

## **Роль вирусов гепатитов G и TT в литогенезе у больных желчнокаменной болезнью.**

*Чекмазов И.А., Ильченко Л.Ю., Карлович Т.И., Российский научный Центр  
Рентгенорадиологии, Центральный НИИ Гастроэнтерологии, Москва.*

### **РЕЗЮМЕ**

Представлены результаты обследования 27 больных желчнокаменной болезнью, которым осуществлена лапароскопическая холецистэктомия. Обсуждается роль HGV и TTV как возможных этиологических факторов, приводящих к первичному повреждению печени с последующим формированием литогенной желчи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** желчнокаменная болезнь, вирусы гепатитов G и TT, порталный холангит.

### **The role of hepatitis G and TT viruses in formation of gall stones**

Checkmazov I.A., Ilchenko L.Yu., Karlovich T.I.

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Central Scientific-Research Institute of Gasroenterology, Moscow

### **Summary**

27 patients with gall stones disease were examined and underwent laparoscopic cholecystectomy. The role of HGV and TTV as possible etiologic factors is discussed. The primary damage of the liver by those viruses may cause changes of the bile, which predispose to gall stones formation.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – полиэтиологическое и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчевыводящих путях (желчном пузыре и/или желчных протоках) [1,2,5]. В развитых странах ЖКБ относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний (у 10-15% населения). В Российской Федерации распространенность ЖКБ колеблется в пределах 3-12%. Среди оперативных вмешательств по поводу желчнокаменной болезни холецистэктомия вышла на второе место в мире после аппендэктомии.

Причина камнеобразования в настоящее время до конца не ясна. В патогенезе ЖКБ выделяют факторы риска развития холелитиаза: генетические, этнические, пол, возраст, вес, лекарственные препараты и др., а также факторы, непосредственно влияющие на образование желчных камней.

Согласно современным представлениям ведущим в патогенезе ЖКБ является наличие трех основных патологических процессов: перенасыщение желчи холестерином,

снижение солюбилизирующих его агентов, наличие про- и антинуклеаторов, приводящих к нарушению физико-химического равновесия в желчи и уменьшение сократительной способности желчного пузыря [1,2,6]. Один из основных механизмов желчеобразования - формирование «литогенной» желчи, т.е. желчи, в которой нарушено равновесие между содержанием гидрофобных соединений (холестерина и билирубина) и гидрофильных (желчных кислот и фосфолипидов) в пользу первых. Установлено, что для разных типов желчных камней (холестериновых, черных пигментных, коричневых пигментных) существуют различные предрасполагающие факторы к их образованию. Так для холестериновых камней ведущую роль отводят перенасыщению желчи холестерином, в то время как для пигментных – билирубином и его полимеров.

Увеличение содержания холестерина в печеночной фракции желчи связывают с повышенным его синтезом гепатоцитами, а также со сниженным содержанием желчных кислот, что приводит к компенсаторному увеличению биосинтеза холестерина в печеночных клетках. Уменьшение пула желчных кислот в желчи объясняют как нарушением процессов на уровне гепатоцитов (биосинтез, конъюгация, транспорт, секреция), так и на уровне желчных протоков (повышенное их всасывание при повреждении их эпителия).

Все желчные кислоты синтезируются из холестерина в гепатоцитах и участвуют в энтерогепатической циркуляции [9, 14]. Гепатоциты секретируют до 90% желчных кислот, возвратившихся в клетки печени и около 10% вновь синтезированных желчных кислот. Лимитирующим звеном в синтезе желчных кислот является фермент 7-альфа-гидроксилаза, активность которого регулируется количеством абсорбированных в кишечнике желчных кислот, но не холестерина. Honda A, et al., 1995 г. [16], показано, что у больных ЖКБ определялась достоверно более высокая концентрация первичных, вторичных и третичных желчных кислот в печеночной ткани, чем у здоровых лиц, при неизменной активности 7-альфа-гидроксилазы. Этим экспериментом доказано, что снижение концентрации желчных кислот в желчи связано не с их биосинтезом из холестерина, а с нарушением транспорта и секреции в гепатоцитах.

