

ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ, ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Новикова Т. С.¹, Петрова Ю. А.², Платицына С. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Тюмень, e-mail: novikdzto@gmail.com

²ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет, Тюмень, e-mail: pimtmn@mail.ru

Проведен анализ прогностического значения абдоминального ожирения в прогрессировании желчнокаменной болезни (ЖКБ) и риска холецистэктомии по данным 12-и месячного проспективного наблюдения больных, включенных в региональный регистр Тюменской области. Обследовано 268 больных, установлено, что относительный риск обострения заболевания в течение 12 месяцев при ассоциации ЖКБ с ожирением, относительно пациентов с нормальной и избыточной массой тела составил 1,22 (95 % ДИ 1,07-1,38), госпитализации 1,01 (95 % ДИ 0,8-1,26), холецистэктомии 1,41 (95 % ДИ 1,01-1,98) и развития поздних осложнений после холецистэктомии 2,1 (95 % ДИ 1,6-4,1). Проведенное исследование показывает необходимость ранжирования больных с ЖКБ при формировании регистра на основании параметров трофического статуса и научно обосновывает дальнейшее расширение информационной составляющей регионального регистра больных ЖКБ.

Ключевые слова: ожирение, желчнокаменная болезнь, региональный регистр, предикторы.

PREDICTORS OF CHOLELITHIASIS COMPLICATIONS ACCORDING TO TYUMEN REGIONAL REGISTER

Novikov T. S.¹, Petrova Y. A.², Platitsyna S. V.¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: novikdzto@gmail.com

²Tyumen State Oil and Gas University, Tyumen, e-mail: pimtmn@mail.ru

According to 12 months prospective survey of patients included in Tyumen regional register we analyzed central obesity prognostic value in cholelithiasis progression and risk of choecystectomy. Having investigated 268 patients, we found that disease acquisition relative risk within 12 months of survey if cholelithiasis is accompanied with obesity, compared to normal and excessive body mass was 1,22 (95 % CI 1,07-1,38), hospitalization 1,01 (95 % CI 0,8-1,26), choecystectomy 1,41 (95 % CI 1,01-1,98) and late complications development after choecystectomy 2,1 (95 % CI 1,6-4,1). Our analysis shows that it is necessary to range patients with cholelithiasis according to their trophic status when forming the register, and proves further informational contribution of the cholelithiasis register.

Keywords: obesity, cholelithiasis, regional register, predictors.

На настоящий момент времени желчнокаменная болезнь (ЖКБ) рассматривается в контексте социально значимых заболеваний не только из-за достаточно высокой распространенности – до 10–15 % населения экономически развитых стран, но и за счет ассоциации с риском развития других, в том числе urgentных заболеваний [9, 10].

Среди основных предикторов формирования дисфункции желчного пузыря и ЖКБ, в том числе наличия множественных конкрементов, рассматривается женский пол, семейный анамнез, беременность и ожирение, которое способствует образованию камней, как за счет изменения метаболизма липидов, вследствие инсулинорезистентности, так и за счет изменения моторики желчного пузыря [1, 3, 6].

На фоне этого факторы риска (ФР), которые могут предсказать возникновение желчных событий, до сих пор однозначно не установлены, в связи с чем изучение возможности

прогнозирования осложненного течения ЖКБ по данным регистра, формирование которого в Тюменской области начато с 2009 года [2], на основе антропометрических маркеров избыточной массы тела и ожирения является актуальной задачей.

Цель исследования. Изучить прогностическое значение абдоминального ожирения в прогрессировании желчнокаменной болезни и риска холецистэктомии по данным 12-и месячного проспективного наблюдения больных, включенных в региональный регистр Тюменской области.

Материал и методы исследования. В исследование включены данные обследования 268 пациентов, включенных в региональный регистр больных ЖКБ, созданный согласно приказу департамента здравоохранения Тюменской области от 24 августа 2009 года № 62 «Об организации диспансерного наблюдения пациентов с желчнокаменной болезнью в Тюменской области» на базе Консультативно-диагностического центра (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2010611877). Возраст обследуемых колебался от 24 до 65 лет, медиана возраста 46 лет, интерквартильный размах (LQ-UQ) 42,5–53 года. Среди участников исследования количество лиц мужского пола составило 17,53 % (47/268) и женщин – 82,47 % (221/268).

