



ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ РАННЕЙ СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Хохлачева Н. А., Сучкова Е. В., Вахрушев Я. М.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», кафедра пропедевтики внутренних болезней

РЕЗЮМЕ

Цель. Целью работы явилось совершенствование организации и проведения диспансеризации пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 396 пациентов с различной патологией гепатобилиарной системы и диспансерное наблюдение в течение трех лет за 101 больным.

Результаты. Построена логистическая модель для прогнозирования вероятности развития ЖКБ и разработана балльная прогностическая таблица, позволившая выделить больных группы риска по развитию ЖКБ. Результатом диспансерного наблюдения по предложенной методике явился предотвращенный экономический ущерб, в связи с отсутствием необходимости проведения холецистэктомии, который составил на одного больного 6766,22 руб., на всю группу — 1 004 966,63 руб.

Заключение. Получена возможность диагностировать ЖКБ на ранней докаменной стадии. Разработанные скрининг-опросник, балльная прогностическая таблица, схема диспансерного наблюдения способствуют повышению эффективности диспансеризации больных докаменной стадией ЖКБ.

Ключевые слова: ранняя (докаменная) стадия желчнокаменной болезни; прогнозирование; диспансеризация; холецистэктомия; физико-химические свойства желчи; липидный обмен

SUMMARY

Purpose. The aim of the work was to improve the organization and conduct of clinical examination of patients with gallstone disease (GSD).

Materials and methods. An integrated study of 396 patients with different pathologies of the hepatobiliary system and the medical check-up for three years for 101 patients.

Results. Built logistic model to predict the likelihood of developing gallstone disease and developed a predictive scoring table it possible to distinguish patients at risk of developing gall stones. The result of follow-up of the proposed method was prevented economic losses due to the lack of need for a cholecystectomy, which is made up of one patient 6766.22 rubles., The entire group of 1,004,966.63 rubles.

Conclusion. Obtained to diagnose cholelithiasis at an early stage dokamennoy. Developed a screening questionnaire, predictive scoring table, the scheme of follow-up also improves clinical examination of patients with cholelithiasis dokamennoy stage.

Keywords: early (dokamennaya) stage of gallstone disease; prognosis; clinical examination; cholecystectomy; physico-chemical properties of bile; lipid metabolism

Возрождение профилактической направленности в здравоохранении, включающее в том числе диспансеризацию, — главная цель модернизации Российского здравоохранения [1]. Однако широкое внедрение диспансеризации затруднено из-за отсутствия методологических критериев выявления заболеваний на ранних стадиях [2; 3].

Целью нашей работы явилось совершенствование организации и проведения диспансеризации пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Это было связано со значительным ростом

заболеваемости населения ЖКБ [4–8]. В последние 40 лет, по данным клинических наблюдений, заболеваемость холелитиазом за каждые 10 лет удваивалась [9; 10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинических условиях проведено целенаправленное и углубленное обследование 396 пациентов с различной патологией гепатобилиарной системы (функциональные нарушения желчевыводящей

системы, хронический некалькулезный холецистит, жировой гепатоз, хронический гепатит алиментарной этиологии) в возрасте от 22 до 63 лет. Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно п. 4.6.1 Приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001 – 2002) МЗ РФ с соблюдением этических принципов.

Объем исследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы $n = t^2 pq / \Delta^2$, где n — число наблюдений в выборочном исследовании, p — частота изучаемого явления, q — разность, между условным числом, на которое рассчитывается частота изучаемого явления и величиной этого показателя, t — доверительный коэффициент, Δ — максимальная ошибка.

В верификации диагноза наряду с анамнестическими и общеклиническими данными использованы результаты ультразвукографического исследования билиарной системы на аппарате S-ДН-500. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование, в порциях В и С желчи определялась [11; 12] суммарная концентрация желчных кислот (ЖК) и холестерина (ХС), фосфолипидов (ФЛ), вычислялись холато-холестериновый коэффициент (ХХК) и фосфолипидно-холестериновый коэффициент (ФЛХК), являющиеся индексами литогенности желчи. Показатели липидного обмена определяли на анализаторе FP-901 (М) фирмы *Labsystems* (Финляндия), в соответствии с полученными данными вычисляли коэффициент атерогенности (КА).

Уровень тревожности исследовали с помощью опросника, разработанного Ч. Д. Спилбергом (США) и адаптированного Ю. Л. Ханиным, позволяющего способом самооценки установить уровень реактивной тревожности (РТ) как состояния на данный момент и личностной тревожности (ЛТ) как устойчивой характеристики человека. Опросник для диагностики депрессивных состояний (Д) разработан для скрининг-диагностики при массовых исследованиях [13].

