

УДК [616.36-002.12:578.891]-092:612.017.1

Экспрессия HBcorAg при хроническом HBeAg-негативном гепатите: связь с клинико-гистологической активностью и HBsAg-статусом

О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова

Петрозаводский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней

HBcorAg expression in HBeAg-negative hepatitis: correlation to clinical and histological activity and HBsAg-status

O.P. Dudanova, I.A. Pravdolyubova

Petrozavodsk State University

Цель исследования. Определение особенностей экспрессии HBcorAg и зависимости некротически-воспалительного процесса от уровня и локализации HBcorAg в гепатоцитах у больных HBeAg-негативным AbHBe-положительным хроническим гепатитом В (ХГВ) с различным HBsAg-статусом.

Материал и методы. Обследованы 32 больных HBeAg (–) AbHBe (+) ХГВ: 13 – с HBsAg и 19 – без такового. HBcorAg выявлялся в ткани печени иммуногистохимическим методом с помощью тест-систем «Novocastra» UK. Оценивались традиционные лабораторные показатели, индекс гистологической активности по Knodell и модифицированным методом, индекс склероза по Metavir.

Результаты. У 25 (78,1%) больных отмечалась цитоплазматическая и ядерная экспрессия HBcorAg и у 7 (21,9%) – только цитоплазматическая. Уровень HBcorAg в цитоплазме значительно (в 9 раз) превышал таковой в ядрах. Локализация HBcorAg в цитоплазме была различной: у 20 (62,5%) больных – периферической околочелювочной и у 12 (37,5%) – равномерной диффузной. Выраженность некротически-воспалительного синдрома по лабораторным и гистологическим данным была выше при цитоплазматической экспрессии ядерного протеина (ЯП), чем при ядерно-цитоплазматической, а также выше при периферической околочелювочной локализации ЯП, чем при равномерной диффузной.

Aim of investigation. Assessment of HBcorAg expression features and interrelations of necrotic - inflammatory process with the level and distribution of HBcorAg in hepatocytes in patients with HBeAg-negative AbHBe-positive chronic hepatitis B (CHB) having different HBsAg-status.

Material and methods. Overall 32 patients HBeAg (–) AbHBe (+) CHB were studied: 13 – with HBsAg and 19 – without HBsAg. HBcorAg was estimated in liver tissue by immunohistochemical method («Novocastra» UK tests-systems). Routine laboratory tests, Knodell histological activity index and modified index, Metavir fibrosis score were assessed.

Results. In 25 patients (78,1%) cytoplasmic and nuclear HBcorAg expression and in 7 (21,9%) – only cytoplasmic HBcorAg expression was revealed. Cytoplasmic HBcorAg level was significantly (9-fold) higher, than that in nucleus. Cytoplasmic HBcorAg distribution was distinct: 20 patients (62,5%) had peripheral juxtamembrane and 12 (37,5%) – diffuse expression. The severity of necrotic and inflammatory syndrome according to laboratory and histological data was higher at cytoplasmic expression of nuclear protein (NP), than at nucleocytoplasmic, and was also higher at peripheral juxtamembrane NP expression, than at diffuse.

Conclusions. HBcorAg expression did not depend on HBsAg-status, but in HBsAg-negative patients grade of parenchymatous damage, premalignant hepatocyte

Дуданова Ольга Петровна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Петрозаводского государственного университета. Контактная информация: odudanova@gmail.com

Правдолюбова Ирина Александровна – очный аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Петрозаводского государственного университета. Контактная информация: pravdolyubova@mail.ru

Выводы. Экспрессия HBcorAg не зависела от HBsAg-статуса, но у больных с отсутствием HBsAg уровень паренхиматозного повреждения, пренеопластических изменений гепатоцитов в виде мелко- и крупноклеточной дисплазии был выше, чем у больных с наличием HBsAg.

Ключевые слова: HBeAg-негативный гепатит В, HBsAg-статус, HBcorAg, иммуногистохимическое исследование, prescore/core-мутация, pres/s-мутация, некротически-воспалительный синдром.

changes i.e. micro- and macrocellular dysplasia was higher, than in HBsAg-positive patients.