Критерии включения: 1-я группа – пациенты с ЖКБ без ожирения (n=127): ЖКБ I стадия (билиарный сладж); ЖКБ II стадия (формирование желчных камней); окружность талии менее 80 см у женщин, менее 94 см у мужчин, ИМТ менее 30 кг/м²; наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании и 2-я группа – пациенты с ЖКБ в ассоциации с АО (n=141): ЖКБ I стадия (билиарный сладж); ЖКБ II стадия (формирование желчных камней); ОТ более 80 см у женщин, более 94 см у мужчин, ИМТ менее 30 кг/м²; наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании. Количество женщин в 1-й группе составило 84,25 % (107/127) и во второй группе 80,85 % (114/141), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами – Chi-square (df=1) = 0,53 (p=0,4648).

Критерии исключения из исследования: холецистэктомия в анамнезе; тяжелая сердечная недостаточность; заболевания почек; онкологические заболевания; заболевания соединительной ткани; сахарный диабет; перенесенные ранее вирусные гепатиты, описторхоз, токсические лекарственные, врожденные метаболические заболевания печени; психические расстройства; отказ от участия в исследовании.

Ультразвуковая картина характеризовалась превалированием холелитиаза, доля пациентов с которым составляла около 60 % (1-я группа – 56,7 %, 2-я группа – 65,3 %), на 2-м месте находилась эхогеннонеоднородная желчь со сгустками (28,6 % и 26,9 %). При этом наличие ЖКБ в сочетании с ожирением ассоциировано со статистически значимо более

низкой долей пациентов с наличием взвеси гиперэхогенных частиц, доля больных с указанными изменениями составила 13,4 % и 5,7 %, соответственно ($p=0,0302$). Тогда как по доле других нарушения статистически значимых различий получено не было.

При исследовании функции желчного пузыря получили снижение сократительной функции желчного пузыря у больных 2-й группы с наличием ожирения в 74,5 % (105/141), что статистически значимо чаще ($p=0,0049$), относительно 1-й группы без ожирения, где указанные параметры составили 58,27 % (74/127). Критерием оценки снижения сократительной функции желчного пузыря считали показатели коэффициента сокращения, который в норме равен 50–75 %, рассчитывается по формуле:

Ультразвуковые критерии наличия билиарного сладжа (Accuvix V20 Prestige): микролитиаз – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных, единичных или множественных, смещаемых гиперэхогенных образований, не дающих акустической тени, выявляемых после изменения положения тела пациента; замазкообразная желчь – эхонеоднородная желчь с наличием сгустков различной плотности, смещаемых, не дающих акустической тени, или в редких случаях – с эффектом ослабления за сгустком; конкременты в желчном пузыре диагностировались при обнаружении в полости пузыря эхоконтрастного образования, образующего за собой ультразвуковую тень.

Статистическая обработка материалов проведена с использованием программы Statistica 10. Прогностическое значение антропометрических параметров оценивалось методом множительных оценок Kaplan – Maier с использованием F критерия Cox, поиск предикторов проведен с использованием нелинейного многофакторного пошагового анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным некоторых исследователей анатомические нарушения в пузырных протоках, шейке желчного пузыря или желчных протоков необходимо рассматривать в качестве потенциальных предикторов развития осложнений ЖКБ, а поиск других ФР при наличии более чем двух камней в желчном пузыре, угла между желчным пузырем и пузырным протоком $> 92^\circ$ и диаметром протока < 6 мм, представляется малопродуктивным [8]. По нашим данным, отсутствие признаков деформации желчного пузыря отмечалось у 59,3 % пациентов (159/268), при этом у пациентов 1-й группы в 67,7 % (86/127), тогда как у пациентов 2-й группы только в 51,8 % (73/141), различия между группами статистически значимы ($p=0,008$). Более детальный анализ не показал различий по доле пациентов с определенным видом нарушений, так изгиб в теле отмечался у 11,02 % (14/127) и 15,6 % (22/141), соответственно, на фоне чего изгиб в шейке желчного пузыря регистрировался у 13,4 % (17/127) и 17,7 % (25/141), а S-образный пузырь в 7,9 % (10/127) и 14,9 % (21/141).

Полученные данные подтверждают предположение о влиянии ожирения на клиническую картину течения ЖКБ, в том числе и за счет ассоциации с анатомическими особенностями.

