

## ВЕРОЯТНОСТ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА ХОЛЕЦИСТИТ ПРИ ПЕРИАМПУЛАРЕН ДУОДЕНАЛЕН ДИВЕРТИКУЛ – МАТЕМАТИЧЕСКИ МОДЕЛ

С. Динева<sup>1</sup>, П. Гецов<sup>2</sup>, Б. Владимиров<sup>3</sup> и К. Проданова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Клиника по образна диагностика, Медицински институт на МВР – София

<sup>2</sup>Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ – София

<sup>3</sup>Клиничен център по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ – София

<sup>4</sup>Технически университет – София

## PROBABILITY OF CHOLECYSTITIS DEVELOPMENT IN PERIAMPULLARY DUODENAL DIVERTICULUM – A MATHEMATICAL MODEL

S. Dineva<sup>1</sup>, P. Getsov<sup>2</sup>, B. Vladimirov<sup>3</sup> and K. Prodanova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Diagnostic Imaging, Medical Institute of Ministry of Interior – Sofia

<sup>2</sup>Department of Diagnostic Imaging at University Hospital „Tsaritsa Ioanna“ – Sofia

<sup>3</sup>Clinical Center of Gastroenterology at University Hospital „Tsaritsa Ioanna“ – Sofia

<sup>4</sup>Technical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Периампуларната локализация на дивертикула е обект на специален интерес поради факта, че усложненията тук не са редки. Най-чести са обструкция, кървене и перфорация, като тяхната честота достига до 75% от всички усложнения. Наблюдават се и рекурентни епизоди на панкреатит, холецистит и холедохолитиаза, в т.ч. и след холецистектомия. Наблюденията върху връзката на периампуларния дуоденален дивертикул (ПДД) с холелитиаза и холецистит са относително непълни. Честотата на калкулозен холецистит е значително по-висока при пациенти с периампуларни дивертикули в сравнение с пациентите без такива дивертикули. Използването на логистично-регресионна процедура за анализ дава възможност за построяване на математически модели за прогнозиране на вероятността от възникване на тези усложнения.</p> <p>периампуларен дуоденален дивертикул, холецистит, холелитиаза, математически модел</p> <p><i>Д-р Стоянка Динева, дм, Клиника по образна диагностика, Медицински институт на МВР, Ул. “Скобелев” 79, София 1606, e-mail: dineva_g@abv.bg</i></p>
<p><b>Abstract:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>The periampullary location of the diverticula is of special interest because the complications are not uncommon here. The most common are the obstruction, bleeding and perforation, and their frequency reaches 75% of all complications. There are also recurrent episodes of pancreatitis, cholecystitis, and choledocholithiasis, including and after cholecystectomy. The observations on the link between periampullary duodenal diverticula (PDD) with cholelithiasis and cholecystitis are relatively incomplete. The frequency of calculous cholecystitis is significantly higher in patients with PDD compared to patients without such diverticula. The use of logistic regression analysis procedure allows for the construction of mathematical models to predict the likelihood of these complications.</p> <p>periampullary duodenal diverticul, cholecystitis, cholelithiasis, mathematical model</p> <p><i>Stoyanka Dineva, MD, Department of Diagnostic Imaging, Medical Institute of Ministry of Interior, 79 Skobelev St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dineva_g@abv.bg</i></p>

## Увод

Изследванията по въпроса за връзката между периампуларните дуоденални дивертикули (ПДД) и холецистита са недостатъчни. В публикация на Gloor et al. [7] относно заболяванията на панкреаса и жлъчните пътища, възникващи дълго време след осъществена холецистектомия, се коментира, че при такива пациенти ПДД се асоциира с повишен риск от рекурентна литиаза в жлъчните пътища. В същото изследване се посочва и че рискът от рекурентно заболяване на жлъчните пътища при пациенти с ПДД след холецистектомия е 5,5% 10 години след операцията, като нараства до 10,2% 15 години след намесата.

