

© Коллектив авторов, 2010  
УДК 616.366-002-06:616.36-002.12-07

А.Е.Борисов, С.Ш.Алиджанова, Ю.Е.Веселов

## ОСОБЕННОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Кафедра хирургии им. Н Д Монастырского (зав. — проф. А.Е.Борисов) ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование печени, иммуногистохимия, биопсия печени, вирусный гепатит, желчнокаменная болезнь.

**Введение.** Многочисленные работы свидетельствуют о возрастании доли пациентов с перенесенным вирусным гепатитом В среди пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) [1]. Противоречивые мнения о взаимосвязи ЖКБ с носительством поверхностного антигена вирусного гепатита В, спорные вопросы дифференциальной диагностики при остром процессе определяют важность изучения возможностей верификации с применением инструментальных методов при поступлении пациента с клиникой острого холецистита [1–3]. Опыт применения трансабдоминальной сонографии брюшной полости не проясняет вопрос верификации острого гепатита или острого холецистита при поступлении пациента с неспецифической клинической картиной в экстренном порядке.

Цель работы — улучшить диагностическую значимость ультразвукового исследования, иммуногистохимической оценки паренхимы печени и стенки желчного пузыря в верификации вирусного гепатита В у пациентов с ЖКБ.

**Материал и методы.** Основу работы составили результаты обследования и лечения 353 пациентов, поступивших в Санкт-Петербургский городской центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями и в приемный покой ГУЗ «Городская Александровская больница» за 2000–2007 гг. Все обследованные были распределены по группам. 1-я группа — с изолированным вирусным гепатитом — 201 пациент; 2-я — 127 с холециститом; 3-я — 20 здоровых волонтеров; 4-я — 25 умерших (от заболеваний, не связанных с патологией печени и желчевыводящих путей).

В 1-ю группу вошли 30 пациентов, поступивших в хирургический стационар с подозрением на острый холецистит в экстренном порядке, у которых отсутствовал явный эпидемиологический анамнез. По ходу обследования диагноз острого холецистита был исключен, пациенты находились на лечении у терапевта и инфекциониста, однако эхогра-

фическая картина печени и внепеченочных желчных путей указывала на воспалительный процесс в желчном пузыре. В связи с этим, дополнительная программа обследования включала динамическую трансабдоминальную сонографию, иммуноферментный анализ сыворотки крови, что позволило верифицировать острый вирусный гепатит (ОВГ) в преджелтушной фазе. В дальнейшем пациентам с ОВГ и острым холециститом с целью выявления характерных ультразвуковых симптомов ОВГ проводилось углубленное ультразвуковое исследование.

В этой группе у 66 (32,8%) пациентов определялась легкая степень тяжести вирусного гепатита, у 129 (64,1%) — средняя степень и у 6 (2,9%) — тяжелая степень. Диагноз ОВГ у этих пациентов подтвержден методом иммуноферментного анализа. Всем пациентам для верификации вирусной этиологии заболевания определяли маркеры на вирусный гепатит В и С. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) проведена идентификация маркеров (HBsAg, антиHBcIgG, антиHBcIgM, антиHCVab, антиHCVIgG, антиHBs, антиHBs-кол, HBeAg, HAIgM. При определении степени тяжести острого вирусного гепатита был учтен основной симптомокомплекс (астеновегетативный, холестатический, цитолитический).

Возраст больных составил от 18 до 62 лет. Мужчин было 104, женщин — 61. Контрольную для 1-й группы составили 20 здоровых волонтеров, которым также проведено углубленное УЗИ брюшной полости и серологическое исследование.

