

*На правах рукописи*

**ПРАВДОЛЮБОВА**

**Ирина Александровна**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО  
HBeAg-НЕГАТИВНОГО  
ГЕПАТИТА В И ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Петрозаводск**

**2013**

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук профессор

**Дуданова Ольга Петровна**

**Официальные оппоненты:**

**Радченко Валерий Григорьевич** – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, профессор кафедры внутренних болезней и нефрологии.

**Смирнова Ирина Олеговна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны РФ.

Защита диссертации состоится «20» февраля 2013 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.232.60 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а, Медицинский факультет, актовый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. М. Горького Санкт-Петербургского государственного университета (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

**А. Н. Напалков**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Хронические гепатиты В и С (ХГВ, ХГС) представляют большую медицинскую и социальную проблему в связи с их широким распространением, особенно среди молодого трудоспособного населения, высоким уровнем инвалидизации и смертности больных из-за частой трансформации в цирроз печени (Маевская М.В. с соавт. 2002, Малахова М.В. с соавт. 2009, Радченко В.Г. с соавт. 2009). Глобальное распространение, в том числе на Северо-западе России, получили HBeAg(-) и HBsAg(-) ХГВ, обусловленные precore/core- и preS/s-мутантными штаммами HBV (Раков А.Л., Горбаков В.В. 2003, Дуданова О.П. 2006, Funk M.L. et al. 2002). В данном регионе сохраняется высокая заболеваемость ХГС, вызываемом 1b и 3a генотипами вируса (Лобзин Ю.В. 1999, Дуданова О.П., 2006). Мнения исследователей о характере клинико-морфологических проявлений ХГВ, вызванного мутантными штаммами вируса, и ХГС, обусловленного различными генотипами, очень противоречивы: от отрицания зависимости симптомов поражения печени от этиологического фактора, до подтверждения специфических клинических и морфологических признаков не только для каждого вида гепатотропного вируса, но и его фенотипа и генотипа (Серов В.В. 1999, Радченко В.Г. с соавт. 2005, Арямкина О.Л. 2006, Дуданова О.П. 2006, Комиссаров С.Н. 2008, Ishak K.G. 2000, Lefkowitz J.H. 2007, Denk H. 2011). В связи с этим проблема выявления клинико-морфологических особенностей различных форм ХГВ и ХГС является крайне актуальной.

Много работ посвящено дисплазии гепатоцитов в аспекте канцерогенеза (Anthony P.P. et al. 1973, Goodman Z.D. et al. 1995, Lowes K.N. et al. 1999, Seki S. 2000, Marchio A. et al. 2001, Libbrecht L. et al. 2005), и мало информации о значении уровня и вида дисплазии гепатоцитов в качестве маркера некровоспалительного синдрома (НВС), склероза и прогноза клинического течения ХГВ и ХГС.

Имеются данные о значении определения HBcorAg в гепатоцитах при ХГВ (Bonino F. et al. 1986; Chu C.M. et al. 1987; Naumov N.V. et al. 1992; Park Y.H. et al. 1999; Sharma R.R. et al. 2002; Desmet V.J. 2004), но мнения исследователей о связи уровня и топографии HBcorAg в гепатоцитах с клиническими и морфологическими показателями НВС немногочисленны и противоречивы (Chu C.M. et al. 1987; Naumov N.V. et al. 1990; Park Y.H. et al. 1999; Ramakrishna B. et al. 2008). Не нашел в литературе отражения вопрос о связи дисплазии гепатоцитов с особенностями экспрессии HBcorAg.

При ХГС активно изучается роль NS3Ag, как маркера репликативной активности вируса, в развитии НВС, и большинством авторов отрицается связь между его экспрессией в гепатоцитах и клинико-лабораторными, гистологическими данными (Масалова О.В. с соавт. 2003, Непомнящих Г.И. с соавт. 2003, Макарова О.В. с соавт. 2008, Errington W. et al. 1999, Nayak N.C. et al. 1999, Bahnassi A.A. et al. 2002, Kasprzak A. et al. 2009, Liao W.H. et al. 2011), что может вызывать сомнение и требует дальнейшего изучения и подтверждения; нет информации о связи локализации NS3Ag в гепатоцитах с клинико-морфологическими показателями НВС, в том числе и при разных генотипах HCV, а также зависимости степени дисплазии от уровня экспрессии данного протеина.

Несмотря на существующие системы полуколичественной оценки гистологических изменений в печени (Серов В.В. с соавт. 1996, Knodell R.G. et al. 1981, Ishak K. et al. 1995), существует потребность в их детализации.

**Цель работы** – определить клинико-морфологические особенности HBeAg-негативного ХГВ и ХГС в зависимости от фенотипической или генотипической принадлежности вирусов, уровня и локализации вирусных протеинов в гепатоцитах.

#### **Задачи**

1. Определить клинические и морфологические особенности HBeAg(-) ХГВ с разным HBeAg-фенотипом вируса с использованием модифицированной количественной системы оценки гистологической активности и склероза.
2. Определить при HBeAg(-) ХГВ с разным HBeAg-фенотипом особенности экспрессии HBeAg в гепатоцитах и зависимость клинико-морфологической активности гепатита от уровня и топографии HBeAg в гепатоцитах.
3. Установить клинические и морфологические особенности ХГС при разных генотипах вируса с использованием модифицированного количественного метода оценки гистологической активности и склероза.
4. Выявить при ХГС с разными генотипами вируса особенности экспрессии NS3Ag в гепатоцитах и зависимость клинико-морфологической активности гепатита от уровня и топографии NS3Ag в гепатоцитах.
5. Установить особенности развития и диагностическую роль мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов при разных формах ХГВ и ХГС.

### **Научная новизна**

1. Впервые предложен модифицированный количественный метод гистологической оценки некровоспаления и фиброза в ткани печени.
2. Впервые для оценки репликативной активности вируса гепатита В и С использован количественный метод определения уровня экспрессии вирусных протеинов, основанный на подсчете числа вирусных частиц в гепатоците, выявляемых при иммуногистохимическом исследовании.
3. Впервые выявлены клиничко-морфологические особенности HBeAg(-) ХГВ с различным HBsAg-фенотипом вируса гепатита В и ХГС с различными генотипами вируса гепатита С с применением модифицированного количественного метода гистологической оценки некровоспаления и фиброза в ткани печени.
4. Впервые выявлена зависимость клиничко-морфологической картины HBeAg(-) ХГВ с разным HBsAg-фенотипом от уровня и локализации HBcorAg в цитоплазме гепатоцитов.
5. Впервые определена зависимость клиничко-морфологической картины ХГС с разными генотипами вируса от уровня и локализации NS3Ag в цитоплазме гепатоцитов.
6. Впервые выявлена зависимость уровня мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов от форм HBeAg(-) ХГВ и ХГС и от особенностей экспрессии вирусных протеинов в печени.
7. Впервые обоснована целесообразность использования уровня мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов в качестве дополнительного признака гистологической активности ХГВ и ХГС.

