуром та СО. Оскільки жовчний міхур (ЖМ) модулює відповідь на гормональну стимуляцію холецистокініном, то після ХЕ відзначається зменшення реакції на холецистокінін і виникає його дискоординація.

В основі ДСО лежить підвищення тиску в сфінктері, що веде до зростання внутрішньопротокового тиску і, як наслідок, виникнення біліарного або панкреатичного болю.

Згідно з Римськими критеріями IV біліарний біль є обов'язковим компонентом дисфункції сфінктера Одді.

З сучасних позицій виникнення біліарного болю після ХЕ можна пояснити концепцією ноцицептивної сенсibiliзації, пов'язаної з активацією ноцицептивних рецепторів при запаленні в біліарній системі. Якщо запалення зберігається, воно підтримує сенситизацію, через що передача больових імпульсів збільшується. У більшості хворих після холецистектомії

сенситизація залишається на високому рівні, і навіть мінімальне підвищення біліарного тиску в межах фізіологічних значень може запускати ноцицептивну активність та викликати відчуття болю (аллодинію).

Переривання холецистосфінктерного рефлексу після ХЕ значно впливає на зміну відповіді сфінктера на холецистокінін (1,2).

Механічне порушення іннервації змінює безпосередні скорочувальні ефекти впливу холецистокініну на гладку мускулатуру жовчовивідних шляхів. Дискоординація жовчовідтоку може призводити до інших порушень функціонування травної системи.

Дослідженнями останніх років показано, що практично у всіх хворих на ЖКХ є морфофункціональні порушення в гепатоциті, що лежать в основі печінково-клітинної дисхолії, формування літогенної жовчі, що визначають ступінь біліарної недостатності (БН), що супроводжує холестериновий холелітіаз.

З патофізіологічної точки зору БН характеризується зміною якісного складу жовчі та зменшенням її кількості. В основі якісної зміни складу жовчі має значення співвідношення між вмістом холестерину (ХС) і жовчних кислот (ЖК). Ферментом, відповідальним за синтез жовчних кислот, є холестерин-7 $\alpha$ -гідроксилаза, що здійснює перетворення ХС на ЖК. Зниження активності цього ферменту є причиною секреції літогенної жовчі, розвитку БН і, як наслідок, порушення процесів травлення.

Після холецистектомії відзначається компенсаторне прискорення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, цей процес тягне за собою пригнічення синтезу жовчних кислот, що призводить до дисбалансу основних компонентів жовчі та порушення сольобілізуючих і реологічних властивостей жовчі. Випадання внаслідок холецистектомії концентраційної функції жовчного міхура призводить до зміни хімічного складу жовчі (посилення наявної БН), що наادходить у дванадцятипалу кишку.

Надходження неконцентрованої жовчі до дванадцятипалої кишки знижує бактерицидність дуоденального вмісту і веде до мікробного обсіменіння дванадцятипалої кишки, ослаблення росту і функціонування нормальної кишкової мікробіоти з розвитком синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) [2, 6].

Для поліпшення реологічних властивостей жовчі, усунення печінково-клітинної дисхолії необхідно використовувати препарати природного походження, які блокують ферменти надлишкового синтезу холестерину в гепатоциті, покращують його сольобілізацію та посилюють виведення з жовчю, надаючи тим самим протибольову дію.

Препарати з природних сполук (суміш монотерпенів), мають комбіновані потенційні ефекти — зниження й усунення біліарного складжу та печінково-клітинної дисхолії, виведення кристалів холестерину та розчинення мікролітів у жовчі, купірування спазму біліарного дерева. Ці препарати є пріоритетними та патогенетичними в лікуванні хворих із діагнозом ПХЕС: дисфункція сфінктера Одді за біліарним типом.

Терпени є найбільшою і різноманітною групою сполук, що зустрічаються в природі. Вони знаходяться найбільше в рослинах і становлять основну частину ефірних олій (12,22).

Сучасна медицина використовує велику кількість терпенів, які мають широкий спектр терапевтичного впливу на організм, для створення різноманітних лікувальних препаратів, зокрема, препаратів, які мають холеретичні, гіпохолестеринемічні, спазмолітичні, протимікробні, противірусні, антипаразитарні, гіполіпідемічні, гіпоглікемічні, антидепресантні, антиапоптотичні, онкопротекторні властивості (табл. 1).