2-ю группу составили 127 пациентов, из них 30 — с острым холециститом и клиникой желтухи различного генеза (оперированы 8) и 97 — с хроническим холециститом (оперированы все). У 97 пациентов с хроническим холециститом произведены лапароскопическая холецистэктомия и интраоперационная биопсия печени (у 45 больных — пункционная, у 42 — щипковая). Эти пациенты по результатам комплексного обследования были разделены на 3 подгруппы. У 30 (29,7%) пациентов 1-й подгруппы на фоне ЖКБ имелся верифицированный хронический вирусный гепатит В и С различных сроков давности. Мужчин было 6 (22,2%), женщин — 24 (77,7%). У 35 (37,2%) пациентов 2-й подгруппы с ЖКБ имелся неverified хронический гепатит, из них мужчин — 6 (17,1%), женщин — 29 (82,8%). Среди 32 (34,0%) пациентов 3-й подгруппы при поступлении в стационар сопутствующей патологии со стороны печени не выявлено. Из них мужчин — 4 (17,0%) и женщин — 28 (82,9%).

Среди оперированных пациентов большинство составляли женщины — 81 (82,9%), средний возраст — (47,9±13,9) года.

С целью контроля проведено исследование 25 умерших больных (4-я группа). Её формировали из тех, у кого были отрицательные маркёры на вирусный гепатит В и С, биохимические показатели в пределах нормы и отсутствовала ЖКБ. Все пациенты проходили комплексное обследование в условиях стационара.

Окончательная стратификация тяжести острого и хронического гепатита (ХГ) проводилась с учетом комплексного обследования, использовали классификацию ХГ, принятую в 1994 г. [5] в Лос-Анджелесе (США) международной группой экспертов по изучению болезней печени.

Гистологическая оценка биоптатов печени, помимо общепринятых методик, включала определение индекса гистологической активности (ИГА) хронических гепатитов по R.G. Knodell и соавт. [5] с учетом рекомендаций V.Desmet и соавт. [4].

Для верификации хронического гепатита у 97 оперированных пациентов в трех подгруппах и у 25 умерших пациентов дополнительно выполнено иммуногистохимическое исследование биоптатов печени и ткани желчного пузыря. Использовали иммуногистохимическую систему LSAB2 HRP, «Dako Cytomation» (USA) с первичными поликлональными кроличьими антителами к HbcAg в разведении 1:700 и с моноклональными мышинными антителами к NS3 HCV (в разведении 1:50) и HbsAg (в разведении 1:100).

**Результаты и обсуждение.** При УЗИ печени и брюшной полости у всех пациентов на фоне активного гепатита и обострения ХГ выявлены ряд общих ультразвуковых симптомов, характерных для активной фазы гепатита, изменяющихся в динамике и прямо коррелирующие с тяжестью процесса и степенью ответа на проводимое консервативное лечение. Кроме того, ультразвуковая картина острого гепатита иногда симулировала картину острого холецистита, что требовало тщательной оценки данной симптоматики и дополнительной верификации.

Выявлены следующие ультразвуковые симптомы, коррелирующие с изменениями в органах брюшной полости.

Изменения паренхимы печени, представленные двумя симптомами.

**1. Симптом «выделяющихся сосудов»** («подчёркнутость трубчатых структур печени») — резкое повышение эхогенности стенок сосудистых и трубчатых образований, более выраженной дифференциации сосудистых стенок мелких ветвей венозной и артериальной системы печени, по сравнению с эхогенностью паренхимы. Признак обусловлен повышением звукопроводимости паренхимы, на фоне которой лучше выделяются мелкие сосудистые структуры (рис. 1).

**2. Симптом «тёмная печень»** — появление однородной ультразвуковой картины паренхимы печени с пониженной эхогенностью и

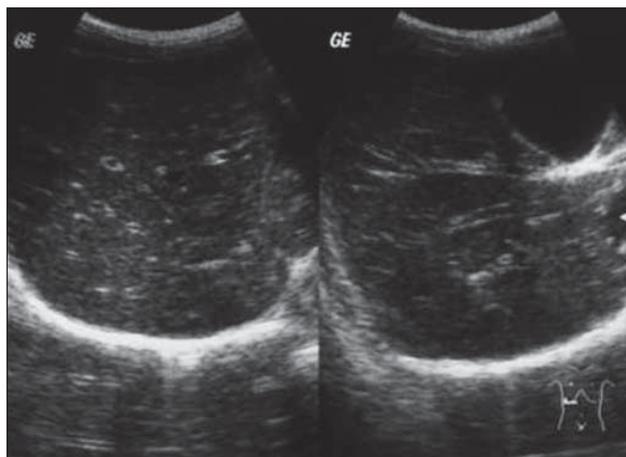


Рис. 1. УЗИ печени — симптом «выделяющихся сосудов».