Key words: HBeAg-negative hepatitis B, HBsAg-status, HBcorAg, immunohistochemical study, prescore/core-mutation, pres/s-mutation, necrotic and inflammatory syndrome.

Вывявление протеинов *вируса гепатита В* (ВГВ) в ткани печени является высокоинформативным методом верификации *хронического гепатита В* (ХГВ) [1]. Учитывая широкое распространение в некоторых регионах мира и на северо-западе России HBeAg-негативного ХГВ, вызываемого prescore/core-мутантным ВГВ с пониженными репликативными свойствами и частым отсутствием в этой связи виремии, диагностика данной формы заболевания представляет определенные трудности [2, 3].

Помимо указанной мутации при длительно существующей HBV-инфекции часто развивается и другая pres/s-мутация, отменяющая синтез HBsAg, что в еще большей степени осложняет распознавание HBV-инфекции, которая в данном случае называется тайной, или оккультной [4–7]. При этом особое значение приобретают методы обнаружения ВГВ непосредственно в печени с использованием *in situ* полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммуногистохимического способа. Последний имеет особое значение, так как позволяет оценивать не только качественное наличие вируса в печени, но и количественные характеристики (число инфицированных гепатоцитов, уровень экспрессии вирусных протеинов, их субклеточную локализацию), уточняя тем самым особенности репликации вируса, взаимодействие его с клеточными структурами и эффекторными иммунными клетками.

Среди белков ВГВ наибольшую диагностическую значимость имеет *ядерный протеин* (ЯП) — HBcorAg, который отражает репликативную активность вируса [8]. Зарубежными исследователями отмечено, что количественная экспрессия и топография HBcorAg и HBsAg в гепатоцитах тесно связаны со статусом HBeAg/anti-HBe, наличием prescore/core-мутаций и гистологической активностью гепатита. Наблюдаются более высокая гистологическая активность гепатита и репликативная активность вируса при цитоплазматической/мембранной локализации HBcorAg, хотя эти данные подтверждаются не всеми авторами [9–12]. Мало известно об особенностях экспрессии ЯП в зависимости от HBsAg-фенотипа ВГВ. Исчезновение HBsAg происходит при развитии pres/s-мутации, отменяющей синтез HBsAg.

Мнения исследователей о характере течения HBeAg- и HBsAg-негативного ХГВ противоречивы. Одни при тайной инфекции находят более доброкачественное течение ХГВ, другие — более агрессивное с частым формированием *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК) [7, 13]. Не нашел в литературе отражения вопрос о пренеопластических изменениях гепатоцитов в зависимости от особенностей экспрессии HBcorAg.

Целью исследования явилось определение особенностей экспрессии HBcorAg в гепатоцитах и зависимости *некротически-воспалительного синдрома* (НВС) и пренеопластических изменений гепатоцитов от уровня и локализации HBcorAg при HBeAg-негативном AbHBe-позитивном ХГВ с различным HBsAg-статусом.

Материал и методы исследования

Обследованы 32 пациента с HBeAg-негативным AbHBe-позитивным ХГВ, из них 13 (40,6%) — с наличием HBsAg и 19 (59,4%) — без такового. У всех выявлялись AbHBcorIgG. Средний возраст больных составил $46,12 \pm 9,6$ года, сроки заболевания — $11,3 \pm 7,5$ года, ИМТ — $25,4 \pm 3,9$. Женщин было 20 (62,5%), мужчин — 12 (37,5%). Ни у кого не обнаружено клинических и морфологических признаков трансформации в цирроз печени.

Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинко-лабораторных данных, результатов инструментального исследования — УЗИ печени и селезенки, эзофагогастродуоденоскопии. Этиология гепатита верифицировалась при иммуноферментном анализе серологических маркеров HBV-инфекции (HBeAg, AbHBe, HBsAg, AbHBcorIgG), молекулярно-генетическом исследовании вируса в крови и печени методом ПЦР с тест-системами «Амплисенс» (ЦНИИ, Москва). Всем больным выполнены слепая чрескожная пункционная биопсия печени, морфологическое исследование с оценкой *индекса гистологической активности* (ИГА) по методу Knodell и *гистологического индекса склероза* (ГИС) по Metavir. Некоторые параметры определялись модифицированным методом для более точной количественной регистрации патологических изменений в печени.

