

В. А. Туманский, М. Д. Зубко

Рак печени: особенности экспрессии антигенов вирусного гепатита В

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, экспрессия HbsAg и HBcAg.

При иммуногистохимическом исследовании 87 трепанобиоптатов печени у 50 (100%) больных гепатоцеллюлярным раком в опухолевой ткани обнаружена цитоплазматическая и ядерная экспрессия HbsAg, у 82,0% пациентов – цитоплазматическая экспрессия HbsAg. Из 37 больных холангиоцеллюлярным раком у 72,97% в клетках опухоли определена экспрессия HbsAg, у 43,25% пациентов – экспрессия HbsAg в опухолевой ткани печени. Результаты исследования подтвердили значительную роль вируса гепатита В в развитии гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака.

Рак печінки: особливості експресії антигенів вірусного гепатиту В

В. О. Туманський, М. Д. Зубко

При імуногістохімічному дослідженні 87 трепанобіоптатів печінки у 50 (100%) хворих на гепатоцелюлярний рак у пухлинної тканини виявили цитоплазматичну та ядерну експресію HbsAg, у 82,0% пацієнтів – цитоплазматичну експресію HbsAg. Серед 37 хворих на холангіоцелюлярний рак у 72,97% пацієнтів у клітинах пухлини встановили експресію HbsAg, у 43,25% – експресію HbsAg у пухлинній тканині печінки. Результати дослідження підтвердили значну роль вірусу гепатиту В у розвитку гепатоцелюлярного і холангіоцелюлярного раку печінки.

Ключові слова: гепатоцелюлярна карцинома, холангіоцелюлярна карцинома, експресія HbsAg и HBcAg.**Патологія.** – 2013. – №3 (29). – С. 33–37**Liver cancer: expression features of hepatitis B antigens**

V. A. Tumanskiy, M. D. Zubko

Hepatitis B virus surface and core antigens (HBsAg, HBcAg) were examined in 87 liver biopsies (50 from patients with hepatocellular carcinoma and 37 from patients with cholangiocarcinoma) by immunohistochemical and histopathological methods. The cytoplasmic and nuclear expression of HBcAg was detected in liver specimens obtained from 100% (50) patients with hepatocellular carcinoma. 82,0% of them had cytoplasmic expression of HBSAg. The expression of HBcAg was detected in liver specimens obtained from 72,97% of patients with cholangiocarcinoma. The expression of HBSAg was detected in liver specimens obtained from 43,25% of patients with cholangiocarcinoma. The results from the study demonstrate the principal role of hepatitis B in the development of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, HbsAg and HBcAg expression.**Pathologia.** 2013; №3 (29): 33–37

Сегодня гепатоцеллюлярный (ГЦ) рак занимает пятое место в мире в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и восьмое – среди женщин. В странах Европейского союза заболеваемость ГЦ раком составляет 8,29 на 100 000, холангиоцеллюлярным (ХЦ) раком – 0,9–1,3 на 100 000 населения в год [9,12]. Среди этиологических факторов ГЦ рака важное значение имеет гепатотропная В-вирусная инфекция (HBV) [16]. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития рака печени у больных гепатотропной вирусной инфекцией в 20 раз выше, чем у остального населения [1,19,25]. Согласно Е.Б. Ярошенко и соавт. [22], в 75–80% случаев ГЦ рак имеет вирусный генез, причем 50–55% приходится на долю HBV инфекции, а 25–30% – на долю гепатотропной С-вирусной (HCV) инфекции. В развитых странах в группу высокого риска развития ГЦ рака включаются носители вируса гепатита В, больные циррозом печени, вызванным вирусами гепатита В и С, а также больные алкогольным циррозом печени. Ежегодно у 30% больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ С) развивается цирроз печени, у 1–2% из них развивается ГЦ рак. В странах Европейского союза 10–15% случаев первичного рака печени составляет

ХЦ рак (Jelic S., Sotiropoulos G.C., 2010; Eckell F., Brunner T., Jelic S., 2010), риск развития которым более чем в 3 раза выше у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ В) [14].

