

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО HBeAg-НЕГАТИВНОГО ГЕПАТИТА В И ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

ПРАВДОЛЮБОВА И. А.

ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»,  
Петрозаводск

**Правдолюбова И. А.** Морфологические и патогенетические особенности хронического HBeAg-негативного гепатита В и хронического гепатита С // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 3. С. 101–106. ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, 185910, пр. Ленина, 33.

Целью исследования явилась сравнительная оценка частоты и выраженности морфологических изменений при хроническом HBeAg-негативном гепатите В (ХГВ) и хроническом гепатите С (ХГС), определение их роли в патогенезе заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ морфологических изменений в биоптатах печени у 39 больных: 18 – HBeAg-негативным ХГВ и 21 – ХГС. Оценивались традиционные признаки гистологической активности, а также мелкоклеточная и крупноклеточная дисплазия (МКД, ККД) гепатоцитов. Определялись корреляционные связи морфологических показателей с клинико-лабораторными тестами.

Результаты. Выявлено редкое обнаружение при HBeAg(-) ХГВ маркеров HBV-инфекции: матовостекловидных гепатоцитов – у 27,8 % больных, отсутствие песочных ядер. При ХГС по сравнению с HBeAg(-) ХГВ выявлено более частое и выраженное наличие жировой дистрофии гепатоцитов, ступенчатых некрозов, воспалительной инфильтрации. При обоих типах гепатита МКД преобладала над ККД более чем в 10 раз. Отмечались прямые связи между активностью аминотрансфераз и выраженностью воспаления, жировой дистрофии, МКД при ХГС, между числом лимфоцитов, СОЭ и воспалительной инфильтрацией, МКД – при ХГВ. ККД коррелировала со сроками ХГВ и ХГС.

Выводы. При ХГС выявлялись более выраженные морфологические признаки печеночно-клеточного воспаления, чем при HBeAg-негативном ХГВ, которые коррелировали с лабораторными тестами некротически-воспалительного синдрома. МКД гепатоцитов преобладала над ККД при обоих формах гепатита.

**Ключевые слова:** HBeAg-негативный гепатит В, хронический гепатит С, морфологические признаки HBV- и HCV-инфекции, дисплазия гепатоцитов.

**Pravdolyubova I. A.** Morphological and pathogenetical characteristics of chronic HBeAg-negative hepatitis B and chronic hepatitis C // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 3. P. 101–106. Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, 185910.

**Aim** – to compare the frequency and severity of morphological changes in chronic HBeAg-negative hepatitis B (CHB) and hepatitis C (CHC) and define their significance in the disease pathogenesis

**Materials and methods.** We have analyzed morphological changes in liver biopates of 39 patients: 18 with HBeAg-negative CHB and 21 with CHC. Classical signs of histological activity, as well as small cell and large cell hepatocyte dysplasia (SCHD, LCHD) were assessed, and correlative relationships between morphological and clinico-laboratory data were determined.

**Results.** HBV-infection markers were rarely found in HBeAg(-) hepatitis: “Ground-glass-like” hepatocytes were detected in 27,8 % of patients, and no «sandy» nuclei were present. Hepatocyte fatty dystrophy, stepwise necrosis and inflammatory infiltration were more frequent and more severe in patients with CHC compared to CHB. SCHD was 10-fold higher than LCHD in both types of hepatitis. Positive correlations were found between aminotransferases and inflammation intensity, fatty dystrophy, and SCHD in CHC; between number of lymphocytes, erythrocyte sedimentation rate, inflammatory infiltration and SCHD in CHB. LCHD correlated with the duration of the disease.

**Conclusion.** Our analyses have revealed more evident morphological signs of hepatocellular inflammation in CHC than in HBeAg(-) CHB, which correlated with the clinico-laboratory signs of necrotic-inflammatory syndrome. SCHD dominated over LCHD in both types of hepatitis.

**Key words:** HBeAg-negative chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, morphological signs of HBV- and HCV-infection, hepatocyte dysplasia.