При увеличении $\times 150$ в 10 полях зрения определяли следующие морфологические показатели: портальную инфильтрацию в традиционной 4-балльной системе, перипортальную воспалительную инфильтрацию — в процентах от периметра портального тракта, занимаемого инфильтратом, проникающим внутрь долики, внутридолькутовую воспалительную инфильтрацию — в процентах от общей площади поля зрения окуляра. При этом же увеличении ($\times 150$ в 10 полях зрения) подсчитывали среднее число клеток в состоянии *крупнокапельной* (ККЖД), *мелкокапельной* (МКЖД) *жировой дистрофии* и *гидропической дистрофии* (ГД), число некротизированных гепатоцитов, а также число двуядерных гепатоцитов для оценки регенераторной активности. Для выявления пре-неопластических изменений в 10 полях зрения при увеличении $\times 600$ определяли число гепатоцитов с признаками *мелкоклеточной* (МКД) и *крупноклеточной* (ККД) *дисплазии*. Учитывались общепринятые признаки дисплазии: большие и малые гепатоциты с увеличенными ядрами и увеличенным ядерно-цитоплазматическим отношением, многоядерные гепатоциты, клетки с гиперхромными ядрами, выделяющимися ядрышками [14, 15].

HBsAg выявлялся в парафиновых препаратах ткани печени иммуногистохимическим способом с использованием моноклональных антител (kit «Novocastra» UK). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали количественно подсчетом числа инфицированных гепатоцитов и числа окрашенных белковых частиц в гепатоцитах в 10 полях зрения при увеличении $\times 600$. Учитывалась субклеточная локализация HBsAg: в ядрах и/или в цитоплазме гепатоцитов — с диффузным равномерным распределением по цитоплазме или периферийным околосмембранным. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием метода рангов Спирмена, Манна–Уитни, U-теста.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов в ткани печени были обнаружены ДНК ВГВ и HBsAg. В крови вирус определялся только у 6 (18,8%) больных HBsAg-позитивным ХГВ. Редкое выявление виремии подтверждало низкую репликативную активность рресорге/сорге-мутантного вируса гепатита В. HBsAg в среднем найден в $58,2 \pm 35,3\%$ гепатоцитов.

Отмечались следующие особенности экспрессии ЯП: у 25 (78,1%) больных он локализовался как в цитоплазме, так и в ядрах гепатоцитов, а у 7 (21,9%) — только в цитоплазме (рис. 1–3). Среди больных с двойной локализацией ЯП уровень его экспрессии в ядрах был существенно ниже, чем в цитоплазме. Среднее число белковых частиц в

цитоплазме составило $8,1 \pm 5,8$, в ядре — $0,9 \pm 0,5$ ($p < 0,01$).

Учитывая данные исследователей о том, что транспорт HBsAg в ядро нарушается при возникновении рресорге/сорге-мутации HBV, в резуль-

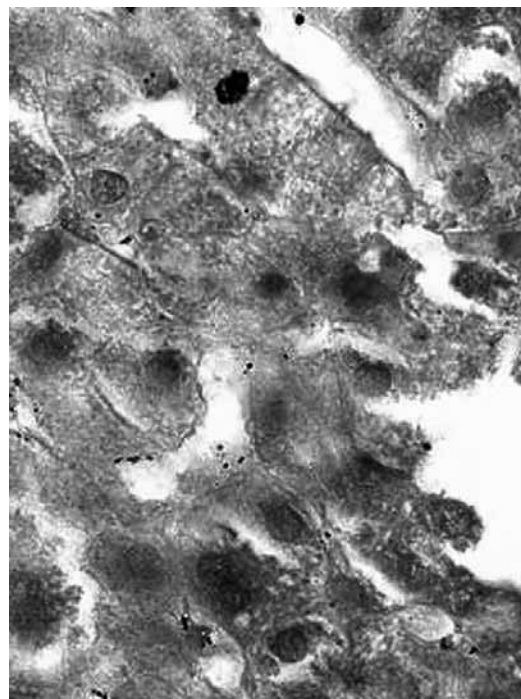


Рис. 1. Ядерная локализация HBsAg в гепатоцитах ($\times 600$)

