

гг., составила 3,6% [9] и оказалась сопоставимой с таковой при ДУВЛ. В последних исследованиях развитие стриктуры мочеточника после ретроградной КЛТ зарегистрировано менее чем в 2% случаев, повреждение мочеточника – менее чем в 4% [5, 12, 13, 28, 37].

Таким образом, на сегодня при камнях нижней трети мочеточника ретроградная КЛТ является несомненным методом 1-й линии выбора, ДУВЛ – 2-й, и только при их неэффективности показано выполнение литотомии, предпочтительнее – лапароскопической (табл. 3).

Суммируя все приведенные данные, следует констатировать, что благодаря появлению полужестких и фиброоптических уретероскопов меньшего диаметра, внедрению устройств, позволяющих предотвратить смещение камня, и усовершенствованию способов дробления, в частности появлению гольмиевого YAG-лазера, электроимпульсного литотриптора, ретроградная КЛТ превращается во все более безопасный и эффективный метод удаления камней мочевых путей любых локализаций. Сегодня этот метод является безусловным лидером при камнях нижней трети мочеточника и равноправным методом лечения 1-й линии выбора наряду с ДУВЛ при локализации конкремента в верхней и средней трети мочеточника. Ретроградная КЛТ пока является методом 2-й линии выбора при конкрементах почки, но и при этой локализации претендует на то, чтобы встать в один ряд с ДУВЛ, особенно если конкремент расположен в нижней чашечке или имеет размер <2 см.

*Список литературы см. на сайте редакции [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru).*

#### CHOICE OF TREATMENT OPTION FOR UROLITHIASIS IN RELATION TO THE SIZE AND SITE OF CONCRETION

**V. Boshchenko**, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Gudkov**, MD  
Siberian State Medical University, Tomsk

*The paper summarizes data on current treatments for urolithiasis in relation to the size and site of a concretion. It analyzes the efficiency and safety of shock-wave telelithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy, and retrograde contact lithotripsy in the use of electrohydraulic, electropulse, pneumatic, ultrasound, and laser lithotripters.*

**Key words:** urolithiasis, telelithotripsy, contact lithotripsy.

## ДИСПЛАЗИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ HBeAg-ГЕПАТИТЕ В С РАЗНЫМИ HBSAg-ФЕНОТИПАМИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

**О. Дуданова**, доктор медицинских наук,  
**И. Правдолюбова**, кандидат медицинских наук  
Петрозаводский государственный университет  
**E-mail:** [odudanova@gmail.com](mailto:odudanova@gmail.com)

*При обследовании 58 больных HBeAg-хроническим гепатитом В (ХГВ) с HBSAg<sup>+</sup>- и HBSAg<sup>-</sup>-фенотипами HBV-инфекции выявлены значительное преобладание мелкоклеточной дисплазии гепатоцитов над крупноклеточной, тенденция к росту дисплазии печеночных клеток при утрате HBSAg, прямая зависимость дисплазии гепатоцитов от выраженности некротически-воспалительного процесса при HBSAg<sup>+</sup> и от содержания HBScoreAg в гепатоцитах при HBSAg<sup>-</sup>.*

**Ключевые слова:** мелкоклеточная и крупноклеточная дисплазия гепатоцитов, HBeAg-хронический гепатит В, HBSAg-фенотип, HBScoreAg в гепатоцитах, некротически-воспалительный процесс.

