

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV- И HCV-ИНФЕКЦИИ

В.Е. Карев<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1</sup>, В.А. Цинзерлинг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург

**The comparative description of clinical course, injury and regeneration of liver while chronic HBV- and HCV- infections course**

V.E. Karev<sup>1</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1</sup>, V.A. Cinslerling<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institute of Children's Infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ эпидемиологических, клинических, морфологических и иммуноморфологических особенностей хронического гепатита и цирроза печени, вызванных вирусами гепатита В и С. Выявлены социальные, эпидемиологические и клинические особенности хронической HCV-инфекции, способствующие ее широкой распространенности. Изучены особенности повреждения и регенерации печени на разных этапах естественного течения хронической HBV- и HCV-инфекции, обусловленные разным патогенезом и лежащие в основе различных клинических и морфологических проявлений. Различный уровень повреждения гепатоцитов на разных этапах естественного течения хронической HBV- и HCV-инфекции обусловлен особенностями местного клеточного иммунного ответа. Различный регенераторный потенциал гепатоцитов на разных этапах естественного течения хронической HBV- и HCV-инфекции — высокий и обеспечивающий сохранение функции печени при сохраняющемся повреждении гепатоцитов на этапе хронического гепатита и низкий, приводящий к прогрессированию печеночной недостаточности на этапе декомпенсированного цирроза печени.

**Ключевые слова:** HBV, HCV, хронический гепатит, цирроз печени, патогенез, повреждение, регенерация.

**Abstract.** The comparative test of epidemiological, clinical, morphological and immunomorphological peculiarities of chronic hepatitis and liver cirrhosis, caused by viruses hepatitis B and C, has been made. Social, epidemiological and clinical peculiarities of chronic HCV-infection, which contribute this infection to spread, have been revealed.

The specific features of injury and regeneration of liver at different stages of natural course of chronic HBC- and HCV-infections, conditioned by different pathogenesis and underlying in basis of clinical and morphological presentations, have been explored. Various injury levels of hepatocytes at different stages of natural course of chronic HBV- and HCV-infections are conditioned by the peculiarities of the local cell immune reaction. The varied regenerative potential of hepatocytes at different stages of natural course of HBV- and HCV- infections might be high and ensuring the preservation of the liver function while the injury of hepatocytes retains on the stage of chronic hepatitis, and it might be low, resulting in the liver insufficiency progress on the stage of decompensate cirrhosis of liver.

**Key words:** HBV, HCV, chronic hepatitis, liver cirrhosis, pathogenesis, injury, regeneration.

### Введение

Хронические заболевания печени, ассоциированные с HBV и HCV, ввиду их широкой распространенности, высокого уровня заболеваемости среди лиц молодого возраста, частых неблагоприятных исходов с инвалидизацией и значительной летальностью на определенных этапах естественного течения представляют собой одну из актуальных проблем современной медицины [3, 8, 10]. Большинство специалистов рассматривают патологические состояния, вызываемые HBV и HCV, как единый поступательный процесс — от острого гепатита (ОГ) через хронический гепатит

(ХГ) и цирроз печени (ЦП) к гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [1, 10]. Объединяющими факторами для ХГ и ЦП являются вирусы гепатита В и С и хроническое воспаление печени, в основе которого лежат повреждение, регенерация и прогрессирующий фиброгенез [6, 7]. Вместе с тем, для каждой нозологической формы заболевания характерно преобладание одного из перечисленных процессов. Для ХГ наиболее характерно преобладание повреждения и регенерации; для ЦП, наряду с сохраняющимся повреждением и непрерывной регенерацией, характерно преобладание процессов несбалансированного фиброгенеза [6, 7].

Различный патогенез хронической HBV- и HCV-инфекции с различными механизмами повреждения и регенерации печени обуславливает особенности клинического течения и морфологической картины [2, 4, 5, 9], а также различную частоту развития неблагоприятных исходов при хронической HBV- и HCV-инфекции.

**Цель исследования** — уточнение патогенетических механизмов и взаимосвязей клинко-биохимических, морфологических и иммуноморфологических показателей, характеризующих процессы повреждения и регенерации печени у больных ХГ и ЦП, ассоциированных с HBV и HCV.

**Задачи исследования** — выявить клинко-морфологические особенности течения, содержание CD4 и CD8 Т-лимфоцитов в воспалительном инфильтрате печени, повреждения и пролиферации гепатоцитов при ХГ и ЦП, ассоциированных с HBV и HCV.