### **Практическая значимость**

1. Определение HBsAg-фенотипа вируса гепатита В при HBeAg-негативном ХГВ и генотипа вируса гепатита С при ХГС необходимо для прогноза клинического течения данных заболеваний.
2. Использование новой модифицированной количественной оценки гистологической активности и склероза при хронических вирусных гепатитах позволяет более точно определить степень печеночно-клеточного воспаления и склероза, следовательно, и тяжесть клинического течения заболевания.
3. Исследование иммуногистохимическим методом уровня экспрессии вирусных белков (HBcorAg и NS3Ag) и их топографии в гепатоците позволяет верифицировать

вирусную этиологию хронического гепатита, особенно при отсутствии виремии, подтвердить наличие пресcore/core-мутации HBV при ХГВ, оценить степень репликативной активности вируса гепатита В и вируса гепатита С, прогнозировать выраженность некровоспаления и тяжесть клинического течения гепатита.

4. Оценка уровня и вида дисплазии гепатоцитов может служить дополнительным показателем гистологической активности при ХГВ, ХГС и прогностическим критерием тяжести их течения.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Клинико-морфологическая активность HBeAg(-) ХГВ зависит от HBsAg-фенотипа вируса гепатита В.

2. Выраженность клинических и морфологических проявлений при HBeAg(-) ХГВ при обоих HBsAg-фенотипах вируса определяется в большей степени топографией HBcorAg в гепатоцитах, в меньшей степени – его уровнем.

3. Клинико-морфологическая активность ХГС превосходит таковую у HBeAg(-) ХГВ и зависит от генотипа вируса гепатита С.

4. Модифицированный количественный метод оценки гистологической активности и склероза с учетом уровня и вида дисплазии гепатоцитов позволяет более объективно определить степень структурных нарушений печеночной ткани по сравнению с традиционным полуколичественным способом и прогнозировать клиническое течение HBeAg(-) ХГВ и ХГС.

5. Выраженность клинических и морфологических проявлений при ХГС при обоих генотипах вируса в большей степени зависит от локализации NS3Ag в гепатоцитах, в меньшей – от его уровня.

6. Уровень дисплазии печеночных клеток зависит от показателей некровоспаления, склероза, от содержания и локализации в гепатоцитах вирусных протеинов, отражающих репликативную активность вирусов, и служит дополнительным диагностическим критерием для оценки активности и прогноза течения HBeAg(-) ХГВ и ХГС.

#### **Внедрение результатов**

Результаты исследования внедрены в научную, учебную и лечебно-диагностическую работу кафедры пропедевтики внутренних болезней и госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», кафедры

внутренних болезней и нефрологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, в лечебную работу терапевтического отделения и поликлинического отделения ОКБ на станции Петрозаводск ОАО «РЖД», терапевтического отделения ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Петрозаводска.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнено клинико-anamnestическое обследование 102 пациентов, интерпретация результатов лабораторного, инструментального исследования, оценка активности и фиброза в гистологических образцах ткани печени стандартным и модифицированным методом, интерпретация данных иммуногистохимического исследования биоптатов печени, обработка полученного материала, систематизация, статистическая обработка, анализ полученных результатов.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения работы доложены на 12-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2010» в г. Санкт-Петербурге (I место в конкурсе молодых ученых), 13-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2011» в г. Санкт-Петербурге (I место в конкурсе молодых ученых), 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» в г. Санкт-Петербурге, межвузовской конференции «Заболевания печени, поджелудочной железы и кишечника в практике терапевта и гастроэнтеролога» в г. Петрозаводске, на V Латвийском Гастроэнтерологическом Конгрессе в г. Риге. Автор является победителем конкурса стипендиатов Правительства РФ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 24 работы, из них 2 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Оформлено 2 рационализаторских предложения.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 173 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 8 глав (обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований), обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 186 источников, в том числе 56 отечественных и 130 зарубежных. Текст содержит 60 таблиц и 16 рисунков.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 102 пациента хроническим гепатитом: 53 (52%) HBeAg(-) ХГВ, 49 (48%) – ХГС. В группе ХГВ у 19 (35,84%) пациентов отмечался ХГВ слабой активности (СА), у 19 (35,84%) – умеренной активности (УА) и у 15 (28,32%) – высокой активности (ВА); в группе ХГС – у 22 (44,89%) пациентов отмечался ХГС СА, у 14 (28,57%) – ХГС УА и у 13 (26,54%) – ХГС ВА. Возраст больных ХГВ составлял  $45,03 \pm 10,91$  года, мужчин было 27 (51%), женщин – 26 (49%); возраст больных ХГС –  $36,82 \pm 14,13$  года ( $p < 0,01$ ), мужчин было 32 (65%), женщин – 17 (35%). Давность заболевания при ХГВ была больше –  $12,09 \pm 3,41$  года, при ХГС –  $9,11 \pm 4,54$  года ( $p < 0,05$ ). У 11 (20,76%) пациентов ХГВ в крови выявлялся HBsAg, у 42 (79,24%) он отсутствовал. Среди HBsAg(+) больных у 8 (72,7%) наблюдалась виремия, среди HBsAg(-) виремии не было. При ХГС у 22 (45%) пациентов определялся 1b генотип HCV и у 27 (55%) – 3a. При 1b генотипе виремия выявлялась у 20 (90,9%) пациентов, при 3a генотипом – у 17 (63%).

Диагноз устанавливался на основании традиционных лабораторных и инструментальных методов исследования. Определялись уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина (ОБ), прямого билирубина (ПБ), общего белка и его фракций, ЩФ, оценивались данные гемограммы. Выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброэзофагогастродуоденоскопия.

Методом ИФА определялись маркеры HBV- (HBsAg, AbHBs, HBeAg, AbHBe, AbHBcorIgM, IgG) и HCV-инфекции (AbHCVIgM и IgG к ядерному и неструктурным белкам) с использованием тест-систем «Вектор-Бест» III поколения (Новосибирск). Вирусная нагрузка определялась полуколичественно по 4-балльной системе. Методом ПЦР выявлялись геномы HBV и HCV в крови и ткани печени с применением тест-систем «Амплиценс» (ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва). Генотип HCV определялся с помощью наборов «Амплиценс HCV-Генотип» (ЦНИИ эпидемиологии, г. Москва).

Стандартное (по методу R.G. Knodell и Metavir) и модифицированное нами морфологическое исследование биоптатов печени выполнялось всем 102 (100%) пациентам до начала противовирусной терапии. Модификация метода заключалась в более детальной количественной регистрации патологических изменений в печени с подсчетом числа некротизированных гепатоцитов (НГ), клеток в состоянии крупнокапельной жировой дистрофии (ККЖД), мелкокапельной жировой дистрофии (МКЖД) и гидропической дистрофии (ГД), числа гепатоцитов с признаками



мелкоклеточной дисплазии (МКДГ) и крупноклеточной дисплазии (ККДГ), с оценкой площади перипортальной (ППИ), внутريدольковой воспалительной инфильтрации (ВДИ), инфильтрации вокруг центральной вены (ЦИ), внутريدолькового фиброза (ВДФ) и фиброза вокруг центральной вены (ЦФ). Портальная инфильтрации (ПИ) и фиброз (ПФ) определялись традиционным способом.