В настоящее время во многих исследованиях показано, что вирусы гепатита В и С могут быть одним из этиологических факторов развития ХЦ рака [4,6,8,10,11], при этом получен позитивный эффект от вакцинации населения от гепатита В в эндемичных по HBV регионах. Известно, что введение обязательной вакцинации новорожденных от гепатита В на Тайване привело к уменьшению частоты выявления HBsAg у детей с 10 до 1%, а частота развития ГЦК снизилась на 37% [2]. О вирусном гепатокарциногенезе также свидетельствует высокая частота обнаружения вирусных антигенов у больных первичным раком печени: в Северной Америке HbsAg определяют в крови у 52% больных ГЦ раком, в Румынии – у 24% таких пациентов [3,5]. Экспрессия HBcAg и HbsAg антигенов ХВГ В в ткани ГЦ и ХЦ рака пока изучена недостаточно.

Цель работы

Определить особенности экспрессии антигенов хронического вирусного гепатита В в опухолевой ткани у больных гепато- и холангиоцеллюлярным раком печени.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов печени 87 больных в возрасте от 33 до 83 лет, среди которых 50 (57,47%) пациентов страдали ГЦ раком, 37 (42,53%) – ХЦ раком. Из 87 обследованных больных первичным раком печени 15 пациентов ранее страдали хроническим вирусным гепатитом (11 болели ХВГ С, 3 – ХВГ В, 1 – хроническим вирусным гепатитом В+С), у 72 онкобольных, согласно клиническим данным, вирусного гепатита в анамнезе не было. В контрольной группе исследовали биоптаты печени 5 умерших от соматических заболеваний без клинико-биохимических и морфологических признаков вирусного поражения печени. Столбики трепанобиоптатов печени больных ГЦ и ХЦ раком печени фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. На ротационном микротоме НМ-3600 (MICROM Laborgerate GmbH, Германия) изготавливали серийные срезы толщиной 3–4 мкм для окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизон и Массон-триколор, а также для иммуногистохимических (ИГХ) исследований. Наличие инфицирования опухолевых клеток вирусом гепатита В определяли в парафиновых срезах непрямым иммунопероксидазным методом с использованием антител *Rb a-Hu Primary Hepatitis B Virus Core Antigen* (HBcAg) и *Mo a-Hu Primary Hepatitis B Virus Surface Antigen* (HBsAg), Clone 3E7, а также системы визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином (все реактивы «ДАКО», Дания).

Оценку результатов ИГХ исследования экспрессии HBsAg и HBcAg опухолевыми клетками проводили в микроскопе Аxioplan 2 («Carl Zeiss», Германия) в 3-х стандартных полях зрения микроскопа при увеличении 400^x. Уровень экспрессии HBcAg и HBsAg в опухолевой ткани ГЦ и ХЦ рака расценивали как слабый при наличии 1–33% иммунопозитивных клеток, как умеренный – при наличии 34–66%, как значительно выраженный – при наличии 67–100% иммунопозитивных клеток (Joachim E. et al., 2003). Интенсивность экспрессии HBcAg и HBsAg опухолевыми клетками ГЦ и ХЦ рака оценивали полуколичественным методом по K. Liu et al. [15]: «-» – отрицательная ИГХ-реакция; «+» – слабая иммунопозитивная реакция (светло-коричневая окраска); «++» – умеренная реакция (коричневая окраска), «+++» – выраженная реакция (темно-коричневая окраска).

Статистическую обработку полученных данных проводили вариационно-статистическим методом с использованием пакета компьютерных программ Excel XP. Рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение ($\pm m$) для каждой из групп. Связи между исследуемыми группами определяли с помощью коэффициентов корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Имуногистохимические исследования показали: в цитоплазме опухолевых клеток ГЦ и ХЦ рака наблюдалась диффузно-гранулярная экспрессия HBsAg различ-

ной интенсивности, а в ядрах и цитоплазме определялась диффузно-гранулярная экспрессия HBcAg различной интенсивности. Особенности ядерно-цитоплазматической экспрессии HBV-антигенов опухолевыми клетками первичного рака печени пока являются предметом дискуссии и обычно соотносятся с особенностями экспрессии этих антигенов гепатоцитами при хроническом вирусном гепатите, при котором установлено, что цитоплазматическая экспрессия HBcAg больше коррелирует с тяжестью поражения печени, а ядерная экспрессия HBcAg отражает уровень вирусной репликации. По данным С.М. Chu et al., (1987), Н.С. Hsu et al., (1987), N.V. Naoumov et al. (1990), при хроническом вирусном гепатите в фазе иммунной толерантности пациенты обычно имеют более высокий уровень виремии HBV, и экспрессия HBcAg определяется в ядре гепатоцитов. В фазу иммунного клиренса HBcAg экспрессия этого антигена может определяться в ядре, цитоплазме печеночных клеток или одновременно в ядре и цитоплазме гепатоцитов.