Для количественного определения гормонов крови (гастрин, инсулин, кортизол) использовался конкурентный метод иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты лабораторно-инструментальных исследований сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере *AMD Sempron mobile x86* с использованием пакетов прикладных программ *Microsoft Excel* версия XP для *MS Windows XP Professional* с использованием библиотеки статистических функций *Biostat*.

Относительный риск (ОР) анамнестических факторов риска ЖКБ рассчитан по формуле отношение a/n_1 к b/n_2 , где a — частота встречаемости данного фактора среди больных, b — частота встречаемости

данного фактора среди лиц контрольной группы, n_1 — число больных, n_2 — число лиц. ОР 1–2 расценивался как умеренный риск, ОР 2,1–5 — как высокий риск, ОР 5,1 и более — как очень высокий риск.

Логистическая модель для прогнозирования вероятности (P) развития ЖКБ построена методом логистического регрессионного анализа с использованием пакета прикладных программ SPSS 13.0.1. по формуле:

$$\ln P_{1-p} = b_1 x_1 + b_2 x_2 = \dots b_n x_n,$$

где x_1, \dots, x_n — независимые признаки (факторы риска), b_1, b_2, \dots, b_n — регрессионные коэффициенты, P_{1-p} — отношение шансов, то есть отношение вероятности развития камней в ЖП к вероятности их отсутствия в ЖП. Значимость уравнения регрессии проверялась с использованием критерия отношения правдоподобия — 2LL.

Балльная прогностическая таблица построена при помощи последовательной диагностической процедуры, в основе которой лежит метод последовательного (секвенциального) анализа [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По всем выявленным с помощью анамнеза и общего осмотра медико-биологическим, социально-гигиеническим, психологическим факторам риска ЖКБ был рассчитан относительный риск, позволивший выделить наиболее значимые из них (табл. 1).

Как оказалось, наиболее значимыми в развитии ЖКБ являются такие социально-гигиенические факторы, как злоупотребление алкоголем, несоблюдение принципов рационального питания, избыточная масса тела или ожирение, гиподинамия; из медико-биологических факторов наибольшее значение в развитии ЖКБ придается наличию сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также отягощенной по ЖКБ наследственности и гиперстеническому типу конституции. Тем не менее по остальным изучаемым факторам также определен умеренный риск для желчного камнеобразования.

Учитывая данный факт, при составлении нами скрининг-опросника для пациентов, впервые обратившихся в поликлинику с жалобами на боли в правом подреберье и (или) симптомы билиарной диспепсии, были учтены все анамнестические факторы риска ЖКБ, вне зависимости от их относительного риска для желчного камнеобразования (табл. 2).

Методом логистического регрессионного анализа построена логистическая модель для прогнозирования вероятности (P) развития ЖКБ только по анамнестическим данным. Каждому учитываемому фактору риска (независимые признаки) присваивался порядковый номер (x_n) и назначался соответствующий балл. С помощью пакета SPSS 13.0.1 получена следующая модель логистической регрессии:

$$\ln P_{1-p} = 1,404x_1 + 2,085x_2 + 1,774x_3 + 2,397x_4 - 0,649x_5 - 0,227x_6 + 1,013x_7 - 1,668x_8 + 0,672x_9 + 2,102x_{10} + 0,102x_{11}.$$

Обозначив логит-преобразование $\ln P_{1-p}$ как z , получаем формулу прогнозируемой вероятности $P = 11 + e - z$, где e — константа (2,718), $z = \ln P_{1-p}$.

В результате тестирования модели была получена точка разделения вероятности, равная 0,7 (более 0,7 — нет вероятности развития ЖКБ или вероятность развития ЖКБ низкая, менее 0,7 — вероятность развития ЖКБ высокая). На достаточно большой выборке показаны оптимальная специфичность (82,0%), чувствительность (90,1%) и процент правильной классификации (89,1%) метода.

Таким образом, можно считать построенную модель достаточно точно предсказывающей вероятность развития ЖКБ по вышеописанным факторам риска, определяемым анамнестически.

Безусловно, экономически более выгодно проведение сложных диагностических исследований лишь тем пациентам, у которых по анамнезу определена высокая вероятность развития ЖКБ (точка разделения вероятности менее 0,7).

Согласно литературным данным, в медицине существуют способы диагностики заболеваний с учетом значения отдельных клинических данных и лабораторно-инструментальных показателей на основании балльной шкалы диагностики [15].