В печени определялись HBeAg HBV, NS3Ag HCV иммуногистохимическим (иммунопероксидазным) методом (kit «Novocastra» UK) с предложенным нами количественным методом оценки уровня их экспрессии по числу инфицированных гепатоцитов в 10 полях зрения при увеличении  $\times 150$  и числу вирусных частиц в цитоплазме всех инфицированных гепатоцитов в 10 полях зрения при увеличении  $\times 600$ . Оценивалась локализация вирусных протеинов в ядрах и цитоплазме гепатоцитов – диффузная или периферическая (околомембранная).

Перед началом обследования от каждого пациента было получено информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

#### **Методы статистической обработки данных**

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Сравнение результатов производилось с использованием t-критерия Стьюдента, критерия  $\chi^2$ , U-критерия Манна-Уитни. Применялся коэффициент корреляции рангов Спирмена.

#### **Результаты исследований**

При HBeAg(-) ХГВ по сравнению с ХГС чаще отмечались следующие клинические симптомы: тяжесть в правом подреберье – у 28 (52,83%) больных против 13 (26,53%) ( $p < 0,005$ ), головная боль – у 9 (16,98%) против 2 (4,08%) ( $p < 0,005$ ), зуд кожи – у 9 (16,98%) больных против 3 (6,12%) ( $p < 0,05$ ), кровоточивость десен – у 9 (16,98%) человек против 8 (16,32%) ( $p > 0,05$ ), желтушность склер – у 12 (22,64%) человек против 3 (6,12%) ( $p < 0,005$ ), внепеченочные знаки – у 14 (26,41%) против 9 (18,36%) ( $p > 0,05$ ), гепатомегалия – у 28 (52,83%) больных против 22 (44,89%) ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Достоверной разницы в основных лабораторных показателях у пациентов ХГВ и ХГС не было. Уровень АЛТ при ХГВ был  $66,97 \pm 60,53$  МЕ/л против  $84,10 \pm 60,01$  МЕ/л ( $p > 0,05$ ) при ХГС, ОБ –  $28,45 \pm 29,04$  мкмоль/л против  $22,66 \pm 16,32$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ ), ПБ –  $23,11 \pm 13,74$  мкмоль/л против  $11,32 \pm 10,16$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) соответственно, гамма-глобулинов (ГГ) –  $18,11 \pm 3,89$  г/л против  $14,94 \pm 3,65$  г/л ( $p < 0,05$ ), число лимфоцитов (ЛФ)

–  $2,46 \pm 0,87$  Г/л против  $2,5 \pm 0,97$  Г/л ( $p > 0,05$ ) соответственно, СОЭ –  $15,79 \pm 16,08$  мм/ч против  $8,72 \pm 8,31$  мм/ч ( $p < 0,05$ ) при ХГС. Таким образом, субъективная клиническая и лабораторная симптоматика ХГВ была ярче по сравнению с ХГС. Однако размеры длинника и поперечника селезенки при ХГС составили –  $111,2 \pm 21,69$  мм и  $48,86 \pm 10,44$  мм соответственно против  $93,16 \pm 22,8$  мм ( $p < 0,01$ ) и  $41,36 \pm 11,4$  мм ( $p < 0,05$ ) при ХГВ; диаметр ВВ при ХГС –  $11,06 \pm 1,28$  мм против  $10,1 \pm 1,23$  мм ( $p < 0,05$ ) при ХГВ, диаметр СВ –  $6,53 \pm 1,92$  мм при ХГС против  $5,37 \pm 0,76$  ( $p < 0,05$ ) при ХГВ. Достоверно большие размеры селезенки, диаметры ВВ и СВ при меньших сроках инфицирования HCV свидетельствовали о более быстрых сроках развития портальной гипертензии у пациентов ХГС.

При ХГС отмечался более высокий уровень ККЖД –  $41,15 \pm 102,86$  клетки против  $28,5 \pm 47,22$  ( $p > 0,05$ ) при ХГВ, что могло быть связано с особенностями репликации HCV, сопряженной с метаболизмом липидов и нарушением их транспорта из печеночной клетки. При ХГВ по сравнению с ХГС отмечался более высокий уровень ГД –  $34,13 \pm 22,14$  клетки против  $17,86 \pm 11,67$  ( $p < 0,05$ ), НГ –  $4,79 \pm 0,9$  клетки против  $2,83 \pm 1,03$  ( $p < 0,05$ ) соответственно, что свидетельствовало о более выраженном цитопатическом эффекте HCV при больших сроках инфицирования им. Большинство других гистологических показателей были выше при ХГС, чем при ХГВ: ПИ –  $2,76 \pm 0,85$  балла против  $2,02 \pm 0,87$  ( $p < 0,05$ ), частота выявления лимфоидных фолликулов – 29% против 17% ( $p < 0,05$ ), ППИ –  $42,36 \pm 11,93\%$  против  $34,19 \pm 11,29\%$  ( $p < 0,05$ ), ВДИ –  $4,5 \pm 5,73\%$  против  $4,71 \pm 5,12\%$  ( $p > 0,05$ ), ФПТ –  $2,24 \pm 0,34$  балла против  $1,76 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Данные факты свидетельствовали о более высоких иммуногенных свойствах HCV по сравнению с *rescue/core*-мутантным HCV.

При HBeAg(-) ХГВ не отмечалось связи между активностью АЛТ и НГ, ККЖД, МКЖД, ГД, ПИ, ППИ, ВДИ, что свидетельствовало о низкой чувствительности и низкой диагностической значимости аминотрансфераз при данной форме хронического гепатита. Была выявлена позитивная связь между числом ЛФ крови и ПИ –  $r = 0,6$  ( $p < 0,05$ ), ППИ –  $r = 0,61$  ( $p < 0,05$ ), ВДИ –  $r = 0,71$  ( $p < 0,05$ ), ЦИ –  $r = 0,64$  ( $p < 0,05$ ), ФПТ –  $r = 0,48$  ( $p > 0,05$ ), ВДФ –  $r = 0,68$  ( $p < 0,05$ ); между уровнем ГГ и ПИ –  $r = 0,41$  ( $p > 0,05$ ), ППИ –  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ ) и ЦИ –  $r = 0,57$  ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты указывали на роль как клеточного, так и гуморального иммунитета в развитии воспалительного процесса в печени при HBeAg(-) ХГВ.