снижением яркости изображения паренхимы, звукопроводимость печени при этом повышается. Признак прямо пропорционален частоте тяжёлых форм гепатита, выявляется при значительной выраженности воспалительного процесса, прогрессировании цитолитического синдрома и межклеточного отека (рис. 2).

Признаки отека синдрома клетчаточных внепеченочных пространств в брюшной полости и забрюшинно, обусловленного острым воспалительным процессом, выходящим за пределы капсулы печени, проявлялись в виде следующих ультразвуковых симптомов.

Ранее не описанный **симптом «трансформаций двустволки»** (рис. 3), при этом отмечается изменение привычных характеристик в виде утолщения и размытости контуров структур, расположенных над воротной веной с гораздо худшей визуализацией просветов общего желчного протока и печёночной артерии, вплоть до их отсут-

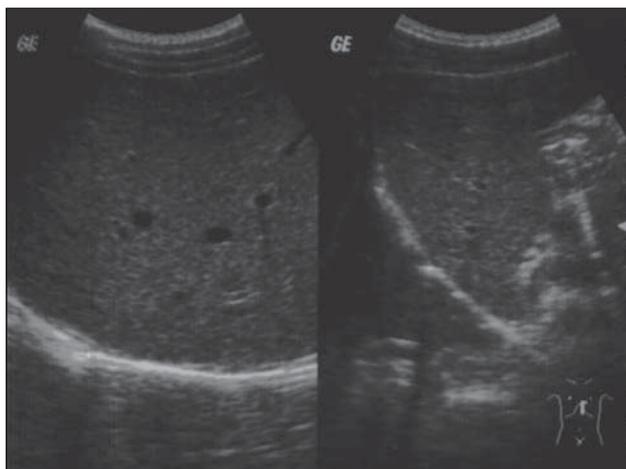


Рис. 2. УЗИ печени — симптом «тёмная печень».

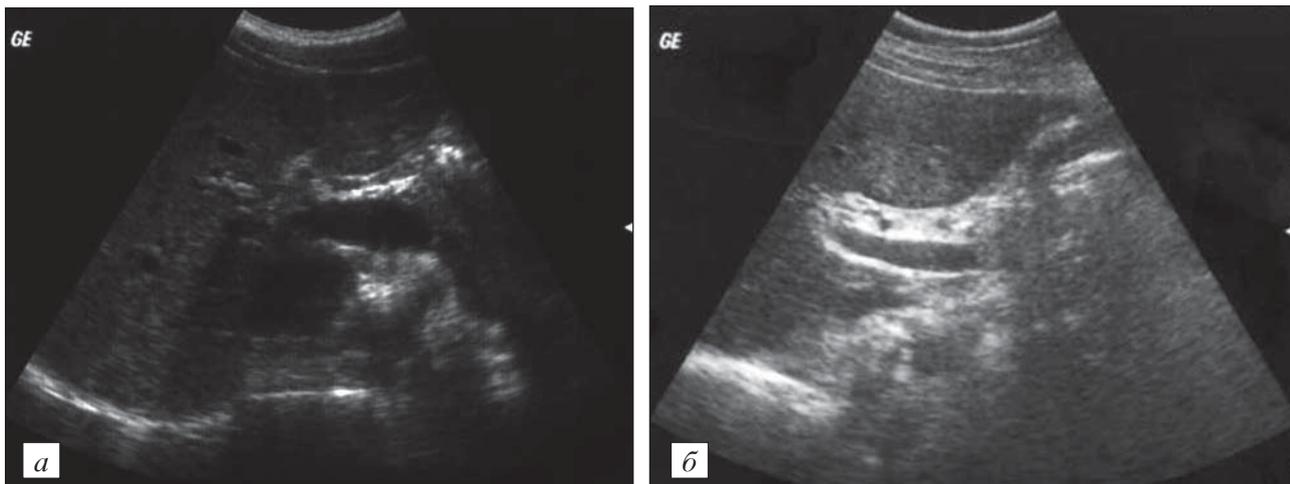


Рис. 3. УЗИ печени.