Дальнейшее проспективное наблюдение за пациентами с ЖКБ из регионального регистра показало (таблица), что хотя бы 1 эпизод, который можно интерпретировать как обострение заболевания у больных ЖКБ в ассоциации с ожирением, регистрировался статистически значимо чаще. Кроме этого установлено, что у больных с ЖКБ, включенных в региональный регистр ассоциация данной патологии с ожирением, сопровождается статистически значимо более высокой долей пациентов с эпизодом обострения заболевания ($p=0,0015$) и количеством больных с холецистэктомией ($p=0,0403$).

Данные проспективного наблюдения больных с ЖКБ в зависимости от наличия ожирения

	Всего (n=268)		1 группа (n=127)		2 группа (n=141)		Chi-square	p
	n	%	n	%	n	%		
Эпизод обострения	214	79,85	91	71,65	123	87,23	10,08	p=0,0015
Госпитализация (включая экстренно)	142	52,99	67	52,76	75	53,19	0,01	p=0,9431
Холецистэктомия	95	35,45	37	29,13	58	41,13	4,21	p=0,0403
Экстренная госпитализация	58	21,64	26	38,81	32	42,67	0,19	p=0,6591
Экстренная холецистэктомия	33	12,31	12	32,43	21	36,2	1,83	p=0,1756

Примечание: p – уровень значимости критерия Chi-square (df=1) в сравнении с данными 1-й группы.

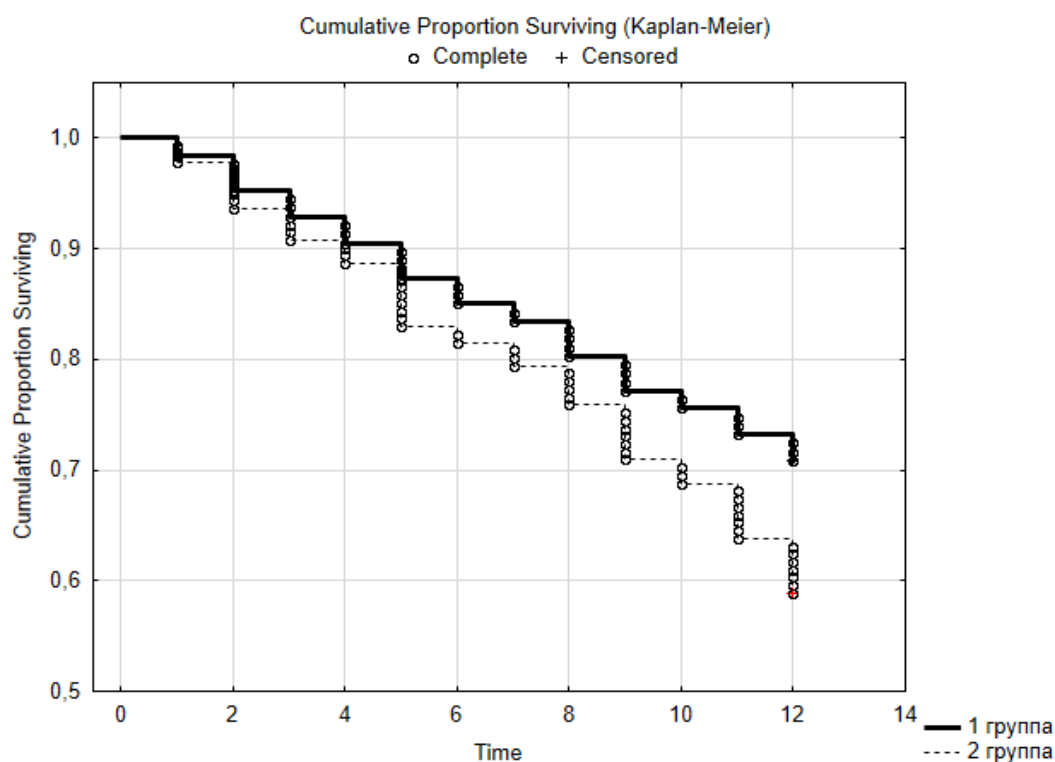
Дальнейшие расчеты показали, что относительный риск (ОР) обострения заболевания в течение 12 месяцев заболевания при ассоциации ЖКБ с ожирением, относительно пациентов с нормальной и избыточной массой тела составил 1,22 (95 % ДИ 1,07-1,38), госпитализации 1,01 (95 % ДИ 0,8-1,26) и холецистэктомии 1,41 (95 % ДИ 1,01-1,98). Отношение шансов (ОШ) наличия хотя бы 1 случая обострения за 12 месяцев наблюдения составило 2,7 (95 % ДИ 1,44-5,07), госпитализации 1,02 (95 % ДИ 0,63-1,65) и холецистэктомии 1,7 (95 % ДИ 1,02-2,83). Анализ среднего количества обострений заболевания показал, что уровень данного параметра у пациентов 1-й группы составил $1,45 \pm 0,3$ случаев / год случаев, тогда как у пациентов 2-й группы – $1,67 \pm 0,4$ случаев / год, что статистически значимо выше.

