

*А. Ф. Шульга, Л. В. Поташов, Д. Ю. Семенов,
О. В. Полиглоттов, Н. Н. Свистунов*

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ, холелитиаз) — широко распространенное хроническое заболевание, обусловленное формированием в желчных путях, и в первую очередь в желчном пузыре, конкрементов, препятствующих свободному току желчи и, как следствие, способствующих развитию инфекционного процесса [1–5]. Считается, что каждый четвертый человек старше 60 лет страдает ЖКБ. Ежегодно в мире совершается более 1,5 млн оперативных вмешательств в гепатобилиарной зоне, а холецистэктомия — одна из самых частых операций в общехирургической практике [6–9]. Считается, что камненосительство в течение 10–15 лет у 50% больных переходит в клинические или осложненные формы, представляющие угрозу жизни больного [10, 11]. Причем риск развития осложненного течения ЖКБ возрастает примерно на 5–6% в год [12].

Сам по себе холелитиаз не является таким уж фатальным заболеванием, однако те грозные осложнения, к которым он приводит (острый холецистит, холедохолитиаз, механическая желтуха, холангит, панкреатит, рак), существенно влияют на результаты хирургических вмешательств, увеличивая их риск, а следовательно, процент послеоперационных осложнений и летальности. Так, например, смертность после экстренных операций осложненного холелитиаза составляет 10–20%, в группах повышенного риска — до 30%, тогда как при плановых операциях доходит лишь до 0,5–0,8% [13, 14]. Наряду с этим, хирургическое лечение осложненных форм ЖКБ существенно ухудшает социально-экономические показатели, так как увеличивается стоимость лечения, дни временной нетрудоспособности, а также процент инвалидизации больных. Все сказанное диктует необходимость совершенствования методов ранней диагностики и активного выявления больных с начальными формами ЖКБ, когда можно воздействовать как консервативными мероприятиями (растворение при образовании сладжа-преципитата, микролитов), так и применять малоинвазивные технологии (ПСТ) и эндовидеохирургию (лапароскопическая холецистэктомия) до развития гнойных осложнений.

Формирование холелитиаза представляет собой длительный и многостадийный процесс, при котором вначале происходят процессы нарушения метаболизма желчи и физико-химических сдвигов в ее составе, с образованием вначале кристаллических структур, а затем микролитов. Мы, как и ряд других авторов [15, 16], считаем, что

Шульга Александр Федорович — канд. мед. наук, ассистент, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; e-mail shulgadoc@mail.ru

Поташов Лев Васильевич — член-корр. РАМН, профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Семенов Дмитрий Юрьевич — профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Полиглоттов Олег Владимирович — канд. мед. наук, зав. эндоскопическим отд., Клиника общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Свистунов Н.Н. — канд. мед. наук, врач-хирург

© А. Ф. Шульга, Л. В. Поташов, Д. Ю. Семенов, О. В. Полиглоттов, Н. Н. Свистунов, 2013

микрохолелитиаз является следующей стадией литогенеза (после билиарного сладжа) с уже сформировавшимися мелкими желчными камнями (<3 мм), которые склонны к дальнейшему росту. На наш взгляд, это имеет важное и принципиальное значение для клиницистов, так как билиарный сладж, представляющий собой замазкообразную пузырную желчь, которая содержит чистую взвесь кристаллов холестерина моногидрата, гранул билирубината кальция и слизи (муцин), может рассматриваться как предкаменная стадия холелитогенеза [17]. Некоторые авторы включают в понятие «билиарный сладж» микролитиаз [18–20]. С этим трудно согласиться, поскольку сладж — это обратимая, предкаменная стадия холелитиаза, а микролиты — это уже желчные камни, хотя и небольших размеров (<3 мм). Диагностика начальных стадий холелитиаза крайне затруднительна, так как использование таких сложных физико-химических способов на основе ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, как квазиэластического рассеяния, электронной микроскопии, геляраспределительной хроматографии, цветной катодолюминисцентной сканирующей электронной микроскопии, недоступны для широкого практического применения из-за высоких экономических затрат на их реализацию [21–23]. Применяемые в настоящее время общедоступные методы диагностики, такие как трансабдоминальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование, компьютерная томография и ее варианты, прямые методы контрастирования билиарного тракта (ЭРХПГ), выявляют наличие конкрементов в желчном пузыре и гепатикохоledoхе диаметром более 2–3 мм. Обнаружение более мелких камней (<3 мм) в диаметре, особенно в желчных протоках, а также определение изменения литогенности желчи и выявление кристаллических структур с помощью вышеперечисленных методов представляет трудноразрешимую задачу. Часто возникают трудности в интерпретации полученных результатов исследования. Следовательно, разработка методов ранней диагностики холелитиаза является актуальной, так как не только определяет прогноз и тактику, но также способствует оптимизации лечебно-профилактических программ.