Для корреспонденции: Правдолюбова И. А., тел. раб.: (8142) 76-30-81, E-mail: pravdolyubova@mail.ru

Хроническая HBV- и HCV-гепатоторопная вирусная инфекция, с одной стороны, вызывает однотипную реакцию повреждения и воспаления в печени в виде дистрофии и некроза гепатоцитов и инфильтрации органа лимфомакрофагальными клеткам

с последующим развитием соединительной ткани, с другой стороны – биологические особенности вирусов обуславливают ряд отличительных морфологических изменений в печени при инфицировании вирусом гепатита В или С.

Российскими и зарубежными исследователями хорошо изучены и описаны микроскопические изменения при ХГ различной этиологии [5, 6, 7, 8, 13]. Так, для ХГВ специфическими являются такие признаки, как матововидные гепатоциты, содержащие HBeAg, и «песочные» ядра, содержащие HBcAg, и неспецифические изменения в виде гидропической дистрофии гепатоцитов и воспалительной инфильтрации. В то же время в последнее десятилетие на северо-западе России все чаще встречается ХГВ, обусловленный ргсogе|сogе-мутантной формой HBV, при котором в крови не выявляется HBeAg и с которым все чаще сталкиваются гастроэнтерологи и инфекционисты в практической деятельности [1, 2]. Морфологические особенности HBeAg(-) ХГВ остаются малоизученными.

При ХГС отмечаются такие морфологические признаки, как мелкокапельная и крупнокапельная жировая дистрофия (МКЖД, ККЖД) гепатоцитов, повреждение желчных протоков, наличие лимфатических фолликулов и агрегатов в портальных трактах, цепочки лимфоцитов в синусоидах и некоторые др. [6–8, 13]. Данные изменения не являются патогномоничными для ХГС и находят их с разной частотой как при ХГС, так и при аутоиммунном, лекарственном и других гепатитах. Некоторым изменениям ядер гепатоцитов, в частности вакуольной дистрофии, и их патогенетической значимости мало уделено внимания в литературе. В связи с ростом распространенности гепатоцеллюлярной карциномы среди больных ХВГ требует изучения проблема развития дисплазии гепатоцитов при данных заболеваниях [9, 19, 16, 20]. Мнения исследователей о роли мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии печеночных клеток в прогрессировании хронического вирусного гепатита В и С и формировании первичного рака печени немногочисленны и противоречивы [16, 21].

Морфологические особенности ХГ вирусной этиологии зависят, прежде всего, от биологических особенностей вируса, его структурной организации, изменчивости генома под влиянием мутаций. В связи с чем имеется необходимость накопления опыта исследователей в отношении частоты встречаемости различных морфологических изменений в печени и роли данных структурных нарушений в патогенезе и прогнозе течения различных форм хронических вирусных гепатитов.

Целью исследования явилось определение частоты обнаружения и выраженности различных морфологических изменений в печени при HBeAg-негативном ХГВ и ХГС, диагностической, патогенетической и прогностической значимости морфологических признаков при данных формах хронического вирусного гепатита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы биоптаты печени 39 больных хроническим гепатитом: 18 больных HBeAg-негативным HBeAg-позитивным ХГВ и 21 – ХГС. Выбраны для анализа пациенты ХГВ и ХГС, близкие по возрасту, ИМТ и половому составу. Средний возраст больных ХГВ составлял 41,5±11,2 года, ИМТ – 26,5±5,4 кг, мужчин было 12 (66,7%), женщин – 6 (33,3%). Средний возраст больных ХГС составлял 38,4±12,1 года, ИМТ – 24,7±4,1 кг, мужчин было 14 (66,7%), женщин – 7 (33,3%). У всех больных диагностирована стадия гепатита, ни у кого не отмечалось морфологических признаков формирования цирроза печени.

Диагноз хронического вирусного гепатита устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного, серологического, вирусологического и гистологического исследования. У всех пациентов выявлялись серологические маркеры HBV- или HCV-инфекции (HBeAg, AbHBe, AbHBcAg, AbHCVIgG), а также геномы вирусов гепатита В и С в крови и ткани печени методом ПЦР.