*а — визуализация двух трубчатых структур (печеночная артерия и общий желчный проток) над воротной веной;  
б — симптом «трансформаций двустволки», отсутствие визуализации просвета печеночной артерии и общего желчного протока над воротной веной.*

ствия и сохранения только контуров воротной вены. Названный визуальный эффект возникает в силу прогрессирующего отёка паравазальной клетчатки в печёчно-двенадцатипёрстной связке и ворот печени и выраженным гидрофильным отеком стенок общего желчного протока и печёночной артерии.

**Симптом «равномерной отёчности и слоистости стенок желчного пузыря»** (рис. 4), проявляющийся в виде равномерного увеличения толщины стенки желчного пузыря на всем протяжении, от  $(5,2 \pm 2,5)$  до  $(25,3 \pm 1,5)$  мм, с отчётливыми признаками гидрофильности, с отчётливой слоистостью без расслоения. При этом отек стенки желчного пузыря превышает

5 мм, в среднем достигает  $(12 \pm 2)$  мм. Признак прямо коррелирует с активностью и тяжестью течения патологического процесса в печени. При выраженных формах с максимальной толщиной стенки желчного пузыря регистрируется рост уровня трансаминаз в 100 раз и более, а билирубина — в 10 раз и более.

При хроническом холецистите толщина стенки желчного пузыря не превышает 3–4 мм, а при остром холецистите и обострении хронического холецистита стенка желчного пузыря утолщается от 6 до  $(25,3 \pm 1,5)$  мм, с отчётливыми признаками гидрофильности, с отчётливой слоистостью с участками расслоения.

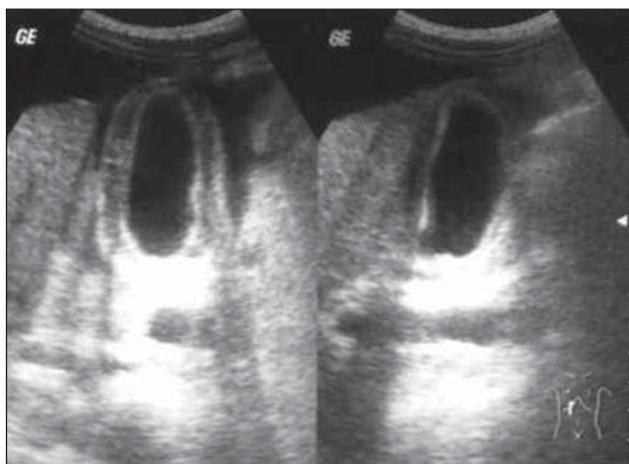


Рис. 4. УЗИ печени — симптом «равномерной отёчности и слоистости стенок желчного пузыря», толщина стенки 8 мм.

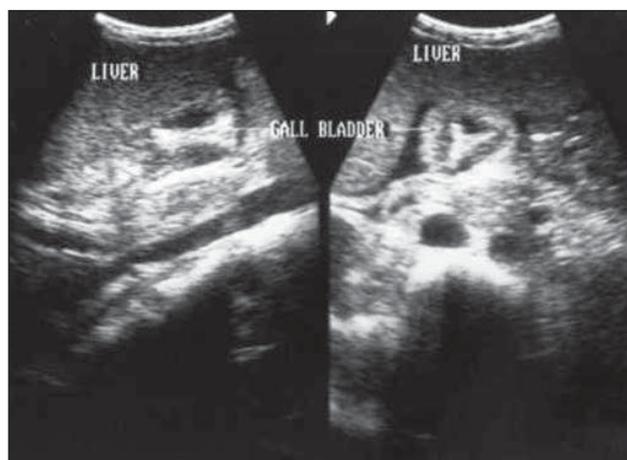


Рис. 5. УЗИ печени — симптом гидрофильного отека клетчаточных пространств гепатопанкреатодуоденальной зоны, правой половины брюшной полости.

