

ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТНОСТИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ГИРСА В.Н.

УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Резюме. Объектом исследования были 249 пациентов с клинической манифестацией билиарной патологии и 28 здоровых человека в контрольной группе. Синдром функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди является наиболее специфичной характеристикой клинической манифестации у пациентов с билиарной патологией (хроническим холециститом, желчнокаменной болезнью, дисфункцией желчного пузыря). Установлены факторы вариантности билиарной патологии: морфологические изменения стенки желчного пузыря, нестабильность дисперсности содержимого желчного пузыря, серологические маркеры вирусных гепатитов. Определена клиническая значимость билиарного сладжа как фактора формирования синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди. Повышение эффективности диагностики билиарной патологии, с наличием сладжа в желчном пузыре, достигается сочетанием дифференцированной оценки вариантности клинических проявлений, эхографических особенностей желчного пузыря и микроскопической оценкой пузырной порции желчи. Включение в терапию лечебного дуоденального зондирования повышает эффективность терапии билиарной патологии по оценке клинических проявлений.

Ключевые слова: билиарная патология, билиарная дисфункция, билиарный сладж, диагностика, лечение.

Abstract. The object of the research was 249 patients with clinical manifestation of biliary pathology and 28 healthy persons in the control group. Gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome is the most specific characteristic of clinical manifestation in patients with biliary pathology (chronic cholecystitis, cholelithiasis, gallbladder dysfunction). Factors of biliary pathology variance have been established: morphological changes of the gallbladder wall, instability of gallbladder contents dispersion, viral hepatitis serological markers. Clinical importance of biliary sludge as a factor of gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome formation has been determined. Higher efficiency of biliary pathology diagnosis in the presence of biliary sludge is achieved by combination of differentiated assessment of clinical manifestations variation, echographic peculiarities of the gallbladder and microscopic study of the gallbladder bile portion. Therapeutic duodenal intubation inclusion in the treatment scheme increases the efficacy of biliary pathology management by the evaluation of clinical manifestations.

Целенаправленное обследование различных групп населения позволяет обнаружить клинические признаки билиарной патологии от 3,4 до 32,3% случаев (в среднем 19,2%) [1, 2]. Возникновение клинических проявлений заболевания желчевы-

делительной системы связывают с первичными или вторичными функциональными расстройствами желчного пузыря и желчевыводящих путей, с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны [1, 3, 4]. К нарушению функций желчевыводящих путей нередко приводят различные инфекции и инвазии, в том числе вирусные гепатиты [1, 5]. В то же время существует неоднозначное отношение к

оценке значимости особенностей содержимого желчного пузыря и, в частности, билиарного сладжа (низкоэхопозитивной взвеси в просвете желчного пузыря) в возникновении клинической манифестации билиарной патологии, что связано с применением различных диагностических методов и различной интерпретацией клинических данных [3, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Недостаточно изучены вопросы взаимосвязи клинической манифестации билиарной патологии, с одной стороны, и с другой стороны, состояния стенки желчного пузыря, нестабильности дисперсности желчи, состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, активности регуляторных систем (вегетативная регуляция, гормоны) [4, 6-8].

Медико-социальная значимость исследования вариантности билиарной патологии обусловлена ее широкой распространенностью среди взрослого населения, экономическими потерями в связи со снижением работоспособности и качества жизни пациентов, затратами на нередко необоснованные и дорогостоящие методы диагностики и лечения [1, 3, 4, 9, 11]. В этом аспекте следует считать обоснованным проведение исследования, направленного на характеристику факторов вариантности билиарной патологии с уточнением клинической значимости и диагностики билиарного сладжа и подходов к коррекции клинических проявлений.

Цель работы – определить клинико-лабораторные и функциональные факторы, характерные для вариантности билиарной патологии, с акцентом на сладж в желчном пузыре и уточнением эффективности некоторых вариантов медикаментозной и адаптационной терапии.

Методы

Обследовано 249 пациентов с наличием боли или дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, в том числе с диагнозом: желчнокаменная болезнь (ЖКБ; К 80) – 99 пациентов, хронический некалькулезный холецистит (ХНХ; по МКБ-10 К 81.1) – 47 пациентов, дисфункция желчного пузыря (ДЖП; К 82.8) – 43 пациента, хронический гепатит

(ХГ, К 73.9) – 42 пациента, а также 18 пациентов с клиническими проявлениями билиарной диспепсии (К 30), ассоциированными с другой патологией органов пищеварения. Медиана возраста пациентов составила 40,0 лет [28,0-48,0], соотношение мужчин и женщин – 123/126. Контрольную группу составили 28 практически здоровых человека в возрасте от 20 до 44 лет (медиана возраста – 27,0; Z=2,87; p=0,004 относительно общей группы пациентов), соотношение мужчин и женщин – 14/14.

Показатели субъективной клинической симптоматики оценивались по данным респонса и анкетирования пациентов. Объективную клиническую симптоматику оценивали по данным физикального обследования. При оценке клинической симптоматики определяли наличие у пациентов субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) (Рим- III, 2006) [4]:

1. Эпизоды болей в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте живота продолжительностью 30 минут и более.

2. Рецидивы болей с различными интервалами (не ежедневно).

3. Боль достигает устойчивого уровня;

4. Интенсивность боли – от умеренной до сильной – достаточная, чтобы прервать ежедневную деятельность пациента и вынудить его обратиться за неотложной медицинской помощью.