Дисплазия гепатоцитов всегда сопровождает некротически-воспалительный процесс при хронических гепатитах различной этиологии, особенно на стадии развития цирроза печени. Исследователи уделяют этой проблеме значительное внимание, так как фокусы диспластичных клеток являются потенциальными источниками опухолевого роста. В последнее время частота развития гепатоцеллюлярной карциномы значительно возросла, ежегодно от нее умирают >500 тыс. человек. Значительную долю (>50%) среди лиц с первичным раком печени составляют пациенты с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) [3, 6]. Вирус гепатита В относится к наиболее канцерогенным из семейства гепатотропных вирусов благодаря своей способности встраиваться в ДНК хозяина, меняя тем самым генетический код печеночной клетки [5]. Кроме того, хроническое воспаление, инициированное вирусом, сопровождается синтезом воспалительных цитокинов, образованием свободных радикалов, которые разрушают структуру мембран гепатоцитов, внутриклеточных органелл и генетического аппарата клетки. Канцерогенным влиянием обладают вирусные белки – Х-протеин и HBSAg [10]. При длительной хронической HBV-инфекции под влиянием иммунного прессинга появляются prescore/core- и pres/s-мутации, отменяющие синтез HBeAg и HBSAg. Такая форма ХГВ широко распространена в Карелии [1], а мутантные формы HBV-инфекции обладают повышенным онкогенным потенциалом, и их часто выявляют в очагах опухолевого роста [5, 8, 9, 12]. Неоднозначно мнение авторов о роли мелкоклеточной (МКДГ) и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов (ККДГ) в развитии рака печени. В последнее время ККДГ рассматривают как признак регенеративных или дегенеративных изменений, так как эти

клетки имеют низкий пролиферативный, но высокий апоптотический потенциал и их раковая трансформация маловероятна [7, 11]. Важны также оценка вида и степени дисплазии гепатоцитов не только в качестве онкомаркера, но и как показателя воспалительного и фибропластического процессов в печени при ХГВ, особенно на доцирротической стадии [2].

Целью данного исследования явилась оценка уровня и вида дисплазии гепатоцитов при хроническом НВсAg-гепатите В на доцирротической стадии с разными НВсAg-фенотипами вирусной инфекции.

Обследованы 58 больных НВсAg-ХГВ: 18 (31,0%) – с НВсAg<sup>+</sup> и 40 (68,9%) – с НВсAg<sup>-</sup> серологическим статусом. У всех пациентов вирусная ДНК выявлялась в ткани печени и у 15 (25,9%) с НВсAg<sup>+</sup>-гепатитом – в крови с помощью тест-систем «Амплисенс» (производство ЦНИИ эпидемиологии, Москва).

Определяли традиционные лабораторные показатели. Всем больным выполнена слепая чрескожная биопсия печени с оценкой индекса гистологической активности (ИГА) по методу R. Knodell и фиброза – по Metavir. Некоторые параметры оценивали модифицированным нами методом с более подробной количественной характеристикой гистологических изменений [2]. При увеличении  $\times 150$  в 10 полях зрения определялись: воспалительная лимфомакрофагальная перипортальная инфильтрация (ППИ) – в % от периметра портального тракта, занимаемого инфильтратом, проникающим внутрь дольки; внутридольковая инфильтрация (ВДИ) – в % от общей площади поля зрения окуляра; воспалительная инфильтрация вокруг центральной вены – центральная инфильтрация (ЦИ) – в % от периметра центральной вены, занимаемого инфильтратом; внутридольковый фиброз (ВДФ) – в % от общей площади поля зрения окуляра; фиброз вокруг центральной вены – центральный фиброз (ЦФ) – в % от периметра центральной вены, занимаемого фиброзной тканью; портальную инфильтрацию (ПИ) оценивали по традиционной 4-балльной системе в зависимости от выраженности воспалительного инфильтрата. Фиброз портальных трактов (ФПТ) оценивали по традиционной системе Metavir. Подсчитывали среднее число клеток в состоянии крупнокапельной (ККЖД) и мелкокапельной жи-

ровой дистрофии (МКЖД), гидропической дистрофии (ГД). В 10 полях зрения при увеличении  $\times 600$  определяли среднее число гепатоцитов с признаками МКДГ и ККДГ. Клетки в состоянии мелкокапельной дисплазии характеризовались увеличенным ядерно-цитоплазматическим отношением, уменьшенным количеством цитоплазмы, создающим эффект сдавливания ядер [13] (рис. 1). Клетки в состоянии крупнокапельной дисплазии характеризовались большими размерами, с гиперхромными множественными разной формы ядрами с выдающимися ядрышками, с нормальным или незначительно увеличенным ядерно-цитоплазматическим отношением [4] (см. рис. 1).

НВсAg выявлялся в парафиновых препаратах ткани печени иммуногистохимическим (ИГХ) способом с использованием моноклональных антител (kit Novocastra, UK). Уровень НВсAg оценивали, подсчитывая среднее число инфицированных гепатоцитов и число окрашенных белковых частиц в гепатоцитах в 10 полях зрения при  $\times 600$  (рис. 2).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows, использовали t-критерий Стьюдента,  $\chi^2$ , коэффициент корреляции рангов Спирмена.