Более яркая симптоматика отмечалась при HBsAg(-) ХГВ. Достоверно чаще по сравнению с HBsAg(+) ХГВ отмечались слабость – 81% против 37% ( $p < 0,005$ ), зуд кожи – 21% против 10% ( $p < 0,05$ ), головная боль – 80% против 37% ( $p < 0,05$ ), увеличение печени – 81% против 37% ( $p < 0,005$ ); были больше размеры правой и левой долей печени –  $140,23 \pm 20,4$  мм против  $129,25 \pm 20,19$  мм ( $p > 0,05$ ),  $71,52 \pm 10,25$  мм против  $69,1 \pm 17,36$  мм ( $p > 0,05$ ) соответственно; более выражены лабораторные и гистологические показатели НВС: АЛТ –  $72,85 \pm 63,21$  МЕ/л против  $58,39 \pm 57,85$  ( $p > 0,05$ ); ОБ –  $30,22 \pm 11,51$  мкмоль/л против  $18,64 \pm 10,91$  ( $p < 0,05$ ); ЩФ –  $184,25 \pm 31,83$  МЕ/л против  $134,43 \pm 30,21$  ( $p < 0,05$ ); СОЭ –  $21,13 \pm 18,74$  мм/ч против  $10,45 \pm 11,73$  ( $p < 0,05$ ), ККЖД –  $36,3 \pm 25,64$  клетки против  $15,89 \pm 26,33$  ( $p < 0,05$ ), МКЖД –  $21,85 \pm 14,94$  клетки против  $8,76 \pm 2,6$  ( $p < 0,05$ ), ГД –  $38,7 \pm 17,78$  клетки против  $14,82 \pm 15,04$  ( $p < 0,05$ ), ППИ –  $40,04 \pm 24,67\%$  против  $19,83 \pm 24,39\%$  ( $p < 0,05$ ), ФПТ –  $2,27 \pm 0,47$  балла против  $1,8 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ). Это подтверждало более выраженное повреждающее действие на ткань печени pres/s-мутантного HBV, наряду с большими сроками и более старшим возрастом инфицированных им пациентов. Возраст пациентов при HBsAg(-) ХГВ составил  $46,23 \pm 11,65$  года против  $42,91 \pm 9,59$  ( $p > 0,05$ ) при HBsAg(+) ХГВ и сроки инфицирования –  $15,02 \pm 12,29$  года против  $10,35 \pm 6,97$  ( $p > 0,05$ ).

При HBsAg(+) ХГВ уровни АЛТ, АСТ, ПБ, ЩФ, ЛФ, СОЭ не зависели от показателей паренхиматозного повреждения, но зависели от воспаления и фиброза. Уровень АЛТ прямо коррелировал с ПИ –  $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ ), ППИ –  $r = 0,47$  ( $p < 0,05$ ), ВДИ –  $r = 0,36$  ( $p > 0,05$ ), ФПТ –  $r = 0,53$  ( $p < 0,05$ ), ВДФ –  $r = 0,58$  ( $p < 0,05$ ); АСТ с ПИ –  $r = 0,52$  ( $p < 0,05$ ), ППИ –  $r = 0,43$  ( $p > 0,05$ ), ФПТ –  $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ ), ВДФ –  $r = 0,53$  ( $p < 0,05$ ); ПБ с ЦИ –  $r = 0,53$  ( $p < 0,05$ ) и ВДФ –  $r = 0,8$  ( $p < 0,01$ ); ЩФ с ВДИ –  $r = 0,55$  ( $p < 0,05$ ) и ВДФ –  $r = 0,59$  ( $p < 0,05$ ); число ЛФ с ПИ –  $r = 0,84$  ( $p < 0,01$ ), ППИ –  $r = 0,75$  ( $p < 0,01$ ), ВДИ –  $r = 0,67$  ( $p < 0,05$ ), ЦИ –  $r = 0,37$  ( $p > 0,05$ ), ФПТ –  $r = 0,9$  ( $p < 0,01$ ), ВДФ –  $r = 0,67$  ( $p < 0,05$ ), ЦФ –  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ ); СОЭ с ЦИ –  $r = 0,62$  ( $p < 0,05$ ). Данные результаты указывали на иммуноопосредованное действие вируса.

При HBsAg(-) ХГВ, напротив, уровни АЛТ, АСТ и ПБ зависели в большей степени от показателей паренхиматозного повреждения: АЛТ коррелировала с НГ –  $r = 0,4$  ( $p < 0,05$ ), АСТ с ККЖД –  $r = 0,42$  ( $p < 0,05$ ) и МКЖД –  $r = 0,44$  ( $p < 0,05$ ), ПБ с ККЖД –  $r = 0,45$  ( $p < 0,05$ ) и не коррелировали с гистологическими маркерами воспаления, что доказывало цитопатическое действие pres/s-мутантного HBV.

При ХГС АЛТ коррелировала с ККЖД –  $r=0,35$  ( $p<0,05$ ), ОБ – с ППИ –  $r=0,35$  ( $p<0,05$ ) и ВДФ –  $r=0,75$  ( $p<0,05$ ), ГГ – с ППИ –  $r=0,51$  ( $p<0,05$ ), ЛФ – с ГД –  $r=0,54$  ( $p<0,05$ ). Число связей и их теснота при ХГС была меньше, чем при ХГВ, особенно при его HBsAg(+) форме. При ХГС не отмечалось связи АЛТ и ЛФ с воспалительной инфильтрацией. Все это свидетельствовало о том, что иммунная система не успевает из-за частых мутаций HCV развить сильный специфический ответ к нему в отличие от HBV, при котором HBsAg синтезируется в высокой концентрации и длительно, пока не произойдет pres/s-мутация.

Более яркая клиническая симптоматика отмечалась при ХГС с 1b генотипом вируса, чем с 3a, что было связано с более выраженными морфологическими нарушениями в ткани печени при 1b генотипе. У пациентов с 1b генотипом по сравнению с 3a чаще отмечались тяжесть в правом подреберье – у 32% против 18% ( $p<0,05$ ), суставная боль – у 18% против 7% ( $p<0,05$ ), кожный зуд – у 13% против 0% ( $p<0,005$ ), головная боль – у 9% против 0% ( $p<0,01$ ), желтушность кожных покровов – у 41% против 15% ( $p<0,005$ ), увеличение печени – у 55% против 33% ( $p<0,05$ ), увеличение селезенки – у 18% против 0% ( $p<0,005$ ); выше был уровень АЛТ –  $89,46\pm 64,28$  МЕ/л против  $79,28\pm 57,85$  МЕ/л ( $p>0,05$ ), АСТ –  $35,5\pm 25,5$  МЕ/л против  $24,1\pm 12,5$  МЕ/л ( $p>0,05$ ), ОБ –  $27,72\pm 21,27$  мкмоль/л против  $19,19\pm 11,33$  мкмоль/л ( $p>0,05$ ). Но при 3a генотипе выше, чем при 1b, был уровень ЛФ –  $2,74\pm 0,85$  Г/л против  $2,12\pm 0,72$  Г/л ( $p<0,05$ ). Возможно, это было связано с миграцией клеток воспаления в более поврежденную ткань печени при 1b генотипе, чем при 3a генотипе.