Ткань печени фиксировалась в 10% формалине, помещалась в парафин, готовились срезы толщиной 3–4 мк, которые окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Оценка гистологических параметров выполнялась по методу Knodell R.G. и некоторые параметры – модифицированным методом для более точной количественной регистрации патологических изменений в печени. При увеличении ×150 в 10 полях зрения определялись следующие морфологические показатели: портальная инфильтрация в традиционной 4-балльной системе, ступенчатые некрозы – в традиционной 10-балльной системе, перипортальная инфильтрация – в процентах от периметра портального тракта, занимаемого инфильтратом, проникающим внутрь дольки (рис. 1), внутривольковую воспалительную инфильтрацию – в процентах от общей площади поля зрения окуляра. При том же увеличении, ×150, в 10 полях зрения подсчитывалось среднее число клеток в состоянии ККЖД и МКЖД, гидропической дистрофии (ГД) (рис. 2), а также число ядер гепатоцитов в состоянии вакуольной дистрофии.

В 10 полях зрения при увеличении ×600 определялось число гепатоцитов с признаками мелкоклеточной дисплазии (МКД) и крупноклеточной дисплазии (ККД). Учитывались общепринятые признаки дисплазии: большие и малые гепатоциты с увеличенными ядрами и увеличенным ядерно-цитоплазматическим отношением, многоядерные гепатоциты, гиперхромия ядер, выделяющиеся ядрышки [9, 20].

Из данных анамнеза и лабораторных данных оценивались: давность заболевания, активность аминотрансфераз, уровень общего билирубина и его

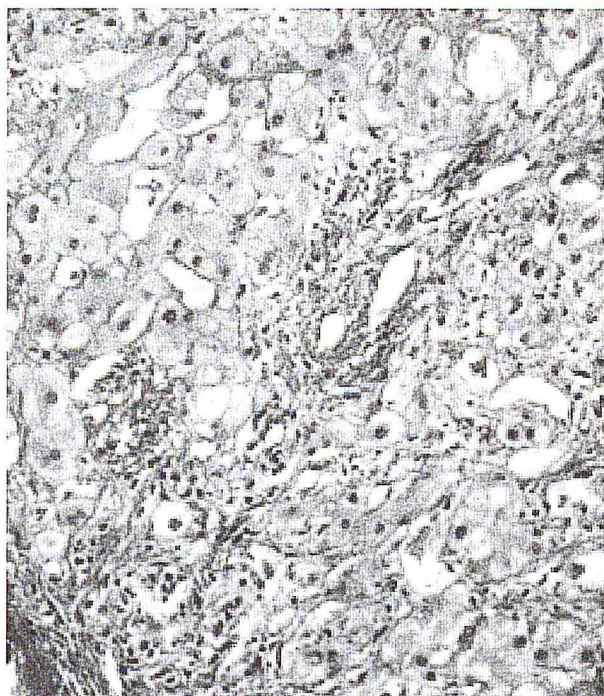


Рис. 1. Портальная и перипортальная воспалительная инфильтрация мононуклеарными клетками при ХГВ

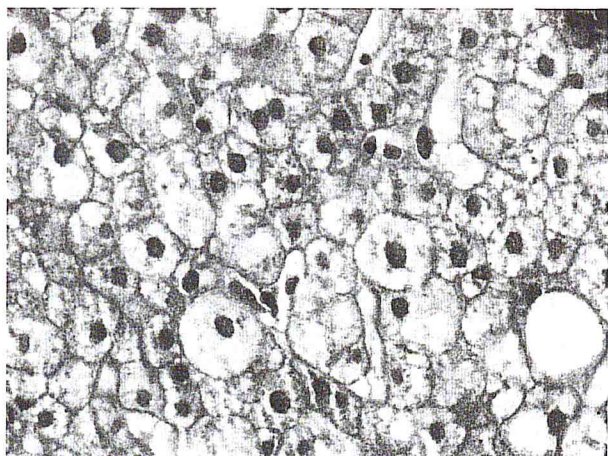


Рис. 2. Крупнокапельная жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов при ХГС

фракций, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глобулинов, число периферических лимфоцитов и СОЭ.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью непараметрических методов исследования с использованием коэффициента корреляции рангов Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Специфический маркер гепатита В – матовостекловидные гепатоциты – среди обследованных больных HBeAg(-) хроническим гепатитом В выявлялись достаточно редко, у 5 (27,8%) больных, а «песочные» ядра не удалось обнаружить ни у одного пациента.