Клиническая симптоматика была менее выраженной при НВсAg<sup>+</sup>-ХГВ, чем при НВсAg<sup>-</sup>-ХГВ. Распределение по активности процесса среди больных с НВсAg<sup>+</sup> было следующим: слабая активность выявлялась у 8 (44,4%), умеренная – у 6 (33,3%), высокая – у 4 (22,2%); среди больных с НВсAg<sup>-</sup> – соответственно у 11 (27,5%); 14 (35,0%) и 15 (37,5%). Лабораторные показатели некротическо-воспалительного синдрома, включая уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), скорость оседания эритроцитов – СОЭ, были выше у пациентов с НВсAg<sup>-</sup>-ХГВ (табл. 1). Такая же закономерность выявлена и в изменении гистологических показателей (см. табл. 1). При НВсAg<sup>-</sup>-ХГВ был достоверно выше, чем при НВсAg<sup>+</sup>-ХГВ, уровень ККЖД, МКЖД, ГД, ППИ, ФПТ. Уровень МКДГ при обеих формах ХГВ был достоверно выше, чем ККДГ: при НВсAg<sup>+</sup>-ХГВ – соответственно  $6,18 \pm 4,23$  и  $0,90 \pm 0,45$  клетки, при НВсAg<sup>-</sup>-ХГВ –  $7,91 \pm 6,09$  и  $1,04 \pm 0,58$  клетки ( $p < 0,01$ ). Отмечалась тенденция к росту

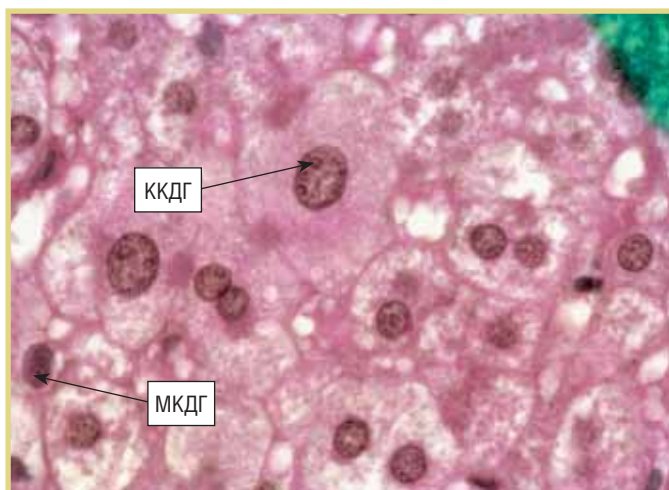


Рис. 1. Гистологический препарат печени больного ХГВ: виден гепатоцит в состоянии ККДГ и МКДГ. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 600$

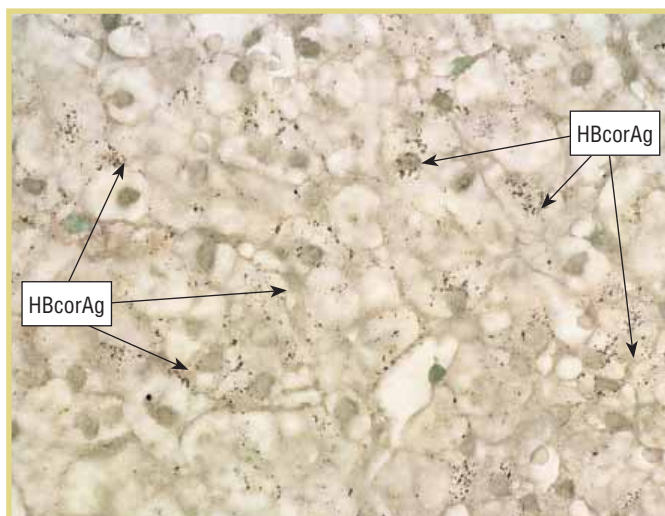


Рис. 2. НВсAg в гепатоцитах у больного ХГВ при ИГХ-исследовании.  $\times 200$

числа диспластичных гепатоцитов у пациентов с HBsAg<sup>-</sup> по сравнению с HBsAg<sup>+</sup>-ХГВ. Это могло быть связано с более выраженным проонкогенным влиянием pres/s-мутантного вируса гепатита В и более высокой активностью печеночно-клеточного воспаления при HBsAg<sup>-</sup>-ХГВ.