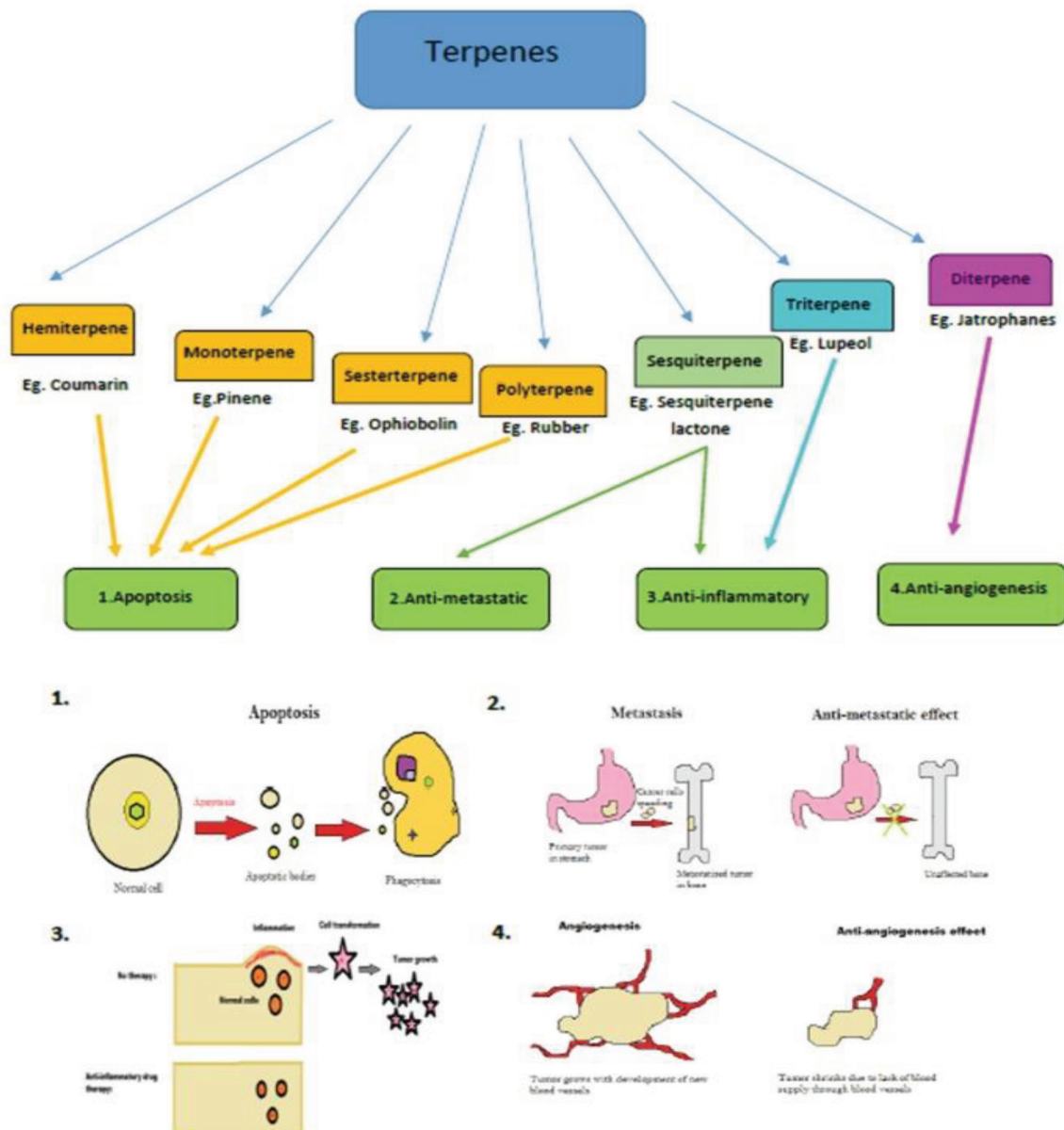
Численні дослідження показали, що терпени і терпеноїди мають великий потенціал як альтернативні методи лікування запальних захворювань. Протизапальна активність терпенів охоплює кілька молекулярних мішеней, зокрема прозапальні цитокіни, фактори транскрипції, механізми аутофагії, активні форми кисню (АФК), мембранні рецептори та інші медіатори запалення. Отже, на відміну від деяких сучасних ліків, терпени можуть одночасно діяти через різні сигнальні шляхи клітин і чинити плейотропну дію на запальні захворювання: таким чином, терпени можуть бути більш ефективними препаратами (11, 19, 21, 23).

Ровахол (виробник Rowa Pharmaceuticals Ltd) являє собою запатентований препарат, що містить шість рослинних монотерпенів (8, 10, 12, 15).

Механізм дії та терапевтичні ефекти Ровахолу полягають у наступному:

- інгібує активність ГМГ-КоА-редуктази, ключового ферменту синтезу холестерину (що є головним компонентом жовчних каменів), тим самим знижуючи його вміст у клітинах печінки, що усуває прояви печінково-клітинної дисхолії,
- чинить літолitiчну дію: сприяє розчиненню і руйнуванню, а також виведенню жовчних каменів,
- усуває біліарний складж, сприяє легкому виведенню жовчних каменів разом із жовчю. У разі біліарного складжу препарат сприяє зниженню літогенності жовчі та, як наслідок, збільшенню часу нуклеації, що зрештою запобігає утворенню мікролітів і сприяє розчиненню холестеринових каменів,
- стимулює холерез, підвищуючи розчинність холестерину, карбонату кальцію і фосфату кальцію, що робить його потужним жовчогінним засобом,
- спазмолітичний ефект препарату проявляється розслабленням гладко-м'язової мускулатури жовчних проток і відновленням нормального пасажу жовчі по біліарному дереву,
- збільшує секрецію ліпідів жовчі (фосфоліпіди), жовчних кислот,
- підвищує концентрацію холестерину ЛПВЩ у сироватці крові,
- виявляє широкий спектр антибактеріальної та протигрибкової активності.
- окремі компоненти препарату добре всмоктуються і метаболізуються у печінці (реакція глюкуронізації); виводяться з жовчю та сечею.

Кожна кишковорозчинна капсула Ровахолу містить 100 мг суміші терпенів. (табл. 2)



Таблиця 1. Класифікація та терапевтичні ефекти терпенів (по Nirmal Joshee, Sadanand A. Dhekney, Prahlad Parajuli (2019) [21]).

| Вміст монотерпенів у Ровахолі | % від загального вмісту |
|-------------------------------|-------------------------|
| α-пінен                       | 13,6 мг                 |
| β-пінен                       | 3,4 мг                  |
| Камфена                       | 5,0 мг                  |
| Цинеол                        | 2,0 мг                  |
| Ментон                        | 6,0 мг                  |
| Левоментол                    | 32,0 мг                 |
| Борнеол                       | 5,0 мг                  |

Табл.2. Монотерпеновий вміст Ровахолу

Пінен проявляє терапевтичні властивості, такі як протизапальні, противірусні, антисептичні, антибактеріальні, протиракові та антибіотичні властивості, альфа-пінен є кращим монотерпеном з найвищою інгібуючою антимікробною активністю (20).

Цинеол чинить знеболювальну, протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, антибактеріальну, противірусну, спазмолітичну, жовчогінну дію.

Ментон має дозозалежний спазмолітичний ефект на гладку мускулатуру через його вплив на просування кальцію через клітинну мембрану, чинить жовчогінні, протизапальні ефекти.

Левоментол отримують з ефірної олії м'яти, має виражені знеболювальні, антисептичні та протизапальні властивості. Антисептична дія левоментолу досягається за рахунок впливу на клітини бактерій: він «склеює» білки на поверхні бактерій, не даючи їм змоги прикріплюватися до інших клітин.

Камфен має антиагрегаційну, антикоагуляційну, жовчогінну активність.

Борнеол чинить судинорозширювальну, антибактеріальну, знеболювальну, спазмолітичну та жовчогінну дію.