#### Материалы и методы

Проведен анализ клинических, эпидемиологических, морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) данных у 110 больных ХГС, 57 больных ХГВ, 26 больных ЦПС и 25 больных ЦПВ. Формирование исследованных групп осуществлялось методом слепой выборки. Для морфологического исследования образцы ткани печени фиксировали 10% нейтральным формальдегидом, проводили через восходящие спирты по общепринятой методике, заливались в парафин. Приготовленные из парафиновых блоков срезы ткани толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Полуколичественно определяли индекс гистологической активности (ИГА) и стадию заболевания по степени выраженности фиброза (по Knodell) [11]. ИГХ-исследования выполнялись в биоптатах печени 29 больных ХГС и 29 больных ХГВ, а также в ткани печени у 5 больных, умерших от декомпенсированного ЦПС, и 5 больных, погибших от декомпенсированного ЦПВ. ИГХ-исследования проводили в срезах толщиной 4 мкм, приготовленных из залитого в парафин материала. Определялось относительное содержание CD4- и CD8-позитивных лимфоцитов внутри печеночных долек и относительное содержание Ki67-позитивных гепатоцитов в паренхиме печени, отражающих выраженность пролиферации гепатоцитов. Использовались мышиные моноклональные антитела к CD4 (в разведении 1/40), к CD8 (в разведении 1/40), к Ki-67 (в разведении 1/200) производства Novocastra Laboratories Ltd (Великобритания), а также полимерная ИГХ-система EnVision (DAKO, США) согласно рекомендациям изготовителей. Подсчет

CD4-, CD8-позитивных лимфоцитов производился в 6 полях зрения (по 3 поля из центролобулярных отделов и по 3 поля из парабазалярных отделов разных печеночных долек) при увеличении  $\times 400$ . Подсчитывалось соотношение CD4-позитивных или CD8-позитивных лимфоцитов ко всем внутридольковым лимфоцитам. Оценка экспрессии Ki-67 в ткани печени осуществлялась путем вычисления индекса пролиферации с определением процентного соотношения Ki-67-позитивных гепатоцитов к общему числу гепатоцитов. Измерения производились в 6 полях зрения (по 3 поля из центролобулярных отделов и по 3 поля из парабазалярных отделов разных печеночных долек) при увеличении  $\times 400$ . В качестве контроля при проведении ИГХ-исследований использовались образцы ткани печени 5 умерших от различных заболеваний. Критерием отбора контрольной группы являлось отсутствие клинко-биохимических, серологических и морфологических признаков поражения печени. Достоверность различий между сравниваемыми параметрами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционные зависимости определялись непараметрическим критерием Спирмана. При обработке материала использовался пакет компьютерных программ STATISTIKA 5.5.

#### Результаты и обсуждение

Хронические HCV- и HBV-инфекции в виде ХГ, по нашим данным, наиболее часто встречались у лиц молодого возраста (средний возраст больных ХГС  $26,7 \pm 10,1$  лет, больных ХГВ  $22,1 \pm 6,7$  лет), средняя длительность заболевания у большинства пациентов ХГ не превышала 10 лет (у 93% больных ХГС и 84% больных ХГВ,  $p > 0,05$ ). Декомпенсированный ЦП с летальным исходом наблюдался у пациентов более старшего возраста ( $p < 0,05$ ), средняя продолжительность жизни больных ЦПС ( $46,0 \pm 13,6$  лет) была на 20 лет меньше, чем больных ЦПВ ( $67,8 \pm 5,3$  лет),  $p < 0,05$ . Анализ данных анамнеза, клинического наблюдения, результатов лабораторных исследований показал общность эпидемиологии и клинического течения ХГ, вызываемых HBV и HCV. Вместе с тем, некоторые эпидемиологические аспекты хронической HCV-инфекции могли бы обусловить более высокую распространенность ХГС, в частности, больные ХГС чаще парентерально употребляли наркотические препараты ( $p < 0,05$ ), а также чаще имели половые отношения с больными ХГ ( $p < 0,05$ ). А учитывая ориентировочные сроки начала заболевания (более 10 лет), на которые чаще, чем больные ХГВ ( $p < 0,05$ ), указывали пациенты из группы больных ХГС, и средний возраст больных в этой группе ( $25,5 \pm 9,2$  года), инфицирование HCV чаще происходило в подростковом возрасте.

Некоторые клинические особенности, а именно более ранняя клиническая манифестация HBV-инфекции, когда больные с HBV-инфекцией чаще впервые госпитализировались по поводу ОГ ( $p < 0,05$ ), и более стертая клиническая картина манифестации HCV-инфекции, когда больные впервые были госпитализированы лишь по поводу развития ХГС, также может способствовать бесконтрольному распространению HCV-инфекции. Среди клинических симптомов, большей частью схожих у больных ХГС и ХГВ, отмечена более частая выявляемость у больных ХГС слабости ( $p = 0,05$ ), снижения аппетита ( $p < 0,05$ ), лихорадки ( $p < 0,05$ ), а также более частое обнаружение пальмарной эритемы ( $p < 0,05$ ). И у больных ХГС, и у больных ХГВ отмечалось преобладание безжелтушных форм ХГ ( $p > 0,05$ ), однако при анализе данных клинико-биохимических исследований отмечена более часто встречающаяся у больных ХГС гиперферментемия по уровню содержания в сыворотке крови АлАт ( $p = 0,01$ ). Особого внимания заслуживает тот факт, что HBsAg в сыворотке крови у больных ХГВ был выявлен лишь у 31,5% больных, тогда как остальные 68,5% больных ХГВ являлись HBsAg-негативными, что при скрининговом обследовании населения делает исследование только этого показателя малоинформативным.

Анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных данных показал схожесть клинических проявлений и лабораторных показателей у больных ЦПС и ЦПВ. Течение заболевания в обеих группах было чаще малосимптомным на протяжении многих лет, сроки заболевания не смогли указать 68% больных ЦПВ и 34,6% больных ЦПС ( $p > 0,05$ ). Возможно, адекватной оценке собственного состояния препятствовала алкогольная зависимость у большинства пациентов как в группе больных ЦПС, так и в группе больных ЦПВ ( $p > 0,05$ ). Больные ЦПС и ЦПВ поступали в стационар с теми же жалобами ( $p > 0,05$ ) и ведущими клиническими синдромами ( $p > 0,05$ ), обусловленными декомпенсированным ЦП. При схожести глубоко измененных клинико-лабораторных показателей и однотипной клинической картине заболевания у больных ЦПС и ЦПВ отмечался более высокий уровень повреждения гепатоцитов в виде более выраженного цитолитического синдрома у больных ЦПВ ( $p < 0,05$ ).

Средняя длительность течения ХГ без признаков значимого фиброза (F0) была достоверно меньше у больных ХГС ( $55,62 \pm 37,67$  месяцев), чем у больных ХГВ ( $92,38 \pm 67,67$  месяца) при  $p = 0,02$ , что свидетельствует о возможности более длительного «мягкого» периода течения заболевания у больных ХГВ (табл. 1).

Таблица 1

### Средняя длительность заболевания у больных ХГС и ХГВ с различной степенью выраженности фиброза печени

| Степень выраженности фиброза по Knodell            | ХГС (n = 110) |                                    | ХГВ (n = 57) |                                    |
|----------------------------------------------------|---------------|------------------------------------|--------------|------------------------------------|
|                                                    | Абс.          | Средняя длительность болезни, мес. | Абс.         | Средняя длительность болезни, мес. |
| Отсутствие фиброза (F0)                            | 23            | $55,62 \pm 37,67$ #                | 25           | $92,38 \pm 67,67$                  |
| Расширение портальных трактов за счет фиброза (F1) | 80            | $55,37 \pm 45,10$                  | 22           | $42,35 \pm 57,11$ *                |
| Порто-портальный или порто-центральный фиброз (F3) | 6             | $99,33 \pm 66,66$                  | 9            | $102,44 \pm 58,54$ *               |
| Цирроз (F4)                                        | 1             | 8,0                                | 1            | 24,0                               |

# — достоверное различие с соответствующей группой ХГВ ( $p < 0,05$ ),

\* — достоверное различие между сравниваемыми группами ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с начальными признаками фиброза при сохранении правильного строения печеночной ткани наблюдалось расширение портальных трактов за счет фиброза (F1), в части наблюдений сочетающегося с перипортальным сегментарным фиброзом, вследствие которого портальные тракты приобретали «звездчатый» вид (рис. 1).

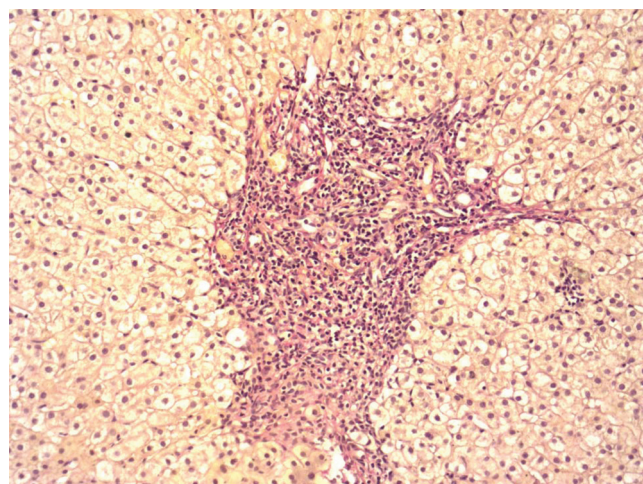


Рис. 1. Расширение портального тракта за счет фиброза стромы и перипортальный сегментарный фиброз, придающий портальному тракту «звездчатый» вид, у больного ХГС с умеренно выраженным фиброзом (F1). Окр. пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув.  $\times 200$

Длительность течения гепатита при этом, достоверно не различаясь в группах больных ХГС и ХГВ, была такой же, как и у пациентов с ХГС с умеренным фиброзом (F1), что косвенно указы-