О нарушениях структуры гепатоцитов как основной причины камнеобразования высказывались многие исследователи. Изменения биохимического состава желчи выявляют не только при далеко зашедших заболеваниях печени (цирроз, первичный склерозирующий холангит и др.), но и при гепатозе, хроническом гепатите [4,8,9,13,15]. С другой стороны, у больных холелитиазом нередко отмечают нарушения функционального состояния печени, а при оценке биоптатов, полученных интраоперационно, лишь 19-34% больных имеют нормальную гистологическую картину печени. Морфологические изменения определяются у 10-55% больных с ЖКБ [12,18]. Наиболее часто выявляется умеренная и выраженная инфильтрация портальных трактов и портальный фиброз [18].

В связи с обнаружением новых гепатотропных вирусов – HGV и TTV, представляется важным определить их значение в патологии печени и желчевыводящих путей.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить роль вирусов гепатитов G и TT у больных желчнокаменной болезнью.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 27 больных ЖКБ (15 женщин и 12 мужчин), в возрасте 21-88 лет. Всем пациентам проведено комплексное дооперационное обследование (клинико-биохимическое, иммунологическое, вирусологическое и ультразвуковое). Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, содержанию билирубина, холестерина, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, белка, белковых фракций, креатинина, мочевины и протромбина.

С помощью метода радиальной иммунодиффузии по G. Mancini. et al. 1965 г., в сыворотке крови у всех обследованных определяли содержание основных классов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA. Методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (НПО «Диагностические системы», Н. Новгород) - HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb IgM, HBcAb IgG, HCVAb IgM и HCVAb IgG. У всех больных в сыворотке крови определяли ДНК и РНК вирусов гепатитов В, С, G, TT с помощью полимеразной цепной реакции (лаборатория молекулярной диагностики Российского научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом НИИ эпидемиологии МЗ РФ рук. лаб. – канд. мед. наук Шипулин Г.А. и др. лечебных учреждений).

Лапароскопическая холецистэктомия выполнена 25 больным и в двух случаях произведена открытым доступом. Интраоперационная краевая биопсия печени с последующим гистологическим, гистохимическим, электронно-микроскопическим и вирусологическим исследованиями биоптатов проведена 10 больным. Индекс гистологической активности оценивался по Knodell R.G. et al., 1981 г.[17] индекс фиброза – по Серову В.В., 1995 г.[10] Геномы HGV и TTV в слизистой оболочке удаленного желчного пузыря определяли у 11 пациентов.

Биохимическое исследование пузырной желчи выполнено 10 больным. Исследовалась суммарная концентрация желчных кислот по методу Мирошниченко В.П. [7]. С помощью ферментативного метода определяли содержание холестерина и фосфолипидов с последующим вычислением холато-холестеринового индекса (X/X) и индекса насыщения желчи холестерином (CSI).

Группу контроля составили 20 больных с дисфункцией желчного пузыря. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных составил  $46.4 \pm 15.3$  лет. Моложе 40 лет были 36% больных. У 10(40%) пациентов в анамнезе имели место факторы риска заражения гепатотропными вирусами (у 5 – оперативные вмешательства, у 1 – наркомания, у 2 – донорство, у 2 – гемотрансфузии). В предоперационном периоде отклонения биохимических показателей сыворотки крови определялись только у 5-х больных: в двух случаях имела место гипербилирубинемия - 28.5 мкмоль/л (при норме до 21 мкмоль/л), в трех – повышение активности АлАТ до 61.5 МЕ/л ( $X \pm SD$ :  $51.0 \pm 9.3$  МЕ/л; при норме 5-40 МЕ/л). Эти пациенты при обследовании оказались серопозитивными по HGV (n=3) и TTV (n=1). У 14(56%) пациентов определялись множественные камни в желчном пузыре по данным УЗИ (табл. 1). У троих больных до операции диагностированы следующие изменения: водянка желчного пузыря (n=1), перивезикальный абсцесс (n=1) и холедохолитиаз (n=1).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных (n=25)