Ранее показано, что вирусный гепатокарциногенез – многоступенчатый молекулярный механизм, который включает как активацию онкогенов, так и снижение функции генов-супрессоров опухолевого роста, в который вовлечены HBsAg, HBcAg, p21^{WAF1/CIP1} и p21 [15]. Однако до сих пор дискутируется вопрос об уровне или глубине вирусного HBV-инфицирования гепатоцитов при развитии рака печени: имеет ли место развитие опухоли из инфицированных гепатоцитов и из их предшественников с определяемой одновременной коэкспрессией HBcAg и HBsAg опухолевыми и неопухолевыми гепатоцитами или преобладает изолированный гепатокарциногенез из клеток-предшественниц (в таком случае антигены вируса гепатита В могут определяться только в опухоли и отсутствовать в перифокальной ткани печени).

По нашим данным, в ткани ГЦ рака положительная ИГХ реакция с HBcAg и HBsAg отмечена как в дифференцированных опухолевых гепатоцитах, так и в низкодифференцированных опухолевых клетках. Неупорядоченно расположенные малочисленные звездчатые клетки и фибробласты опухоли были иммунонегативными, т.е. в них экспрессия HBcAg и HBsAg не определена. В ХЦ раке положительная ИГХ-реакция с HBcAg и HBsAg отмечена в опухолевых холангиоцитах, в недифференцированных опухолевых клетках и в единичных фибробластоподобных клетках.

По результатам наших исследований, у 100% больных ГЦ раком печени (3 из которых страдали ХВГ В, 9 – ХВГ С) в опухолевых клетках имела место цитоплазматическая и ядерная экспрессия HBcAg. В опухолевой ткани ГЦ рака у 8,0% больных определяли слабый уровень экспрессии HBcAg, у 18,0% пациентов – умеренный уровень экспрессии этого антигена, у 74,0% больных – значительно выраженный уровень экспрессии HBcAg в опухоли с наличием в ней 67–100% иммунопозитивных клеток (рис. 1, цв. вкладка 1). По результатам полуко-

личественного подсчета, интенсивность ИГХ-реакции с HBcAg в опухолевых клетках ГЦ рака была слабой у 12,0% больных, умеренной – у 18,0%, выраженной – у 70,0% пациентов.

Цитоплазматическая экспрессия HbsAg в опухолевой ткани обнаружена у 82,0% больных ГЦ раком. В опухолевой ткани ГЦ рака у 12,2% больных определен слабый уровень экспрессии HBsAg (рис. 2, цв. вкладка 1), у 14,63% – умеренный уровень экспрессии этого антигена, у 55,17% – значительно выраженный уровень экспрессии HBsAg, у 18,0% пациентов экспрессия HBsAg в ткани ГЦ рака не определена. Интенсивность ИГХ-реакции с HBsAg в клетках ГЦ рака была слабой у 12,95% больных, умеренной – у 53,65%, выраженной – у 15,4% пациентов. На разную интенсивность экспрессии HBcorAg и HBsAg клетками ГЦ рака также указывают К. Liu et al. [15].

Результаты ИГХ-исследований биоптатов печени 37 больных ХЦ раком (2 из которых ранее страдали ХВГ С, 1 – хроническим вирусным гепатитом В+С) показали, что у 43,25% пациентов в клетках опухоли определена цитоплазматическая экспрессия HbsAg. Уровень экспрессии HBsAg клетками ХЦ рака был слабым у 5,15% больных, умеренным – у 10,37%, значительно выраженным (наличие в опухоли 67–100% иммунопозитивных клеток) – у 27,73% пациентов. Интенсивность ИГХ-реакции с HBsAg в клетках ХЦ рака была слабой у 10,36% больных, умеренной – у 8,92%, выраженной – у 23,97% пациентов.