Уровень МКДГ при HBsAg<sup>+</sup>-ХГВ прямо коррелировал с концентрацией  $\gamma$ -глобулинов, СОЭ, ППИ, а уровень ККДГ – с ПИ, ППИ, ФПТ и с АЛТ (табл. 2). При HBsAg<sup>-</sup>-ХГВ уровень МКДГ менее тесно коррелировал с  $\gamma$ -глобулинами и ППИ, а ККДГ не коррелировала ни с одним показателем печеночно-клеточного воспаления (см. табл. 2). Это подтверждало менее значимое антигенное влияние мутантного вируса, не секретирующего австралийский антиген, на иммунокомпетентные клетки, инициирующие печеночно-клеточное воспаление.

Содержание HBcAg в гепатоцитах при обеих формах ХГВ достоверно не различалось и составило при HBsAg<sup>+</sup>-ХГВ  $8,14 \pm 5,13$  и при HBsAg<sup>-</sup>-ХГВ –  $7,38 \pm 5,96$  белковых частиц (в гепатоците  $p > 0,05$ ). При сопоставлении числа диспластичных клеток с концентрацией ядерного протеина в гепатоцитах было выявлено, что при HBsAg<sup>+</sup>-ХГВ уровень МКДГ и ККДГ достоверно не коррелировал с концентрацией HBcAg (соответственно  $r = 0,47$  и  $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ), а при HBsAg<sup>-</sup>-ХГВ – коррелировали ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,01$ ) и  $r = 0,82$  ( $p < 0,005$ ).

Таким образом, при HBeAg<sup>-</sup>-ХГВ в результате хронического некротически-воспалительного процесса и длительной вирусной инфекции отмечено развитие дисплазии гепатоцитов со значительным преобладанием (в 7 раз) МКДГ над ККДГ. Оба вида дисплазии имели тенденцию к росту при HBsAg<sup>-</sup>-ХГВ. Это могло быть обусловлено более высоким канцерогенным эффектом pres/s-мутантного вируса гепатита В.

Из-за нарушенного синтеза малого поверхностного белка не происходит нормальной сборки вирусов, и они не могут покинуть печеночные клетки, вызывая их гибель посредством некроза или апоптоза. В ответ на это усиливается регенерация молодых гепатоцитов, часть из которых не созревает и имеет вид клеток в состоянии мелкоклеточной дисплазии.

Другая часть гепатоцитов вследствие расширения эндоплазматической сети, в которой накапливаются мутантные вирусные протеины, увеличивается в размерах и имеет вид клеток в состоянии крупноклеточной дисплазии. При HBsAg<sup>+</sup>-ХГВ уровень обоих видов дисплазии коррелировал с лабораторными и гистологическими показателями печеночно-клеточного воспаления, так как антигемия и вирусемия были ответственны за воспалительный процесс в печени. При HBsAg<sup>-</sup>-ХГВ уровень обоих видов дисплазии коррелировал с концентрацией HBcAg в гепатоцитах и не коррелировал с маркерами печеночно-клеточного воспаления. Этот факт можно объяснить тем, что вирусы с мутациями в 2 участках вирусного генома (в prescore/core и pres/s), накапливающиеся в печеночных клетках, в большей степени вмешивались во

внутриклеточный метаболизм, вызывая развитие дисплазии гепатоцитов, чем вирусы, имеющие возможность покидать клетку и циркулировать в крови.

### Литература

1. Дуданова О.П., Киселев О.И. Хронический гепатит В: диагностика и особенности клинического течения / Петрозаводск: ПетрГУ, 2013; 112 с.
2. Правдолюбова И.А. Клинико-морфологические особенности хронического HBeAg-негативного гепатита В и хронического гепатита С. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Петрозаводск: ПетрГУ, 2013; 22 с.