Целью настоящего исследования является определение прогностических критериев у больных с развитием начальных стадий холелитиаза.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной задачи были обследованы 48 больных с подозрением на микрохолелитиаз.

Основными факторами риска, выявленными у обследованных нами пациентов, были: хронический бескаменный холецистит у 36 (75%); дискинезия желчевыводящих путей — у 4 (8,3%); холестероз желчного пузыря — у 8 (16,7%); женский пол — 41 (85,4%); ожирение — 22 (45,8%); повторнородящие — 32 (66,7%); возраст старше 50 лет — 28 (53,8%); малоподвижный образ жизни — 36 (75,0%); наследственная отягощенность по холелитиазу — 9 (18,7%); гиперлипидемия — 11 (22,9%); дисбактериоз — 8 (16,7%); запоры — 10 (20,8%); мочекаменная болезнь — 6 (12,5%); сахарный диабет — 5 (10,4%). Полученные нами данные согласуются с многочисленными публикациями, посвященными выявлению и определению основных факторов риска развития холелитиаза.

Клиническая картина при начальной стадии холелитиаза весьма разнообразна и не имеет специфической симптоматики. Чаще всего больные жалуются на боли в правом подреберье, связанные с погрешностью в питании, горечь во рту и другие симптомы (тошнота, дискомфорт в правом подреберье, отрыжка, неустойчивый стул). Клиника болевого синдрома правого подреберья и дискомфорта в эпигастральной об-

ласти выявлена у 65% больных, ощущение горечи во рту у 20% пациентов, а сочетание боли в правом подреберье с ощущением горечи во рту встречалось у 12% больных. У остальных 3% преобладали другие диспепсические симптомы (тошнота, отрыжка, изжога, нарушение стула).

Таким образом, основными клиническими симптомами у наших пациентов были проявления в виде боли и дискомфорта в правом подреберье, а также ощущение горечи во рту.

Особое значение в диагностике микрохолелитиаза на первом этапе обследования придавали трансабдоминальной ультрасонографии (ТУС). Исследование проводилось на аппаратах фирмы SONY, Aloka, Logic400. Исследование проводили в положении больного на спине, левом боку и после перемены положения. С помощью УЗИ изучали состояние стенки желчного пузыря (наличие холестероза или воспаления), а также различные варианты билиарного сладжа.

Диагностика билиарного сладжа довольно сложна, так как при исследовании выявляются различные варианты: от образования сгустков экзогенной желчи, иногда симулирующих опухолевидное образование, до появления замазкообразных частиц. Наличие замазок в желчи часто затрудняет точную диагностику, так как она либо симулирует конгломераты мелких или средних конкрементов, либо «склеивает» конкременты, затрудняя их визуализацию [13, 17].