Ментол і левоментон можуть стимулювати секрецію жовчі та достовірно знижувати рівень холестерину (12, 15, 21, 23).

Борнеол і тритерпенові глікозиди можуть зменшувати симптоми запалення за рахунок зниження вивільнення прозапальних цитокинів — ядерного фактора транскрипції каппа-В, інтерлейкіну-1 і можуть знижувати експресію TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6 у клітинній лінії макрофагів. Таким чином, у зв'язку з тим, що різні протизапальні препарати спричиняють побічні ефекти, пошук і аналіз нових терапевтичних засобів є привабливими (19, 22, 24).

Ровахол показаний при лікуванні жовчного мікролітіазу, представленого дрібними частинками, які можуть переміщатися біліарним трактом, за хронічного холециститу та запалення жовчовивідних шляхів, дисфункцій сфінктерного апарату та жовчовивідних шляхів, при постхолецистектомічному синдромі.

Ровахол широко використовується більш ніж у 50 країнах Європи, Близького Сходу, Східної Азії, Африки та в більшості країн американського континенту.

Von Bergmann K. et al. (1987) показали, що введення терпенової суміші (Ровахол) інгібує утворення ядер холестерину в жовчі в пацієнтів із холестериновими жовчними каменями. Терпени подовжили час нуклеації з 2,8 до 5,8 днів (одна капсула;  $p < 0,05$ ) і до 9,5 днів (дві капсули;  $p < 0,001$ ) відповідно. Крім того, хоча механізм, за допомогою якого суміш терпенів інгібує утворення кристалів холестерину в жовчі, не було визначено, отримані дані свідчать про те, що суміш терпенів може бути корисним агентом для клінічних випробувань, щоб перевірити, чи будуть вони запобігати рецидиву жовчних каменів після медичного розчинення (31).

Дослідження, проведені Doran J. et al. (1979), показали, що Ровахол, запатентований жовчогінний препарат, виявився ефективним при лікуванні каменів у жовчному міхурі. У пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою автори досліджували його вплив на ліпідний склад зразків жовчі жовчного міхура натщесерце, отриманих під час холецистектомії, і жовчі з Т-подібної трубки на десятий день після операції. У дозі по дві капсули тричі на день протягом усього 48 годин Ровахол значно знижував розчинність холестерину як у жовчному міхурі ( $p < 0,001$ ), так і в жовчному каналі ( $p < 0,05$ ). {8}.

Пілотне дослідження, проведене W.Ellis et al. (1984), продемонструвало результати лікування комбінацією Ровахола і жовчними кислотами. 30 пацієнтів із рентгеногегативними каменями у функціонуючому жовчному міхурі лікували до двох років комбінацією Ровахолу (по одній капсулі двічі на день), суміші циклічних монотерпенів і хенодезоксихолевої кислоти (7,0-10,5 мг/кг/день). Біохімічно ознак гепатотоксичності виявлено не було, а діарея, спричинена хенодезоксихолевою кислотою, за цієї дози була мінімальною. Озвучені авторами результати свідчили про таке: камені повністю зникли в 11 пацієнтів (37%) протягом одного року і в 15 (50%) протягом двох років.

Ці результати вигідно відрізнялися від результатів, отриманих при застосуванні одних тільки хенодезоксихолевої кислоти в аналогічних дозах, зокрема, результатів Національного кооперативного дослідження жовчних каменів (повне розчинення у 13,5% пацієнтів через два роки). Лікування рентгеногегативних каменів у жовчному міхурі комбінацією середніх доз хенодезоксихолевої кислоти та Ровахолу є економічним, ефективним і, імовірно, мінімізує стійкі симптоми та побічні ефекти лікування (32).

Проведені численні рандомізовані клінічні дослідження (РКД) у різних країнах підтверджують, що у хворих на ПХЕС із дисфункцією сфінктера Одді та з мікрокристалами в жовчі на тлі терапії Ровахолем відмічалось значне зменшення, а інколи навіть зникнення дрібних мікролітів у жовчі, болювого синдрому біліарного типу (12, 24, 27).

**Мета дослідження:** вивчення клінічної ефективності терпеновмісного препарату Ровахол у пацієнтів із ДСО за біліарним типом після проведеної лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ).

### Матеріали та методи

Під наглядом у гастроентерологічному відділенні перебувало 30 пацієнтів, які перенесли ЛХЕ з приводу ЖКХ з діагнозом ПХЕС: дисфункція сфінктера Одді за біліарним типом. Жінок було 17 (56,7%), чоловіків 13 (43,3%), співвідношення чоловіків і жінок становило 1:1,4, що узгоджується з даними літератури про частіший розвиток ПХЕС у жінок (1,4). Середній вік пацієнтів був  $36,41 \pm 2,12$  року з віковим діапазоном від 32 до 64 років. Вага хворих коливалася від 76 до 110 кг (у середньому  $86,32 \pm 1,46$ ). Ожиріння I-II ступеня відзначалося у 14 (46,6%) пацієнтів, переважно у жінок — у 8 із 17 (47,05%), ІМТ у них становив у середньому  $31,49 \pm 0,61$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Холецистектомія була виконана з приводу ЖКХ. Середня тривалість післяопераційного періоду становила 11 років.

**Критерії включення пацієнтів у дослідження:** пацієнти зі встановленим діагнозом ПХЕС: ДСО за біліарним типом (відповідно до Римських критеріїв IV), ЖКХ в анамнезі, з приводу якої було виконано лапароскопічну холецистектомію, наявність біліарного болю функціонального характеру, наявність ДСО за біліарним типом.

**Критерії виключення пацієнтів із дослідження** наявність органічної причини біліарного болю при розвитку ПХЕС після операції, супутні захворювання (холедохолітаз, цироз, холангіт, жовтяниця), гарячка, нещодавно виконана абдомінальна операція.

Діагноз дисфункції сфінктера Одді за біліарним типом після ЛХЕ верифікували на підставі Римських критеріїв IV.