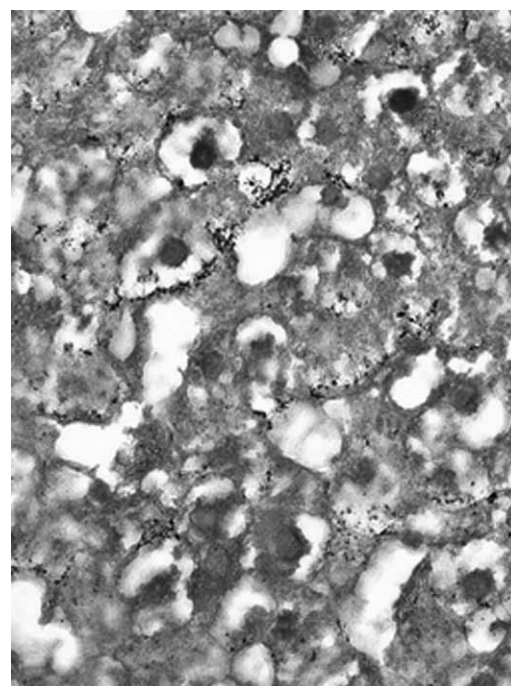


Рис. 2. Цитоплазматическая периферическая околосмембранная локализация HBsAg в гепатоцитах ($\times 500$)

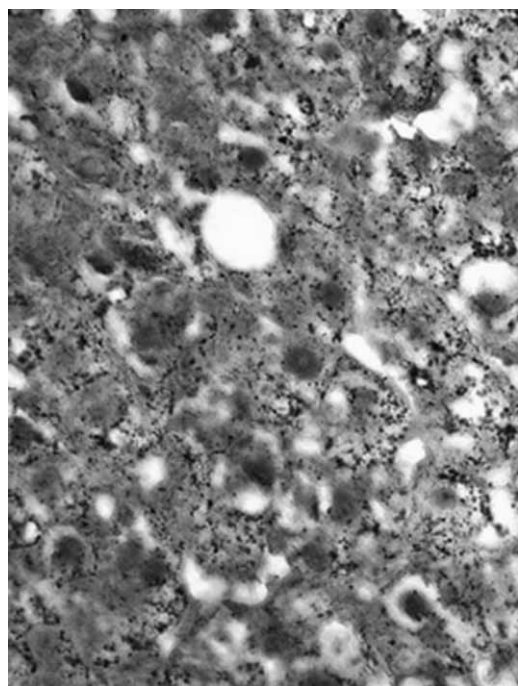


Рис. 3. Цитоплазматическая равномерная диффузная локализация НВсogAg в гепатоцитах (×500)

тате которой может изменяться течение ХГВ, был проведен сравнительный анализ лабораторных и гистологических показателей НВС у больных с наличием и отсутствием НВсogAg в ядрах гепатоцитов. Как видно из табл. 1, у больных с отсутствием НВсogAg в ядрах и наличием его только в цитоплазме наблюдалась тенденция к нарастанию уровня аминотрансфераз, билирубина, γ -глобулинов и СОЭ по сравнению с пациентами с двойной локализацией ЯП.

Среди гистологических показателей отмечалось значительное увеличение числа гепатоцитов в состоянии ГД и числа гепатоцитов с признаками МКД, ККД, а также уменьшение числа двоядерных гепатоцитов (см. табл. 1). Подобные изменения лабораторных и морфологических данных указывали на нарастание некротически-воспалительных и пренеопластических изменений и снижение регенераторной активности зрелых гепатоцитов при увеличении числа рресcore/core-мутантных вирусов, о чем свидетельствовал нарушенный транспорт НВсogAg из цитоплазмы в ядро гепатоцита.

Локализация ЯП в цитоплазме тоже была различной: у большей части больных он располагался по периферии клетки около мембраны (1-я группа, $n=20$), а у меньшей части — диффузно равномерно по всей цитоплазме (2-я группа, $n=12$).