По данным УЗИ размеры печени у больных с 1b и 3a генотипом не отличались, но достоверно большие размеры поперечника селезенки ( $57\pm 12,44$  мм против  $41,75\pm 5,7$  мм ( $p<0,05$ )) и диаметра ВВ ( $11,87\pm 0,47$  мм против  $10,14\pm 0,77$  мм ( $p<0,05$ )) могли свидетельствовать о более выраженных процессах воспаления и фиброза при ХГС с 1b генотипом, что подтвердилось при гистологическом исследовании. При ХГС с 1b генотипом были выше, чем при 3a генотипе, следующие гистологические показатели: ККЖД –  $63,34\pm 53,79$  клетки против  $22,88\pm 60,3$  ( $p<0,05$ ), ВДИ –  $7,54\pm 7,45\%$  против  $2,0\pm 1,33\%$  ( $p<0,05$ ) и ВДФ –  $3,93\pm 5,07\%$  против  $0,43\pm 0,48\%$  ( $p<0,05$ ). При 1b генотипе АЛТ коррелировала с ВДИ –  $r=0,39$  ( $p<0,05$ ) и ВДФ –  $r=0,37$  ( $p<0,05$ ), ПБ с ПИ –  $r=0,88$  ( $p<0,01$ ), ППИ –  $r=0,77$  ( $p<0,01$ ), ВДИ –  $r=0,45$  ( $p<0,05$ ), СОЭ с ПИ –  $r=0,68$  ( $p<0,01$ ), ППИ –  $r=0,74$  ( $p<0,01$ ), ВДИ –  $r=0,57$  ( $p<0,05$ ), ЦИ –  $r=0,41$  ( $p<0,05$ ), ФПТ –  $r=0,84$

( $p < 0,01$ ), ВДФ –  $r = 0,76$  ( $p < 0,01$ ), ЦФ –  $r = 0,74$  ( $p < 0,01$ ). Эти данные указывали на выраженные иммуногенные свойства 1b генотипа и иммуноопосредованный некроз гепатоцитов при нем. При 3a генотипе были выявлены корреляции между АЛТ и ККЖД –  $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ ) и МКЖД –  $r = 0,33$  ( $p < 0,05$ ), АСТ и ККЖД –  $r = 0,37$  ( $p < 0,05$ ), ОБ и НГ –  $r = 0,49$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о более выраженном цитопатическом эффекте 3a генотипа.

Сопоставление клинико-лабораторных и гистологических данных показало, что в течении HBeAg(-) ХГВ основную роль играет медленно прогрессирующий иммуновоспалительный процесс без выраженных некротических вспышек, к которому, после утраты HBsAg в результате pres/s-мутаций, присоединяется и непосредственный цитопатический эффект вируса, не способного покинуть клетку из-за нарушений нормальной сборки вирусных частиц. При ХГС большую роль в прогрессировании заболевания играет ККЖД гепатоцитов, обусловленная нарушением транспорта липидов из клетки при репликации HCV, и связанный с дистрофией некроз клеток, а также иммуноопосредованный цитолиз, более выраженный при 1b генотипе, чем при 3a генотипе вируса.

Виремия при HBeAg(-) ХГВ по сравнению с ХГС выявлялась реже – у 8 (15,09%) человек против 37 (75,51%) ( $p < 0,005$ ). При HBeAg(-) ХГВ без виремии, что сопровождалось и отсутствием HBsAg в крови, по сравнению с ХГВ, протекающим с виремией и HBsAg-емией, были более выражены показатели НВС: АЛТ –  $73,39 \pm 34,82$  МЕ/л против  $47,67 \pm 27,5$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ), ОБ –  $30,11 \pm 29,62$  мкмоль/л против  $12,08 \pm 3,75$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), ЩФ –  $176,31 \pm 40,35$  МЕ/л против  $140,43 \pm 32,27$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ), СОЭ –  $17,16 \pm 10,91$  мм/ч против  $7,25 \pm 3,59$  мм/ч ( $p < 0,05$ ), ККЖД –  $32,79 \pm 29,96$  клетки против  $3,6 \pm 3,56$  ( $p < 0,05$ ), МКЖД –  $19,58 \pm 22,96$  клетки против  $0,99 \pm 1,43$  ( $p < 0,01$ ), ГД –  $37,17 \pm 24,91$  клетки против  $16,51 \pm 8,96$  ( $p < 0,05$ ), МКДГ –  $7,26 \pm 5,02$  клетки против  $3,34 \pm 2,32$  ( $p < 0,05$ ), ППИ –  $37,46 \pm 19,11\%$  против  $15,28 \pm 12,11\%$  ( $p < 0,05$ ), ЦИ –  $16,99 \pm 15,16\%$  против  $1,07 \pm 2,14\%$  ( $p < 0,05$ ), ФПТ –  $2,23 \pm 1,19$  балла против  $1,28 \pm 1,09$  ( $p < 0,05$ ), ВДФ –  $2,84 \pm 3,01\%$  против  $0,7 \pm 0,67\%$  ( $p < 0,05$ ), ЦФ –  $1,03 \pm 1,43\%$  против  $0\%$  ( $p < 0,005$ ). Данный факт можно объяснить особенностями репликации pres/s-мутантной формы HBV, приводящими к нарастанию печеночно-клеточной недостаточности из-за невозможности покинуть клетку неполноценным вирусам,

лишенным оболочки, и усугублению течения заболевания, а также более высокими сроками инфицирования пациентов ХГВ без вiremии.

При ХГС отмечались другие тенденции: у больных с вiremией по сравнению с таковыми без вiremии отмечался более высокий уровень АЛТ –  $87,32 \pm 63,21$  МЕ/л против  $61,6 \pm 49,82$  МЕ/л ( $p > 0,05$ ), ЛФ –  $2,59 \pm 0,64$  Г/л против  $2,07 \pm 0,42$  Г/л ( $p < 0,05$ ), ККЖД –  $52,48 \pm 54,92$  клетки против  $2,31 \pm 2,18$  ( $p < 0,05$ ), МКЖД –  $20,76 \pm 26,64$  клетки против  $0,08 \pm 0,22$  ( $p < 0,005$ ). Это, вероятно, было обусловлено нарушенным транспортом липидов из клетки при репликации HCV.

HBsAg в ткани печени был выявлен у всех пациентов ХГВ и уровень его составил  $8,08 \pm 5,81$  вирусной частицы. Уровень HBsAg не коррелировал с лабораторными и гистологическими показателями НВС, но коррелировал с ККЖД ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), МКЖД ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,005$ ), ГД ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,005$ ) и НГ ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Содержание HBsAg не зависело от HBsAg-фенотипа HBV и составило  $8,87 \pm 6,27$  при HBsAg(+) ХГВ и  $7,49 \pm 6,07$  частицы ( $p > 0,05$ ) – при HBsAg(-) ХГВ, но при последнем уровень HBsAg теснее коррелировал с ККЖД –  $r = 0,67$  ( $p < 0,01$ ) и ГД –  $r = 0,6$  ( $p < 0,01$ ) по сравнению с таковыми корреляциями при HBsAg(+) ХГВ –  $r = 0,42$  ( $p > 0,05$ ) и  $r = 0,55$  ( $p > 0,05$ ) соответственно, что подтверждало больший цитопатический эффект pres/s-мутантного HBV. При HBsAg(-) ХГВ был выше уровень МКДГ –  $7,89 \pm 7,43$  клеток против  $6,26 \pm 4,44$  ( $p > 0,05$ ), и отмечалась позитивная коррелятивная связь между ними и уровнем HBsAg –  $r = 0,68$  ( $p < 0,01$ ), а также между МКДГ и HBsAg –  $r = 0,84$  ( $p < 0,005$ ). При HBsAg(+) ХГВ такой закономерности не было. Это свидетельствовало о более высоком канцерогенном потенциале pres/s-мутантного вируса по сравнению с немутантным.