**Діагностичні критерії** включали загальноклінічні, біохімічні аналізи (біохімічні печінкові маркери — АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, холестерин і ліпідний профіль, загальний білірубін і фракції, глюкоза крові), УЗД черевної порожнини з оцінкою функціонального стану сфінктера Одді, діаметра загальної жовчної протоки, фракційне багатофазне дуоде-

нальне зондування, біохімію жовчі, ФГДС. Пацієнти, у яких була підвищена лужна фосфатаза поряд із розширенням холедоха на УЗД, були взяті на ЕРХПГ (2 пацієнти — 6,6%).

**Інтенсивність болю** оцінювали за 5 бальною шкалою, де 5 балів — дуже сильний біль, 4 бали — інтенсивний біль, 3 бали — менш виражений інтенсивний біль, 2 бали — помірний біль, 1 бал — почуття дискомфорту, біль практично не відмічається.

**Задоволеність терапією** вимірювали за п'ятибальною шкалою, де 1 — повністю задоволений; 2 — скоріше задоволений; 3 — відсутність як задоволеності, так і незадоволеності; 4 — скоріше не задоволений; 5 — повністю не задоволений.

Відповідно до мети дослідження всі пацієнти на тлі дієтичних і режимних рекомендацій отримували природний препарат Ровахол у вигляді суміші 6-ти монотерпенів по 1 капсулі тричі на добу за півгодини до вживання їжі терміном на 3 тижні.

**Критерії ефективності лікування:** позитивна динаміка клінічних проявів, результатів клінічних біохімічних та ультразвукового методів дослідження, результатів дуоденального зондування.

#### Результати дослідження та їх обговорення:

Серед пацієнтів із ДСО за біліарним типом після проведеної ЛХЕ більшість становили жінки — 56,7%, з ожирінням I-II ступеня — у 8 (47,05%) із 17, що збігається з даними інших досліджень, які вказують на вищу поширеність захворювання в жінок (співвідношення чоловіків і жінок — 1:3) із надлишковою масою тіла (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (1,2,3), що можна пояснити гормональним статусом (естрогени та прогестерон підвищують концентрацію холестерину в жовчі та сприяють її літогенності), надлишковою масою тіла, малорухомим способом життя, особливостями харчової поведінки (3,4,7).

Аналіз клінічних проявів засвідчив наявність абдомінального болю у 30 (100%) хворих, ознак шлункової та кишкової диспепсії у 25 (83,3%) хворих після холецистектомії.

Усі пацієнти скаржилися на біль у животі: у правому підребер'ї — 70%, в епігастрії — 16,7%, у правому підребер'ї та епігастрії — 13,3% хворих. Інтенсивність біліарного болю з оцінкою 4 бали відмічали у 14 (46,6%) пацієнтів, з оцінкою у 2 бали — у 13 (43,3%) пацієнтів, у 3 (10%) пацієнтів больовий синдром був незначно виражений і характеризувався як дискомфорт у ділянці правого підребер'я.

Ці дані узгоджуються з постулатом про те, що у 20–40% пацієнтів після ЛХЕ зберігається біліарний біль, у більшості випадків зумовлений дисфункцією сфінктера Одді. Біль пов'язаний з підвищенням тиску в сфінктері Одді, що веде до збільшення внутрішньопотокового тиску і, як наслідок, виникнення біліарного або панкреатичного болю. (1, 4, 25).

Ознаки шлункової диспепсії встановлені у 12 (48 %) пацієнтів із 25: гіркота в роті відмічалася в 9 (36 %), нудота — у 8 (32) %, епізодична блювота після похибки в харчуванні — в 10 (28 %), сухість у роті та обкладеність язика — у 12 (48 %).

Симптоми кишкової диспепсії зареєстровано у 26 (86,6%) пацієнтів: метеоризм — у 11 (42,3 %), порушення випорожнення (схильність до запорів) — у 9 (34,6 %), діарея — у 12 (46,1 %), чергування закріпів і діареї — у 8 (30,7 %) пацієнтів. Виникнення диспепсичних розладів було пов'язане з розладом надходження жовчі до ДПК і порушенням перетравлення жирів (у разі проносів, запорів, метеоризму), з дуоденогастральним і гастроєзофагальним рефлюксом. Астено-невротичний синдром реєстрували у 13 (43,3%) пацієнтів.

Серед супутніх захворювань відмічався цукровий діабет 2-го типу у 6 (20%) пацієнтів, метаболічні порушення — стеатоз і гіпертонічна хвороба у 13 (43,3%) пацієнтів, СПК-С у 8 (26,6%) пацієнтів, функціональна диспепсія — у 12 (40%) хворих, ГЕРХ А стадія у 5 (16,6%), дуоденостаз — у 4 (13,3%) хворих. Отримані дані не суперечать результатам інших авторів при обстеженні пацієнтів із ПХЕС (1,2,4).

Під час об'єктивного обстеження у 3 (10 %) пацієнтів відмічали невиражену субіктеричність склер.

У клінічному аналізі крові у 6 (20%) хворих до лікування мали місце збільшення вмісту кількості лейкоцитів —  $9,82 \pm 0,46 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ), ШОЕ —  $24,86 \pm 1,59$  мм/год ( $p < 0,01$ ).

У біохімічному аналізі крові достовірні зміни торкнулися показників загального холестерину та ліпідного спектра крові (табл. 3).

Підвищення рівня загального білірубину в 1,8 раза спочатку визначалося у 5 (16,6%) пацієнтів і відповідало  $34,42 \pm 2,11$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Зміна ліпідного спектра сироватки крові характеризувалася підвищенням загального холестерину в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), тригліцеридів у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), коефіцієнта атерогенності в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), зниженням ЛПВЩ в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ).

У всіх пацієнтів були нормальні показники амілази і ліпази крові, але підвищення лужної фосфатази спостерігалось у 9 (30%) —  $315,3 \pm 0,9$  Од/л, у 4-х із них (44,4%) загальна жовчна протока була розширена за даними УЗД органів черевної порожнини до 1,1–1,2 см і містила біліарний сладж. При виконанні ЕРХПГ у 2 (6,6 %) пацієнтів не було виявлено патологічних змін жовчних проток, що може залежати від проведеної ЛХЕ.

Під час УЗД органів черевної порожнини в 9 (30%) пацієнтів визначали дифузну неоднорідність печінки (т.зв. «яскраву» печінку), з різним ступенем вираженості жирової інфільтрації печінки, що відповідає стеатозу I–II ступеня.