Пол (М/Ж)	12/15
Возраст ( $X \pm SD$ ), лет	21-88 ( $46.4 \pm 15.3$ )
Факторы риска заражения вирусами парентеральных гепатитов (n,%)	10 (40%)
Количество камней в желчном пузыре:	
единичные	44%
множественные	56%

Частота выявления HGV и TTV в сыворотке крови среди обследованных составила 36% (HGV – у 5, TTV – у 4 больных). У трех больных вирус гепатита G впервые был выявлен за 1.5-2 года до обнаружения камней в желчном пузыре.

Маркеры вирусов гепатитов В и С не были выявлены ни в одном случае. В контрольной группе функциональные пробы печени были не изменены, маркеры вирусов гепатитов также не были обнаружены. При биохимическом исследовании пузырной желчи у обследованных больных, взятой во время операции, получено снижение холато-холестеринового коэффициента и повышение индекса насыщения желчи холестерином (табл. 2). Показатели Х/Х и CSI в контрольной группе достоверно не отличались от таковых у здоровых лиц.

Результаты биохимического исследования желчи (n=10)

X/X (норма: 10-13)	6,2±1,4
CSI (норма: < 1)	1,7±0,34

Из 10 больных, которым выполнялась интраоперационная биопсия печени, четверо оказались серопозитивными по HGV и TTV. Морфологическая картина у этих пациентов соответствовала хроническому умеренному портальному, перипортальному или лобулярному гепатиту (n=3), ИГА=5.2±1.4 балла, индекс фиброза – 1-2 балла. В одном случае имел место липофусциноз (n=1). У одного больного в гепатобиоптате определялись участки внутриклеточного холестаза и желчные тромбы. Из 11 обследованных у двух HGV(+)-пациентов РНК HGV выявлена в гепатобиоптате и слизистой оболочке желчного пузыря. У двух TTV-(+)-больных – лишь в ткани печени.

Ранее нами сообщалось о морфологических изменениях, выявляемых в ткани печени у больных, моноинфицированных HGV и TTV [3]. Отмечено наличие дистрофических изменений в эпителии мелких желчных протоков. Почти всегда это сопровождалось присутствием среди эпителиальных клеток единичных активированных лимфоцитов, что указывало на явно воспалительную природу этого процесса и оправдывало использование термина «холангит». Топографическая локализованность процесса в портальных трактах и незначительное количество морфологических признаков позволили говорить о «минимальном портальном холангите». Для этого заболевания также характерны: незначительная пролиферация желчных протоков, наличие апоптозных телец между эпителиальными клетками и слабо выраженная отечность портальных трактов. При проведении трансмиссионной электронной микроскопии в отдельных клетках желчных протоков выявлялись электронноплотные частицы вируса

Найденные же билиарный сладж и конкременты в желчном пузыре дали основание рассматривать их как следствие выявленных изменений и предположить возможную роль вирусов в формировании билирной патологии.

В данном исследовании нами проанализированы больные с желчнокаменной болезнью с целью определения роли HGV и TTV в развитии этого заболевания. Несмотря на небольшое число обследованных, полученные результаты представляют интерес и требуют дальнейшего уточнения. Несомненно, важной находкой является выявление генома HGV в стенке желчного пузыря. Обращает внимание факт предшествующего формированию желчнокаменной болезни инфицирования HGV у двух больных. Согласно

принятой в 2002 г. новой классификации ЖКБ, одобренной III съездом гастроэнтерологов России [2], выделены два основных типа предкаменной стадии ЖКБ (наличие густой неоднородной желчи и формирование билиарного сладжа). Установлено, что наличие билиарного сладжа в 40% случаев не сопровождается изменениями стенки желчного пузыря, что позволило расценить дисхолию как главную причину билиарного литогенеза. Кроме того, установлено, что отклонения биохимических параметров желчи и изменения липидного спектра крови коррелируют с показателями детоксицирующей функции печени [11]. Полученные нами данные свидетельствуют об определенной тропности вирусов гепатитов G и TT к клеткам мелких желчных протоков. Хронический воспалительный процесс в эпителии протоков может приводить к модификации белковых компонентов эпителиальных клеток и выполнять пусковую роль в патогенетических механизмах формирования более выраженной патологии печени и желчевыводящих путей. Для выяснения этой роли необходимо проведение динамического наблюдения за этой категорией больных с повторным морфологическим исследованием печени.