Следующим этапом прогностического поиска была разработка балльной прогностической таблицы (табл. 3), позволившей выделить больных группы риска по развитию ЖКБ на основании не только клинических, но и лабораторно-инструментальных методов исследования (патент № 2461827) [16].

Проанализированы независимые количественные и качественные показатели. Из независимых количественных показателей оценивались индексы литогенности желчи, возраст, ИМТ, количество беременностей для женщин, КА, сократительная

функция желчного пузыря (СФЖП), уровень триглицеридов, кортизола, гастрина, инсулина, РТ, ЛТ, депрессии.

При биохимическом исследовании желчи выявлено снижение индексов литогенности: ХХК составил (в ед.) в порции В $1,28 \pm 0,02$, $p < 0,0001$, в порции С — $1,44 \pm 0,01$, $p < 0,0001$ (при контроле — $6,12 \pm 0,32$ и $7,04 \pm 0,25$), ФЛХК составил (в ед.): в порции В — $0,10 \pm 0,01$, $p < 0,0001$, в порции С — $0,04 \pm 0,33$, $p < 0,0001$ (при контроле — $0,51 \pm 0,01$ и $0,11 \pm 0,001$), что соответствует ранней стадии ЖКБ [17].

У 301 пациента (76%) наблюдался гипотонус желчного пузыря, у 35 пациентов (8,8%) — гипертонус, 60 пациентов (15,15%) имели нормальную сократительную функцию желчного пузыря.

Исследование липидного спектра крови показало повышение концентрации ТГ ($1,85 \pm 0,021$ г/л, $p < 0,05$, при контроле — $0,9 \pm 0,003$ г/л) и увеличение КА ($6,01 \pm 0,05$ ед, $p < 0,001$, при контроле 2,88 ед). Нормальный вес тела имели 136 больных (34,3%), индекс массы тела (ИМТ) составил $23,8 \pm 1,4$ кг/м², избыточный вес и ожирение наблюдались у 254 пациентов (64,14%), при этом ИМТ составил $41,2 \pm 1,8$ кг/м².

У обследованных пациентов зарегистрирована гиперкортизолемиа — $948,3 \pm 22,42$ нмоль/л, $p < 0,0001$ (при контроле — $481,5 \pm 12,32$ нмоль/л), гипогастринемия — $27,06 \pm 3,02$ пг/мл, $p < 0,0001$ (при контроле — $66,14 \pm 3,32$ пг/мл) и гиперинсулинемия — $10,95 \pm 0,41$ мкед/мл, $p < 0,0001$ (при контроле — $5,0 \pm 0,1$ мкед/мл).

За психоэмоциональную дезадаптацию пациентов свидетельствуют высокие уровни (в ед.) РТ, ЛТ и Д ($41,3 \pm 3,4$, $49,8 \pm 5,4$ и $47,2 \pm 3,1$ соответственно), при контроле — $26,4 \pm 2,3$, $34,7 \pm 1,6$ и $36,7 \pm 2,7$ соответственно.

Среди независимых качественных показателей учитывали пол пациента, наличие сопутствующих

Таблица 1

НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЖЕЛЧНОГО КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ		
№ п/п	Наименование риск-фактора	ОР
Медико-биологические		
1	Женский пол	3,16
2	Зрелый и пожилой возраст (старше 45 лет)	3,67
3	Отягощенная по ЖКБ наследственность	2,05
4	Гиперстенический тип конституции	2,15
5	Множественные беременности и (или) роды (более 3)	4,62
6	Сопутствующие заболевания ЖКТ	5,37
Социально-гигиенические		
7	Злоупотребление алкоголем	1,25
8	Курение	1,56
9	Несоблюдение принципов рационального питания	3,94
10	Избыточная масса тела или ожирение	4,57
11	Гиподинамия	4,25
Психологические		
12	Частые стрессовые ситуации, конфликты в семье и (или) на работе	2,81

Таблица 2

СКРИНИНГ-ОПРОСНИК ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ВПЕРВЫЕ ОБРАТИВШИХСЯ В ПОЛИКЛИНИКУ С ЖАЛОБАМИ НА БИЛИАРНЫЕ СИМПТОМЫ		
x_n	Факторы риска	Баллы
x_1	Пол женский мужской	1 0
x_2	Возраст менее 30 лет от 30 до 49 лет от 50 до 69 лет более 70 лет	1 2 3 4
x_3	Наследственность по ЖКБ отягощена не отягощена	1 0
x_4	ИМТ менее 25 от 25 до 29 от 30 до 39 более 40	1 2 3 4
x_5	Конституция астеник нормостеник гиперстеник	1 2 3
x_6	Количество беременностей (для женщин) нет 1 или 2 3 или 4 5 и более	0 1 2 3
x_7	Злоупотребление алкоголем да нет	1 0
x_8	Курение да нет	1 0
x_9	Гиподинамия да нет	1 0
x_{10}	Нарушение диеты да нет	1 0
x_{11}	Частые стрессы да нет	1 0

хронических заболеваний ЖКТ, нарушений диеты, гиподинамии, стрессовых ситуаций, отягощенной по ЖКБ наследственности, курение, злоупотребление алкоголем.