УЗД загальної жовчної протоки з визначенням функції СО виконано у 30 хворих. За даними УЗД органів гепатобіліарної зони, у 23 (76,7%) пацієнтів ширина загальної жовчної протоки натщесерце варіювала в інтервалі від 6 до 10 мм, більше ніж 10 мм встановлено в 13,3 % ( $n=4$ ), більше ніж 12 мм — у 10 % ( $n=3$ ), що свідчить про ознаки порушення відтоку жовчі (рис. 1). У 5 (16,6 %) хворих в ОЗП визначали біліарний сладж.

Дисфункцію СО виявлено у 83,3% ( $n = 25$ ) хворих: гіпофункція СО (або недостатність) встановлена

| Показник                                   | Контрольна група | До лікування | Після лікування препаратом Ровахол |
|--------------------------------------------|------------------|--------------|------------------------------------|
| АЛТ Од/л                                   | 38,5±4,6         | 42,4±4,10    | 41,8±4,42                          |
| АСТ Од/л                                   | 42±5,2           | 48,2±5,28    | 47,8±5,24                          |
| ЩФ, Од/л                                   | 268±12           | 305,1±13*    | 278±16**                           |
| Загальний білірубін, мкмоль/л              | 16,95±1,2        | 25,22 ±2,13  | 23,16±2,09                         |
| Загальний холестерин ммоль/л               | 5,12±0,09        | 7,5±0,14*    | 6,3±0,18                           |
| Бета-ліпопротеїни, од                      | 43,13±2,6        | 72,19±2,9*   | 48,16±3,1**                        |
| Тригліцериди, ммоль/л                      | 1,54 ±0,14       | 4,34±0,12*   | 4,32±0,16                          |
| ЛПВЩ, ммоль/л                              | 1,54 ±0,19       | 1,06±0,05*   | 1,32±0,07**                        |
| ЛПНЩ, ммоль/л                              | 3,02±0,17        | 4,12±0,17*   | 3,42±0,14**                        |
| ЛПДНЩ, ммоль/л                             | 0,23±0,29        | 0,58±0,16*   | 0,34±0,20**                        |
| Холестерин/ЛПНЩ (коефіцієнт атерогенності) | 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                          |

\* достовірна різниця між показниками контрольної групи та до лікування,

\*\* достовірна різниця між показниками досліджуваної групи до і після лікування

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників крові до і після лікування препаратом

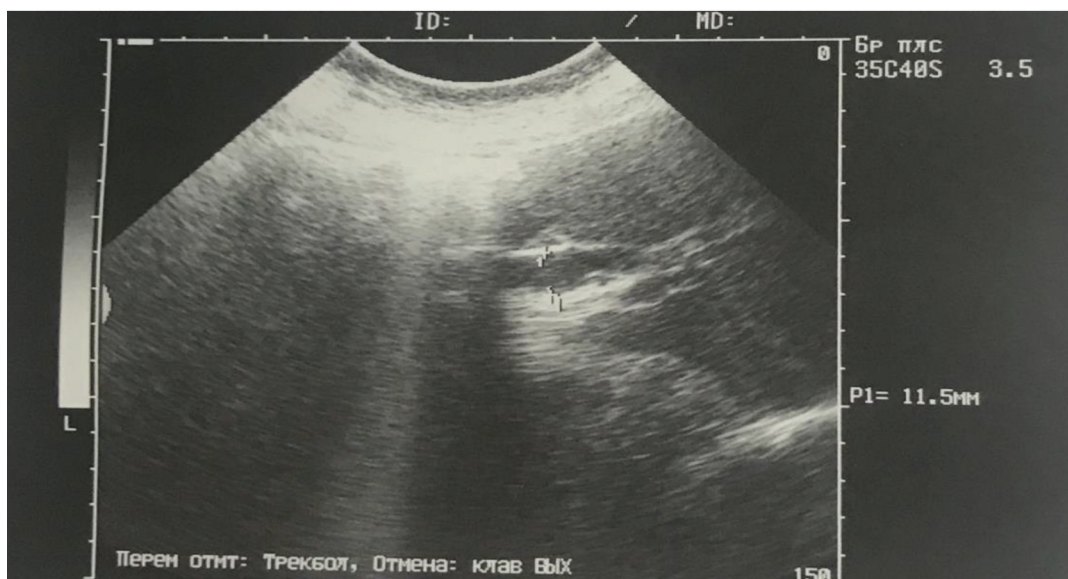


Рисунок 1. Ехограма гепатобіліарної зони пацієнта до лікування препаратом Ровахол. ЗЖП розширено до 11,5 мм у діаметрі

у 60% (n = 15) хворих, спазм СО — 40% (n = 10). У решти 5 пацієнтів хворих функція СО була розцінена як варіант норми. Ультразвукові ознаки дуоденостазу — розширення просвіту 12-палої кишки до 25 мм і зниження частоти фазових скорочень кишки до 1–3 за хвилину (за норми 10–12 за хвилину) — спостерігалися в 4 (13,3 %) пацієнтів.

Фракційне багатофазне дуоденальне зондування (ФБДЗ) виконали 25 (83,3%) пацієнтам, решті п'ятьом (16,7%) його не було проведено внаслідок виявленого в них вираженого біліарного сладжу в холедоху.

За даними фракційного дуоденального зондування у 24 (80%) обстежуваних хворих було виявлено дисфункцію сфінктера Одді (ДСО).

При проведенні ФБДЗ до початку лікування у 18 (75 %) пацієнтів зареєстровано збільшення періоду закритого сфінктера Одді ( $12,8 \pm 0,9$  хв.), що підтверджує гіпертонічний тип дисфункції сфінктера. У 6 (25%) пацієнтів виявлено вкорочення часу закритого сфінктера Одді, що свідчить про гіпотонічний тип ДСО. У 8 (32 %) хворих відзначалася збільшена кількість жовчі порції А (максимально до 70–95 мл), що може свідчити про дуоденостаз і побічно про спазм сфінктера Одді (рис. 2).