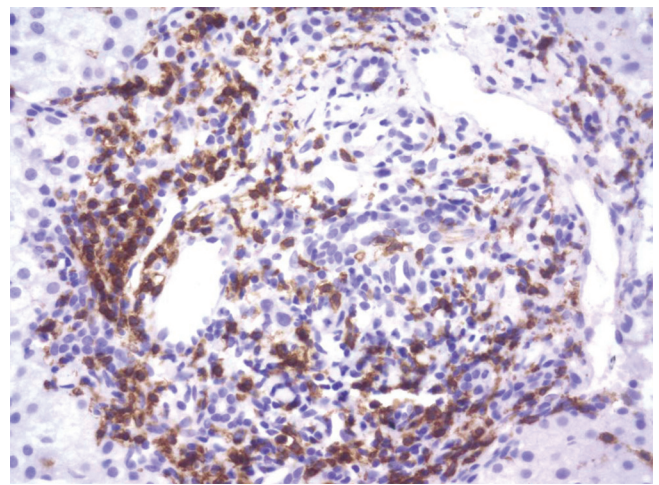
вает на различные варианты течения (прогрессирования) ХГС: с быстрым прогрессированием фиброза печени и без него. Более длительные сроки течения ХГС и ХГВ закономерно приводили к утяжелению выраженности фиброза печени, характеризовавшегося появлением в паренхиме печени завершенных и незавершенных неваккуляризованных порто-портальных или порто-центральных септ, не приводящих, однако, к изменению ангиоархитектоники печени (F3). Нарастание явлений фиброза в печени сопровождалось, а исходя из патогенетических механизмов течения ХВГ, было обусловлено более выраженной гистологической активностью ХГ (табл. 2).

У больных ХГС и ХГВ без признаков значимого фиброза печени (F0) гистологическая активность гепатита была минимальной или слабой и в среднем составляла  $3,69 \pm 2,26$  балла у больных ХГС и  $3,72 \pm 1,92$  балла у больных ХГВ ( $p > 0,05$ ). При нарастании степени выраженности фиброза до стадии F1 наблюдалось увеличение гистологической активности ХГ, более выраженное у пациентов с ХГС (средний ИГА у больных ХГС  $9,47 \pm 2,44$  балла, у больных ХГВ  $6,86 \pm 2,39$  балла,  $p < 0,05$ ). Больные ХГС и ХГВ с тяжелым фиброзом (F3) переносили гепатит с более высокой гистологической активностью (средний ИГА у больных ХГС  $12,83 \pm 1,83$  балла, у больных ХГВ  $12,11 \pm 2,52$  балла,  $p > 0,05$ ).

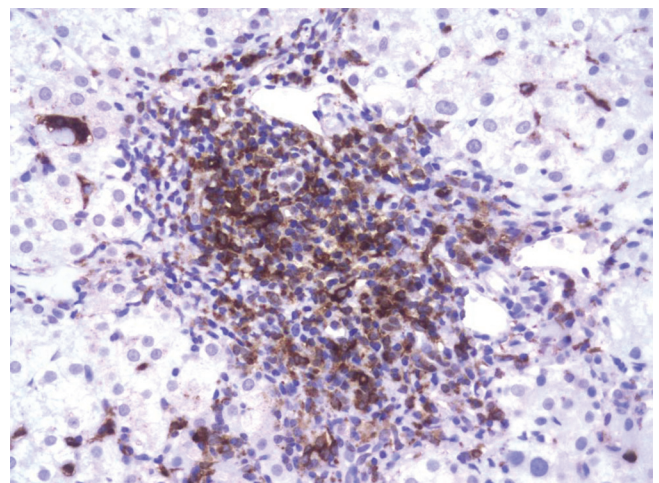
Среди наиболее часто встречающихся при ХГС и характерных для него морфологических признаков следует выделить более выраженный ( $p = 0,01$ ) перипортальный сегментарный фиброз, при котором портальные тракты приобретают «звездчатый» вид; более выраженную при умеренной и высокой гистологической активности ( $p = 0,01$ ) преимущественно CD8-клеточную инфильтрацию стромы портальных трактов с формированием в них подобий лимфоидных фолликулов (рис. 2); преимущественно альтеративные изменения билиарного эпителия, развивающиеся при нарастании тяжести гепатита ( $p < 0,05$ ); более выраженную внутридольковую CD8-клеточную инфильтрацию ( $p < 0,05$ ) и значительное изменение морфологических характеристик внутридольковых CD68-позитивных макрофагов в виде их увеличения в размерах по сравнению с ХГВ более чем в три раза ( $p < 0,05$ ), вместе создающих картину «повышенной клеточности» и формирования «цепочек» внутри печеночных долек при ХГС при одинаковой степени выраженности ИГА; значительно менее выраженный ядерный полиморфизм и гиперхроматоз ядер гепатоцитов ( $p < 0,05$ ), а также более частое, чем при ХГВ, появление мелких матово-оксифильных внутриядерных включений как при низкой, так и при высокой гистологической активности гепатита ( $p = 0,05$ ); более часто встречающуюся балонную дистрофию гепатоци-

тов как при низкой активности гепатита ( $p = 0,05$ ), так и при более высокой гистологической активности ( $p = 0,01$ ). Жировая дистрофия гепатоцитов не являлась специфичной для ХГС и одинаково часто наблюдалась при ХГВ ( $p > 0,05$ ) и, по всей видимости, была обусловлена злоупотреблением алкоголем пациентами обеих групп.