При проспективно изследване на Panteris et al. [18] върху 601 пациенти не се установява висока честота на холецистектомиите по повод холецистит-предшестваща ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ) при болните с ПДД при сравнение с контролната група. При 570 пациенти, на които е извършена ЕРХПГ, Владимирова и Йорданова [1] съобщават за холелитиаза и холецистит при 67% от пациентите с ПДД.

Egawa et al. [5] публикуват свое наблюдение върху 4542 пациенти, на които е проведена ЕРХПГ. Те не откриват връзка между ПДД и честотата на холецистит и холелитиаза, независимо че има няколко сравнителни изследвания върху връзката им при стриктно отчитане на пол и възраст. Те посочват като причина за литиазата механичната компресия върху папилата на Фатер от наличния ПДД и като следствие от това нейната дисфункция. Тя води до билиарна стаза и до рефлукс от дуоденума към жлъчните пътища. Според тях връзката между ПДД и холелитиазата е дискуссионна.

Честотата на холелитиазата при пациентите с ПДД варира от 11,1% до 48% [6, 10, 11, 14, 18, 21]. По-голяма част от авторите посочват сигнификантна разлика,  $p < 0,001$ .

**Цел** на настоящата статия е да представи получените резултати в изграждането на регресионно-стохастичен модел за възникване на холецистит при периампуларен дуоденален дивертикул.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

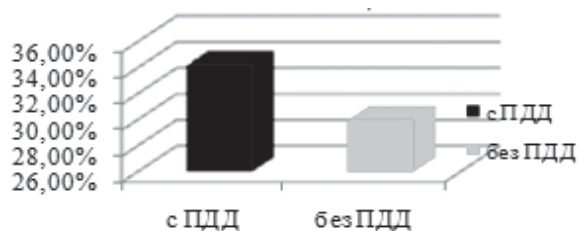
Материалът включва 3259 пациенти, на които е проведена ендоскопска ретроградна холанги-

опанкреатография в период от 20 години. Ретроспективно са анализирани данните от 3966 протокола от ЕРХПГ. Протоколите са по-голям брой, тъй като на някои от пациентите са проведени повече от една ЕРХПГ. От наличната патология на статистическа обработка и анализ в настоящото съобщение е подложен холециститът. Вниманието е насочено върху наличието на периампуларен дуоденален дивертикул. Пациентите са разделени в две групи „0” – без ПДД, и „1” – с ПДД. Изследванията са проведени в УМБАЛ „Царица Йоанна” ИСУЛ.

Статистическата теория за построяване на модели, при които откликът (зависимата променлива) е качествена променлива, а факторите (предикторите), които влияят, са както качествени, така и количествени, препоръчва дискриминантен анализ или логистичен регресионен модел. Нарича се още стохастичен регресионен модел. Освен че определя значимите фактори, той дава и възможност да се пресметне прогнозната вероятност, с която при дадена стойност на фактора се очаква да настъпи усложнението. Поради тази причина регресионно-стохастичният модел е избран при настоящото изследване. Анализът на експерименталните данни е проведен със специализиран за статистически анализи пакет STATISTICA.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В групата пациенти с ПДД при 34,10% се установява холецистит. В групата без ПДД холецистит се установява в 29,86%. Разпределението им е дадено на фиг. 1.



Фиг. 1. Честота на пациентите с холецистит

Резултатите от прилагането на регресионно-стохастичен модел за влиянието на пол, възраст и ПДД за развитие на холецистит са дадени в таблица 1.

Таблица 1. Математически модел на възникване на холецистит при периампуларен дуоденален дивертикул

	Коеф. $B_0$	Коеф. $B_1$ Дивертикул
Изчисл.стойност	1,687761	-0,2913254
Станд.грешка	0,1897559	0,08363491
t-критерий	8,894382	-3,4833
p-ниво	8,76066500E-19	0,0005006336

Коефициент  $B_0$ ,  $B_1$  – оценен коефициент на зависимост  
 $p$  – ниво на значимост

Предполага се, че вероятността за поява на усложнение зависи от линейната функция:

$$(*) d(x_i) = B_0 + B_1 x_i, i = 1, \dots, 12,$$

където  $x_i$  е факторът, а  $B_0$ ,  $B_1$  са коефициенти, които подлежат на статистическа оценка от експерименталните данни за усложненията и тези за  $x_i$ .