Трансабдоминальная ультрасонография (ТУС) выполнена у всех 48 пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Ультразвуковая картина при различных вариантах билиарного сладжа (n = 48)

Варианты билиарного сладжа	Количество больных	
	абс.	%
Образование сгустков эхогенной желчи (ЭЖС), смещаемых и не дающих акустической тени	10	20,83
Повышение эхогенности желчи, по плотности сопоставимой с паренхимой печени (замазка) (ЗЖ)	5	10,42
Микролитиаз — взвешенный осадок мелких частиц в виде точечных единичных или множественных образований, не дающих акустической тени	22	45,83
Сочетание замазкообразной желчи (ЗЖ) и микролитов	3	6,25
Неровно утолщенные стенки желчного пузыря от 0,4 до 0,8 см с крапчатым рисунком или в виде небольших бляшек (ХСЖП)	8	16,67
Итого	48	100

Как видно из таблицы 2, у наибольшего количества пациентов (22) при УЗИ определялись варианты образования микролитов, тогда как формирование сгустков и замазки в желчном пузыре отмечено у 15 больных. Еще у 8 больных эхографическую картину мы расценили как формирование холестероза желчного пузыря.

С помощью трансабдоминального УЗИ сократительную способность желчного пузыря оценивали по изменению его размеров до и после желчегонного завтрака (200 мл сливок 20% жирности). Измерение производили натощак, а затем после желчегонного завтрака, через 45 минут. При ненарушенной моторике желчного пузыря

его объем после пробного завтрака уменьшался на $\frac{1}{3}$. Такую картину мы наблюдали у 6 (12,5%) пациентов I группы. У 33 (68,75%) больных отмечен гипокинетический тип дискинезии, так как объем желчного пузыря уменьшался на меньшую часть объема. Еще у 9 (18,75%) пациентов отмечен гиперкинетический тип дискинезии с сокращением объема пузыря более чем на $\frac{1}{2}$ (табл. 2).

Таблица 2. Результаты исследования сократительной функции желчного пузыря ($n = 48$)

Тип моторики	Количество больных	
	абс.	%
Норма	6	12,5
Гипокинетический	33	68,75
Гиперкинетический	9	18,75

Следует отметить, что гипомоторный тип дискинезии желчного пузыря был выявлен практически у всех пациентов с предполагаемым микрохолелитиазом, а также у 3 пациентов с холестерозом желчного пузыря, тогда как гипермоторный тип дискинезии отмечен только у больных с ДВЖП и холестерозом желчного пузыря.

В нашей работе мы использовали импедансометрию и поляризационную микроскопию желчи для диагностики начальной стадии развития микрохолелитиаза, которые позволяли обнаруживать как жидкокристаллические, так и твердокристаллические структуры, определяющие степень литогенности желчи [24]. Результаты исследования импедансометрии и микроскопии желчи у 48 больных приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты исследования импедансометрии и микроскопии желчи ($n = 48$)

Группы	Количество больных	Результаты микроскопии желчи		Низкочастотный импеданс, Ом	Коэффициент литогенности, %
		стадия	число больных		
1	8	Отсутствие кристаллизации		22,5±3,5	17±20
2	48	1–2 стадия	5	68,4±3,0	70±2,0
		2–3 стадия	6	54,1±2,5	62±2,0
		3 стадия	8	52,4±4,0	60±3,0
		4 стадия	29	50,2±3,0	58±2,0

Первую группу составили практически здоровые добровольцы (контрольная группа). Из полученных данных следует, что при гипомоторной функции желчного пузыря у больных с начальной стадией холелитиаза (формирование сладжа и холестероза) достоверно установлены более высокие значения электрического импеданса желчи, при этом возрастает коэффициент литогенности. У больных с гиперкинетическим вариантом дисфункции желчного пузыря показатели значения электрического импеданса уменьшаются, соответственно уменьшается коэффициент литогенности. Кри-

сталлографическая картина исследуемой желчи у пациентов этой группы позволяет с высокой достоверностью диагностировать дестабилизацию желчи, для которой характерно образование жидко- и твердокристаллических структур и их последующий рост (микролиты — макролиты).