Таблица 1

Лабораторные и гистологические показатели некротически-воспалительного синдрома у больных НВсAg-негативным ХГВ с наличием и отсутствием ядерной локализации НВсogAg ($M \pm m$)

Показатель	НВсogAg в ядрах	
	присутствует, $n=25$	отсутствует, $n=7$
АлАТ, МЕ/л	88,2±62,7	93,8±79,6
АсАТ, МЕ/л	40,8±30,6	55,1±47,5
Общий билирубин, мкмоль/л	26,1±24,5	45,6±47,5
Щелочная фосфатаза, нмоль/л·с	855,2±701,3	880,2±425,6
γ -глобулины, г/л	13,4±6,3	14,5±6,0
СОЭ, мм/ч	12,7±13,8	25,7±16,9*
Некроз гепатоцитов, число клеток	8,0±7,5	6,0±5,3
ГД, число клеток	30,9±24,1	70,9±43,8*
ККЖД, число клеток	33,5±57,7	21,9±34,0
МКЖД, число клеток	7,3±10,2	11,2±15,9
Портальная инфильтрация, баллы	2,6±0,7	2,4±0,6
Перипортальная инфильтрация, %	34,1±25,8	34,6±12,5
Внутридольковая инфильтрация, %	6,4±4,5	7,8±9,5
Центральная инфильтрация, %	17,3±30,4	20,3±20,6
Портальный фиброз, баллы	2,4±1,0	2,2±0,5
МКД, число клеток	2,8±1,2	7,9±1,7**
ККД, число клеток	0,2±0,3	1,0±0,5**
Двоядерные гепатоциты, число клеток	6,0±2,1	3,2±2,0*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Таблица 2

Лабораторные и гистологические показатели некротически-воспалительного синдрома у больных ХГВ с периферической околочелюстной и равномерной диффузной цитоплазматической локализацией HBsAg в гепатоцитах ($M \pm m$)

Показатель	Локализация HBsAg в цитоплазме гепатоцитов	
	периферическая околочелюстная, $n=20$	равномерная диффузная, $n=12$
АлАТ, МЕ/л	110,0 $\pm$ 71,2	59,0 $\pm$ 42,5*
АсАТ, МЕ/л	53,2 $\pm$ 47,0	20,5 $\pm$ 11,5*
Общий билирубин, мкмоль/л	40,2 $\pm$ 47,1	21,1 $\pm$ 10,3
Щелочная фосфатаза, нмоль/л·с	1188,5 $\pm$ 846,8	647,3 $\pm$ 474,1*
γ -глобулины, г/л	15,7 $\pm$ 6,9	12,8 $\pm$ 5,2*
СОЭ, мм/ч	27,4 $\pm$ 18,8	13,4 $\pm$ 9,7*
Некроз гепатоцитов, число клеток	9,7 $\pm$ 7,6	3,8 $\pm$ 5,1*
ГД, число клеток	43,8 $\pm$ 44,9	39,8 $\pm$ 30,7
ККЖД, число клеток	33,8 $\pm$ 55,3	30,3 $\pm$ 55,5
МКЖД, число клеток	9,9 $\pm$ 13,5	6,4 $\pm$ 8,0
Портальная инфильтрация, баллы	2,8 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,6*
Перипортальная инфильтрация, %	40,4 $\pm$ 26,5	25,5 $\pm$ 15,8*
Внутридольковая инфильтрация, %	6,6 $\pm$ 4,6	7,3 $\pm$ 8,0
Центральная инфильтрация, %	23,8 $\pm$ 33,4	13,6 $\pm$ 20,3
Портальный фиброз, баллы	2,6 $\pm$ 1,0	1,9 $\pm$ 0,9*
МКД, число клеток	4,0 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 1,3*
ККД, число клеток	0,8 $\pm$ 0,6	0,7 $\pm$ 0,3
Двухядерные гепатоциты, число клеток	5,0 $\pm$ 2,7	6,2 $\pm$ 1,8

* $p < 0,05$.

При анализе показателей НВС у больных этих двух групп отмечался достоверно более высокий уровень аминотрансфераз, ЩФ, γ -глобулинов, СОЭ при периферической локализации HBsAg (табл. 2). Такая же закономерность наблюдалась и в отношении гистологических показателей: в 1-й группе больным было число некротизированных гепатоцитов, клеток в состоянии ГД, более выраженной воспалительная инфильтрация в портальных трактах, перипортальной зоне и в центральной вене, более значительным был фиброз портальных трактов, большим число клеток с признаками МКД и ККД (см. табл. 2).