Показатели для построения балльной шкалы перекодированы в баллы. При сумме баллов 13 и менее возможность развития ЖКБ крайне низкая. Сумма баллов в интервале от -12 до 12 говорит о средней степени риска развития ЖКБ; сумма баллов 13 и более — о высокой степени риска развития ЖКБ. Чувствительность разработанной модели — 98,02%, специфичность — 98,00%.

Основываясь на результатах скрининг-опросника и балльной прогностической таблицы, разработана схема активного диспансерного наблюдения за пациентами (табл. 4), обратившимися с болями в правом подреберье и (или) с билиарными симптомами. Диспансерное наблюдение по предложенной методике проводилось в течение трех лет за 101 больным из числа обследованных (группа наблюдения). Группу сравнения составили 33 пациента из числа обследованных, которые не были охвачены

диспансерным наблюдением. Для профилактики желчного камнеобразования [18; 19] использовали урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в суточной дозе 10 мг на кг массы тела на ночь и миотропный спазмолитик гимекромон в дозе 400 мг 3 раза в день. Курс лечения составил 30 дней.

Рецидивы заболевания наступили за наблюдательный период в группе наблюдения в 18,75% случаев, в группе сравнения — в 57,5%. Обращает на себя внимание то, что рецидивы заболевания были у пациентов старшего возраста (в среднем $54,6 \pm 5$ лет). Причиной наступления рецидивов заболевания большинство больных считают погрешности в диете и нарушение режима питания, а также злоупотребление алкоголем, курением и нервно-психическое перенапряжение.

По данным ультразвукового исследования желчного пузыря (УЗИ ЖП) ни у одного больного из группы наблюдения не отмечено образования желчных камней. В группе сравнения образование желчных камней наблюдалось в 5 случаях (15,1%). Предотвращенный экономический ущерб

Таблица 3

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ТАБЛИЦА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ РИСКА ПО ЖКБ			
	Категории	Наличие или уровень изучаемого признака	Баллы
1	ХХК В (ед)	< 1,0	6
		1,0 – 3,0	4
		3,1 – 5,0	-8
		> 5,0	-10
2	ХХК С (ед)	< 1,0	6
		1,0 – 3,0	4
		3,1 – 5,0	-8
		> 5,0	-10
3	ФЛХК В (ед)	< 0,2	2
		0,2 – 0,4	-1
		> 0,4	-3
4	ФЛХК С (ед)	< 0,05	2
		0,05 – 0,1	-1
		> 0,1	-3
5	СФЖП	нормотонус	-12
		гипертонус	-9
		гипотонус	14
6	Хронические заболевания ЖКТ	нет	-6
		есть	11
7	Нарушение диеты	нет	-4
		есть	10
8	Кортизол (нмоль/л)	< 480,0	-10
		480,1 – 660,0	-4
		660,1 – 840,0	1
		> 840,0	7
9	Триглицериды (г/л)	< 0,3	-5
		0,3 – 1	-4
		1,1 – 1,7	1
		1,8 – 2,4	4
		> 2,4	15
10	КА (ед)	< 1,1	-6
		1,1 – 3,0	-4
		3,1 – 5,0	1
		5,1 – 7,0	4
		> 7,0	13
11	Курение	нет	-2
		да	8
12	Стрессы	нет	-2
13	РТ (баллы)	< 40	-5
		41 – 60	1
		> 60	5
14	ЛТ (баллы)	< 40	-4
		41 – 60	2
		> 60	5
15	Конституция	нормостеник	-3
		астеник	-1
		гиперстеник	3
16	Злоупотребление алкоголем	нет	-1
		да	7
17	Инсулин (мкед/мл)	< 11,0	-3
		11,0 – 18,0	2
		> 18,0	4
18	ИМТ (кг/м ²)	< 25,0	-2
		25,0 – 45,0	2
		> 45,0	8
19	Гастрин (пг/мл)	< 30,0	2
		0,0 и более	-23
20	Депрессия (баллы)	< 60	-2
		60 и более	2
21	Количество беременностей	< 2	-3
		2	-1
		3	0
		4 и более	2
22	Возраст	< 55	-1
		56 – 75	1
		> 75	2
23	Наследственность	нет	-2
		есть	8
24	Гиподинамия	нет	-2
		есть	8





Таблица 4. Схема диспансерного наблюдения за пациентами с симптомами билирной патологии

в связи с отсутствием необходимости проведения холецистэктомии в группе наблюдения составил на одного больного 6766,22 руб., на всю группу — 1 004 966,63 руб.