5. Боль не облегчается после стула.

6. Боль не облегчается при перемене положения тела.

7. Боль не облегчается приемом антацидов.

Подтверждающие критерии.

Боль может сочетаться с одним или более из следующих симптомов:

1) боль сочетается с тошнотой и рвотой;

2) боль иррадирует в спину и/или правую подлопаточную область;

3) боль пробуждает пациента посреди ночного сна.

При отсутствии у пациентов признаков синдрома функционального расстройства ЖП и СО (далее – синдром билиарной дисфункции) определяли синдром билиарной диспепсии по следующим критериям [1, 2]:

1. Периодические боли в правом верхнем квадранте живота или ощущение дискомфорта той же локализации.

2. Длительность эпизодов болей либо дискомфорта различная и колеблется у конкретного пациента от 5-10 до 30 минут и более.

3. Уровень боли или дискомфорта неустойчивый.

4. Интенсивность боли или дискомфорта недостаточная, как правило, чтобы прервать ежедневную деятельность пациента и вынудить его немедленно обратиться за неотложной медицинской помощью.

5. Боль и дискомфорт не облегчается после стула, при перемене положения тела, приемом антацидов.

Подтверждающие критерии.

Боль или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота может сочетаться с одним или более из следующих симптомов:

1) тошнотой и, значительно реже, с рвотой;

2) иррадиацией боли в спину и/или правую подлопаточную область;

3) непереносимостью жирной пищи;

4) горькой отрыжкой и привкусом во рту;

5) неустойчивым стулом.

Обследование включало оценку субъективной и объективной клинической симптоматики, клиничко-лабораторные методы (общий и биохимический анализ крови, скрининговое исследование серологических маркеров вирусных гепатитов (HBs-АГ, анти-НСV, анти-D методом ИФА), микроскопия пузырной желчи В, инструментальные методы – трансабдоминальную эхографию (УЗИ) гепатопанкреатодуоденальной зоны, многофракционное дуоденальное зондирование (МФДЗ), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), кардиоинтервалографию.

Нарушение функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей определяли во время динамической эхографии билиарной системы с энтеральным холекинетиком сорбитом по снижению опорожнения желчного пузыря менее 50,0% от исходного объема либо повышению более 70,0% [6, 7, 10], а также по показателям многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) [8].

Содержание холецистокинина в плазме крови определяли методом РИА при помощи тест-системы холецистокинин-октапептид ССК–26-33 производства Phoenix Pharmaceutical, Inc. (США) натошак и в момент максимального опорожнения желчного пузыря (по данным динамической эхографии), как правило, на 30-40 минутах после приема внутрь 20,0 г сорбита [7].

Для количественной оценки (в баллах) функционального состояния уровней вегетативной регуляции, связанных с высшими психическими (когнитивными) функциями коры головного мозга, применен психологический опросник Спилбергера–Ханина с определением уровней личностной и ситуационной тревожности. Наличие вегетативной дисфункции устанавливали с помощью оценки в баллах ответов пациентов на опросник А.М. Вейна [11]. Вегетативный тонус пациентов исследовался на основании параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма с помощью метода кардиоинтервалографии в соответствии с требованиями «Стандарта измерения, физиологической интерпретации и клинического использования вариабельности сердечного ритма», принятого в 1996 г. Европейским обществом кардиологов и Северо-Американской ассоциацией электрофизиологов с некоторыми дополнениями (Р.М. Баевский, 2001).

Диагноз «дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди» основывался на диагностических критериях функциональных расстройств желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) Римского III консенсуса (2006 г.) при отсутствии данных за другую гепатобилиарную патологию [4]. Диагноз «хронический холецистит» верифицировали на основании клинических данных, характерных изменений стенки желчного пузыря по данным эхографии (толщина стенки 3 мм и более, уплотнение и деформация стенки и др.) и результатов исследования дуоденального содержимого (микроскопия осадка) [1, 3, 8, 12]. Диагноз «желчнокаменная болезнь» устанавливали на основании выявления при эхографии конкрементов в просвете желчного пузыря.

Критерии включения в группу пациентов: наличие жалоб на периодические боли или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота на момент осмотра или в анамнезе не менее 6 месяцев и проявляющиеся не менее 3 месяцев, а также трансабдоминальная эхография желчного пузыря (УЗИ ЖП), желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы и других органов брюшной полости.

Критерии включения в контрольную группу – отсутствие на момент обследования субъективных и объективных клинико-лабораторных и инструментальных признаков патологии органов системы пищеварения.

Критерии исключения из исследования: тяжелое течение хронического холецистита и желчнокаменной болезни, выраженная активность воспалительного процесса в печени и поджелудочной железе, эрозивно-язвенная патология гастродуоденальной зоны в стадии обострения, признаки острой патологии или обострения заболеваний органов других систем.

Диагностика билиарного сладжа (БС) осуществлялась по данным УЗИ ЖП и микроскопии дуоденального аспирата порции «В», полученной во время процедуры МФДЗ [1, 8, 9, 12, 13]. УЗИ ЖП проводили на аппаратах ультразвуковой диагностики «Simiense Sonoline SL-1» (Германия) и «Sonoace 3200» (Корея) натощак в утренние часы, не ранее чем через 8-12 часов после последнего приема пищи, без предварительной подготовки кишечника. БС выявляли на основании обнаружения в просвете ЖП: (1) взвеси гиперэхогенных частиц менее 2 мм в размере (микролитиаза), смещающейся при изменении положения тела; (2) эхонеоднородной желчи со сгустками; (3) замазкообразной эхонеоднородной желчи с участками, приближающимися по эхогенности к паренхиме печени, смещаемыми или фиксированными к стенке желчного пузыря [12, 13].