Периферическая околочелюстная локализация HBsAg у больных HBeAg-негативным ХГВ может быть связана с нарушенной сборкой вирусов, в связи с чем он оказывается локализованным не в ядре, где ЯП находится при «диком» типе ВГВ и откуда используется для сборки вирусов, а в цитоплазме, откуда презентуется на наружной поверхности мембраны гепатоцитов и служит мишенью для иммунных клеток. В результате происходит цитолиз и/или апоптоз инфицированных гепатоцитов, активируются прогениторные клетки, фибробласты, увеличивается число клеток с признаками МКД.

Учитывая, что синтез ЯП происходит при репликации вируса, его содержание в клетке

косвенно отражает тканевую вирусную нагрузку. Для установления роли последней в прогрессировании ХГВ были определены коррелятивные связи между числом инфицированных гепатоцитов, уровнем ЯП в гепатоцитах и основными гистологическими и лабораторными показателями некротически-воспалительного, склеротического и пренеопластического процессов. При этом выявлена достоверная позитивная связь между уровнем ЯП в гепатоцитах и числом гепатоцитов в состоянии ККЖД ($r=0,55$, $p < 0,05$), ГД ($r=0,56$, $p < 0,01$) и числом некротизированных гепатоцитов ($r=0,46$, $p < 0,05$). Не обнаружено достоверных связей между содержанием ЯП, уровнем воспалительной инфильтрации и фиброза, как и между лабораторными показателями НВС — активностью аминотрансфераз, концентрацией билирубина, γ -глобулинов, СОЭ. Данный факт свидетельствует о том, что от уровня тканевой вирусной нагрузки зависела только степень паренхиматозного повреждения печеночной ткани и не зависела степень воспаления и склероза, что подтверждает непосредственное цитопатическое действие вируса на печеночную ткань.

Наблюдалась еще более тесная корреляционная связь между уровнем ЯП в гепатоцитах и числом клеток в состоянии МКД ($r=0,71$, $p < 0,01$) и ККД

Таблица 3

Лабораторные и гистологические показатели некротически-воспалительного синдрома у больных HBeAg-негативным ХГВ в зависимости от HBsAg-статуса ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа с HBsAg-позитивным статусом	2-я группа с HBsAg-негативным статусом
АлАТ, МЕ/л	76,5±71,0	86,7±66,0
АсАТ, МЕ/л	44,9±43,3	37,7±43,3
Общий билирубин, мкмоль/л	34,8±46,3	29,0±31,3
Щелочная фосфатаза, нмоль/л·с	943,5±1063,4	1178,0±649,1
γ-глобулины, г/л	14,9±8,9	15,6±5,3
СОЭ, мм/ч	9,7±9,3	27,3±21,4*
Некроз гепатоцитов, число клеток	3,1±4,0	4,3±3,9
ГД, число клеток	29,7±17,8	46,0±21,0*
ККЖД, число клеток	3,3±4,5	45,6±20,1*
МКЖД, число клеток	2,8±4,6	11,4±5,0*
Портальная инфильтрация, баллы	2,9±1,0	2,4±0,5
Перипортальная инфильтрация, %	40,5±38,5	31,8±15,0
Внутридольковая инфильтрация, %	7,7±6,1	6,4±6,0
Центральная инфильтрация, %	44,8±49,5	12,5±17,0
Портальный фиброз, баллы	2,5±1,5	2,4±0,7
МКД, число клеток	3,4±1,5	4,3±1,5*
ККД, число клеток	0,8±0,5	0,7±0,5
Двухядерные гепатоциты, число клеток	6,2±1,1	4,1±1,9*

* $p < 0,05$.

($r=0,75$, $p < 0,01$). Гепатоциты с признаками МКД являются потомками прогениторных овальных клеток, число которых увеличивается в очагах некроза и воспаления, так как они лучше выживают в условиях окислительного стресса по сравнению со зрелыми гепатоцитами. Чем больше была концентрация ЯП, тем выше был уровень некроза гепатоцитов, тем чаще выявлялись клетки с признаками МКД. Наличие большого числа клеток с признаками МКД указывало на риск развития ГЦК, особенно у больных с высоким содержанием ЯП в гепатоцитах.