Среди наиболее часто встречающихся морфологических признаков ХГВ следует отметить наличие более выраженного, чем при ХГС, ядерного полиморфизма и гиперхроматоза ядер гепатоцитов ( $p < 0,05$ ), более частого выявления крупных матово-оксифильных внутриядерных включений («песочные ядра») ( $p < 0,05$ ) и «матово-стекловидных» гепатоцитов при любой тяжести гепатита ( $p = 0,01$ ).



**Рис. 2.** Инфильтрация стромы портального тракта преимущественно CD8+ у больного ХГС с умеренной гистологической активностью (ИГА по Knodell 12 баллов). ИГХ. Ув.  $\times 400$



**Рис. 3.** Выраженная CD68+ инфильтрация стромы портального тракта у больного ХГС с умеренной гистологической активностью (ИГА по Knodell 12 баллов). ИГХ. Ув.  $\times 400$

К прочим морфологическим особенностям, отличающим ХГС от ХГВ, относится более выраженная CD68-клеточная инфильтрация стромы портальных трактов ( $p=0,03$ ) (рис. 3), а также абсолютная CD4-клеточная «лимфопения» в строме портальных трактов ( $p=0,01$ ) при ХГС. В паренхиме печени при ХГС CD4-клеточная лимфопения была также выражена значительно, чем при ХГВ ( $p<0,05$ ).

Таблица 2

**Средний ИГА (по Knodell) у больных ХГС и ХГВ с разной степенью выраженности фиброза**

| Степень выраженности фиброза по Knodell            | ХГС (n = 110) |                | ХГВ (n = 57) |                |
|----------------------------------------------------|---------------|----------------|--------------|----------------|
|                                                    | Абс.          | Ср. ИГА, баллы | Абс.         | Ср. ИГА, баллы |
| Отсутствие фиброза (F0)                            | 23            | 3,69±2,26      | 25           | 3,72±1,92      |
| Расширение портальных трактов за счет фиброза (F1) | 80            | 9,47±2,44 #    | 22           | 6,86±2,39      |
| Порто-портальный или порто-центральный фиброз (F3) | 6             | 12,83±1,83     | 9            | 12,11±2,52     |
| Цирроз (F4)                                        | 1             | 13,0           | 1            | 14,0           |

# — достоверное различие с соответствующей группой ХГВ ( $p<0,05$ ).

Результаты сравнительного анализа характерных для ХГС и ХГВ микроскопических изменений свидетельствуют о нивелировании большинства из этих характерных изменений на этапе ЦП, то есть патоморфологическая картина ЦПС и ЦПВ в большей степени схожа, чем отлична. Исключение составляют лишь матово-стекловидные гепатоциты и крупные матово-оксифильные внутриядерные включения («песочные ядра»), достоверно чаще встречающиеся при ЦПВ ( $p=0,01$  и  $p=0,01$  соответственно), что делает эти признаки характерными для ЦПВ. За схожестью морфологической картины при ЦПС и ЦПВ стоят принципиальные отличия, подчеркивающие разный патогенез HBV- и HCV-инфекции. Для ЦПС, в отличие от ЦПВ, при более интенсивной клеточной инфильтрации стромы и паренхимы печени характерны достоверно более низкий уровень содержания CD4- и CD8-позитивных лимфоцитов ( $p=0,04$  и  $p=0,0001$  соответственно), а также более высокий уровень содержания CD68-позитивных макрофагов.

На этапе ХГ выявлена положительная корреляционная связь между пролиферативной активностью гепатоцитов и выраженностью клинической (АлАТ) и морфологической (ИГА) активности па-

тологического процесса ( $r=0,52$  и  $r=0,65$  соответственно при ХГВ,  $r=0,4$  и  $r=0,45$  соответственно при ХГС) (табл. 3).

Таблица 3

**Взаимосвязь пролиферативной активности гепатоцитов у больных ХГВ и ХГС с тяжестью патологического процесса (ИГА по Knodell)**

| ИГА               | n C/B | Ki-67, % позитивных гепатоцитов (M±m) |                           |
|-------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------|
|                   |       | HCV                                   | HBV                       |
| 1–3 (минимальная) | 4/11  | 1,43±0,25 <sup>1,2,*</sup>            | 0,77±0,19 <sup>1,2</sup>  |
| 4–8 (слабая)      | 8/7   | 2,85±0,91                             | 1,71±0,56 <sup>3</sup>    |
| 9–12 (умеренная)  | 11/5  | 3,70±0,41 <sup>1,*</sup>              | 7,0±3,29 <sup>*</sup>     |
| 13–18 (тяжелая)   | 6/6   | 4,80±0,96 <sup>2,*</sup>              | 8,0±1,77 <sup>1,3,*</sup> |
| Контроль          | 5     | 1,14±0,57                             |                           |

Индексы<sup>1,2</sup> и др. указывают на достоверные различия между сравниваемыми группами;