Всем больным с установленным диагнозом микрохолелитиаза была назначена консервативная терапия, включающая в себя назначение литолитической терапии препаратом «Урсосан» (урсодезоксихолевой кислоты) в стандартной дозе 10 мг на 1 кг массы тела. Также больные получали спазмолитическую и ферментативную терапию. Срок лечения составил 6 месяцев. Побочных эффектов за все время лечения не отмечено.

Оценку каждого признака определяли по балльной системе, рассчитанной по формуле Байеса. В основе использования метода лежит Байесово решение задачи диагностики — определение вероятности состояния при наличии симптомов и признаков у данного пациента [6].

Произведен анализ 29 клинико-анамнестических и дополнительных методов исследования. В результате была подтверждена диагностическая ценность 14 признаков, имеющих значение при оценке риска развития и прогрессирования холелитиаза.

Риск прогрессирования и развития холелитиаза выражены в диагностических баллах. Путем суммирования баллов по всем выделенным признакам, представленным в таблице 4, определяется суммарный диагностический балл, который и показывает вероятность развития холелитиаза. Чем больше количество баллов, тем вероятность прогрессирования холелитиаза выше (табл. 4).

Таблица 4. Система прогноза развития холелитиаза по значимым признакам

Длительность заболевания	ДБ	Утолщение стенки	ДБ
30	-1	Нет	+1
72	+1	Сократительная функция	ДБ
Боли в правом подреберье	ДБ	Норма	-1
Нет	-1	Импеданс	ДБ
ДА	+1	Норма	-1
Горечь во рту	ДБ	Кристаллографическая картина	ДБ
Нет	-1	1 2 3 4	-2
Да	+1		-1
Женский пол	ДБ		-2
Да	+1		+1
Нет	-1		
Физическая активность	ДБ	Билиарный сладж	ДБ
Норма	-2	Нет	-1
Микролиты	ДБ	Формирование сладжа	ДБ
Да	+1	0 a b c c и d d	-1
Нет	-2		-1
Ожирение	ДБ		-1
Да	-1		+1
Повторнородящие	ДБ		+2
Да	-1		-1

Результаты и их обсуждение. В результате статистической обработки результатов обследования 48 пациентов с микрохолелитиазом были получены следующие результаты. У 29 из них за время наблюдения развился холецистолитиаз, у 19 отмечено выздоровление или значительное улучшение.

Суммы баллов распределились следующим образом. У 26 из 29 больных, у которых развился холелитиаз, сумма баллов была >0 , только у трех сумма баллов была равна -1 . Среднее значение суммы баллов равно $+2,9 \pm 0,5$.

У 18 из 19 больных с улучшением (выздоровлением) сумма баллов была <0 , и только у одного больного составила $+3$. Среднее значение равно $-5,8 \pm 0,7$ (рис. 1).

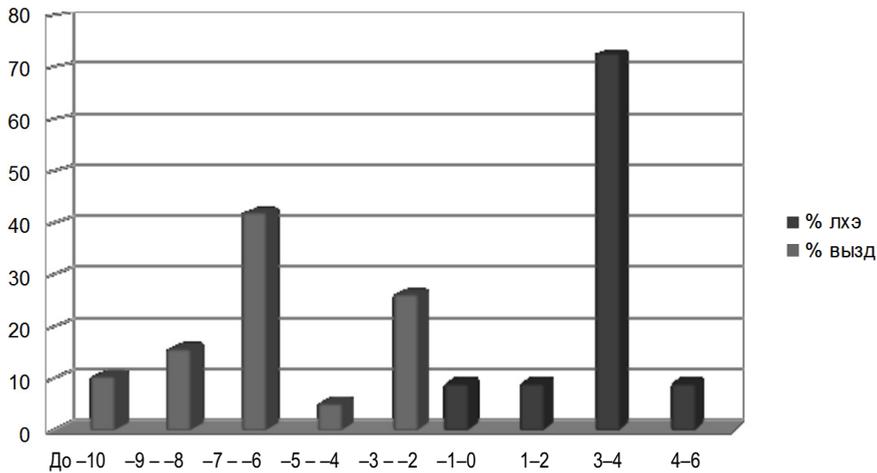


Рис. 1

Как видно из рисунка 1, с увеличением балла повышается вероятность развития холелитиаза, что видно из анализа непосредственных и отдаленных результатов лечения этой группы больных. Считали, что при сумме баллов ниже -2 риск развития холелитиаза минимальный, при сумме баллов от -2 до 0 — небольшой, от 0 до $+2$ — средний, более $+2$ — высокий.