Таблица 1

**Лабораторные и гистологические показатели при HBsAg<sup>-</sup> и HBsAg<sup>+</sup>-ХГВ (M $\pm$ m)**

Показатель	HBsAg <sup>+</sup> (n=18)	HBsAg <sup>-</sup> (n=40)
АЛТ, МЕ/л	51,9 $\pm$ 46,80	76,80 $\pm$ 58,2
АСТ, МЕ/л	33,7 $\pm$ 28,2	36,5 $\pm$ 11,8
Билирубин, мкмоль/л	17,69 $\pm$ 10,50	31,40 $\pm$ 11,6*
ЩФ, МЕ/л	137,41 $\pm$ 32,2	187,16 $\pm$ 123,5*
$\gamma$ -Глобулины, г/л	14,23 $\pm$ 4,62	15,81 $\pm$ 4,93
СОЭ, мм/ч	9,61 $\pm$ 10,23	22,3 $\pm$ 15,8*
ККЖД, число клеток	15,10 $\pm$ 20,34	35,8 $\pm$ 24,61**
МКЖД, число клеток	9,26 $\pm$ 11,8	22,35 $\pm$ 30,18**
ГД, число клеток	15,01 $\pm$ 13,12	38,9 $\pm$ 35,71**
ПИ, баллы	2,21 $\pm$ 1,29	2,38 $\pm$ 0,83
ППИ, %	18,79 $\pm$ 29,78	42,15 $\pm$ 25,61*
ВДИ, %	4,55 $\pm$ 4,7	6,81 $\pm$ 5,48
ЦИ, %	14,18 $\pm$ 31,49	15,29 $\pm$ 20,53
ФПТ, баллы	1,75 $\pm$ 0,49	2,30 $\pm$ 0,66*
ВДФ, %	2,09 $\pm$ 3,58	2,83 $\pm$ 4,87
ЦФ, %	18,9 $\pm$ 29,41	21,08 $\pm$ 26,33
МКДГ, число клеток	6,18 $\pm$ 4,23	7,91 $\pm$ 6,09
ККДГ, число клеток	0,90 $\pm$ 0,45	1,04 $\pm$ 0,58

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: АСТ – аспаратаминотрансфераза; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Корреляционные связи между гистологическими, лабораторными параметрами и уровнем дисплазии при HBsAg<sup>-</sup> и HBsAg<sup>+</sup>-ХГВ**

Показатель	ХГВ HBsAg <sup>+</sup> (n=18)		ХГВ HBsAg <sup>-</sup> (n=40)	
	МКДГ	ККДГ	МКДГ	ККДГ
ПИ	0,26	0,71**	0,20	0,05
ППИ	0,84*	0,69*	0,42*	0,10
ФПТ	0,17	0,65*	0,21	0,18
АЛТ	0,19	0,54*	0,18	0,27
$\gamma$ -Глобулины	0,72**	0,19	0,46*	0,13
СОЭ	0,50*	0,17	0,16	0,14

3. Ярошенко Е.Б., Бурневич Э.З., Мойсюк Я.Г. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы // *Практ. онкол.* – 2008; 9 (4): 189–93.
4. Anthony P., Vogel C., Barker L. Liver cell dysplasia: a premalignant condition // *J. Clin. Pathol.* – 1973; 26: 217–23.
5. Chisari F., Isogawa M., Wieland S. Pathogenesis of Hepatitis B Virus Infection // *Pathol. Biol.* – 2010; 58 (4): 258–66.
6. El-Serag H. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma // *Gastroenterology.* – 2012; 142 (6): 1264–73.
7. Henmi A., Uchida T., Shikata T. Karyometric analysis of liver cell dysplasia and hepatocellular carcinoma: Evidence against precancerous nature of liver cell dysplasia // *Cancer.* – 1985; 55: 2594–9.
8. Hsieh Y., Su I., Wang H. et al. Hepatitis B Virus Pre-S2 Mutant Surface Antigen Induces Degradation of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p27Kip1 through c-Jun Activation Domain-Binding Protein 1 // *Mol. Cancer Res.* – 2007; 5 (10): 1063–72.
9. Kao J., Liu C., Jow G. et al. Fine mapping of hepatitis B virus pre-S deletion and its association with hepatocellular carcinoma // *Liver Int.* – 2012; 32 (9): 1373–81.
10. Kew M. Hepatitis B virus X protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011; 1: 144–52.
11. Lee R., Tsamandas A., Demetris A. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Matched case-control study, pathological analysis, and pathogenetic hypothesis // *Hepatology.* – 1997; 26: 1415–22.
12. Sinn D., Choi M., Gwak G. et al. Pre-s mutation is a significant risk factor for hepatocellular carcinoma development: a long-term retrospective cohort study // *Dig. Dis. Sci.* – 2013; 58 (3): 751–8.
13. Watanabe S., Okita K., Harada T. et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia // *Cancer.* – 1983; 51: 2197–205.