При HBeAg(-) ХГВ была выявлена преимущественно цитоплазматическая локализация HBsAg с двумя типами преимущественного распределения HBsAg в цитоплазме гепатоцитов – равномерно диффузным (I группа) и периферическим/околомембранным типом (II группа). У пациентов II группы по сравнению с I группой чаще отмечались: тяжесть в правом подреберье – у 50% против 44% ( $p > 0,05$ ), слабость – у 69% против 56% ( $p > 0,05$ ), снижение аппетита – у 31% против 12% ( $p < 0,05$ ), головная боль – у 19% против 0% ( $p < 0,005$ ); внепеченочные знаки – у 31% против 0% ( $p < 0,005$ ), увеличение селезенки – у 12% против 0% ( $p < 0,005$ ); увеличение селезенки при УЗИ –  $98 \pm 12,88$  мм против  $85,6 \pm 14,38$  мм ( $p < 0,05$ ), диффузные изменения в печени – в 85% против 50% ( $p < 0,05$ ); выше был уровень АЛТ –  $110,0 \pm 51,2$

МЕ/л против  $59,0 \pm 32,5$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ), АСТ –  $53,2 \pm 27,0$  МЕ/л против  $20,5 \pm 11,5$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ), ЩФ –  $297,23 \pm 126,71$  МЕ/л против  $161,83 \pm 118,53$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ), ГГ –  $15,74 \pm 3,93$  г/л против  $12,84 \pm 3,24$  г/л ( $p < 0,05$ ), СОЭ –  $27,42 \pm 8,84$  мм/ч против  $13,4 \pm 9,66$  мм/ч ( $p < 0,05$ ); НГ –  $9,69 \pm 7,57$  клетки против  $3,83 \pm 5,13$  ( $p < 0,05$ ), ПИ –  $2,83 \pm 0,6$  балла против  $2,16 \pm 0,63$  ( $p < 0,05$ ), ППИ –  $40,39 \pm 16,47\%$  против  $25,53 \pm 15,76$  ( $p < 0,05$ ), ФПТ –  $2,61 \pm 0,66$  балла против  $1,93 \pm 0,61$  ( $p < 0,05$ ). Большая тяжесть клинического течения заболевания и большая степень деструктивно-воспалительного процесса в печени при околомембранной локализации НВсorAg были связаны с активной презентацией ядерного белка на мембране и иммунным цитолизом печеночных клеток.

Уровень NS3Ag в гепатоцитах при ХГС составил –  $9,86 \pm 8,01$  частицы и позитивно коррелировал с уровнем ЛФ –  $r = 0,6$  ( $p < 0,05$ ), ККЖД –  $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ ) и ГД –  $r = 0,88$  ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало об иммуногенных свойствах протеина и его цитопатическом влиянии. Концентрация NS3Ag при 3a генотипе HCV была выше, чем при 1b генотипе –  $11,22 \pm 8,31$  частицы против  $5,37 \pm 1,94$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Однако показатели НВС при 1b генотипе были выше по сравнению с 3a (см. стр. 12–13). На больший цитопатический эффект 3a генотипа и иммуноопосредованный эффект 1b генотипа указывали положительные связи между NS3Ag и уровнями ОБ –  $r = 0,9$  ( $p < 0,05$ ), ПБ –  $r = 0,8$  ( $p < 0,05$ ), ГГ –  $r = 0,4$  ( $p > 0,05$ ) и СОЭ –  $r = 0,8$  ( $p < 0,05$ ) при 1b генотипе, и положительные корреляции между NS3Ag и ГД –  $r = 0,82$  ( $p < 0,05$ ) и МКДГ –  $r = 0,48$  ( $p < 0,05$ ) при 3a генотипе. Таким образом, HCV 1b генотипа, не смотря на более низкую репликацию в ткани печени, вызывал более выраженные гистологические изменения и сдвиги в лабораторных показателях. При обоих генотипах вируса HCV уровень паренхиматозного повреждения зависел от концентрации NS3Ag в ткани печени в большей степени, чем уровень паренхиматозного повреждения от концентрации НВсorAg при ХГВ.

При ХГС отмечалась преимущественно цитоплазматическая экспрессия NS3Ag. Как и при ХГВ выявлялось 2 типа распределения NS3Ag в цитоплазме гепатоцитов: равномерно диффузное (I группа) и перифериическое/околомембранное (II группа). Во II группе по сравнению с I чаще отмечались: тяжесть в правом подреберье – у 63,1% против 0% ( $p < 0,005$ ), слабость – у 63,1% против 41,6% ( $p < 0,05$ ), кожный зуд – у 26,3% против 0% ( $p < 0,005$ ), головная боль – у 10,5% против 0% ( $p < 0,005$ ), нарушение сна – у 10,5% против 0% ( $p < 0,005$ ), кровоточивость десен – у 26,3% против 0% ( $p < 0,005$ );

желтушность кожных покровов – у 52,6% против 16,7% ( $p<0,005$ ), внепеченочные знаки – у 36,8% против 0% ( $p<0,005$ ), увеличение печени – у 63,1% против 41,6% ( $p<0,05$ ), и увеличение селезенки – у 26,3% против 0% ( $p<0,005$ ); увеличение длинника селезенки при УЗИ –  $119,75\pm 7,63$  мм против  $93,3\pm 11,71$  мм ( $p<0,01$ ), диффузные изменения ткани печени – 100% против 50% ( $p<0,005$ ); выше были лабораторные и гистологические показатели НВС: АЛТ –  $107,89\pm 14,25$  МЕ/л против  $92,01\pm 7,25$  МЕ/л ( $p<0,05$ ), АСТ –  $46,5\pm 18,21$  МЕ/л против  $28,05\pm 12,67$  ( $p<0,05$ ), ОБ –  $35,6\pm 22,54$  мкмоль/л против  $18,25\pm 9,56$  ( $p<0,05$ ), ГГ –  $16,38\pm 4,16$  г/л против  $13,11\pm 3,14$  ( $p<0,05$ ), СОЭ –  $13,33\pm 11,72$  мм/ч против  $3,01\pm 1,15$  ( $p<0,05$ ); НГ –  $15,25\pm 16,01$  клетки против  $3,98\pm 3,01$  ( $p<0,05$ ), ККЖД –  $37,71\pm 56,57$  клетки против  $2,25\pm 2,7$  ( $p<0,05$ ), ППИ –  $50,13\pm 30,88\%$  против  $23,43\pm 13,36\%$  ( $p<0,05$ ), ВДИ –  $8,17\pm 8,55\%$  против  $2,13\pm 1,61\%$  ( $p<0,05$ ), ВДФ –  $5,05\pm 6,65\%$  против  $0,57\pm 0,65\%$  ( $p<0,05$ ). Тип распределения NS3Ag не зависел от генотипа HCV. Более высокая клиничко-лабораторная и гистологическая активность при периферической локализации NS3Ag была обусловлена активной презентацией NS3Ag на мембране и иммунным цитолизом печеночных клеток.