Основанием для диагностики БС по данным микроскопии дуоденального аспирата порции «В» («пузырная желчь») считали обнаружение более 2 кристаллов в поле зрения при 100-кратном увеличении или более 4 кристаллов в пробе [9].

Для сравнения результатов, полученных при использовании для диагностики билиарного сладжа (БС) клинических критериев билиарной дисфункции (Рим-III, 2006), трансабдоминальной эхографии желчного пузыря и сочетанного применения клинических критериев билиарной дисфункции и трансабдоминальной эхографии желчного пузыря по сравнению с результатами референтного метода диагностики – микроскопии дуоденального аспирата порции «В» - у одних и тех же пациентов и обследованных лиц из контрольной группы применили составление четырехпольной таблицы (латинского квадрата) с заполнением всех четырех полей (a, b, c, d) [14, 15].

Клиническую эффективность примененных методов лечения оценивали на основании четырехпольных таблиц абсолютных частот парных наблюдений клинической симптоматики и функциональных нарушений с расчетом разности относительных частот и ее доверительного интервала, а также показателя числа больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного эффекта (ЧБНЛ) [14, 15]. Экономическую эффективность диагностики билиарного сладжа и примененных методов лечения оценивали по критерию «затраты – эффективность» [15].

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ «Statistica», версия 6.0. [14].

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов.

Клиническая симптоматика у большинства обследованных пациентов (70,28%, ДИ 95% 64,43-75,81) соответствовала синдрому билиарной дисфункции) на основании критериев Римского III консенсуса (2006 г.) [4] (табл. 1). У 29,72% пациентов (ДИ95% 24,19-35,57; $p=0,00001$ по Difference Test относительно синдрома билиарной дисфункции) субъективная клиническая симптоматика была расценена как признаки синдрома билиарной диспепсии.

Таблица 1

Синдромная оценка клинической симптоматики

Характеристика	Желчно-каменная болезнь (n=99)	Хрон. холецистит (n=47)	Дисфункц. желчного пузыря (n=43)	Хронич. гепатит (n=42)	Билиарная диспепсия (n=18)	Все пациенты (n=249)
Синдром билиарной дисфункции	77 (77,8%)	29 (61,7%)	43 (100,0%)	26 (61,9%)	0 (0,0%)	175 (70,3%)
Синдром билиарной диспепсии	22 (22,2%)	18 (38,3%)	0 (0,0%)	16 (38,1%)	18 (100,0%)	74 (29,7%)
Критерий Краскела –Уоллиса H (4, N=249)=66,21; p=0,00001						p=0,00001

У большинства обследованных пациентов (60,59%, ДИ 95% 54,26-66,76; Пирсона $\chi^2=39,05$, $p=1,0 \times 10^{-5}$) обнаружено снижение эффективности опорожнения желчного пузыря, чаще в группах пациентов с дисфункцией желчного пузыря и желчнокаменной болезнью.

В группах пациентов с дисфункцией желчного пузыря и билиарной диспепсией по статистически значимому ($p < 0,05$) повышению уровня кортизола обнаружен дизадаптивный сдвиг гормональной регуляции, характерный для острого стресса. В группе пациентов с хроническим гепатитом выявлен сдвиг гормонального профиля крови, определяемый по снижению сывороточного уровня кортизола в сочетании с повышением уровня трийодтиронина и тироксина ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о продленном стрессе с истощением адаптационных механизмов (Ф.З. Меерсон, 1993).

По данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у обследованных пациентов из общей группы и в контрольной группе в состоянии вегетативного тонуса (утром в покое натощак) обнаружено преобладание влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, определяемое по соотношению мощности средне- и высокочастотных спектральных диапазонов вариабельности сердечного ритма LF/HF. У пациентов с билиарной патологией, по сравнению с контролем, обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение симпатической составляющей состояния вегетативного тонуса, определяемое по показателю мощно-

сти средне-частотного спектрального диапазона вариабельности сердечного ритма (LF). В общей группе обследованных пациентов по опроснику А.М. Вейна [11], по сравнению с контрольной группой, статистически значимо чаще выявлены вегетативная дисфункция (70,21%, контроль - 11,54%; $p=1,8 \times 10^{-6}$) и высокий уровень ситуационной тревожности (54,35%, $p < 0,009$).

Установлена статистически значимо выраженная связь синдрома билиарной дисфункции и характера билиарной патологии, определяемой по диагнозу основного заболевания у обследованных пациентов (Пирсона $\chi^2=66,48$; $p=1,0 \times 10^{-6}$). Пациенты с синдромом билиарной дисфункции, по сравнению с пациентами с синдромом билиарной диспепсией, характеризовались повышением ($p < 0,05$) концентрации стимулированной концентрации холецистокинина и снижением чувствительности нейромышечного аппарата желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей к повышению концентрации холецистокинина в плазме крови, что считают одной из причин функциональных расстройств билиарного тракта [4, 7].