Таким образом, частое обнаружение вирусов гепатитов G и TT в сыворотке крови больных ЖКБ (у 36%), выявление геномов этих вирусов в ткани печени и слизистой оболочке желчного пузыря, морфологическая картина хронического гепатита, а также изменения биохимических свойств желчи, позволяют высказать предположение о роли HGV и TTV как возможных этиологических факторов, приводящих к первичному повреждению печени с последующим формированием литогенной желчи и формированию камней в желчном пузыре, изменению желчевыводящих протоков.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. – М.: Издательский дом Видар-М, - 2000. – 144 с.
2. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь.-М.: ООО «Анахарсис» – 2004. – 200 с.
3. Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т.И., Сильвестрова С.Ю. и др. Поражение печени и желчевыводящих путей у больных, инфицированных вирусами гепатитов G и TT. //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга (материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума). – 2003. – N2-3.- С.69-70.
4. Исмаилов У.С. Изменение химического состава желчи при хронической патологии печени. // Актуальные вопросы гепатологии (материалы 6-го международного симпозиума гепатологов Беларуси). – 2004. – С.52-53.

5. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. Под ред. Калинина А.В., Хазанова А.И. – М: 2002. – Т3. – 362 с.
6. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеванию желчных путей: Пер. с нем. – М.: Гэотар Медицина, – 2001. – 264 с.
7. Мирошниченко В.П. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабораторное дело. – 1978. – N 3. – С.149-153.
8. Палатова Л.Ф., Котельникова Л.П. Взаимосвязь патологии печени и желчных путей // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – N2. – С.78-83.
9. Решетняк В.И. Механизмы желчеобразования и первичный билиарный цирроз: Монография. - М.: Красная площадь, - 2003. – 144 с.
10. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С // Арх. патол. – 1996. – N 5. – С. 61-64.
11. Сильвестрова С.Ю., Ильченко А.А., Вихрова Т.В. Биохимическое исследование желчи у пациентов с билиарным «сладжем» в качестве прогностического критерия развития холецистолитиаза. Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – N4. – С.46-53.
12. Субботина Т.И. Ультраструктурные изменения гепатоцитов как фактор патогенеза желчнокаменной болезни // Матер. межд. конгресса: Медицинские технологии на рубеже веков, Тула, - 1998. – С. 74.
13. Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т.И. Тезисы мат. Пленума НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии». Москва, 2004.-С.210-211..
14. Вирусы гепатитов G (HGV) и ТТ (TTV) у больных желчекаменной болезнью (предварительные данные). Чекмазов И. А., Ильченко Л.Ю., Карлович Т. И., Хомерики С. Г., Сильвестрова С. Ю., Морозов И. А., Морозов Д. В. // Гепатология. 2005. с37-40.
15. Вирусы гепатитов G (HGV) и ТТ (TTV) у больных желчекаменной болезнью. Чекмазов И. А., Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т. И., Сорокин А. В.// Научно- практический ж. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. №1-2. 2005. с. М154-155.
16. Carey H.C. Pathogenesis of gallstones // Rec. Reog. Med. – 1992. – N 7-8. – P.379-391.
17. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis// J Clin Pathol. – 1994. – 47(5). – P.457-460.
18. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease// J Gastroenterology. – 1995. – N30(1). – P.61-66.
19. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a

numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic

active hepatitis // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1. – P. 431-435.

- 20 Zuegel N.P., Hehl J.A., Auerbach-Heber K., Eberl T. Value of liver biopsy combined with cholecystectomy// *Hepatogastroenterology*. – 1999. – N46(30). – P.3095-3098.