ВЫВОДЫ

1. Выявленная при проведении скрининг-опроса пациентов с патологией гепатобилирной системы вероятность развития ЖКБ служит основанием для углубленного комплексного исследования.

2. Результаты, полученные по балльной прогностической таблице, позволяют диагностировать ЖКБ на ранней докамменной стадии.

3. Полученная по прогностической таблице сумма баллов 12 и более служит основанием для взятия пациентов на диспансерный учет по ЖКБ.

4. Разработанные скрининг-опросник, балльная прогностическая таблица, схема диспансерного наблюдения способствуют повышению эффективности диспансеризации больных докамменной стадией ЖКБ.

ЛИТЕРАТУРА

- Сквирская, Г. П. Оценка качества диагностики заболеваний с абдоминальным синдромом на догоспитальном этапе и в стационаре / Г. П. Сквирская, В. В. Луканов // Вопр. экспертизы и качества мед. помощи. — 2010. — № 7. — С. 21–25.
- Алексеева, Л. А. Обобщенные решения нестационарных краевых задач для уравнений Максвелла / Л. А. Алексеева // Журн. вычислит. матем. и мат. физики. — 2002. — Т. 42, № 1. — С. 23–33.
- Larsson, S. C. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis / S. C. Larsson, A. Wolk // Br. J. Cancer. — 2007. — Vol. 96, No. 9. — P. 1457–1461.
- Вахрушев, Я. М. Желчнокаменная болезнь / Я. М. Вахрушев. — Ижевск: Экспертиза, 2004. — 75 с.
- Лазебник, Л. Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко // Тер. арх. — 2005. — № 2. — С. 5–10.
- Лазебник, Л. Б. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холелитиаза? / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 4. — С. 3–6.
- Ильченко, А. А. Достижения, спорные и нерешенные вопросы билирной патологии / А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 5. — С. 4–10.
- Ильченко, А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей / А. А. Ильченко. — М.: МИА, 2011. — 880 с.
- Григорьева, И. Н. Желчнокаменная болезнь (патогенез, диагностика, клиника и лечение) / И. Н. Григорьева. — Новосибирск, 2004. — 77 с.
- Дорофеевков, М. Е. Распространенность, факторы риска и значение клинических проявлений желчнокаменной болезни среди населения г. Москвы / М. Е. Дорофеевков, Г. В. Сухарева // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 4. — С. 37–42.
- Мирошниченко, В. П. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В. П. Мирошниченко, Л. Л. Громашевская, М. Г. Касаткина, Г. А. Козачек // Лаб. дело — 1978. — № 3. — С. 149–153.
- Attili, A. F. Hepatology / A. F. Attili, E. Scafato, R. Marchioli et al. // Diet and gallstones in Italy: the cross-sectional MICOL results. — Rome: Cafedra di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica Universita di Roma La Sapienza. — 1988. — Vol. 27, No. 6. — P. 1492–1498.
- Беспалько, И. Г. Шкала для экспресс психологической диагностики слабоструктурированных депрессивных расстройств: Пособие для психологов и врачей / И. Г. Беспалько. — СПб., 2004. — 26 с.
- Вальд, А. Последовательный анализ / А. Вальд. — М.: Физматлит, 1960. — 328 с.
- Щербинин, М. Б. Балльная система диагностики холестероза желчного пузыря / М. Б. Щербинин // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 4. — С. 33–40.
- Патент РФ № 2461827, 20.09.2012. Хохлачева Н. А., Вахрушев Я. М., Муратова Г. З. Способ прогнозирования развития желчнокаменной болезни // Государственный реестр изобретений РФ № 2461827.
- Вахрушев, Я. М. Факторы, способствующие образованию желчных камней и их взаимодействие / Я. М. Вахрушев, Н. А. Хохлачева // Тер. арх. — 2010. — № 1. — С. 8–11.
- Ильченко, А. А. Достижения, спорные и нерешенные вопросы билирной патологии / А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 5. — С. 4–10.
- Хохлачева, Н. А. Оценка эффективности сочетанного применения препарата урсосан и анксиолитика 2-меркаптобензимидазола на ранней стадии холелитиаза / Н. А. Хохлачева, Я. М. Вахрушев // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 4. — С. 105–108.