При ХГВ и ХГС МКДГ встречалась чаще ККДГ: при ХГВ уровень МКДГ составил  $7,14\pm 6,14$  клетки, ККДГ –  $0,87\pm 0,38$  ( $p<0,005$ ), при ХГС –  $5,8\pm 4,5$  и  $0,54\pm 0,34$  ( $p<0,005$ ) соответственно. Уровень МКДГ при ХГВ и ХГС не отличался, а уровень ККДГ был достоверно выше при ХГВ, что могло быть обусловлено способностью HBV встраиваться в геном хозяина, а также более старшим возрастом пациентов и более длительным течением ХГВ. При ХГВ отмечалась связь между уровнем МКДГ и маркерами НВС: ЩФ –  $r=0,35$  ( $p<0,05$ ), ГГ –  $r=0,38$  ( $p<0,05$ ) и ЛФ  $r=0,37$  ( $p<0,05$ ), ППИ –  $r=0,48$  ( $p<0,05$ ), ВДИ  $r=0,37$  ( $p<0,05$ ), ЦИ  $r=0,3$  ( $p<0,05$ ) и ВДФ  $r=0,44$  ( $p<0,05$ ). ККДГ при ХГВ менее тесно, чем МКДГ, но также коррелировала с ГГ –  $r=0,29$  ( $p<0,05$ ), ЛФ  $r=0,34$  ( $p<0,05$ ), ППИ –  $r=0,32$  ( $p<0,05$ ), ВДИ  $r=0,3$  ( $p<0,05$ ). Таким образом, при ХГВ МКДГ и ККДГ, а значит и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, преимущественно связан с выраженностью иммунного воспаления в печени.

При ХГС была выявлена зависимость между МКДГ и АЛТ –  $r=0,39$  ( $p<0,05$ ), ККЖД –  $r=0,42$  ( $p<0,05$ ) и МКЖД –  $r=0,51$  ( $p<0,05$ ). Не было связи между МКДГ и ПИ, ППИ, ВДИ. Эти данные косвенно свидетельствовали о том, что HCV оказывал непосредственное цитопатическое действие на гепатоциты и индуцирующее влияние на овалынные клетки, потомками которых являются мелкоклеточные гепатоциты. ККДГ



была связана с возрастом –  $r=0,62$  ( $p<0,05$ ), СОЭ –  $r=0,61$  ( $p<0,01$ ), ПИ –  $r=0,75$  ( $p<0,01$ ), ППИ –  $r=0,81$  ( $p<0,01$ ), ВДИ –  $r=0,63$  ( $p<0,05$ ), ФПТ –  $r=0,61$  ( $p<0,05$ ) и ВДФ –  $r=0,56$  ( $p<0,05$ ). Таким образом, уровень ККДГ при ХГС зависел от возраста пациентов, выраженности воспаления и фиброза в печени.

МКДГ при ХГВ и ХГС коррелировала с концентрацией вирусных протеинов в гепатоцитах: с HBeAg HBV –  $r=0,61$  ( $p<0,05$ ) и с NS3Ag HCV –  $r=0,45$  ( $p<0,05$ ), а уровень ККДГ зависел от концентрации вирусных протеинов в цитоплазме гепатоцитов только при ХГВ –  $r=0,6$  ( $p<0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

1. Клинико-лабораторная симптоматика HBeAg-негативного ХГВ была ярче по сравнению с ХГС, но при ХГС наблюдалось более быстрое развитие портальной гипертензии, судя по большему размеру селезенки и диаметрам воротной и селезеночной вен, уровню перипортальной инфильтрации и фиброза портальных трактов при достоверно меньших сроках HCV-инфекции.
2. Клиническое течение HBeAg-негативного гепатита зависело от HBsAg-фенотипа вируса: HBsAg-негативный ХГВ характеризовался более высокой клинико-лабораторной и морфологической активностью, несмотря на отсутствие виремии, в отличие от HBsAg-позитивного ХГВ, сопровождавшегося виремией у 72,7% больных, что свидетельствовало о большем повреждающем действии pres/s-мутантного вируса гепатита В.
3. Клинико-морфологическая активность HBeAg-негативного ХГВ при обоих HBsAg-фенотипах вируса в меньшей степени зависела от уровня экспрессии HBeAg в гепатоцитах и в большей степени от его топографии: она была достоверно выше при периферической околочелювной локализации HBeAg по сравнению с диффузной цитоплазматической локализацией.
4. При HBeAg- и HBsAg-негативном ХГВ только степень паренхиматозного повреждения и мелкоклеточной дисплазии гепатоцитов прямо зависели от уровня HBeAg в гепатоцитах, а при HBsAg-позитивном ХГВ не отмечалось связей между уровнем HBeAg и клинико-морфологическими показателями.
5. Клинико-лабораторные и морфологические проявления ХГС были более выраженными при инфицировании 1b генотипом вируса, чем 3a генотипом.

6. Клинико-морфологическая активность ХГС при обоих генотипах вируса в меньшей степени зависела от уровня экспрессии NS3Ag в гепатоцитах, а в большей степени от его топографии: при периферической околочелювной локализации NS3Ag в печеночных клетках она была достоверно выше, чем при диффузной цитоплазматической.

7. Уровень МКДГ был сопоставим при ХГВ и ХГС, прямо коррелировал с лабораторными и гистологическими показателями некротически-воспалительного синдрома и концентрацией вирусных протеинов в гепатоцитах. Уровень ККДГ при ХГВ и ХГС был достоверно ниже уровня МКДГ, при ХГВ в большей степени зависел от концентрации HBsAg и в меньшей от показателей воспаления, а при ХГС был связан с возрастом и гистологическими показателями воспаления и фиброза.

### **Практические рекомендации**

1. Всем пациентам с хроническим гепатитом, у кого обнаружены AbHBsAg IgG, необходимо выполнять в ткани печени молекулярно-генетическое исследование на ДНК HBV и иммуногистохимическое исследование на наличие HBsAg для верификации латентной HBV-инфекции.

2. Преимущественная цитоплазматическая локализация HBsAg вируса гепатита В над ядерной локализацией может служить дополнительным диагностическим критерием пресcore/core-мутантной формы HBV, позволяя прогнозировать более тяжелое течение хронического гепатита.