Возможности диагностической таблицы были протестированы на независимой группе из 19 пациентов, которые обратились для обследования и лечения с клинической картиной хронического бескаменного холецистита. Из них у 7 больных впоследствии развился холецистолитиаз, они были оперированы, у 12 наступило значительное улучшение, и им было продолжено консервативное лечение.

Значения диагностических баллов среди этих больных распределились следующим образом. У 7 больных с неэффективной консервативной терапией ДБ колебался от 0 до $+3$, в среднем был $+1,2 \pm 0,7$. У остальных 12 больных ДБ был от $+1$ до -3 , средний составил $-1,4 \pm 0,3$ ($p < 0,01$) (рис. 2).

Из представленных данных следует, что проспективное использование диагностической таблицы для диагностики риска развития холецистолитиаза оказалось достаточно эффективным. Ни у одного больного с ДБ <-1 не развился холецистолитиаз. Диапазон значений ДБ от -1 до 0 можно считать диапазоном риска, а при значениях ДБ $>+1$ вероятность холецистолитиаза следует считать высокой. Следует учитывать,

что у 42% больных с положительным результатом лечения была ложноположительная (гипер) диагностика.

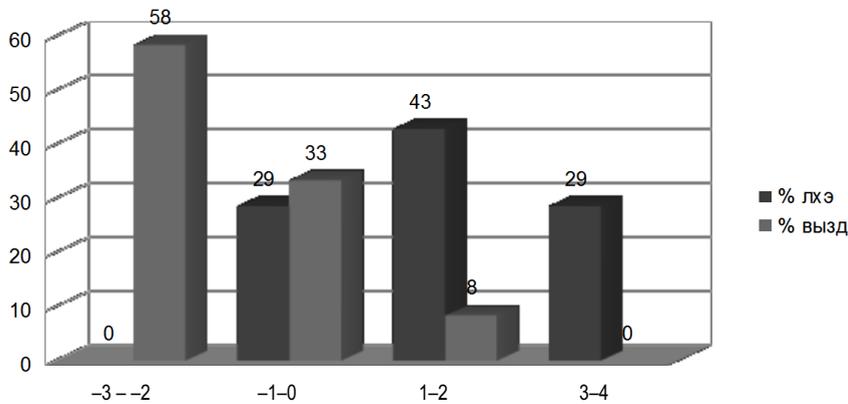


Рис. 2

Для оценки результатов консервативного лечения у 10 больных была исследована возможность использования диагностической таблицы для оценки эффективности консервативной терапии микрохолелитиаза.

Значения ДБ перед лечением колебались от -2 до +3, средний составил $-1,5 \pm 0,9$. После 6-месячного курса лечения ДБ был от -7 до +2, средний составил $-4,5 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5. Динамика значений ДБ после 6-месячного курса лечения

До лечения	После лечения
+2	+1
+1	-3
-2	-6
-2	-8
+3	+2
-1	-6
-2	-6
-1	-5
-2	-6
-	-8

Двое больных, у которых и до, и после лечения сохранялся положительный балл и развился холецистолитиаз, были прооперированы в плановом порядке.

Таким образом, разработанная система прогнозирования вероятности развития микрохолелитиаза позволяет своевременно выбрать оптимальную лечебную тактику (как консервативную, так и хирургическую), тем самым предупредить развитие опасных и грозных осложнений холелитиаза.