У 72,97% больных ХЦ раком в клетках опухоли определена цитоплазматическая и ядерная экспрессия HbsAg. Уровень экспрессии HBcAg клетками ХЦ рака был слабым у 20% больных, умеренным – у 12,75% (рис. 3, цв. вкладка 1), значительно выраженным – у 40,22% пациентов. У 27,03% больных экспрессия HBcAg в ткани ХЦ рака не определена. По результатам полуколичественного расчета, интенсивность ИГХ-реакции с HBcAg в опухолевых клетках ХЦ рака была слабой у 11,48% больных, умеренной – у 11,49%, выраженной – у 50,00% пациентов.

Установили, что средний уровень экспрессии HBcAg клетками ГЦ составил $66,62 \pm 10,09\%$, что достоверно больше, чем средний уровень экспрессии HbsAg, который составил $50,58 \pm 26,7\%$ ($p < 0,05$). Средний уровень экспрессии HBcAg клетками ХЦ составил $41,83 \pm 32,86\%$, что достоверно больше, чем средний уровень экспрессии HbsAg, который составил $26,43 \pm 35,52\%$ ($p < 0,05$). При

корреляционном анализе установлено, что у больных ГЦ карциномой между уровнем экспрессии опухолевыми клетками HBcAg и HBsAg наблюдается прямая сильная связь (коэффициент Пирсона – $r = +0,83$). У больных ХЦ карциномой также отмечена прямая сильная связь между уровнем экспрессии клетками опухоли HBcAg и HBsAg (коэффициент Пирсона – $r = +0,82$) (табл. 1).

Канцерогенез при HBV и HCV инфекции имеет свои особенности. HBV является ДНК-вирусом, который способен интегрироваться в хромосомную ДНК гепатоцита, вызывать точечные мутации, делеции и транслокации различных ее локусов, а также повышать чувствительность ДНК к неблагоприятным факторам межклеточной среды [7]. Возможно также, что вирусная HBV-инфекция нарушает стабильность генома гепатоцитов [21–23]. HCV – РНК-вирус, который не способен встраиваться в геном клеток печени, поэтому в качестве возможного механизма развития опухоли рассматривается способность вируса тормозить апоптоз, направленный на элиминацию гепатоцитов с мутантной ДНК [21]. При HBV инфекции опухоль может возникнуть не только на фоне цирроза (что наблюдают примерно в 75% случаев), но и у больных ХВГ В без цирроза и даже при неактивном носительстве HBsAg. Возможно взаимодействие HBV и HCV в развитии ГЦР, так как у HBsAg-позитивных больных с коинфекцией HCV и HBV гепатоцеллюлярная карцинома развивается чаще, чем у больных только ХВГ С [7,17,25].

Иммуногистохимический анализ показал, что наличие HBcAg и HBsAg в опухолевых клетках первичного рака печени далеко не всегда совпадает с экспрессией этих антигенов в гепатоцитах перифокальной ткани печени. При изучении экспрессии антигенов вируса гепатита В у больных ГЦ раком установили, что у 74,0% пациентов положительная экспрессия HBcAg была только в опухолевой ткани, а у 26,0% – как в опухолевых клетках, так и в гепатоцитах окружающей ткани печени. У 58,18% пациентов экспрессия HBsAg определена только в клетках ГЦ рака, а у 23,82% экспрессия этого антигена обнаружена одновременно и в клетках опухоли, и в гепатоцитах окружающей неопухолевой ткани (рис. 4, цв. вкладка 1), у 18,0% больных экспрессия HBsAg не определена.

На неоднородную экспрессию антигенов вируса гепатита В клетками ГЦ рака и окружающими гепатоцитами обращают внимание и другие исследователи [15].