3. Для оценки прогноза течения HBeAg-негативного хронического гепатита В необходимо учитывать не только уровень HBsAg в ткани печени, но и его локализацию в гепатоците – диффузную цитоплазматическую или околочелювную.

4. Всем пациентам ХГС без виремии необходимо выполнять в ткани печени молекулярно-генетическое исследование на РНК HCV и иммуногистохимическое на наличие NS3Ag для верификации латентной HCV-инфекции.

5. Для оценки прогноза течения хронического гепатита С необходимо учитывать не только наличие NS3Ag в ткани печени, но и его локализацию в гепатоците – диффузную цитоплазматическую или околочелювную.

6. При оценке гистологической активности гепатита кроме традиционных показателей паренхиматозного повреждения, воспаления и фиброза необходимо определять уровень мелко- и крупноклеточной дисплазии гепатоцитов в качестве косвенных маркеров воспаления и фиброза.

7. Пациенты с подтвержденной латентной HBV- и HCV-инфекцией нуждаются в тщательном диспансерном наблюдении для своевременной диагностики реактивации вирусной инфекции и назначения этиологической противовирусной терапии.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Правдолюбова И.А. Особенности морфологических изменений в печени при хронических вирусных гепатитах / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // Материалы пятнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». 15–17 марта 2010, Москва. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – №1. – Прил. №35. – С. 33.
2. Правдолюбова И.А. Сравнительная оценка выраженности дисплазии гепатоцитов при хронических гепатитах В и С / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // 225 лет больнице скорой медицинской помощи г. Петрозаводска: тезисы докладов научно-практической конференции. 27 мая 2010 г. – Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2010. – С. 32–34.
3. Правдолюбова И.А. Клинико-морфологические параллели при хронических гепатитах различной этиологии / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // Материалы 12-го Международного Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург – Гастро-2010». Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – 2010. – №2–3. – С. М76.
4. Правдолюбова И.А. Дисплазия гепатоцитов при хроническом гепатите С / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // Сборник трудов 11-ой научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» – СПб: ГОУВПО СПбМА им. И.И. Мечникова Росздрава, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. – 2010. – С. 165–166.
5. Дуданова О.П. Иммуногистохимическое исследование вирусных белков в ткани печени при хроническом гепатите В и С / О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова // 7-я научная сессия Института Гастроэнтерологии и клинической Фармакологии СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава. Школа гастроэнтеролога и гепатолога. 25–26 ноября 2010 г. – С. 75.
6. Правдолюбова И.А. Морфологические и патогенетические особенности хронического HBeAg-негативного гепатита В и хронического гепатита С / И.А. Правдолюбова // Медицинский Академический журнал. – 2010. – Т. 10, №3. – С. 101–106.
7. Правдолюбова И.А. Зависимость некротически-воспалительного процесса при HBeAg-негативном AbHBe-позитивном хроническом гепатите В от локализации ядерного протеина в цитоплазме гепатоцитов / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // Актуальные вопросы внутренних болезней – СПб: ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава, 2011. – Сборник трудов 12-ой научно-практической конференции. – С. 79.
8. Дуданова О.П. Белок NS3 вируса гепатита С и его роль в патогенезе хронического гепатита С при различных генотипах вируса / О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова // Материалы 8-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии. Санкт-Петербург, 24–25 ноября 2011г. Научно-практический журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – 2011. – №4. – Абстр.№25. – С. М8.

9. Dudanova O.P. Diagnostic role of HBcorAg detection in the evaluation of occult HBV-infection / O.P. Dudanova, I.A. Pravdolyubova // V Latvian Gastroenterology Congress. 12.IX.2011. Riga. Abstract 0023.
10. Правдолюбова И.А. Уровень HBcorAg в гепатоцитах и выраженность некротически-воспалительного процесса в печени у больных хроническим гепатитом В / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова, С.В. Мальцева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга – 2011. – №2 – 3. Материалы 13-го Славяно-Балтийского научного форума. 18–20 мая 2011г., Санкт-Петербург. – С. М76.
11. Дуданова О.П. Содержание NS3-протеина и степень гистологической активности и фиброза у больных хроническим гепатитом С / О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Приложение №2. Материалы 16-ой Российской конференции «Гепатология сегодня». 15–17 марта 2010 г. Москва. Абстракт №.26. – С.37.
12. Правдолюбова И.А. Зависимость некротически-воспалительного процесса при ХГС от локализации NS3Ag в цитоплазме гепатоцитов / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // Материалы совместного курса постдипломного образования для врачей и молодых специалистов «Заболевания органов пищеварения, ранняя диагностика рака и метаболический синдром» 20–21 марта 2012 г., Москва. – С. 30–31.
13. Дуданова О.П. Влияние специфического вирусного и неспецифического воспалительного факторов на развитие мелкоклеточной дисплазии гепатоцитов при хроническом гепатите В / О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова // Актуальные вопросы внутренних болезней – СПб: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России. ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России – 2012. – 172 с. – С. 111–112.
14. Правдолюбова И.А. Роль инфекционно-вирусного и воспалительного факторов в развитии мелкоклеточной дисплазии гепатоцитов при хроническом гепатите С / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // Актуальные вопросы внутренних болезней – СПб: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России. ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России – 2012. – С. 134.
15. Дуданова О.П. Экспрессия HBcorAg при хроническом HBeAg-негативном гепатите: связь с клинико-гистологической активностью и HBsAg-статусом / О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Том. 22. – №2. – С. 53–59.
16. Правдолюбова И.А. Особенности экспрессии NS3Ag при хроническом гепатите С: связь с клинико-гистологической активностью и генотипами HCV / И.А. Правдолюбова, О.П. Дуданова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №6. – С. 40–46.

**Список сокращений**

- ВА – высокая активность  
ВВ – воротная вена  
ВДИ – внутريدольковая инфильтрация  
ВДФ – внутريدольковый фиброз  
ГГ – гамма-глобулины  
ГД – гидропическая дистрофия  
КИГ – количество инфицированных гепатоцитов  
ККДГ – крупноклеточная дисплазия гепатоцитов  
ККЖД – крупнокапельная жировая дистрофия  
Л – лейкоциты периферической крови  
ЛФ – лимфоциты периферической крови  
МКДГ – мелкоклеточная дисплазия гепатоцитов  
МКЖД – мелкокапельная жировая дистрофия  
НВС – некротически-воспалительный синдром  
НГ – некроз гепатоцитов  
ОБ – общий билирубин  
ПИ – портальная инфильтрация  
ППИ – перипортальная инфильтрация  
ПБ – прямой билирубин  
СА – слабая активность  
СВ – селезеночная вена  
УА – умеренная активность  
ФПТ – фиброз портальных трактов  
ХГВ – хронический гепатит В  
ХГС – хронический гепатит С  
ЦИ – центральная инфильтрация  
ЦФ – центральный фиброз  
ЧВЧГ – число вирусных частиц в гепатоците