**Индекс гистологической активности хронического гепатита (ХГ, %) по R.G.Knodell и соавт. [5]  
у пациентов с ЖКБ**

Степень выраженности ХГ	Оценка в баллах	Подгруппы пациентов			Всего
		1-я (n=30)	2-я (n=35)	3-я (n=32)	
ХГ с минимальной активностью	0–3	8 (26,6%)	2 (5,7%)	8 (25,0%)	18 (18,6%)
ХГ со слабо выраженной активностью	4–8	14 (46,6%)	32 (91,4%)	24 (75,0%)	70 (72,1%)
ХГ с умеренной активностью	9–12	8 (26,6%)	1 (2,85)	0	9 (9,2%)
Тяжелый ХГ	13 и более	–	–	–	–

**Симптом гидрофильного отека клетчаточных пространств** гепатопанкреатодуоденальной зоны, правой половины брюшной полости, правой половины толстой кишки со стекловидным отеком брюшины подпечёчного пространства (рис. 5).

Этот симптом выявлен у 35 (53%) больных с легкой степенью тяжести, у 126 (97,6%) — больных со средней степенью тяжести и у 5 (83,3%) больных — с тяжелой степенью тяжести ( $p < 0,05$ ). Признак прямо коррелирует с тяжестью поражения и активностью процесса в печени. У 92% больных при этом визуализируется симптом жидкости в брюшной полости (асцит).

Таким образом, УЗИ брюшной полости позволяет при остром процессе в печени выявить специфичные симптомы гепатита, оценить тяжесть процесса и эффективность терапии. У ряда пациентов заключение УЗИ о наличии острого холецистита обусловлено именно острым процессом в печени, что может быть причиной ошибочного диагноза. При перенесенном процессе ранее и хроническом процессе в печени или в сочетании с ЖКБ специфические ультразвуковые симптомы, позволяющие высказать предположение о наличии вирусного гепатита, не выявлены, что потребовало применения дополнительных методов обследования.

У всех пациентов с изолированным ОВГ были получены положительные результаты на его маркеры. У всех 201 пациента 1-й группы выявлен поверхностный антиген (HBsAg), из них у 8 — антитела к вирусу гепатита С (антиHCVab).

У всех пациентов с ЖКБ до операции проведен иммуноферментный анализ, выявлены положительные показатели по маркерам: HBsAg — только у 3 (3,23%) пациентов, антиHBcorIgG — у 12 (12,3%), антиHCVab — у 6 (6,1%), антиHCVIgG — у 12 (12,3%).

Полученные результаты иммуноферментного анализа показали малую информативность метода в диагностике вирусного гепатита В и С в отдаленном периоде после эпизода гепатита. Как в 1-й подгруппе с верифицированным гепатитом, у которых ранее у всех были выявлены маркеры

на вирусный гепатит В и С, так и в группе с подозрением на гепатит, поступивших в стационар через 5–10 лет после вероятного эпизода инфицирования, чувствительность выявления антител и антигенов вирусов невелика, не превышая по разным маркерам 50%. Гистологические признаки поражения печени различной степени (табл. 1) выраженности обнаружены у большинства пациентов (в 99,8%).

На основании оценки ИГА, у пациентов трех подгрупп с ЖКБ, независимо от сопутствующего диагноза, был выявлен ХГ различной степени активности.

У 99,8% пациентов с ЖКБ как в группе с верифицированным, так и в группе с неверифицированным гепатитом при гистологическом исследовании биоптата печени обнаружены изменения, характерные для перенесенного гепатита различной степени тяжести. Отмеченные патоморфологические изменения печени не коррелировали с большинством общепринятых функциональных печеночных проб. В связи с тем, что результаты оценки по ИГА не позволяют верифицировать этиологию гепатита, в данном случае это потребовало дополнительной оценки на маркеры гепатита А (IgM), которые были отрицательны у этих пациентов. Для дополнительного подтверждения этиологии гепатита нами проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов.