Таблица 1

Анализ уровня экспрессии HBcAg и HBsAg у больных ГЦ и ХЦ карциномой

| Характеристика уровня экспрессии HBcorAg и HBsAg | Гепатоцеллюлярная карцинома | | Холангиоцеллюлярная карцинома | |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------|-------------------------------|-------------|
| | HBcorAg (A) | HBsAg (B) | HBcorAg (C) | HBsAg (D) |
| Средний уровень экспрессии, % | 66,62±10,09 | 50,58±26,7 | 41,83±32,86 | 26,43±35,52 |
| p | <0,05 | | <0,05 | |
| r _{A-B} | +0,87 | | | |
| r _{C-D} | | | +0,82 | |

Wenliang Wang et al., (1991), изучившие экспрессию HBV-антигенов у 110 больных раком печени, отмечали, что у 11% пациентов экспрессия HBcAg имела место только в опухолевой ткани, у 26% ее наблюдали и в опухоли, и в окружающей неопухолевой ткани; экспрессия HbsAg определена только в опухолевой ткани у 19% пациентов, одновременно в клетках рака печени и в окружающей неопухолевой ткани она имела место у 61% больных.

Точный механизм развития ХЦ рака у больных и носителей вируса гепатита В неизвестен [18], поэтому феномен экспрессии HBcAg и HBsAg клетками ХЦ рака пока еще уточняется. В некоторых случаях экспрессия HBcAg и HBsAg клетками ХЦ рака объясняется наличием у серонегативных по маркерам HBV больных латентной HBV инфекции. Это подтверждается тем, что у ряда больных ХЦ раком, несмотря на отсутствие HBs-антигенемии и наличие anti-HBs, в ткани печени и в сыворотке крови определена ДНК HBV. При этом в сыворотке или определены маркеры перенесенной HBV инфекции («изолированные» anti-HBc антитела к антигенам вируса, которые, как теперь полагают, могут быть признаком хронической латентной HBV инфекции), или отмечено отсутствие всех маркеров HBV (серонегативная инфекция). Поэтому в некоторых случаях экспрессию HBcAg и HBsAg клетками ХЦ рака объясняют возможным наличием у больных латентной HBV инфекции, проявляющей онкогенные свойства [22,23,27]. По нашему мнению, экспрессию HBcAg и HBsAg клетками ХЦ рака можно также объяснить инфицированием новых поколений стволовых клеток печени на этапе их дифференцировки на клетки-предшественницы холангиоцитов и гепатоцитов накануне развития рака у пациентов с латентной HBV инфекцией.

Выводы

1. У 100% больных гепатоцеллюлярным раком в дифференцированных и низкодифференцированных опухолевых клетках обнаружена диффузно-гранулярная цитоплазматическая и ядерная экспрессия HbcAg разной интенсивности, у 82,0% пациентов определена разной интенсивности экспрессия HbsAg в цитоплазме опухолевых клеток. У больных гепатоцеллюлярной карциномой между уровнями экспрессии опухолевыми клетками HBcAg и HBsAg отмечена прямая сильная связь (коэффициент Пирсона – $r=+0,87$).

2. Из 37 больных холангиоцеллюлярным раком у 72,97% пациентов в клетках опухоли обнаружена цитоплазматическая и ядерная экспрессия HbcAg, у 43,25% пациентов в опухолевой ткани печени определена цитоплазматическая экспрессия HbsAg. Экспрессия HBcAg и HBsAg обнаружена в опухолевых холангиоцитах, в недифференцированных опухолевых клетках и в единичных фибробластоподобных клетках. У больных холангиоцеллюлярной карциномой между уровнем экспрессии опухолевыми клетками HBcAg и HBsAg отмечена прямая сильная связь (коэффициент Пирсона – $r=+0,82$).

3. Значительный уровень экспрессии HBsAg в опухоли у 55,17% больных гепатоцеллюлярным раком и у 27,73% пациентов с холангиоцеллюлярным раком, а также значительный уровень экспрессии HbcAg в опухолевой ткани у 74,0% больных гепатоцеллюлярным раком и у 40,22% пациентов с холангиоцеллюлярным раком подтверждают важную роль вируса гепатита В в развитии первичного рака печени.