Видимо, на частоту визуализации данных морфологических признаков может влиять концентрация вирусных белков в клетке, которая зависит от репликативной активности вируса. Как известно, при развитии мутации в ргсоре/core-регионе вируса гепатита В, когда прекращается образование HBeAg, репликативная активность вируса значительно снижается [1, 10–12], этим и может объясняться редкое выявление матовостекловидных гепатоцитов и песочных ядер при HBeAg(-) ХГВ.

При сравнительном анализе частоты и выраженности жировой дистрофии гепатоцитов при HBeAg(-) ХГВ и ХГС было выявлено значительное преобладание таковой у больных ХГС (табл. 1). Частота обнаружения крупнокапельной жировой дистрофии при ХГВ составляла 66,7%, при ХГС – 100%, уровень ее составлял  $18,8 \pm 15,6$  клеток при ХГВ и  $100,4 \pm 16,1$  при ХГС ( $P < 0,05$ ). Менее значимой была разница в частоте обнаружения МКЖД: у 50% больных ХГВ и у 62,0% больных ХГС, а уровень составлял  $13,4 \pm 10,6$  и  $36,6 \pm 5,3$  ( $P < 0,05$ ) соответственно.

Частота обнаружения гидропической дистрофии гепатоцитов при ХГВ и ХГС были примерно одинаковыми: частота при ХГВ составила 88,9%, при ХГС – 85,7%, а уровень был выше при ХГВ –  $44,6 \pm 28,5$  клеток против  $17,3 \pm 15,5$  клеток ( $P < 0,05$ ) при ХГС.

Дистрофические изменения при ХГВ и ХГС касались не только цитоплазмы, но и ядер. Вакуольная дистрофия ядер выявлялась с одинаковой частотой у больных ХГВ и ХГС – у 72,5% и 75% соответственно. В то же время число клеток с измененными ядрами при ХГС имело тенденцию к увеличению –  $9,3 \pm 18,5$  против  $5,0 \pm 10,1$  ( $P > 0,05$ ) при ХГВ.

Высокая распространенность жировой дистрофии гепатоцитов у больных ХГС, как известно, может быть связана с прямым цитотоксическим влиянием HCV на гепатоциты.

Вирусные протеины HCV активно вмешиваются в метаболизм печеночной клетки, вызывая развитие инсулинорезистентности, негативно влияя на функцию митохондриального белка, транспортирующего триглицериды, способствуя их накоплению в гепатоцитах и развитию жировой дистрофии клеток [17, 18]. Считается, что вирус гепатита В оказывает преимущественно иммуноопосредованное воздействие на гепатоциты. В то же время в литературе появились данные о возможном прямом вмешательстве х-белка в инсулиновый каскад печеночной клетки с индукцией развития стеатоза гепатоцитов [15].

Вакуольная дистрофия ядер при ХГС и ХГВ может быть обусловлена накоплением гликогена в результате того же механизма формирования инсулинорезистентности, а также вследствие способности вируса гепатита В проникать в ядро печеночной клетки, вызывая дистрофические изменения в нем.

Таблица 1

Выраженность паренхиматозного повреждения и ступенчатых некрозов у больных ХГВ И ХГС (M±m)

	ККЖД		МКЖД		Гидропическая дистрофия		Ступенчатые некрозы	
	Частота, N (%)	Число клеток, n	Частота, N (%)	Число клеток, n	Частота, N (%)	Число клеток, n	Частота, N (%)	Уровень, баллы
ХГВ n=18	12 (66,7)	18,8±15,6	9 (50,0)	13,4±10,6	16 (88,9)	44,6±28,5	15 (83,3)	3,5±0,5
ХГС n=21	21 (100)*	100,4±16,1*	13 (62,0)	36,6±5,3*	18 (85,7)	17,3±15,5*	21 (100)	4,9±0,4*

Примечание. \* – Разница достоверна с ХГВ.