Литература

1. Кузнецов Н. А., Соколов А. А., Бронтвейн А. Т., Артемкин Э. Н. Диагностика и лечение ранних билиарных осложнений после холецистэктомии // Хирургия. 2011. № 3. С. 3–7.
2. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шелудко А. М., Прудков М. И. Желчнокаменная болезнь. М.: ВИ-ДАР, 2000. 140 с.
3. Жуков Б. Н., Быстров С. А., Бизярин В. О. Миниинвазивные операции в лечении желчнокаменной болезни у пациентов с повышенным операционным риском // Хирургия. 2010. № 7. С. 55–59.
4. Глушков Н. И., Скородумов А. В., Турина А. В. Результаты минилапаротомных вмешательств в лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста // Вестник хирургии. 2009. № 6. С. 72–75.
5. Giger U., Michel J. M., Vonlanthen R. et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: indication, technique, risk and outcome // Langenbecks Arch. Surg. 2005. Vol. 390. P. 373–380.
6. Горностай П. В., Дундаров З. А., Немтин А. З. и др. Лечебно-диагностическая тактика при механической желтухе // Анналы хирургической гепатологии. Т. 3. 1998. № 3. С. 48.
7. Гальперин Э. И., Ветшев П. С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар-М, 2006. 568 с.
8. Chen C. H., Huang M. H., Yang J. C. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey // J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 21. P. 1737–1743.
9. Marschall H. U., Katsika D., Rudling M. The genetic background of gallstone formation: an update // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 396, N 1. P. 58–62.
10. Вихрова Т. В. Билиарный сладж, клиническое значение. Основные подходы к диагностике и лечению // Мед. диагностика. Управление и качество. 2008. № 3. С. 56–58.
11. Kratzer W., Walcher T., Arnold F. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents // Z. Gastroenterol. 2010. Vol. 48, N 6. P. 683–687.
12. Sandler R. S., Everhart J. E., Donowitz M. et al. The burden of selected digestive diseases in the United States // Gastroenterology. 2002. May. Vol. 122 (5). P. 1500–1511.
13. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 264 с.
14. Sun H., Tang H., Jiang S. et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases // World J. Gastroenterol. 2009. April 21. Vol. 15 (15). P. 1886–1891.
15. Бебуришвили А. Г., Быков А. В., Зюбина Е. Н., Бурчуладзе Н. Ш. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2005. № 1. С. 43–47.
16. Мохов Е. М., Сибилев В. Н. Прогнозирование форм острого холецистита и профилактика послеоперационных гнойных осложнений // Анналы хирургической гепатологии. 2006. Т. 11, № 2. С. 72–76.
17. Савельев В. С. Клиническая хирургия. Национальное руководство. Т. 2. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009.
18. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР, 1999.
19. Нестеренко Ю. А., Михайлусов С. В., Хоконов М. А. и др. Чресфистульная санация желчного пузыря при остром холецистите и высокой степени операционно-анестезиологического риска // Анналы хирургической гепатологии. 2005. Т. 12, № 1. С. 73–78.
20. Ветшев П. С., Мамаева С. К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2006. № 2. С. 63–68.
21. Черепанин А. И., Галлямов Э. А., Бирюков А. Ю. и др. Холецистэктомия из малотравматичных доступов в лечении острого холецистита // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова 2010. № 12. С. 31–37.
22. Глушков Н. И., Мосягин В. Б., Верховский В. С. и др. Малоинвазивные вмешательства в лечении желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова 2010. № 10. С. 53–58.
23. Семенов Д. Ю., Смолина Е. Н., Васильев В. В. и др. Выбор тактики лечения острого холецистита у больных повышенного операционного риска // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2009. Т. 168, № 4. С. 72–76.
24. Шульга А. Ф., Аронова З. А., Щетинин В. Н., Бубнова Н. А., Полиглоттов О. В. Возможности импедансометрии и микроскопии желчи в диагностике микрохолелитиаза // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. 2008. Вып. 4. С. 131–135.

Статья поступила в редакцию 19 февраля 2013 г.