У 20 (66,6%) відзначалося підвищення вмісту холестерину жовчі —  $18,2 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) (при нормі  $15,6 \pm 0,5$  ммоль/л), що пов'язано з печінково-клітинною дисхолією, літогенністю і порушенням реологічних властивостей жовчі. Вміст білірубину в жовчі також був підвищений і становив  $8,6 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) (при нормі  $6,8 \pm 0,3$  ммоль/л).

### Результати лікування:

Серед пацієнтів із ДСО за біліарним типом після ЛХЕ більшість становили жінки — 56,7%, з ожирінням I-II ступеня — 8 (47,05%) пацієнтів із 17, що збігається з даними інших досліджень, що вказують на більш високу захворюваність як ЖКХ, так і розвитком ПХЕС в жінок (2,3).

У результаті лікування пацієнтів із ДСО за біліарним типом після ЛХЕ препаратом Ровахол упродовж 3-х тижнів відмічали позитивну динаміку терапевтичної дії препарату вже на 4–5-й день лікування: достовірно зменшився астеновегетативний синдром до кінця лікування, його відмічали в 5 (16,6%) пацієнтів із 13 до лікування, у 8 пацієнтів зміни були менш зна-

чущими. Зменшилися прояви шлункової та кишкової диспепсії: гіркота в роті зникла у 7 (77,7%) пацієнтів із 9 до лікування, у двох турбувала незначною мірою, нудота не відмічалася у 4 (50%) пацієнтів із 8 до лікування, продовжувала турбувати менш інтенсивно 2 (25%) пацієнтів, у 2 (25%) пацієнтів. У 2-х хворих інтенсивність нудоти не змінилася (ці хворі не дотримувалися дієтичних рекомендацій). Блювота не відмічалася у всіх 10 пацієнтів до лікування, метеоризм продовжували відчувати 6 (54,5%) з 11 до лікування, що можна пояснити не дотриманням режиму харчування і харчовими похибками зі слів пацієнтів (вживання надмірної кількості свіжих овочів та фруктів як джерела вітамінів) і розвитком дисбіозу в деяких випадках). У 7 пацієнтів порушень із боку випорожнень не визначали ( $p < 0,05$ ).

Відзначалося статистично значуще зменшення частки пацієнтів, які відчували больовий синдром. Характер біліарного болю змінився в процесі лікування Ровахолем і став менш вираженим: інтенсивність біліарного болю достовірно зменшилася у 20 (66,6%) пацієнтів із 14 ( $p < 0,05$ ) до лікування з оцінкою болю в 4 бали — до 2-х балів; невиражений больовий синдром із оцінкою інтенсивності у 2 бали залишався у 5 (38,4%) пацієнтів із 13 до лікування, відчуття дискомфорту в правому підребер'ї та епігастрії продовжувало відмічатися в 1-го хворого з 3-х до лікування ( $p < 0,05$ ). Субіктеричність склер у пацієнтів не відзначалася.

Після завершення курсу лікування спостерігалася нормалізація кількості лейкоцитів —  $6,36 \pm 0,31 \times 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ) і ШОЕ —  $14,13 \pm 1,17$  мм/год

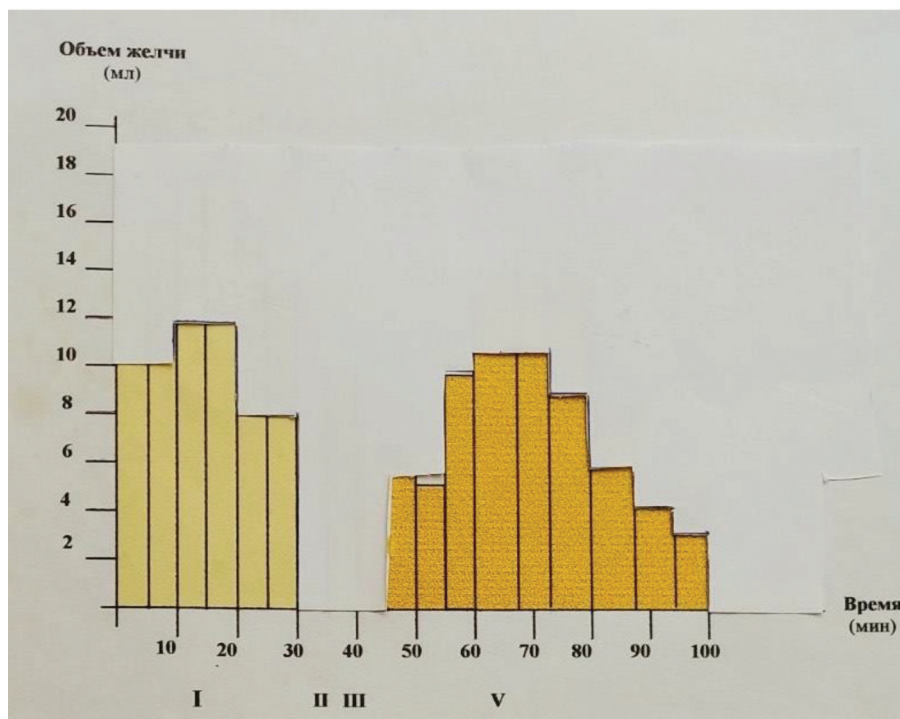


Рисунок 2. Графічне відображення результатів дуоденального зондування у пацієнта з ДСО за біліарним типом після ЛХЕ до лікування Ровахолем (час закритого сфінктера Одді 14 хв за норми до 6 хв)

( $p < 0,01$ ) в усіх 6 пацієнтів що відповідає показникам норми і підтверджує протизапальний ефект.

У процесі лікування активність печінкових трансаминаз достовірно не змінилася, і показники (АЛТ, АСТ, ЛФ) залишалися в межах референтних значень верхніх показників норми, показники підвищеного білірубину в сироватці крові мали тенденцію до зниження.