Имайки този линеен модел на зависимост на холецистита от стойностите ("0" – отсъствие на дивертикул; "1" – наличие на дивертикул), е възможно да пресметнем за всеки новопостъпил пациент прогнозната вероятност, с която той може да развие холецистит. Прилагайки логистична функция

$$p(d) = \frac{e^d}{1 + e^d},$$

получаваме отрицателен коефициент (-0,29) пред "Дивертикул", което говори за по-голямата вероятност за възпаление на жлъчния мехур при липсата на ПДД. Резултатът от нашето изследване е, че ПДД не е предиктор за развитие на холецистит.

Новачек [17] сочи, че наличието на ПДД корелира с холецистит, когато има конкременти в жлъчния мехур (29,4% срещу 20,8%,  $p = 0,039$ ), камъни в жлъчните пътища (46% срещу 33,1%,  $p < 0,001$ ) и повторна поява на камъни в жлъчните пътища (6,6% срещу 1,4%  $p = 0,002$ ).

В проучването си Zoerf et al. [24] съобщават за дискретна разлика между честотата на холецистит при болни с ПДД, сравнени с болни без дуоденални дивертикули (18,2% срещу 16,9%;  $p = 0,62$ ), като тя не е статистически значима.

При проспективно изследване върху 601 пациенти Panteris et al. [18] не установяват по-висока честота на холецистектомиите по повод

холецистит при болните с ПДД в сравнение с контролната група.

Tuagi et al. [22] установяват, че в изследваната от тях група сигнификантно повече пациенти в групата с ПДД имат комбинация от холедохо- и холецистолитиаза и холецистит.

Нашите резултати сочат, че при пациенти с периампуларен дуоденален дивертикул холецистит е установен в 34,10%, докато в групата без ПДД се установява в 29,86%.

Редица автори, напр. Gloor et al. [7], прилагат логистична регресия за статистически анализ. Те установяват, че ПДД има забележимо, но не статистически значимо ( $p = 0,073$ ) влияние върху възпалението на жлъчния мехур при наличие на конкременти в него.

Създаденият стохастично-регресионен модел доказва, че ПДД не е предразполагащ фактор за възникване на холецистит. Той е специфичен и дава възпроизводими резултати. Сравнително честото съчетание ПДД и холецистит може да се отдаде на факта, че има недостатъчност на сфинктера на Одди при пациенти с дивертикул, а също и по-висок процент на бактериалното замърсяване на дванадесетопръстника и жлъчните канали при тези пациенти. Честотата на калкулозен холецистит е значително по-висока при пациенти с периампуларни дивертикули в сравнение с пациентите без такива дивертикули.

## Изводи

Етиологията на усложненията на билиопанкреасната система е комплексна. ПДД е само част от тази етиология. Проучването на зависимостта ѝ от него би послужило за възможна оценка на риск от конкретни усложнения. Приложеният статистически анализ е категоричен, че периампуларният дуоденален дивертикул не е предиктор за холецистит.

Успехът на модела зависи от това колко лесно той може да се използва и колко акуратно предсказва поведението на изучавания феномен. Чрез използването му в много случаи се получава информация, която обикновено не би могла да се получи чрез непосредствено изучаване на обекта, в това изследване – периампуларният дуоденален дивертикул. Ако има събрана информация от наблюдения и измервания за него, то има шанс моделът да е стойностен и полезен. Той може да се използва, за да може в известни граници само теоретично, без лабораторни изследвания и допълнителни наблюдения да се прогнозира и управлява реалният обект.