Таблица 2

Выраженность мононуклеарной воспалительной инфильтрации в разных зонах ацинуса у больных ХГВ и ХГС (M±m)

	Воспалительная инфильтрация портальных трактов		Лимфатич. фолликулы в портальном тракте	Перипортальная воспалительная инфильтрация		Внутридольковая воспалительная инфильтрация	
	Частота, N (%)	Уровень, баллы	Частота, N (%)	Частота, N (%)	Уровень, %	Частота, N (%)	Уровень, %
ХГВ n=18	18 (100)	1,4±0,7	3 (16,7%)	15 (83,3)	14,0±13,9	100%	1,38±0,7
ХГС n=21	21 (100)	2,7±0,7*	6 (28,6%)*	21 (100)	40,6±22,1	100%	2,5±1,6

Примечание. \* – Разница достоверна с ХГВ.

Частота обнаружения и уровень ступенчатых некрозов были ниже у больных ХГВ – 83,3% и 3,5±0,5 балла, чем у больных ХГС – 100% и 4,9±0,4 балла (P<0,05) соответственно. У всех больных ХГВ и ХГС определялась воспалительная инфильтрация портальных трактов, но таковая была менее значительной при ХГВ, составляя 1,4±0,7 и 2,7±0,7 балла (P<0,05) соответственно, причем лимфоидные фолликулы определялись реже при ХГВ – у 16,7% больных против 28,6% при ХГС (P<0,05) (табл. 2).

Менее выраженной при ХГВ оказалась и перипортальная ВИ – 14,0±13,9% по сравнению с 40,6±22,1% (P<0,05) при ХГС, так же как и частота ее выявления – 83,3% и 100% (P>0,05) соответственно.

Внутридольковая ВИ при ХГВ и ХГС выявлялась у всех пациентов, но уровень ее был также ниже у пациентов ХГВ – 1,38±0,7%, при ХГС – 2,5±1,6% (P>0,05). Более высокий уровень воспалительной инфильтрации во всех участках ацинуса при ХГС свидетельствовал о более высоких иммуногенных свойствах вируса гепатита С по сравнению с prescore|core-мутантным вирусом гепатита В. Наличие признаков интерфейс-гепатита, который наиболее типичен для аутоиммунного процесса, при HCV-инфекции может быть обусловлен высокой изменчивостью гипервариабельного участка покровного белка вируса и частым возникновением мимикрии. Геном вируса гепатита В более стабилен, в нем реже появляются мутации,

в связи с чем реже развиваются аутоиммунные реакции.

У всех больных HBeAg(-) ХГВ и ХГС с одинаковой частотой была выявлена дисплазия гепатоцитов с преобладанием ее мелкоклеточного варианта (табл. 3). При количественной оценке числа клеток в состоянии дисплазии не обнаружено значительной разницы между ХГВ и ХГС. Так, уровень гепатоцитов с признаками МКД при ХГВ составлял 10,9±7,7 клетки, при ХГС – 13,1±3,5 (P>0,05), уровень гепатоцитов с признаками ККД при ХГВ составлял 1,71±2,3, при ХГС – 1,1±0,7 (P>0,05). Таким образом, МКД преобладала над ККД при ХГВ в 6,4 раза, а при ХГС – в 12 раз.

Как известно, печеночные клетки с признаками МКД являются потомками прогениторных овальных клеток, которые хорошо выживают в условиях воспаления и окислительного стресса по сравнению со зрелыми гепатоцитами и даже усиленно пролиферируют под влиянием цитокинов воспаления [14]. Получая преимущества в существовании в очагах воспаления, они могут становиться источником гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3, 14]. Для оценки патогенетических особенностей HBV- и HCV-инфекций в развитии хронического гепатита были определены корреляционные связи между гистологическими параметрами и биохимическими показателями печеночно-клеточного воспаления.

Частота обнаружения дисплазии гепатоцитов и число клеток (x600 в 10 полях зрения) с признаками мелкоклеточной и крупноклеточной дисплазии у больных ХГВ и ХГС (M±m)

Формы гепатита	Мелкоклеточная дисплазия гепатоцитов		Крупноклеточная дисплазия гепатоцитов	
	Частота, n (%)	Уровень, число клеток	Частота, n (%)	Уровень, число клеток
ХГВ n=18	18 (100)	10,9±7,7	15 (83,3)	1,71±2,3
ХГС n=21	21 (100)	13,1±3,5	18 (85,7)	1,1±0,7

У больных HBeAg(-) ХГВ не выявлялось значимой связи между уровнем дистрофии клеток (жировой и гидропической) и активностью аминотрансфераз, как и между степенью воспалительной инфильтрации (портальной, перипортальной, внутридольковой) и уровнем аминотрансфераз. Такая закономерность могла косвенно свидетельствовать о том, что гибель гепатоцитов при HBeAg(-) ХГВ происходила преимущественно за счет апоптоза, а не цитолиза.