Більш характерними виявилися зміни в ліпідному спектрі та обміні холестерину. Під впливом проведеної терапії спостерігалася загальна позитивна тенденція відновлення ліпідного спектра крові: зниження рівня холестерину у 20 (66,6%) хворих, тригліцеридів у 7 (23,3%) хворих, підвищення ЛПВЩ у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), зниження ЛПНЩ у 1,4 раза. Препарат

нормалізує ліпідний профіль, що проявлялося гіпохолестеринемічною, гіполіпідемічною дією, що підтверджує дані інших авторів (21). Однак у зазначений термін лікування повної нормалізації ліпідного спектра не відбулося, що свідчить про необхідність продовжити лікування на амбулаторному етапі триваліше, протягом місяця, з моніторингом показників ліпідограми.

При дуоденальному зондуванні після проведеного комплексного лікування з препаратом Ровахол спостерігалася зменшення періоду закритого сфінктера Одді ( $5,1 \pm 0,4$  хв) (рис. 3).

В осіб із ДСО за гіпотонічним типом зменшився період закритого сфінктера Одді до  $6,3 \pm 0,4$  хв ( $p < 0,05$ ).

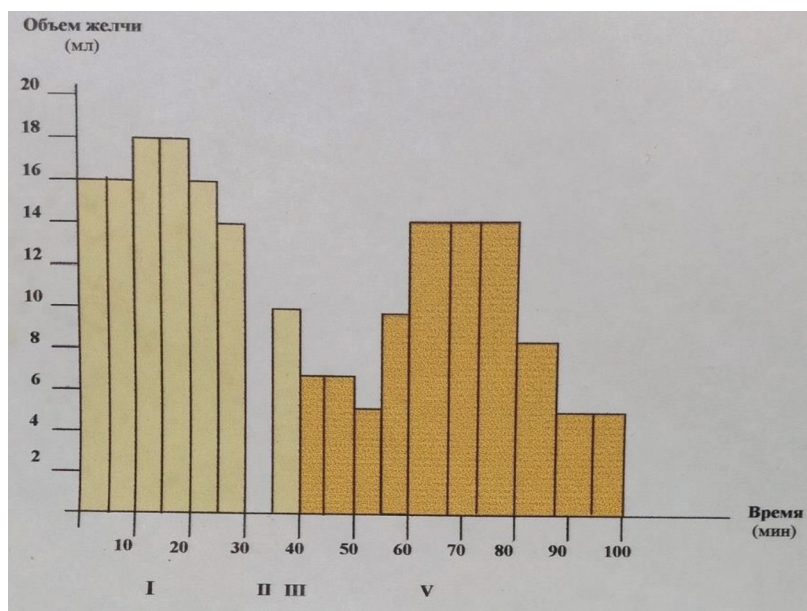


Рисунок 3. Графічне відображення результатів дуоденального зондування у пацієнта з ДСО за біліарним типом після ЛХЕ і лікування Ровахолом. Відзначається відсутність спазму сфінктера Одді (час закритого сфінктера Одді в межах норми — 5 хв)

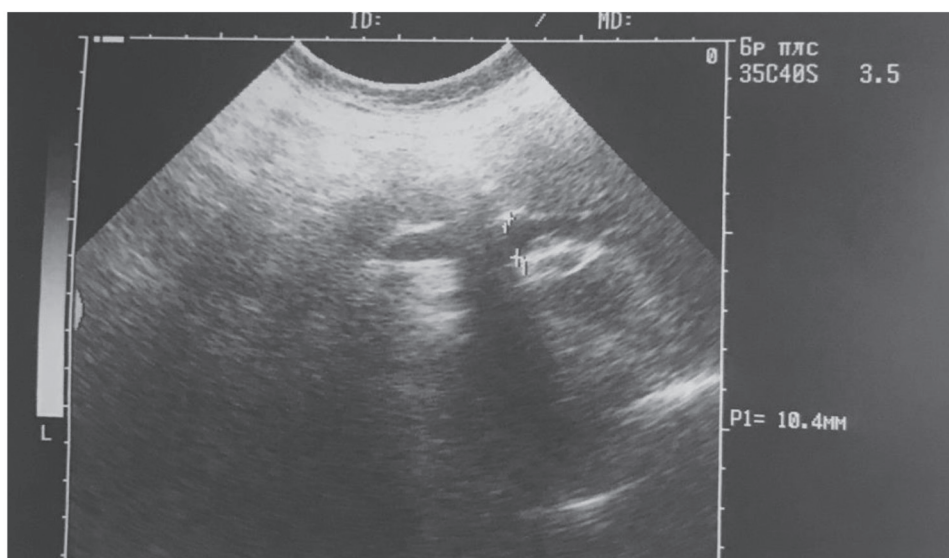


Рисунок 4. Ехограма гепатобіліарної зони пацієнта. ЗЖП діаметром 10,4 мм після 3-х тижневого лікування препаратом Ровахол (до лікування діаметр ЗЖП був 11,5 мм). Після проведеного лікування відзначено зменшення діаметра загальної жовчної протоки (ЗЖП)

Після проведення терапії Ровахолем було виявлено достовірне зниження порівняно з контрольною групою вмісту холестерину в порції В —  $14,2 \pm 0,48$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) і білірубину —  $5,5 \pm 0,5$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення проявів печінково-клітинної дисхолії та зниження літогенності жовчі. Під час контрольного УЗД гепатобілярної зони було відзначено тенденцію до нормалізації діаметра загальної жовчної та головної панкреатичної проток (рис. 4). У 3-х хворих із розширенням ЗЖП понад 12 мм, діаметр ЗЖП зменшився до 10 мм ( $p < 0,05$ ) після лікування препаратом Ровахол.

Задоволеність терапією Ровахолем за п'ятибальною шкалою становила 1–2 бали у всіх обстежуваних пацієнтів, що підтверджує терапевтичну ефективність препарату.

#### Висновок:

У клінічній практиці функціональні зміни в біліарній системі після холецистектомії з приводу ЖКХ розцінюють як ДСО за біліарним або панкреатичним типом після ЛХЕ.

Хворих після лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) за наявності клінічних симптомів необхідно ретельно обстежити для верифікації постхолецистектомічного синдрому.