\* — на достоверные различия с контролем,

# — на достоверные различия с ХГВ ( $p<0,05$ ).

Установлены прямые ассоциативные связи пролиферативной активности гепатоцитов с показателями вирусной активности у больных ХГВ — выявлением ДНК HBV в ткани печени, HBsAg и HBcorAb IgM ( $r=0,45$ ;  $0,51$ ;  $0,86$ ) в крови. В отличие от ХГВ, при ХГС выраженность экспрессии NS3H-CV в гепатоцитах не влияет на изменение пролиферативной активности гепатоцитов ( $r=-0,19$ ). Изучение корреляционных связей в содержании клеток в лимфоидном инфильтрате центроlobулярных и перипортальных зон печеночной дольки позволило установить прямую корреляцию между содержанием внутрипеченочных лимфоцитов и макрофагов ( $r=0,55$  при ХГВ,  $r=0,72$  при ХГС) и пролиферативной активностью гепатоцитов ( $r=0,67$  при ХГВ,  $r=0,44$  при ХГС). Содержание внутрипеченочных макрофагов также коррелирует с выраженностью пролиферации гепатоцитов ( $r=0,6$  при ХГВ,  $r=0,41$  при ХГС).

Проведенный сравнительный анализ выраженности и характера клеточной инфильтрации в паренхиме печени, а также пролиферативной активности гепатоцитов при ХГС и ХГВ в зависимости от фазы вирусной активности при ХГВ и степени инфицированности гепатоцитов при ХГС, выраженности цитолитического синдрома, отражающего степень повреждения гепатоцитов, а также от морфологической активности хронического гепатита показал значительные различия направленности и выраженности изменений указанных показателей в зависимости от этиологии хронического гепатита, что, несомненно, свидетельствует о различных патогенетических механизмах его

естественного течения. Высокая вирусная активность при ХГВ, документируемая прямыми (в виде выявления ДНК HBV в ткани печени) и косвенными (в виде выявления в крови серологических маркеров активации вирусного процесса) свидетельствами сопровождается достоверным увеличением интенсивности внутридольковой лимфоцитарной инфильтрации с нарастанием доли CD8-позитивных лимфоцитов и увеличением внутридольковой макрофагальной активности. Напротив, такой эффект при ХГС наблюдается при наличии меньшей распространенности инфицирования гепатоцитов в виде низкого содержания в паренхиме печени NS3HCV-позитивных гепатоцитов. Важнейшей патогенетической особенностью ХГС является снижение относительного содержания CD4-позитивных лимфоцитов внутри печеночных долек, вплоть до полного их отсутствия вне зависимости от степени инфицированности гепатоцитов, уровня повреждения гепатоцитов, отражаемого уровнем цитолитического синдрома и выраженностью гистологической активности ХГ. Повреждение гепатоцитов закономерно сопровождается их регенераторной пролиферацией, наблюдаемой и у больных ХГВ, и у больных ХГС. Проллиферация гепатоцитов, определяемая по экспрессии Ki67, достоверно возрастала по мере увеличения повреждения гепатоцитов и при максимальном повреждении была более выражена у больных ХГВ.

Сопоставление уровня содержания лимфоцитов и их субпопуляций в ткани печени с выраженностью повреждения гепатоцитов (АлАт) у больных ЦП показало, что, несмотря на более высокий уровень содержания лимфоцитов в паренхиме печени при HCV-инфекции, относительное содержание CD8-позитивных лимфоцитов внутри печеночных долек у этих больных было достовер-

но ниже аналогичной группы больных ЦПВ, равно как и показатель выраженности цитолитического синдрома (табл. 4).

Повышенное содержание лимфоцитов в ткани печени больных ХГВ и неизмененное соотношение их основных субпопуляций согласуется с высокой степенью цитолиза (среднее содержание сывороточной АлАт  $965,2 \pm 269,0$  ед/л). У больных ЦПВ более низкое, чем у больных ХГВ, содержание внутридольковых лимфоцитов, наряду с нарушенным соотношением Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов (соотношение CD4/CD8 в паренхиме печени у больных ХГВ составило в среднем  $0,03 \pm 0,02$ , у больных ЦПВ  $0,64 \pm 0,46$ , в интактной печени  $0,03 \pm 0,01$ ), соответствует менее выраженному цитолизу (среднее содержание сывороточной АлАт  $248,4 \pm 95,0$  ед/л). Выявленное преобладание в цирротически измененной ткани печени Т-хелперов на фоне снижения общего числа лимфоцитов указывает на возникновение выраженных сбоев в клеточном иммунном ответе больных декомпенсированным ЦП.

Вместе с тем, анализ выявленных закономерностей не может объяснить достоверно менее выраженный уровень цитолиза у больных ХГС и ЦПС при сопоставимой гистологической активности патологического процесса и высоком уровне содержания CD8-позитивных лимфоцитов при ХГС. Вероятно, в основе таких закономерностей лежат особенности функционального состояния внутридольковых лимфоцитов при хронической HCV-инфекции.