Анализ факторов формирования клинической манифестации синдромов билиарной патологии.

На основе расчета показателей абсолютной и относительной вероятности (риска), шансов и отношения шансов определены статистически значимые характеристики обследованных пациентов [14, 15], связанные с синдро-

мом билиарной дисфункции (табл. 2). Абсолютный и относительные риски и шансы формирования синдрома билиарной дисфункции статистически значимо ($p < 0,05$) повышали следующие топические билиарные факторы:

- морфологические изменения стенки желчного пузыря, определяемые по деформации его формы;

- нарушения стабильности дисперсности содержимого желчного пузыря, определяемые при эхографии желчного пузыря по наличию в его просвете билиарного сладжа и конкрементов.

Не установлено статистически значимого повышения абсолютного и относительного рисков и шансов синдрома функциональ-

ного расстройства ЖП и СО, связанного с дисмоторикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии.

Абсолютный и относительные риски и шансы формирования синдрома билиарной диспепсии статистически значимо повышали ($p < 0,05$) следующие факторы (табл. 3):

- наличие серологических маркеров вирусных гепатитов; - перенесенная инфекция вирусных гепатитов, определяемая по совокупности наличия серологических маркеров вирусных гепатитов и острого вирусного гепатита в анамнезе;

- патология печени, определяемая по результатам клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Таблица 2

Билиарные факторы, связанные с повышением рисков и шансов синдрома билиарной дисфункции

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Деформация желчного пузыря	0,15 *	0,07; 0,23	1,23 *	1,05; 1,44	2,17 *	1,17; 4,02
Конкременты желчного пузыря	0,25 *	0,12; 0,38	1,38 *	1,17; 1,63	4,79 *	1,39; 16,61
ЖКБ (конкременты и БС)	0,13 *	0,01; 0,25	1,20 *	1,02; 1,40	1,86 *	1,04; 3,33

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, БС – билиарный сладж.

Таблица 3

Факторы, связанные с повышением рисков и шансов синдрома билиарной диспепсии

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Маркеры вирусных гепатитов	0,19 *	0,01; 0,37	1,70 *	1,12; 2,64	2,27 *	1,08; 4,76
Маркеры вирусных гепатитов+ОВГ в анамнезе	0,19 *	0,05; 0,33	1,76 *	1,21; 2,59	2,39 *	1,28; 4,46
Патология печени	0,13	0,00; 0,26	1,50 *	1,02; 2,20	1,83 *	1,02; 3,29

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, ОВГ – острый вирусный гепатит в анамнезе.

Общие факторы психовегетативного, гормонального и биохимического профиля пациентов, определяемые по параметрам оценки вегетативной дисфункции, концентрации холецистокинина в плазме крови и чувствительности к нему билиарного тракта, уровню фракций (преимущественно атерогенных) липидов крови и маркеров холестаза, статистически значимо ($0,25 < r_s < 0,47$; $p < 0,05$) ассоциировались с синдромной оценкой клинической манифестации с характеристиками боли и диспепсической симптоматики.

Ассоциация острых абдоминальных клинических событий с синдромом билиарной дисфункции и нестабильностью дисперсности содержимого желчного пузыря.

У 214 (85,9% от общей группы) обследованных пациентов с клинической манифестацией билиарной патологии по данным расспроса и представленной медицинской документации проведен анализ острых клинических абдоминальных событий за 12 месяцев (6-12 месяцев до и/или после стационарного обследования), потребовавших обращения за экстренной медицинской помощью. Учитывали острые манифестные формы билиарной патологии (острый холецистит, обострение хронического холецистита, транзиторная механическая желтуха), острые формы па-

тологии поджелудочной железы (острый и обострение хронического панкреатита) и приступы острой боли билиарного типа в верхнем правом квадранте передней брюшной стенки. Острые клинические абдоминальные события за 12 месяцев отмечали у 36,9% (ДИ95% 30,6-43,5) обследованных пациентов с клинической манифестацией билиарной патологии, статистически значимо чаще у пациентов с желчнокаменной болезнью (57,8%, ДИ95% 46,9-68,3) и с синдромом билиарной дисфункции (42,9%, ДИ95% 34,9-51,0).

Абсолютный риск острых абдоминальных событий у пациентов с синдромом билиарной дисфункции был статистически значимо выше, по сравнению с абсолютным риском при нарушении коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, определяемой эхографически по наличию конкрементов и билиарного сладжа. Наличие конкрементов в просвете желчного пузыря в 13,5 раза повышает вероятность (риск) и в 18,0 раз повышает шансы возникновения острых абдоминальных событий. В то же время наличие синдрома билиарной дисфункции и билиарного сладжа ассоциировано со значительно меньшим повышением риска (соответственно ОР - 1,29 и 1,79) и повышением шансов (соответственно ОШ - 2,39 и 2,38) возникновения острых абдоминальных событий за 12 месяцев (табл. 4).

Таблица 4

Анализ факторов, ассоциирующихся с повышением риска острых абдоминальных событий

Показатели	Синдром билиарной дисфункции		Билиарный сладж в желчном пузыре		Конкременты желчного пузыря	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Абсолютный риск (АР)	0,80 *	0,70-0,88	0,43 *	0,32-0,54	0,27 *	0,17-0,37
Повышение абсолютного риска (ПАР)	0,18*	0,06-0,30	0,19 *	0,06-0,32	0,25*	0,15- 0,35
Относительный риск (ОР)	1,29*	1,09-1,53	1,79 *	1,21-2,64	13,50*	4,14-43,8
Повышение относительно-го риска	0,29	-	0,79	-	12,50	-
Шанс	3,94	-	0,76	-	0,36	-
Отношение шансов (ОШ)	2,39*	1,25 -4,57	2,38 *	1,32 -4,31	18,00	5,16-62,80

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал.