Препарат Ровахол, що є сумішшю шести монотерпнів, сприяє зменшенню інтенсивності біліарного болю і відчуття дискомфорту в більшості пацієнтів — у 20 (66,6%), нормалізації фізико-хімічних властивостей жовчі, що проявилось достовірним зниженням вмісту холестерину і білірубину в жовчі пацієнтів, зменшує/усуває прояви біліарного сладжу і розчиняє дрібні холестеринові мікроліти (за даними УЗД), сприяє профілактиці повторного холедохолітіазу.

Зменшення біліарного болю і диспептичних симптомів на тлі лікування Ровахолем знижує астеничні прояви і підвищує якість життя пацієнтів з ДСО після ЛХЕ.

У фіксованій дозі 3 капсули на добу препарат не викликав побічних ефектів, добре переносився.

#### Список використаної літератури

- Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я. и соавт. Эффективность и безопасность различных доз гемикрона у больных, перенесших холецистэктомию // Эффективная фармакотерапия. — 2021. — №3. — С. 34–39.
- Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: патогенетические и терапевтические аспекты проблемы // remedium.ru
- 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.
- 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.
- Звягинцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І. та ін. Функціональні захворювання біліарної системи // Функціональні захворювання органів травлення. — Харків: Точка, 2010. — С. 35–70.
- 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.
- Carmen S. S. Latenstein, Sarah Z. Wennmacker et al. Etiologies of Long-Term ostcholecystectomy Symptoms: A Systematic Review // Gastroenterology Research and Practice. 2019 | Article ID 4278373 | <https://doi.org/10.1155/2019/4278373>
- Doran J., M. R. B. Keighley, G. D. Bell. Rowachol — a possible treatment for cholesterol gallstones // Gut. — 1979. — Vol.20. — P. 312–317.
- Hiroiyuki Miyatani, Hirosato Mashima, Masanari Sekine, and Satoshiro 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.
- 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
- 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.
- 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
- Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM. Postcholecystectomy syndrome (PCS) // Int. J. Surg. — 2010. — Vol. 8(1). — P. 15–17. doi:10.1016/j.ijssu.2009.10.008.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- Malte Schmidt, Karl Søndena, John A Dumot et al. Postcholecystectomy symptoms were caused by persistence of a functional gastrointestinal disorder // World J. Gastroenterol. — 2012 — Vol. 18(12). — P. 1365–1372.
- 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.
20. 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.
  21. Nirmal Joshee, Sadanand A. Dhekney, Prahlad Parajuli. Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes // Medicinal Plants. — 2019. — Vol.12. — P. 333–359.
  22. 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
  23. Paco Noriega (October 10th 2020). Terpenes in Essential Oils: Bioactivity and Applications, Terpenes and Terpenoids — Recent Advances, Shagufta Perveen and Areej Mohammad Al-Taweel, Intech Open, DOI: 10.5772/intechopen.93792.
  24. Penaloza-Ramirez, Arecio T. 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.
  25. Saleem S., Weissman S., Gonzalez H. et al. Post-cholecystectomy syndrome: a retrospective study analysing the associated demographics, aetiology, and healthcare utilization. // Translational Gastroenterol. Hepatol. 2021; 6:58. https://doi: 10.21037/tgh.2019.11.08
  26. 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
  27. 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
  28. 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
  29. 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.
  30. Terpenes and Terpene Derivatives. Edited by Pavel B. Drasar and Vladimir A. Khrupach. Printed Edition of the Special Issue Published in Molecules. Editorial Office MDPI St. Alban-Anlage 66 4052 Basel, Switzerland. 2021– 227p.
  31. 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.
  32. W.R. Ellis et al. Pilot Study Of Combination Treatment For Gall Stones // — British Medical Journal (Clinical Research Edition). — 1984. — Vol. 289, N 6438. — P. 153–156.

## Постхолецистектомічний синдром: новий погляд на давню проблему та можливості патогенетичної терапії

Проф. Т.Д. Звягінцева, доц. А.І. Чернобай, ас. А.В. Ярошенко, проф. А.Г. Опарін

Харківський національний медичний університет

У статті з сучасних позицій наведено патогенетичну та клінічну характеристику ПХЕС як дисфункцію сфінктера Одді, розкрито механізми розвитку даної патології, принципи терапії з включенням препарату Ровахол, що містить шість рослинних монотерпенів.

Наведено матеріали власних спостережень лікування хворих з дисфункцією сфінктера Одді після лапароскопічної холецистектомії препаратом Ровахол. Доведено протизапальну, літотичну, гіпохолестеринемічну та плейотропну дію препарату Ровахол.

Ровахол слід позиціонувати як патогенетичний натуральний засіб для лікування дисфункції сфінктера Одді, біліарного сладжу у пацієнтів, які перенесли холецистектомію з приводу жовчнокам'яної хвороби.

**Ключові слова:** лапароскопічна холецистектомія, постхолецистектомічний синдром (ПХЕС), дисфункція сфінктера Одді, монотерпени, Ровахол.

## Postcholecystectomy syndrome: a new look at the old problem and the possibilities of pathogenetic therapy

Prof. T.D. Zvyagintseva, Assoc. prof. A.I. Chernobay A.I., as. A.V. Yaroshenko, prof. A.G. Oparin

Kharkiv National Medical University

In the article, from the modern standpoint, the pathogenetic and clinical characteristics of PCS as a dysfunction of the sphincter of Oddi are given, the mechanisms for the development of this pathology, the principles of therapy with the inclusion of the drug Rowachol, containing six plant monoterpenes, are disclosed.

The materials of our own observations of the treatment of patients with Oddi sphincter dysfunction after laparoscopic cholecystectomy by Rowachol are presented. Anti-inflammatory, litholytic, hypocholesterolemic and pleiotropic effects of Rowachol have been proved.

Rowachol should be positioned as a pathogenetic natural remedy for treatment of Oddi sphincter dysfunction and biliary sludge in patients undergoing cholecystectomy for cholelithiasis.

**Key Words:** laparoscopic cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome (PCS), Oddi sphincter dysfunction, monoterpenes, Rowachol

Контактна інформація: Чернобай Алла Іллівна —  
к.мед.н., доцентка кафедри терапії 2  
Харківського національного медичного університету,  
пр. Героїв Харкова, 197, т. 0972191210,  
e-mail: gastro@med.edu.ua

Стаття до редакції надійшла 19.12.2022 р.