В отношении гепатоцитов с признаками ККД существуют различные мнения: одни авторы относят их к клеткам-предшественникам ГЦК, другие — к стареющим дегенеративным клеткам, утратившим способность к митозу [16]. Тесная связь между содержанием ЯП в печеночных клетках и числом клеток с признаками ККД подтверждала влияние вируса как на старение клетки, так и на возможность канцерогенеза.

Принимая во внимание неоднородность обследуемых больных по HBsAg-статусу, они были разделены на две группы: 1-я группа — с наличием HBsAg, $n=13$ (40,6%), 2-я группа — без HBsAg, $n=19$ (59,4%). Экспрессия HBcAg зарегистрирована в среднем в одинаковом числе гепатоцитов: в 57,1±47,6% у больных 1-й группы с HBsAg и в 51,9±46,7% ($p > 0,05$) — у больных 2-й группы без

HBsAg. Топография HBcAg в гепатоцитах была одинаковой у пациентов обеих групп: у 5 (38%) больных с HBsAg и у 6 (32%) больных без HBsAg отмечалось равномерно-диффузное распределение HBcAg, а у 8 (62%) и 13 (68%) больных соответственно — периферическое околочеловеческое. Уровень ЯП был несколько выше у пациентов 1-й группы — 8,9±6,3 против 7,5±6,1 ($p > 0,05$) во 2-й группе.

У больных 2-й группы с HBsAg-негативным статусом наблюдалась тенденция к более высоким лабораторным показателям НВС: выше были активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *щелочной фосфатазы* (ЩФ), значения СОЭ (табл. 3). Аналогичная тенденция выявлялась со стороны гистологических показателей, характеризующих паренхиматозное повреждение. При HBsAg-негативном статусе большим было число клеток в состоянии ККЖД, МКЖД и ГД, чем при HBsAg-позитивном ХГВ: 45,6±20,1; 11,4±5,0; 46,0±21,0 против 3,3±4,5 ($p < 0,05$); 2,8±4,6 ($p < 0,05$); 29,7±17,8 ($p < 0,05$) соответственно. У больных 2-й группы отмечались более высокие значения коэффициентов корреляции между уровнем HBcAg в гепатоцитах и числом гепатоцитов в состоянии ККЖД — $r=0,67$ ($p < 0,01$), в состоянии ГД — $r=0,6$ ($p < 0,01$) по сравнению с таковыми корреляциями в 1-й группе — $r=0,42$ ($p > 0,05$) и $r=0,55$ ($p > 0,05$) соответственно.

Данные факты свидетельствуют о более значительном цитопатическом действии *pres/s*-мутантного ВГВ, утратившего способность к синтезу HBsAg. В то же время портальная, перипортальная и внутридольковая воспалительные инфильтрации имели тенденцию к снижению, что могло быть связано с уменьшением антигенной нагрузки из-за исчезновения HBsAg (см. табл. 3). Кроме того, при HBsAg-негативном ХГВ было выше число клеток с признаками МКД и отмечалась позитивная коррелятивная связь между ними и уровнем HBcoAg — $r=0,68$ ($p<0,01$), а также между числом клеток с признаками ККД и уровнем HBcoAg — $r=0,84$ ($p<0,005$). При HBsAg-позитивном гепатите такой закономерности не было. Это указывает на более высокий канцерогенный потенциал *pres/s*-мутантного вируса по сравнению с немутантным. При HBsAg-негативном ХГВ по сравнению с HBsAg-позитивным достоверно уменьшалось число двуядерных гепатоцитов с $6,2\pm1,1$ до $4,1\pm1,9$ ($p<0,05$), подтверждая снижение пролиферативной активности печеночных клеток при возникновении *pres/s*-мутации ВГВ.

Выводы

1. При HBeAg-негативном ХГВ, обусловленном *prescore/core*-мутантным вирусом гепатита В, опре-

делялась более частая и значительная экспрессия HBcoAg в цитоплазме, чем в ядрах гепатоцитов.

2. Наблюдалась прямая связь между уровнем HBcoAg в цитоплазме и степенью паренхиматозного повреждения печеночной ткани в виде ГД и ККЖД.