Клиническая значимость билиарного сладжа.

В просвете желчного пузыря при эхографии у обследованных пациентов обнаружены билиарный сладж в 32,93% (ДИ95% 27,21-38,92) случаев и конкременты в 18,85% (ДИ 95% 8,71-24,64) случаев, что в целом соответствует литературным данным о выявлении БС при билиарной патологии (до 40%) и значительно реже у практически здоровых людей [9, 13].

Преобладающим эхографическим вариантом билиарного сладжа обследованных пациентов была взвесь гиперэхогенных частиц (микролитиаз) (81,7%, 72,5-89,4), реже обнаружена замазкообразная желчь (9,8%; ДИ 95% 4,3-17,2) и эхонеоднородная желчь (8,5%; ДИ95% 3,4-15,6). Билиарный сладж по данным микроскопии дуоденального аспирата порции «В» обнаружен у обследованных пациентов с билиарной патологией в 63,6 % (ДИ95% 52,4-74,1) случаев, что значительно чаще ($\chi^2=9,38$; $p=0,0022$), по сравнению с эхографической диагностикой билиарного сладжа у тех же пациентов и соответствует данным об относительно невысокой чувствительности трансабдоминальной эхографии (до 45,0–60,0%) при диагностике БС [9]. В большинстве случаев (61,2%, ДИ 95% 47,0-74,6) билиарный сладж по данным микроскопии представлял смесь кристаллов билирубината кальция и холестерина.

Билиарный сладж, выявленный по данным эхографии, статистически значимо связан с клинической манифестацией билиарной патологии (Пирсона $\chi^2=13,10$, $p=0,003$; МП $\chi^2=20,95$, $p=1,0 \times 10^{-6}$). Установлена статистически значимая умеренно выраженная связь клинической манифестации билиарной патологии у обследованных лиц и билиарного сладжа, определяемого по данным микроскопии дуоденального аспирата порции «В» (Пирсона $\chi^2=9,32$, $p<0,003$). У большинства пациентов (74,4% случаев, ДИ95% 64,3-83,3) с билиарным сладжем, выявленным эхографически, субъективная клиническая симптоматика соответствовала критериям синдрома билиарной дисфункции. Пациенты с билиарным сладжем характеризовались бо-

лее выраженной ($p<0,005$) субъективной оценкой болевого синдрома по показателям интенсивности боли и оценки симптомов, сочетающихся с болью, по сравнению с пациентами с эхонегативным содержимым желчного пузыря.

У пациентов с билиарным сладжем, подтвержденным микроскопией порции «В», обнаружена не резко выраженная тенденция ($Z=2,10$; $p=0,036$) нарушения коллоидной стабильности желчи [8], определяемая по снижению концентрации желчных кислот в дуоденальном аспирате порции «В» по сравнению с пациентами с отсутствием микроскопических признаков билиарного сладжа.

Спазм сфинктера Одди, определяемый по длительности фазы закрытого сфинктера Одди 8 и более минут, во время многофракционного дуоденального зондирования выявлен у большинства обследованных пациентов (60 случаев, 77,9%, ДИ95% 67,9-86,5). Спазм сфинктера Одди статистически значимо (85,6%) чаще имел место в подгруппе пациентов с билиарным сладжем, подтвержденным микроскопией дуоденального аспирата порции «В» по сравнению с пациентами с отсутствием микроскопических признаков билиарного сладжа (64,3%; $\chi^2=4,76$; $p=0,029$).

В подгруппе пациентов с билиарным сладжем, по сравнению с подгруппой пациентов с эхонегативным содержимым желчного пузыря, статистически значимо реже ($\chi^2=12,93$; $p=0,0003$) обнаружены серологические маркеры вирусных гепатитов (HBs-АГ, HBs-АГ+анти-D, Анти-НСV). В целом данные об инфекции вирусных гепатитов, определяемые по совокупности серологических маркеров вирусных гепатитов и острого вирусного гепатитов в анамнезе, у пациентов с эхонегативным содержимым желчного пузыря (33,3%) выявлены статистически значимо выражено чаще ($\chi^2=15,72$; $p=0,001$), по сравнению с пациентами с билиарным сладжем (9,8%).

Повышение абсолютного и относительного рисков и шансов присутствия у обследованных пациентов билиарного сладжа статистически значимо ($p<0,05$) связано преимущественно с билиарными факторами – повыше-

нием толщины стенки желчного пузыря и скоплениям слизи в желчи «В», свидетельствующие о воспалении слизистой оболочки желчного пузыря; дисфункцией сфинктера Одди, а также морфологическими изменениями паренхимы поджелудочной железы, определяемыми по изменению ее эхогенности (табл. 5).

Со снижением абсолютного и относительного рисков и шансов присутствия у обследованных пациентов билиарного сладжа статистически значимо ($p < 0,05$) связаны гепатологические факторы – инфекция вирусных гепатитов, определяемая по наличию сероло-

гических маркеров изолированно и в сочетании с ранее перенесенными острыми вирусными гепатитами, и в целом патология печени, определяемая по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования (табл. 6).