Выраженность воспалительной инфильтрации при HBeAg(-) ХГВ (портальной, перипортальной, внутридольковой) тесно коррелировала с числом периферических лимфоцитов,  $r=0,59$ ;  $0,73$ ;  $0,72$  ( $P<0,05$ ) соответственно. Уровень внутридольковой инфильтрации тесно коррелировал с СОЭ,  $r=0,73$  ( $P<0,05$ ). С другими биохимическими показателями значимой корреляции не отмечалось, в т. ч. с таким показателем, как концентрация  $\gamma$ -глобулинов. Это свидетельствовало о преимущественной роли клеточного, а не гуморального иммунитета в развитии некротически-воспалительного процесса в печени при HBeAg(-) ХГВ.

Число гепатоцитов с признаками МКД коррелировало с числом периферических лимфоцитов,  $r=0,43$  ( $P<0,05$ ), и СОЭ,  $r=0,62$  ( $P<0,05$ ), а число гепатоцитов с признаками ККД – только с давностью инфицирования  $=0,43$  ( $P<0,05$ ). Уровень клеток с признаками МКД коррелировал с портальной инфильтрацией,  $r=0,38$  ( $P<0,05$ ), еще более тесно – с перипортальной инфильтрацией,  $r=0,43$  ( $P<0,05$ ), и внутридольковой,  $r=0,45$  ( $P<0,05$ ), т. е. уровень гепатоцитов с признаками МКД прямо зависел от выраженности иммунновоспалительного процесса в печени при HBeAg(-) ХГВ.

При ХГС выявлялись иные закономерности. Уровни ККЖД и МКЖД прямо коррелировали с активностью аминотрансфераз: коэффициент корреляции ККЖД с АЛАТ составил  $r=0,35$  ( $P<0,05$ ), с АСАТ –  $r=0,36$  ( $P<0,05$ ), МКЖД с АЛАТ –  $r=0,4$  ( $P<0,05$ ), с АСАТ –  $r=0,52$  ( $P<0,05$ ). Это косвенно подтверждало непосредственное цитопатическое действие HCV на печеночные клетки.

Портальная и перипортальная воспалительная инфильтрация коррелировали с АЛАТ,  $r=0,41$  ( $P<0,05$ ) и  $r=0,39$  ( $P<0,05$ ) соответственно, что сви-

детельствовало об иммуноопосредованном цитолизе печеночных клеток при ХГС. Связь портальной и перипортальной воспалительной инфильтрации с числом периферических лимфоцитов была слабее, чем у больных ХГВ,  $r=0,25$  ( $P>0,05$ ) и  $r=0,28$  ( $P>0,05$ ) соответственно, но перипортальная воспалительная инфильтрация и ступенчатые некрозы прямо коррелировали с концентрацией  $\gamma$ -глобулинов –  $r=0,52$  ( $P<0,05$ ) и  $r=0,51$  ( $P<0,05$ ), подтверждая роль гуморального иммунитета в прогрессировании ХГС.