### Библиография

1. Владимиров Б, Йорданов Й. Ендоскопска папилосфинктеротомия при холелитиаза. Съвр. Мед., 1987, 38(3):20-22.
2. Владимиров Б, Млъчкова Д, Батанова С и др. Дуоденални дивертикули и нарушенията на жлъчните пътища, sphincter Oddi и панкреаса. Бълг. хепатогастроентерология, 2002, № 3:89.
3. Bajaj JC, Spinelli KS, Dua KS. Postoperative management of noniatrogenic traumatic bile duct injuries: role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Surg Endosc, 2006, 20: 974-977.
4. Balci NC, Akinci A, Akün E, Klör HU. Juxtapapillary diverticulum: findings on CT and MRI. Clin Imaging, 2003, 27:82-88.
5. Egawa N, Anjiki H, Takuma K, Kamisawa T. Juxtapapillary duodenal diverticula and pancreatobiliary disease. Dig Surg, 2010; 27:105-109.
6. Egawa N, Kamisawa T, Tu Y et al. The role of juxtapapillary duodenal diverticulum in the formation of gallbladder stones. Dig Surg, 1998, 45:917-20.
7. Gloor B, Stabel P, Muller C et al. Incidence and Management of Biliary Pancreatitis in Cholecystectomized Patients: Result of a 7-Year Period. J Gastrointest Surg, 2003,7:372-377.
8. Grigoriu M, Palade R, Lutic C. Periapillary diverticulum-related to bilio-pancreatic disorders. Am J Surg., 2010, 105(1):37-43.
9. Gronroos JM. Mirizzi syndrome: consider endoscopic stone removal. ANZ J Surg 2007; 77:716-7.
10. Hagege H, Berson A, Pelletier G et al. Association of juxtapapillary diverticula with choledocholithiasis but not with cholecystolithiasis. Endoscopy, 1992;24:248-51.
11. Kim MH, Myung SJ, Seo DW et al. Association of periampullary diverticula with primary choledocholithiasis but not with secondary choledocholithiasis. Endoscopy, 1998; 30:601-604.
12. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T. No significant correlation between histologic changes of the papilla of Vater and juxtapapillary diverticulum. Scand J Gastroenterol, 27:951-956.
13. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y et al. Definitions, pathophysiology and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2007, 14:15-26.
14. Kirk AP, Summerfield JA. Incidence and significance of juxtapapillary diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Digestion, 1980; 20(1):31-5.
15. Lane JE, Ajjan M, Sedghi S. GI bleeding from duodenal diverticula. Am J Gast; 2001, 2799.
16. Lotveit T, Foss OP, Osnes M. Biliary pigment and cholesterol calculi in patients with and without juxtapapillary duodenal diverticula. Scand J Gastroenterol, 1981; 16:241-244.
17. Novacek G, Walgram M, Baue P et al. The relationship between juxtapapillary duodenal diverticula and biliary stone disease. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997, 9(4):375-9.
18. Panteris V, Vezakis A, Filippou G et al. Influence of juxtapapillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. Gastrointestinal Endoscopy, 2008, 68(5): 903-910.
19. Satomura K, Yoh T, Kobayashi N, Tsushimi K. Juxtapapillary duodenal diverticula and cholelithiasis. 1985;86(9):1138-40.
20. Starkov IG, Strelkovskii VP, Vishnevskii VA, Grigor'ian RS. Diverticuli of duodenal papillary region and their role in development of choledocholithiasis and strictures of bile and pancreatic ducts. Khirurgiia (Mosk). 2000;(3):10-3.
21. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS. Periapillary diverticula and technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Surg endosc, 2009, 23:1342-1345.
22. Williams GL, Vellacott KD. Selective operative cholangiography and perioperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during laparoscopic cholecystectomy. Surg endosc. 2001, 16:465-467.
23. Yoshida K, Kawaguchi H, Hasegawa S, Muto T. Juxtapapillary duodenal diverticula in patients with primary common duct stones. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1985;86(9):1135-7.
24. Zoepf T, Zoepf DS, Arnold JC et al. The relationship between juxtapapillary duodenal diverticula and disorders of the biliopancreatic system: analysis of 350 patients. Gastrointest Endosc, 2001, 54:56-61.

*Постъпила за печат на 15 януари 2017 г.*