БС, обнаруженный при микроскопии пузырной желчи «В», по данным ранговой корреляции Спирмена был статистически значимо ($r_s = 0,28$; $p < 0,05$) ассоциирован с характером гепатобилиарной патологии, определяемым по диагнозу основного заболевания; возрастом пациента, синдромной оценкой

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с риском и шансами билиарного сладжа, выявленного по данным эхографии

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Стенка желчного пузыря более 3 мм	0,16 *	0,002; 0,32	1,50 *	1,03-2,20	1,98	0,98-3,97
Маркеры вирусных гепатитов	- 0,31*	-0,43; -0,19	0,23 *	0,07; 0,72	0,13*	0,04; 0,45
Маркеры вирусных гепатитов+ОВГ	- 0,28*	-0,40; -0,16	0,33*	0,17; 0,65	0,37*	0,16; 0,84
Патология печени	- 0,29*	-0,41; -0,17	0,34 *	0,19; 0,61	0,23*	0,11; 0,47

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, ОВГ – острый вирусный гепатит.

Таблица 6

Факторы, ассоциированные с риском и шансами билиарного сладжа, выявленного по данным микроскопии пузырной желчи «В»

Характеристики	Повышением абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
	значение	ДИ	значение	ДИ	значение	ДИ
Спазм сфинктера Одди (≥ 8 минут)	0,29 *	0,03; 0,55	1,71	0,93; 3,10	3,33 *	1,06; 10,38
Стенка желчного пузыря более 3 мм	0,27 *	0,01; 0,53	1,44 *	1,05; 1,99	4,49	0,50; 40,4
Скопления слизи в желчи «В»	0,37 *	0,19; 0,55	1,66 *	1,28; 2,16	1,63 *	1,19; 2,25
Изменения эхогенности паренхимы ПЖ	0,33 *	0,13; 0,53	1,63 *	1,19; 2,25	5,32 *	1,57-18,17

Примечание: * - $p < 0,05$, ДИ – доверительный интервал, ПЖ – поджелудочная железа.

клинической симптоматики, характером дисмоторики желчного пузыря, характеристиками коллоидной стабильности пузырной желчи (желчные кислоты, холато-холестериновый индекс), клинико-лабораторными и биохимическими показателями воспаления в гепатобилиарной системе и поджелудочной железе (тимоловая проба, СОЭ, α -амилаза) и состоянием липидного обмена (по показателю общего холестерина крови). Анализ научной литературы также свидетельствует о тесной связи формирования БС, прежде всего, с нарушениями липидного комплекса желчи и первичными и вторичными функциональными расстройствами билиарной системы [1, 4, 9, 13].

При положительной оценке субъективных клинических критериев функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (Рим-III, 2006) с учетом высокой чувствительности этого теста и при отрицательном результате последующей эхографии желчного пузыря для более полной диагностики билиарного сладжа целесообразно проведение многофракционного дуоденального зондирования с микроскопией пузырной желчи «В» (табл. 7), что обеспечивает оптимальную диагностическую эффективность при достоверной вероятности как истинно положительного ($LR+=3,07$; ДИ95% 1,93-4,85), так и ис-

тинно отрицательного ($LR-=0,16$; ДИ95% 0,08-0,32) результатов диагностики билиарного сладжа. По критерию «затраты-эффективность» предлагаемый способ диагностики билиарного сладжа на 18,28% экономичнее общепринятого метода диагностики - трансабдоминальной эхографии желчного пузыря.

Анализ клинической эффективности примененных вариантов медикаментозной и адаптационной терапии.

Фармакотерапия (спазмолитик дротаверин в дозе 40 мг 3 раза в сутки) в сочетании с курсовым дуоденальным зондированием (2-3 процедуры в интервалом 7-10 дней) проведена в подгруппе из 36 пациентов. В подгруппе в составе 35 пациентов получали стандартную фармакотерапию - дротаверин или папаверин в дозе 40 мг 3 раза в сутки (приказ МЗ РБ №274 от 19.05.05, Приложение 6 «Клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения»). Подгруппа гипобарической адаптации включала 18 обследованных пациентов с билиарной патологией и 7 практически здоровых лиц из контрольной группы. Осуществляли адаптацию к гипобарической гипоксии (ГБА) в многоместной медицинской вакуумной установке «Урал-Антарес». Схема курса ГБА включала «ступенчатые подъемы» на

Таблица 7

Сравнительная оценка эффективности методов диагностики билиарного сладжа (метод сравнения – микроскопия пузырной желчи «В»)

Характеристики диагностической эффективности [значение (ДИ95%)]	Методы диагностики билиарного сладжа			
	1	2	3	4
Чувствительность (Se)	80,3% (70,1-88,8)	43,7% (32,2-55,5)	65,0% (55,1-74,2)	88,7% (80,2-95,1)
Специфичность (Sp)	33,3% (20,5-47,5)	70,8% (56,9-83,0)	59,1% (37,1-79,3)	70,8% (56,9-83,0)
Точность теста (ТА)	61,3% (52,3-70,0)	54,6% (45,6-63,5)	63,9% (55,0-72,3)	81,5% (74,0-88,0)

Примечание: 1 - Субъективные клинические критерии функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) (Рим-III, 2006), 2 – УЗИ ЖП, 3 – сочетание 1-го и 2-го методов диагностики, 4 - сочетание 1-го и 2-го методов и микроскопия пузырной желчи (при отрицательном результате УЗИ).