Уровень пролиферативной активности гепатоцитов при декомпенсированном ЦП, как видно из таблицы 5, несмотря на выраженное повреждение (ИГА по Knodell от 9 до 18 баллов), при ЦПВ не превышал аналогичный показатель в интакт-

Таблица 4

**Сравнение уровня содержания лимфоцитов и их субпопуляций в паренхиме печени с выраженностью цитолитического синдрома (по содержанию сывороточной АлАт) у больных ХГ и ЦП, ассоциированных с HBV и HCV, при одинаковой активности патологического процесса (ИГА 9–18 по Knodell)**

| Обследуемая группа | N<br>С/В | Лимфоциты, печень (абс.)<br>M±m |                              | CD4, печень (%) M±m |                            | CD8, печень (%) M±m           |                             | АлАТ (ед./л) M±m                |                                   |
|--------------------|----------|---------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|                    |          | С                               | В                            | С                   | В                          | С                             | В                           | С                               | В                                 |
| ХГ                 | 17/11    | 41,18 ± 4,80 * <sup>1</sup>     | 37,71 ± 7,61 <sup>2, *</sup> | 0,11 ± 0,06 #       | 0,95 ± 0,42 3              | 54,17 ± 3,82 * <sup>4</sup>   | 49,91 ± 9,20 * <sup>5</sup> | 120,94 ± 29,71 # * <sup>6</sup> | 965,2 ± 269,0 <sup>1,2, *</sup> 7 |
| ЦП                 | 5/5      | 31,83 ± 6,54 # * <sup>1</sup>   | 12,83 ± 3,20 <sup>2</sup>    | 0,87 ± 0,57 #       | 7,16 ± 3,27 * <sup>3</sup> | 12,86 ± 4,50 # * <sup>4</sup> | 31,59 ± 8,895               | 98,00 ± 58,51 # * <sup>6</sup>  | 248,4 ± 95,0 * <sup>7</sup>       |
| Контроль           | 5        | 18,63 ± 0,74                    |                              | 0,88 ± 0,73         |                            | 27,20 ± 12,20                 |                             | 35,0 ± 3,80                     |                                   |

Индексы <sup>1,2</sup> и др. указывают на достоверное различие между сравниваемыми группами;

\* — на достоверное различие с контролем,

# — на достоверное различие с соответствующей группой ХГВ (p<0,05).



ной печени, а при ЦПС он был достоверно ниже по сравнению с этим показателем в группе больных ЦПВ и в контрольной группе ( $1,13 \pm 0,58\%$  при ЦПВ,  $0,39 \pm 0,24\%$  при ЦПС  $p < 0,05$  и  $1,14 \pm 0,57\%$  в контрольной группе,  $p < 0,05$ ).

Таблица 5

**Пролиферативная активность гепатоцитов у больных ХГ и ЦП, ассоциированных с HBV и HCV при одинаковой активности патологического процесса (ИГА 9–18)**

| Обследуемая группа | n<br>С/В | Индекс пролиферативной активности (%) |                     |
|--------------------|----------|---------------------------------------|---------------------|
|                    |          | HCV                                   | HBV                 |
| ХГ                 | 17/11    | $4,09 \pm 0,43$ 1, *, #               | $7,55 \pm 1,69$ 2 * |
| ЦП                 | 5/5      | $0,39 \pm 0,24$ 1, *, #               | $1,13 \pm 0,58$ 2   |
| Контроль           | 5        | $1,14 \pm 0,57$                       |                     |

Индексы <sup>1, 2</sup> и др. указывают на достоверные различия между сравниваемыми группами,

\* — на различия с контролем,

# — на различия с соответствующей группой ХГВ и ЦПВ ( $p < 0,05$ ).

Низкая регенераторная способность паренхимы печени в условиях сохраняющегося повреждения при декомпенсированном ЦП является причиной нарастания печеночной недостаточности при прогрессирующем повреждении. Характерно, что при ХГ с такой же гистологической активностью (ИГА по Knodell от 9 до 18 баллов) пролиферативная активность гепатоцитов была значительно выше и у больных ХГВ, и у больных ХГС. На этапе ХГ и ЦП достоверно более высокая пролиферативная активность гепатоцитов была характерна при HBV-инфекции.

Естественное течение хронической HCV- и HBV-инфекции, обусловленное персистенцией гепатотропного вируса, по мнению ряда исследователей, осуществляется посредством постоянного повреждения гепатоцитов, по всей видимости, преимущественно клеточно-опосредованным путем [1, 6, 7]. Каждый из этапов естественного течения хронической HCV- и HBV-инфекции характеризуется различной морфологической картиной, определяемой различными патогенетическими механизмами, общим важнейшим из которых является клеточное иммунное воспаление с сохраняющимся клеточно-опосредованным повреждением гепатоцитов. На этапе ХГ в паренхиме печени наблюдается наибольшее содержание внутридольковых лимфоцитов, в том числе CD8-позитивных лимфоцитов, принимающих непосредственное участие в иммуноопосредованном повреждении гепатоцитов. Возрастание внутридольковой клеточной лимфоцитарной инфильтрации на этапе ХГ сопровождается повышением