Список литературы

1. Bosh F.X. Epidemiology of primery liver cancer / F.X. Bosh, J. Ribes, J. Borrás // Semin. Liver Dis. – 1999. – Vol. 19. – P. 271–285.
2. Bruix J. Hepatocellular carcinoma / Bruix J.; ed. by P. Permanyer. – Barcelona, 2004. – P. 1–150.
3. Buligescu L. Epidemiological study of the risk factors and of the evolution of primary liver cancer (PLC) in Romania / L. Buligescu, M. Visinoiu, S. Buligescu, R. Budanoff // Swed. Soc. Med. Sci. – 1982. – Vol. 13. – P. 422–437.
4. Cai W.K. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China / W.K. Cai, H. Sima, B.D. Chen, G.S. Yang // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – P. 249–253.
5. Chlebowski R.T. Hepatocellular carcinoma. Diagnostic and prognostic features in North American patients / R.T. Chlebowski, M. Tong, J. Weissman, J.B. Block, K.P. Rammig, J.M. Weiner, J.R. Bateman, J.S. Chlebowski // Cancer. – 1984. – Vol. 53. – P. 2701–2706.
6. Choi D. Cholangiocarcinoma and Clonorchis sinensis infection: a case-control study in Korea / D. Choi, J.H. Lim, K.T. Lee [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44. – P. 1066–1073.
7. Cougot D. HBV induced carcinogenesis / D. Cougot, C. Neuveut, M.A. Buendia // J. Clin. Virology. – 2005. – Vol. 34. – Suppl 1. – S. 75–78.
8. Donato F. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy / F. Donato, U. Gelatti, A. Tagger [et al.] // Cancer Causes Control. – 2001. – Vol. 12. – P. 959–964.
9. Eckell F. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке желчного пузыря и желчных протоков / F. Eckell T. Brunner, S. Jelic // Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) – М.: Изд. гр. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 103–109.
10. El-Serag H.B. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans / H.B. El-Serag, E.A. Engels, O. Landgren [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 116–23.
11. Feitelson M. Chronic hepatitis C virus infection and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma / M. Feitelson // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2001. – Vol. 49. – Suppl. 2. – S. 65–74.
12. Jelic S. Гепатоцеллюлярный рак: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению / S. Jelic, G.C. Sotiropoulos // Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). – М.: Изд. гр. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 92–102.
13. Lee T.Y. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study / T.Y. Lee, S.S. Lee, S.W. Jung [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 1716–1720.
14. Li M. Hepatitis B Virus Infection Increases the Risk of Cholangiocarcinoma / M. Li, J. Li, P. Li, H. Li, T. Su, R. Zhu, J. Gong // J Gastroenterol Hepatol. – 2012. – Vol. 27 (10). – P. 1561–1568.
15. Liu K. Tissue microarray for high-throughput analysis of

- gene expression profiles in hepatocellular carcinoma / K. Liu, X.Z. Lei, L.S. Zhao, H. Tang, L. Liu, P. Feng, B.J. Lei // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11 (9). – P. 1369–1372.
16. *Lupberger J.* Hepatitis B virus-induced oncogenesis / J. Lupberger, E. Hildt // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13 (1). – P. 74–81.
17. *Zhou Y.M.* Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China / Y.M. Zhou, Z.F. Yin, J.M. Yang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 632–635.
18. *Абдурахманов Д.Т.* Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы / Д.Т. Абдурахманов // Информационный бюллетень. – 2002. – № 1 (14).
19. *Базин И.С.* Гепатоцеллюлярный рак – современное состояние проблемы / И.С. Базин // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 4. – С. 216–228.
20. *Дуданова О.П.* Экспрессия HBcorAg при хроническом HBeAg-негативном гепатите: связь с клинико-гистологической активностью и HBsAg-статусом / О.П. Дуданова, И.А. Правдолюбова // РЖГГК. – 2012. – Т. 22. – № 2. – С. 53–59.
21. *Ивашкин В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей / В.Т. Ивашкин. – М.: М-Вести, 2002. – С. 405–410.
22. *Ивашкин В.Т.* Скрытая инфекция вирусом гепатита В / В.Т. Ивашкин, Е.Н. Герман, М.В. Маевская // РЖГГК. – 2008. – Т. 18. – № 2. – С. 4–9.
23. *Ивашкин В.Т.* Руководство для врачей. Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома / В.Т. Ивашкин, Ч.С. Павлов // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Литтерра, 2003. – С. 459–464.
24. *Павлов Ч.С.* Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // РЖГГК. – 2007 – №5. – С. 16 – 23.
25. *Ярошенко Е.Б.* Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы / Е.Б. Ярошенко, Э.З. Бурневич, Я.Г. Мойсюк // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 4. – С. 189–193.