#### HEPATOCTE DYSPLASIA IN HBeAg-NEGATIVE CHRONIC HEPATITIS B WITH DIFFERENT HBsAg PHENOTYPES OF VIRAL INFECTION

**O. Dudanova, MD; I. Pravdolyubova, Candidate of Medical Sciences**  
Petrozavodsk State University

*Examination of 58 patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) with HBsAg<sup>-</sup> and HBsAg<sup>+</sup> phenotypes of hepatitis B virus infection revealed a considerable predominance of small liver cell dysplasia over large liver cell one, an upward trend for liver cell dysplasia in HBsAg loss, and a direct correlation of hepatocyte dysplasia with the magnitude of a necrotic/inflammatory process and the hepatocyte levels of HBcorAg in HBsAg<sup>-</sup>.*

**Key words:** small and large liver cell dysplasia; HBeAg-negative chronic hepatitis B; HBsAg phenotype; HBcorAg in the hepatocytes; necrotic/ inflammatory process.

## HELICOBACTER PYLORI И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

**Ю. Тонких**, кандидат медицинских наук,  
**В. Цуканов**, доктор медицинских наук, профессор  
НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск  
**E-mail:** gastro@impn.ru

*С целью изучения взаимосвязи заболеваний желчевыводящих путей с наличием маркеров инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) у 586 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет выполнены ультразвуковое сканирование желчного пузыря, клинический осмотр и забор сыворотки крови для определения антител к Hр; в 297 случаях проведена эзофагофиброгастродуоденоскопия; прицельная биопсия из слизистой оболочки антрального отдела желудка с последующим определением морфологическим методом обсеменности Hр выполнена у 147 пациентов. У больных холециститом и холелитиазом серологические и морфологические показатели обсеменности Hр были выше, чем у здоровых лиц.*

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, холелитиаз, холецистит, эрадикация.

Представления о патогенезе холелитиаза в последние годы изменяются. После этапной работы W. Admirand и D. Small [9] в Европе и Северной Америке длительное время доминировала метаболическая парадигма развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) [11]. В последние годы в качестве причины инициации литогенеза стали все активнее упоминать участие чужеродных белков, в роли которых могут выступать инфекционные агенты [18]. Возможность персистенции бактерий в желчных путях была показана в ряде работ [15, 16]. В России этому процессу не уделяется значительного внимания, а исследования билиарной патологии с использованием современных методик весьма немногочисленны [2, 4–6].

Нами изучена взаимосвязь заболеваний желчевыводящих путей с наличием серологических и морфологических индикаторов инфекции *Helicobacter pylori* (Hр). Обследована 50% случайная выборка из числа жителей населенного пункта Атаманово, расположенного в 100 км к северу от Красноярска. Ультразвуковое сканирование желчного пузыря (ЖП), клинический осмотр и забор сыворотки крови для определения антител к Hр были осуществлены у 586 человек (211 мужчин и 375 женщин) в возрасте от 18 до 85 лет (в среднем – 39,9 года), т.е. обследованы 83,4% выборки.

Гастроэнтерологический скрининг сопровождался заполнением стандартных анкет, позволяющих изучать жалобы, анамнез, социальный статус и объективное состояние пациента. УЗИ органов брюшной полости с определением двигательной активности ЖП выполнялось на портативном аппарате фирмы Алока. Методом эзофагофиброгастродуоденоскопии на аппарате Olympus-10 обследована 25% случайная выборка (n=297; 114 мужчин и 183 женщины). Прицельная биопсия из слизистой оболочки антрального