Среди «новых» одним потенциально опасным вектором негативного влияния ожирения и МС на течение ЖКБ необходимо рассматривать дисбаланс адипокинов. Уровни таких гормонов, как лептин и грелин, в экспериментальных моделях индуцированного острого панкреатита на фоне наличия холестериновых камней показали наличие значимого влияния. Однако положение о том, что уровень концентрации данных адипокинов может быть использован в качестве биомаркеров прогнозирования тяжести течения ЖКБ (риск осложнений – острый панкреатит), требует дальнейшего исследования [Гаус].

Интересно отметить, что процент больных с госпитализированных по экстренным показаниям, с диагнозом, имеющим код К80-83, составил около 40 %, что практически в 1,5 раза ниже средней доли экстренных госпитализаций в учреждения Тюменской области в период с 2010 по 2013 год, когда значения данного параметра варьировали в интервале 63,03 % – 58,8 %. Указанное обстоятельство, на наш взгляд, свидетельствует об эффективности регионального регистра больных ЖКБ и объясняется более эффективным наблюдением пациентов с направлением на плановую госпитализацию для выполнения холецистэктомии.

Анализ длительности госпитализации показал, что медиана данного параметра у пациентов 1-й группы составила 6 (5–8) дней, тогда как во 2-й группе 8 (7–9) дней, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий по данному параметру ($p \geq 0,05$). На фоне этого значимые различия отмечены при проведении сравнительного анализа сроков госпитализации в зависимости от наличия ранних осложнений. Так, в группе без осложнений медиана длительности госпитализации составила 4,5 (4–5) дней, тогда как при наличии осложнений 6 (4,5–8) дней ($p=0,002$). При этом даже при осложненном течении послеоперационного периода медиана длительности госпитализации практически на 25 % ниже средних значений по учреждениям Тюменской области, значения данных параметров составляли 8 (7–10) дней в 2009 году и снизились до 7,5 (7–9,5) дней в 2013 году (рисунок 3.11). Полученные результаты мы также связываем с эффективностью регистра и своевременным выполнением оперативного лечения.

Для определения прогностического значения наличия ожирения на риск выполнения холецистэктомии в течение 12 месяцев наблюдения проведено построение кривых Каплана – Майера, время до наступления изучаемого явления оценивалось с использованием критерия Сох (рисунок 1). Таким образом, методом множительных оценок установлено значимое влияние ожирения на вероятность и время возникновения необходимости холецистэктомии в течение 12-и месяцев наблюдения – $\text{Cox's F-Test}(74, 116) = 1,5; p = 0,02485$.



По результатам анализа данных хирургического лечения больных с ЖКБ в медико-санитарной части «Нефтяник» установлено, что доля пациентов с осложненным течением раннего послеоперационного периода после холецистэктомии на протяжении последних лет остается на неизменном уровне – 33 %. При этом данные нашего исследования продемонстрировали более высокую частоту осложнений при наличии ожирения. Так, доля респондентов с ранними послеоперационными осложнениями в 1-й группе составила 24,3 % (30/127), тогда как во 2-й группе аналогичные значения составили 37,3 % (53/141), что свидетельствует о наличии статистически значимых различий между группами по данному параметру (Chi-square = 6,1, p=0,0135).

Далее в рамках проспективного наблюдения нами проводился анализ частоты развития поздних послеоперационных осложнений. Полученные результаты свидетельствуют, что по частоте жалоб на дискомфорт в правом подреберье статистически значимых различий получено не было (Chi-square = 1,08, p=0,2983), доля таких пациентов составила 32,4 % в первой группе и 43,1 % во второй группе. Количество респондентов с клиническими проявлениями кишечной диспепсии составляло 29,72 % и 39,65 % (Chi-square = 0,97, p=0,3251) и с желудочной диспепсией 35,13 % против 58,62 % соответственно, что статистически значимо (Chi-square = 4,98, p=0,0256). Таким образом, по итогам 12-и месяцев наблюдения клинические проявления, свидетельствующие о формировании постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) регистрировались у 51,4 % (19/37) пациентов 1-й группы и у 72,6 % (42/58),

что свидетельствует о статистически значимо более высокой доле пациентов с ПХЭС в группе пациентов с ожирением ($\text{Chi-square} = 4,36, p=0,0368$).