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, директор Института клинической патологии человека, E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua.

Зубко М.Д., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 10.12.2013 р.

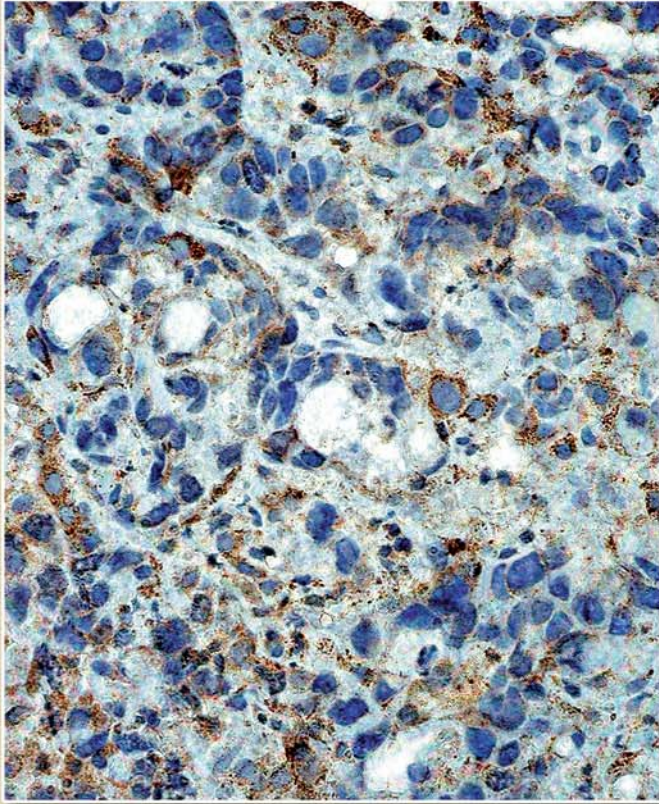


Рис. 1. Значительный уровень экспрессии HBsAg в цитоплазме клеток гепатоцеллюлярного рака. Anti- HBsAg. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув. x 650.

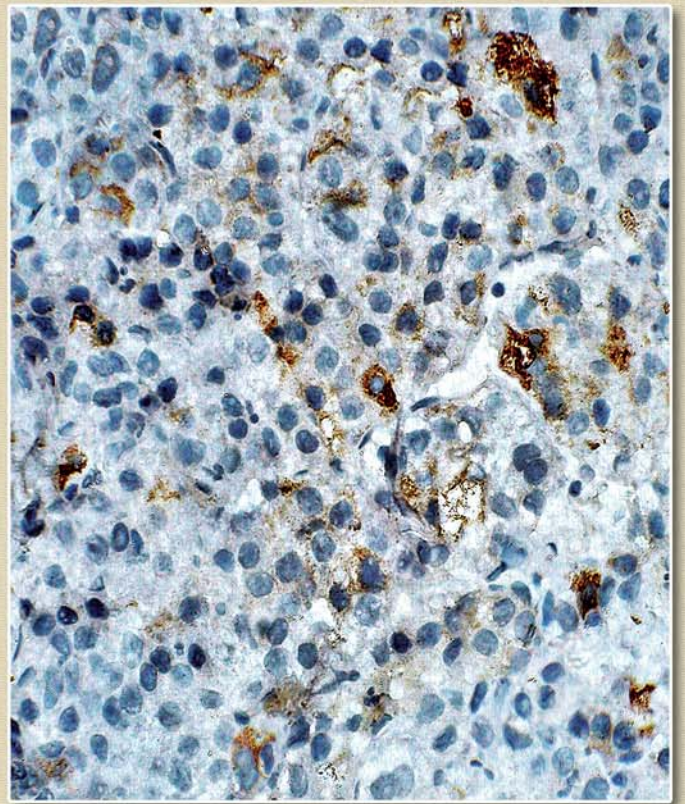


Рис. 2. Слабый уровень экспрессии HBsAg в клетках гепатоцеллюлярного рака. Anti- HBsAg. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув. x 650.