МКДГ при ХГС, в отличие от ХГВ, не коррелировала с числом лимфоцитов, СОЭ, с выраженностью воспалительной инфильтрации в печени, но зависела от уровня АЛАТ,  $r=0,46$  ( $P<0,05$ ), и АСАТ,  $r=0,48$  ( $P<0,05$ ), что подтверждало возможность непосредственного влияния HCV, а не воспалительных цитокинов, на возникновение дисплазии клеток. ККДГ при ХГС, как и при ХГВ, зависела только от давности заболевания,  $r=0,50$  ( $P<0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. При HBeAg-негативном ХГВ редко выявлялись специфические морфологические признаки HBV-инфекции – матовостекловидные гепатоциты, у 27,8% больных, и не выявлялись «песочные» ядра, вероятно, из-за снижения репликативной активности прегеогне/сегеогне-мутантного вируса гепатита В.
2. При ХГС по сравнению с HBeAg-негативным ХГВ отмечались более выраженные морфологические признаки некротически-воспалительного процесса в печени, особенно это касалось крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, ступенчатых некрозов, портальной и перипортальной воспалительной инфильтрации, формирования лимфоидных фолликулов в портальных трактах.
3. Мелкоклеточная дисплазия гепатоцитов преобладала над крупноклеточной при обеих формах хронического вирусного гепатита и зависела от интенсивности печеночно-клеточного повреждения и иммунного воспаления. Крупноклеточная дисплазия гепатоцитов была менее выраженной и прямо зависела только от сроков заболевания.

Литература

1. Дуданова О.П., Яхонтова О.И., Валенкевич Л.Н. и др. Диагностические, клинические и морфологические особенности хронического гепатита В – «дикой» и мутантной форм // Мед. акад. журн. 2006. Т. 6. № 2. С. 86–93.
2. Дуданова О. П., Яхонтова О.И., Киселев О. И. и др. Влияние генотипических и фенотипических свойств вируса гепатита В на течение хронического гепатита // Гепатология. 2005. № 3. С. 3–10.
3. Киясова П.П., Гумерова А.А., Титова М.А. Овальные клетки – предполагаемые стволовые клетки печени или гепатобласты? // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2006. № 2 (4). С. 55–58.
4. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М. Вирусные гепатиты. СПб., 1999. 104 с.
5. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. М., 1985. 240 с.
6. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М., 1989. 336 с.
7. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С // Арх. патол. 1996. № 4. С. 61–64.
8. Серов В.В. Сравнительная морфологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999. Т. 9. № 1. С. 36–40.
9. Anthony P.P., Vogel C.L., Barker L.F. Liver cell dysplasia: a premalignant condition // J. Clin. Pathol. 1973. Vol. 26. P. 217–223.
10. Brunetto M.R., Rodriguez U.A., Bonino F. Hepatitis B virus mutants // Intervirology. 1999. Vol. 42. P. 69–80.
11. Buckwold V.E., Xu Z., Chen M. et al. Effect of naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter and precore gene expression and viral replication // J. Virology. 1996. Vol. 70. P. 5845–5851.
12. Chu C.J., Hussain M., Lok A.S.F. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection // Hepatology. 2002. Vol. 36. P. 1408–1416.
13. Gerber M.A. Histopathology of HCV infection // Clinics in liver disease. 1997. Vol. 1. № 3. P. 529–541.
14. Jakubowski A., Ambrose Ch., Parr M. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115. P. 2330–2340.
15. Kim K.J., Kim K.H., Cheong J.H. Hepatitis B virus X protein impairs hepatic insulin signaling through degradation of IRS1 and induction of SOCS3 // PLoS ONE. 2010. Vol. 5 (3). P. e8649.
16. Koo J.S., Kim H., Park B.K. et al. Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B // J. Clin. Gastroenterol. 2008. Vol. 42 (6). P. 738–743.
17. Lerat H., Honda M., Beard M.R. et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. P. 352–365.
18. Mirandola S., Bowman D., Hussain M., Alberti A. Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP) // Nutrition & Metabolism. 2010. Vol. 7. P. 1–13.
19. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // J Hepatol. 2006. Vol. 45. P. 529–538.
20. Watanabe S., Okita K., Harada T. et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia // Cancer. 1983. Vol. 51. P. 2197–2205.
21. Watashi K., Shimotohno K. The roles of hepatitis C virus proteins in modulation of cellular functions: A novel action mechanism of the HCV core protein on gene regulation by nuclear hormone receptors // Cancer Sci. 2003. Vol. 94. P. 937–943.
22. Wang A.-G., Moon H.-B., Lee Y.-H. et al. Transgenic expression of Korean type hepatitis C virus core protein and related mutants in mice // Exp. and Mol. Med. 2004. Vol. 36 (6). P. 588–593.

*Представлена членом-корреспондентом РАМН И. П. Дудановым*