показателей цитолитического синдрома, свидетельствующего о нарастании уровня повреждения гепатоцитов. Несоответствие схожих морфологических изменений, отражаемых индексом гистологической активности, различному уровню цитолитического синдрома у больных ХГВ и ХГС обусловлено, вероятно, различным функциональным состоянием внутридольковых лимфоцитов и изменением функциональной активности элементов клеточного звена иммунитета. Различный патогенез хронической HCV- и HBV-инфекции иллюстрируется различным относительным содержанием субпопуляций Т-лимфоцитов в паренхиме печени. В частности, для всех этапов хронической HCV-инфекции характерна достоверная внутридольковая CD4-клеточная лимфопения, свидетельствующая о выраженных нарушениях клеточного иммунного ответа. Постоянное повреждение гепатоцитов, лежащее в основе всех этапов хронической HCV- и HBV-инфекции, приводит к регенераторной пролиферации гепатоцитов как типовой компенсаторной реакции, обеспечивающей на этапе ХГ сохранение популяции паренхиматозных клеток и функции органа в целом, возрастая при нарастании повреждения. На этапе декомпенсированного ЦП характерна низкая пролиферативная активность гепатоцитов при сохраняющемся высоком уровне повреждения, что приводит к сокращению популяции паренхиматозных клеток и прогрессированию печеночной недостаточности. Патогенетические особенности хронической HCV- и HBV-инфекции характеризуются значительно менее выраженной пролиферативной активностью гепатоцитов при хронической HCV-инфекции при сопоставимой гистологической активности. Таким образом, в основе схожих морфологических проявлений при хронической HCV- и HBV-инфекции лежат типовые патологические процессы, являющиеся элементами различных патогенетических механизмов, обусловленных различными этиологическими факторами.

### Выводы

1. Достоверные эпидемиологические и клинкоморфологические особенности хронической HBV- и HCV-инфекции наблюдаются на этапе ХГ и нивелируются на этапе декомпенсированного ЦП. Клинико-эпидемиологические особенности хронической HCV-инфекции лежат в основе ее широкой распространенности.

2. Различные патогенетические механизмы естественного течения хронической HBV- и HCV-инфекции с клеточноопосредованным иммунным повреждением гепатоцитов характеризуются различным уровнем содержания внутридольковых CD4- и CD8-лимфоцитов.

3. Регенераторная пролиферация гепатоцитов при постоянном повреждении в ходе естественно-го течения хронической HBV- и HCV-инфекции, обеспечивающая сохранение функции печени, наблюдается на этапе ХГ. На этапе декомпенсированного ЦП регенераторная пролиферация гепатоцитов не обеспечивает сохранение популяции гепатоцитов в условиях сохраняющегося повреждения, что влечет за собой прогрессирование печеночной недостаточности.

#### Литература

1. Ивашкин, В.Т. Прогресс в изучении и терапии хронических вирусных гепатитов / В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 5. — С. 22–26.
2. Комарова, Д.В. Морфологическая диагностика инфекционных заболеваний печени / Д.В. Комарова, В.А. Цинзерлинг. — СПб.: Состис, 1999. — 245 с.
3. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты / Ю.В. Лобзин [и др.] — СПб., 2006. — 183 с..
4. Серов, В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени. / В.В. Серов, К. Лапиш. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
5. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд. — СПб.: Сотис, 2002. — 352 с.
6. Шапиро, И.Я. Клинико-молекулярные взаимосвязи хронического гепатита и гепатоцеллюлярного рака, ассоциированных с вирусом гепатита В / И.Я. Шапиро [и др.] // Архив патологии. — 2005. — Т. 67, № 2. — С. 6–10.
7. Шапиро, И.Я. Гепатоцеллюлярная карцинома, ассоциированная с HBV. **Особенности эпидемиологии, клини-ки и морфологии.** Клеточно-молекулярные аспекты патогенеза и диагностики / И.Я. Шапиро, В.Е. Кареев; под. ред. А.В. Шаброва. — М.: Триада Лтд., 2007. — 167 с.
8. Шахгильдян, И.В. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2008. — № 5. — С. 11–16.
9. Denk, H. What expected from the pathologist in the diagnosis of viral hepatitis? / H. Denk // Virchows Arh. — 2011. — V. 458, № 4. — P. 377–392.
10. Fattovich, G. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients / G. Fattovich [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — № 97. — P. 2886–2895.
11. Knodell, R.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic active hepatitis / R.G. Knodell [et al.] // Hepatology. — 1981. — V. 1, № 5. — P. 431–435.

#### Авторский коллектив:

*Карев Вагим Евгеньевич* — заведующий лабораторией патоморфологии клиники Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; тел.: 8-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

*Лобзин Юрий Владимирович* — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор, академик РАМН; тел.: 8(812)223-41-86, e-mail: niidi@niidi.ru

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — заведующий лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, профессор кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., проф.; тел.: 8-921-320-34-42, e-mail zinserling@yandex.ru