Для верификации этиологии ХГ у пациентов, которые оперированы по поводу ЖКБ (97 больных) и 25 трупов без ЖКБ (4-я контрольная группа), было проведено иммуногистохимическое исследование печени и желчного пузыря с определением экспрессии антигенов HbsAg, HBcorAg и NS3HCV. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Учитывая, что, по данным литературы, метод ИГА обладает высокой специфичностью, приближающейся к 99%, наши результаты показывают высокий уровень корреляции ЖКБ с перенесенным ранее гепатитом, а предложенная тактика исследования ИГА стенки желчного

**Положительные результаты экспрессии маркёров гепатита при иммуногистохимическом исследовании биоптатов печени и ткани желчного пузыря (%)**

Маркёры	Контрольная группа (n=25)		Подгруппа больных с ЖКБ					
			1-я (n=30)		2-я (n=35)		3-я (n=32)	
	печень	желчный пузырь	печень	желчный пузырь	печень	желчный пузырь	печень	желчный пузырь
HBsAg	1 (4)	–	3 (10)	8 (26,6)	2 (5,7)	2 (5,7)	–	3 (9,3)
HBcAg	–	–	6 (20)	5 (16,6)	3 (8,5)	3 (8,5)	3 (9,3)	–
NS3NCV	2 (8)	2 (8)	4 (13,3)	11 (36,6)	17 (48,5)	17 (48,5)	13 (40,6)	17 (53,1)
Всего	3 (12)	2 (8)	13 (43,3)	24 (79,8)	22 (62,7)	22 (62,7)	16 (49,9)	20 (62,4)

пузыря повышает чувствительность метода ИГА и его информативность. Поэтому при холецистэктомии отпадает необходимость выполнения биопсии, особенно при измененной печени.

**Выводы.** 1. При остром вирусном гепатите имеются специфичные ультразвуковые симптомы, отражающие состояние печени и внепеченочных клетчаточных пространств, которые имеют высокую специфичность (95,5%) и чувствительность (94,6%), изменяются во времени в зависимости от тяжести процесса и эффективности проведенной терапии.

2. Ультразвуковая картина изменений стенки желчного пузыря как «холецистит» может быть проявлением острого вирусного гепатита.

3. Иммуногистохимический метод позволяет верифицировать экспрессию антигена вируса гепатита в ткани печени и ткани желчного пузыря даже при отсутствии данных о вирусоносительстве. Полученные результаты свидетельствуют о значительном уровне скрытого носительства вирусного гепатита у больных с ЖКБ.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Максимов В.А., Чернышов А.Л., Михайлов М.И. и др. Желчно-каменная болезнь и вирусный гепатит В // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол.—1993.—№ 2.—С. 89–91.

2. Морозова О.М. Значение ретроградной панкреатохолангиографии при хронических гепатитах и циррозах печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1990.—21 с.
3. Яковлев А.А., Виноградова Е.Н., Рахманова А.Г. Хронические вирусные гепатиты (клинико-лабораторные аспекты).—СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2002.—С. 96–97.
4. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // Hepatology.—1994.—Vol. 19, № 6.—P. 1513–1520.
5. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology.—1981.—Vol. 1, № 5.—P. 431–435.

Поступила в редакцию 21.09.2009 г.

A.E.Borisov, S.Sh.Alidzhanova, Yu.E.Veselov

**FEATURES OF VERIFICATION OF VIRUS B HEPATITIS IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS**

The article is devoted to studying possibilities of USI in different diagnostics of acute hepatitis B and acute cholecystitis. An analysis of the data of 201 patients has shown high sensitivity and specificity of the method of detection of acute hepatitis and estimation of its severity. Symptoms not described in literature previously are described. The immunohistochemical method allows verification of expression of the hepatitis virus antigen in tissue of the liver and gallbladder even in cases of the absence of data of carriage of virus hepatitis.