3. Интенсивность некротически-воспалительного процесса в печени зависела от локализации HBcoAg: при периферическом околомембранном расположении ядерного протеина отмечалась более высокая лабораторная и гистологическая активность гепатита по сравнению с таковой при ядерной и диффузной цитоплазматической локализации HBcoAg, что было связано с презентацией ядерного антигена на поверхности гепатоцитов и иммунным цитолизом клеток.

4. Локализация HBcoAg при HBeAg-негативном ХГВ не зависела от HBsAg-статуса, а уровень HBcoAg имел тенденцию к снижению при HBsAg-негативном статусе.

5. При HBeAg-негативном ХГВ с HBsAg-негативным статусом отмечались более выраженные паренхиматозное повреждение и пренеопластические изменения ткани печени, чем при гепатите с HBsAg-позитивным статусом, что свидетельствовало о более высоком цитопатическом и канцерогенном потенциале вируса гепатита В с двойной *prescore/core*- и *pres/s*-геномной мутацией.

Список литературы

1. Bonino F, Piratvisuth T, Brunetto MR, Liaw Y-F. Diagnostic markers of chronic hepatitis B infection and disease. *Antiviral Ther.* 2010; 15(3):35–44.
2. Дуданова ОП, Яхонтова ОИ, Назорнев ВА, и др. Значение иммуногистохимического метода исследования в диагностике хронического гепатита В и С. *Мед. академ. журн.* 2005; 5(4):93–9.
2. Дуданова ОП, Яхонтова ОИ, Назорнев ВА, et al. Value of immunohistochemical study in diagnostics of chronic hepatitis B and C. *Med. akadem. zhurn.* 2005; 5(4):93–9.
3. Дуданова ОП. Клинико-диагностические особенности и прогноз эффективности терапии различных фенотипических и генотипических форм хронических гепатитов В, С и микст-гепатита В+С: Автореф. дис. д-ра мед. наук. 2006; СПб: 35.
3. Дуданова О.Р. Clinical and diagnostic features and prognosis of treatment response rate of different phenotypical and genotypical forms of chronic hepatitis B, C and mixed B+C hepatitis: Author's abstract. *PhD degree thesis.* 2006; SPb: 35.
4. Gerner P, Friedt M, Oettinger R, et al. The hepatitis B virus seroconversion to anti-HBe is frequently associated with HBV genotype changes and selection of *preS2*-defective particles in chronically infected children. *Virology.* 1998; 245:163–72.
5. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepatol.* 2002; 9(4):243–57.
6. Chan H, Tsang S, Leung N, et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(5):1211–5.
7. Lledó JL, Fernández C, Gutiérrez ML, Ocaña S. Management of occult hepatitis B virus infection: An update for the clinician. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(12):1563–8.
8. Hadziyannis SJ, Liebermann M, Karvountzis G, Shafritdz A. Analysis of liver disease, nuclear HBeAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology.* 1983; 3:656–62.
9. Chu Ch-M, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1987; 92:220–5.
10. Naumov NV, Portmann BC, Tedder RS, et al. Detection of hepatitis B virus agents in liver tissue. *Gastroenterology.* 1990; 99:1248–53.
11. Park YN, Han KH, Kim KS, et al. Cytoplasmic expression of hepatitis B core antigen in chronic hepatitis B virus infection: role of *precore* stop mutants. *Liver.* 1999; 19:199–205.
12. Li H-C, Huang E-Y, Su P-Y, et al. Nuclear export and import of human hepatitis B virus capsid protein and particles. *PLoS Pathogens.* 2010; 6(10):e1001162.
13. Chen BF, Liu CJ, Jow GM, et al. High prevalence and mapping of *pre-S* deletion in hepatitis B virus carriers with progressive liver diseases. *Gastroenterology.* 2006; 130:1153–68.
14. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol.* 1973; 26:217–23.
15. Watanabe S, Okita K, Harada T, et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer.* 1983; 51:2197–205.
16. Ikeda H, Sasaki M, Sato Y, et al. Large cell change of hepatocytes in chronic viral hepatitis represents a senescent-related lesion. *Hum Pathol.* 2009; 40:1774–82.