высоту 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 метров над уровнем моря. Курс лечения состоял из 20 сеансов (Инструкция на метод: утв. МЗ РБ 27.02.2001; авторы Э.А. Доценко, А.Н. Булахов, В.И. Козыро). Медикаментозное лечение пациенты не получали.

Установлена более выраженная клиническая эффективность фармакотерапии в сочетании с курсовым дуоденальным зондированием относительно купирования интенсивной боли и диспепсического синдрома по сравнению с другими вариантами терапии (табл. 8), а также относительно нарушения опорожнения желчного пузыря (РОЧ 0,28 [0,08; 0,48], ЧБНЛ 4 [13; 2]) и спазма сфинктера Одди (РОЧ 0,28 [0,04; 0,52], ЧБНЛ 4 [25; 2]).

У обследованных пациентов стандартная фармакотерапия дротаверином и гипобарическая адаптация при оценке по показателям разности относительных частот и ЧБНЛ не обладали статистически значимой эффективностью купирования диспепсического синдрома и коррекции дисмоторики желчного пузыря. Не установлена клиническая значимость гипобарической адаптации относительно коррекции болевого синдрома.

Конечная оценка интенсивности болевого синдрома у пациентов, получавших различные варианты терапии, более тесно ($0,30 < r_s < 0,45$; $p < 0,05$) ассоциировалась с билиарными факторами – состоянием билиарной моторики и воспалительным процессом

в желчном пузыре. Конечная оценка выраженности диспепсического синдрома у пациентов, получавших различные варианты терапии, более тесно ($0,37 < r_s < 0,55$; $p < 0,05$) ассоциировалась с печеночными факторами – параметрами холесекреции.

Обсуждение результатов

В результате исследования установлены специфические характеристики вариантности клинической манифестации гепатобилиарной патологии - синдром билиарной дисфункции в сочетании с гипокинетической дисмоторикой желчного пузыря и изменениями в гормональном и вегетативном фоне. Выявленное повышение уровня стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови в сочетании с гипокинетическим характером дисмоторики желчного пузыря свидетельствует о снижении чувствительности к холецистокинину нервно-мышечного аппарата желчевыводящих путей у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО [7], что подтверждается данными о недостаточной эффективности холекинетиков и прокинетиков для коррекции как дисмоторики, так и клинической манифестации первичной и вторичной билиарной дисфункции [3, 4].

Изменения морфологического состояния стенки желчного пузыря и нестабильность дисперсности желчи, определяемое по билиар-

Таблица 8

Сравнительный анализ клинической эффективности примененных вариантов терапии

Варианты терапии	Интенсивная боль		Выраженный диспепсический синдром	
	разность относит. частот	ЧБНЛ	разность относит. частот	ЧБНЛ
Фармакотерапия + курсовое дуоденальное зондирование	0,69 * (**) [0,49; 0,89]	1 ** [2; 1]	0,33* [0,11; 0,55]	3 [9; 2]
Фармакотерапия (дротаверин)	0,26* [0,06; 0,46]	4 [17; 2]	0,14 [-0,12; 0,40]	7 [-8; 3]
Гипобарическая адаптация	0,08 [-0,08; 0,24]	13 [-13; 4]	0,08 [-0,13; 0,35]	5 [-14; 2]

Примечание: * $p < 0,05$ относительно частот до лечения, ** - $p < 0,05$ относительно подгруппы дротаверина, ДИ – 95% доверительный интервал, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить.

ному сладжу и конкрементам в просвете желчного пузыря, тесно ассоциируется с дисмоторикой желчного пузыря и желчевыводящих путей, как установлено в целом ряде исследований [1, 4, 9, 13], и повышают риски и шансы клинической манифестации в форме синдрома билиарной дисфункции и острых клинических панкреатобилиарных событий. Не противоречит этому положению отсутствие в проведенном исследовании статистически значимого повышения рисков и шансов синдрома билиарной дисфункции, связанного с дисмоторикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии, так как эхографическая оценка сократимости желчного пузыря не стандартизирована ввиду значительной вариабельности ее результатов [4, 5, 10].

Связь патологии печени и нарушения функции желчного пузыря и желчевыводящих путей является установленным фактом [1, 3, 5, 9], и в данной работе впервые уточнена значимость таких факторов, как серологические маркеры вирусных инфекций и перенесенных по данным анамнеза острых вирусных гепатитов, а также с клинико-лабораторными признаками патологии печени, в связи с повышением риска формирования клинической манифестации в форме синдрома билиарной диспепсии и, соответственно, снижения риска синдрома билиарной дисфункции.

По литературным данным [9, 13], наиболее часто (до 75%-85%) клинические проявления билиарного сладжа обусловлены наличием функциональных расстройств ЖП и СО. Полученные автором статьи данные уточняют, что повышение риска формирования сладжа в желчном пузыре связано с дисфункцией сфинктера Одди, а также с наличием эхографических признаков воспаления стенки желчного пузыря и изменений экоструктуры поджелудочной железы. В проведенном исследовании впервые в РБ оценена клиническая значимость билиарного сладжа у пациентов с активными клиническими проявлениями билиарной патологии и установлена его более тесная ассоциация с синдромом билиарной дисфункции, чем с синдромом билиарной диспепсии. Это позволило обосновать повышение клинической и медико-экономи-

ческой эффективности диагностики билиарной патологии, с наличием сладжа в желчном пузыре, что достигается сочетанием дифференцированной оценки вариантности клинических проявлений, эхографических особенностей желчного пузыря и микроскопической оценкой пузырьной порции желчи.