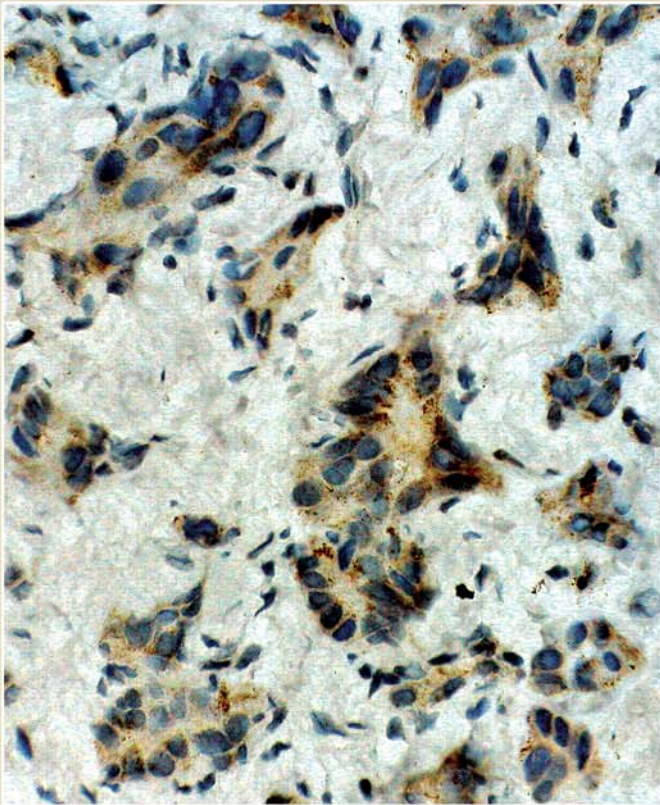


Рис. 3. Умеренный уровень экспрессии HBsAg в цитоплазме клеток холангиоцеллюлярного рака. Anti- HBsAg. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув. x 650.

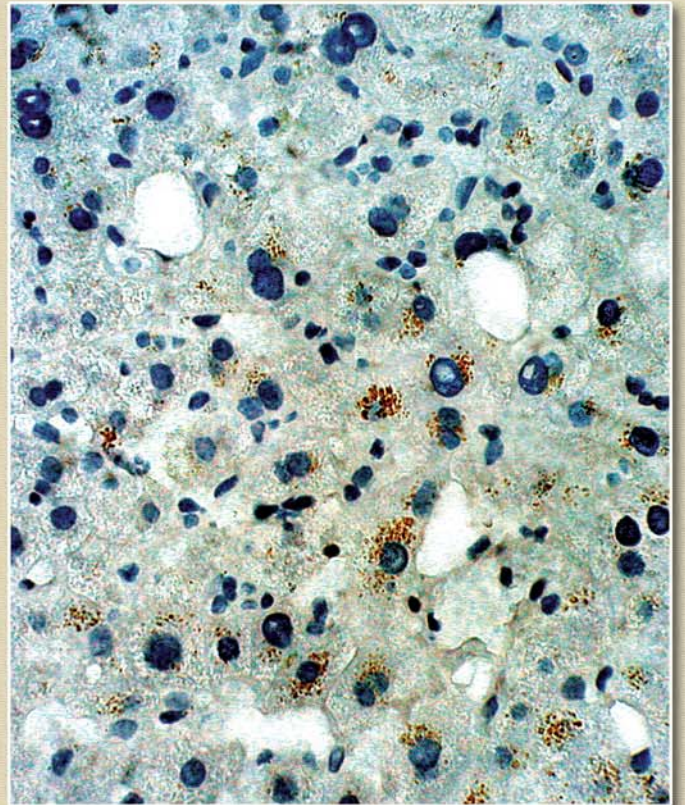


Рис. 4. Экспрессия HBsAg в гепатоцитах, окружающих гепатоцеллюлярный рак. Anti- HBsAg. Система визуализации DAKO EnVision+ с диаминобензидином. Ув. x 650.

(Рис. 1–4 к статье В. А. Туманского, М. Д. Зубко «Рак печени: особенности экспрессии антигенов вирусного гепатита В», с. 33–37)