Оценка прогностического значения параметров трофического статуса на риск поздних осложнений холецистэктомии методом множительных оценок также показала влияние ИМТ на долю пациентов с данными осложнениями – $\text{Cox's F-Test} (47,1) = 1,2; p = 0,00154$. Таким образом, относительный риск развития осложнений после холецистэктомии у пациентов с ассоциацией ЖКБ и ожирения в 2 раза выше ($\text{OR} = 2,1; 95\% \text{ ДИ } 1,6-4,1$), а отношение шансов почти в 4 раза выше ($\text{ОШ} = 3,8; 95\% \text{ ДИ } 3,1-6,2$), относительно пациентов с ЖКБ с нормальной и избыточной массой тела.

Регистры, основной целью которых является оценка реальной клинической эффективности лекарственных препаратов или схем лечения, могут служить источником данных, необходимых для фармакоэкономического анализа. Кроме этого, к числу первостепенных задач формирования регистра необходимо отнести оценку эффективности профилактических программ, безопасности и повышения продолжительности жизни пациентов [4, 5]. Так, по данным Шведского регистра больных ЖКБ было установлено, что выполнение интраоперационной холангиографии снижает риск смерти после холецистэктомии [7]. Помимо прогнозирования осложнений ЖКБ, исследование ФР, связанных с желчными событиями у пациентов с бессимптомным течением заболевания, является важным фактором, определяющим необходимость своевременного хирургического лечения заболевания для предотвращения преждевременного и необоснованного вмешательства.

Заключение

Проведенное исследование показывает необходимость ранжирования больных с ЖКБ при формировании регистра на основании значений индекса массы тела, что подтверждается полученным неблагоприятным прогностическим значением ассоциации ЖКБ с ожирением на риск холецистэктомии и вероятности развития постоперационных осложнений. Полученные результаты научно обосновывают дальнейшее расширение информационной составляющей регионального регистра ЖКБ в целях совершенствования организации специализированной помощи и диспансерного наблюдения.

Список литературы

1. Гаус О. В. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом / О. В. Гаус, В. А. Ахмедов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 11(111). – С.46-50.

2. Колпакова Н. В. Постхолестеринемический синдром: патогенетические и клинические аспекты проблемы / Н. В. Колпакова, Л. В. Чеснокова, Н. В. Шестакова, Т. С. Новикова // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 6(84). – С.26-31.
3. Петров И. М. Эффективность неинвазивных интервенционных программ у жителей Крайнего Севера с метаболическим синдромом: результаты 5-и летнего проспективного наблюдения / И. М. Петров // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 8 (122). – С.151-158.
4. Ярцев С. Е. Динамика факторов риска болезней системы кровообращения, на фоне работы кабинета профилактики в муниципальном учреждении первичного звена здравоохранения. / С. Е. Ярцев, И. М. Петров // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т.14. – № 2(74). – С.51-55.
5. Ярцев С. Е. Структура профилактической работы учреждения первичного звена здравоохранения и мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости / С. Е. Ярцев, Ю. А. Петрова, И. Ф. Шоломов // Медицинская наука и образование Урала. – 2014. – Т.15. – № 1 (77). – С.146-149.
6. Chen L. Y. Metabolic syndrome and gallstone disease / L. Y. Chen, Q. H. Qiao, S. C. Zhang, Y. H. Chen. // World J Gastroenterol. – 2012. – V.18. – P.4215-4220.
7. Hallström H. Coffee consumption and risk of fracture in the Cohort of Swedish Men (COSM) / H. Hallström, A. Wolk, A. Glynn, K. Michaëlsson, L. Byberg // PLoS One. – 2014. – V.9 (5). – P.97770.
8. Park J. S. Morphologic factors of biliary trees are associated with gallstone-related biliary events / J. S. Park // World J Gastroenterol. – 2015. – V. 21(1). – P.276-82.
9. Ruhl C. E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population / C. E. Ruhl, J. E. Everhart // Am J Gastroenterol. – 2013. – V.108. – P.952-958.
10. Segura-López F. K. Association between Helicobacter spp. infections and hepatobiliary malignancies: A review / F. K. Segura-López, A. Güitrón-Cantú, J. Torres // World Journal of Gastroenterology. – 2015. – V. 21(5). – P.1414-23.