Проведенный анализ клинической и медико-экономической эффективности примененных методов терапии у пациентов подтвердил данные о том, что современная фармакотерапия не решает полностью проблему купирования билиарной клинической симптоматики и дисфункции [3, 4, 7]. Включение в терапию лечебного дуоденального зондирования, которое эффективно обеспечивает улучшение дренажной функции билиарного тракта [1, 3, 8], повышает эффективность терапии (по оценке клинических проявлений) билиарной патологии.

Заключение

Наиболее характерными характеристиками вариантности билиарной патологии являются синдром билиарной дисфункции (70,28%, ДИ95% 64,43-75,81; Пирсона $\chi^2=66,48$; $p=1,0 \times 10^{-6}$) в сочетании со снижением эвакуаторной функции желчного пузыря (60,59%, ДИ95% 54,26-66,76; Пирсона $\chi^2=39,05$, $p=1,0 \times 10^{-5}$), повышением стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови ($p=0,015$) и снижением ($p=0,025$) чувствительности нейро-мышечного аппарата желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей к повышению концентрации холецистокинина в плазме и повышенным ($p<0,005$) уровнем оценки вегетативной дисфункции и ситуационной тревожности.

Вариантность клинических проявлений билиарной дисфункции сопряжена с изменениями изменения морфологического состояния желчного пузыря, определяемого по деформации стенки (ОР 1,23 [1,05-1,44]; ОШ 2,17 [1,17-4,02]), и нестабильностью дисперсности желчи, определяемой по наличию в просвете желчного пузыря билиарного сладжа и конкрементов (ОР 1,20 [1,02-1,40]; ОШ 1,86 [1,04-3,33]).

Повышение риска и шансов формирования билиарного сладжа в желчном пузыре связано ($p < 0,05$) с дисфункцией сфинктера Одди, наличием эхографических и лабораторных признаков воспаления желчного пузыря и изменениями экоструктуры поджелудочной железы. Снижение риска и шансов сладжа в желчном пузыре ассоциировано ($p < 0,05$) с признаками, указывающими на наличие патологии печени и перенесенного вирусного гепатита.

Повышение клинической и медико-экономической эффективности диагностики билиарной патологии, с наличием сладжа в желчном пузыре, достигается сочетанием дифференцированной оценки вариантности клинических проявлений с выявлением признаков синдрома билиарной дисфункции, эхографических особенностей содержимого желчного пузыря и микроскопической оценкой дуоденального аспирата порции «В» (чувствительность - 88,7% [80,2-95,1]; специфичность - 70,8% [56,9-83,0]). Включение в терапию лечебного дуоденального зондирования повышает эффективность терапии (по оценке клинических проявлений) билиарной патологии.

Литература

1. Маев, И.В. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / И.В. Маев и соавт. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ.- 2003. - 96 с.
2. Мараховский, Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии / Ю.Х. Мараховский. - Мн.: Репринт, 1995. - 172 с.
3. Эльштейн, Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. Причины, тенденции, профилактика / Н.В. Эльштейн.- М., 1998. - 224 с.
4. Bechar, J. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / J. Bechar, et al. // Gastroenterology.- 2006. - Vol. 130. -P. 1498-1509.
5. Portincasa, P. Changes of gallbladder and gastric dynamics in patients with acute hepatitis A / P. Portincasa, et al. // Eur. J. Clin. Invest. - 2001. - Vol. 31, № 7. - P.617-622.
6. Пиманов, С.И. Клиническая интерпретация результатов исследования сократимости желчного пузыря / С.И. Пиманов // Клинич. мед.-1990.- № 5.-С. 106-110.
7. Немцов, Л.М. Дисмоторика желчного пузыря при билиарной патологии / Л.М. Немцов // Витебск, ВГМУ. - 2004. - 183 с.
8. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальное исследование / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов //М.; ЗАО «Медицинская газета». - 1998.- 192 с.
9. Ko, C.W. Biliary sludge/ C.W. Ko, J.H. Sekijima, S.P. Lee // Annals of Internal medicine. - 1999. - Vol. 130, №4. - P. 301-311.
10. Pons, V. Dynamic ultrasonography in the diagnosis of gallbladder dysfunction: reliability of a simple method with easy clinical application / V. Pons, et al. // Gastroenterologia Y Hepatologia.-2003. - Vol.26, № 1. - P.8-12.
11. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 752 с.
12. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: В 4т. / Под ред. Митькова В.В.- М: Видар, 1996.- Т. 1. - 336 с.
13. Ильченко, И.И. Клинические аспекты билиарного сладжа / И.И. Ильченко, О.В. Делюкина // Consilium medicum. - 2007. - Т. 9, №7. - С. 23-32.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва.- Изд.: Медиа Сфера.- М., 2003.-310 с.
15. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины/ Т. Гринхальх, пер. с англ. - М.: ГЭОТАР МЕД, 2004. - 240 с.

Поступила 29.02.2012 г.
Принята в печать 02.03.2012 г.