

ЭКСПРЕССИЯ BCL-2 В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

К.Л. Райхельсон¹, В.Е. Карев², Н.В. Марченко¹, Л.К. Пальгова¹, Ю.В. Лобзин²,
А.Ю. Барановский¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

Expression of bcl-2 in the liver tissue of patients with autoimmune liver diseases and chronic hepatitis C

K.L. Raykhel'son¹, V.E. Karev², N.V. Marchenko¹, L.K. Pal'gova¹, Yu.V. Lobzin², A.Yu. Baranovskiy¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

² Scientific Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. Изменения процессов апоптоза в клетках печени наблюдаются при поражении различной этиологии. Целью исследования явилась сравнительная оценка экспрессии антиапоптотического фактора bcl-2 в ткани печени при хроническом гепатите С (ХГС) и аутоиммунных заболеваниях печени. В биоптатах 33 пациентов с заболеваниями печени (7 – с аутоиммунным гепатитом (АИГ), 10 – с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), 6 – с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ и 10 – с ХГС) проведена иммуногистохимическая оценка экспрессии bcl-2 в эпителии желчных протоков и непаренхиматозных клетках. В портальной зоне во всех группах выявлена наибольшая плотность bcl-2+ непаренхиматозных клеток, при этом экспрессия bcl-2 в непаренхиматозных клетках была достоверно ниже при ХГС, чем в других группах. Выявлена взаимосвязь между некровоспалительной активностью и экспрессией bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени ($r=0,35$), взаимосвязи со стадией фиброза не выявлено. При полуколичественной оценке получены достоверные различия экспрессии bcl-2 клетками билиарного эпителия: при ПБЦ у большинства больных bcl-2 экспрессировали более 2/3 холангиоцитов, при АИГ и АИГ/ПБЦ bcl-2+ реакция отмечалась в 1/3–2/3 билиарных клеток, при ХГС у всех больных отмечена экспрессия bcl-2 менее, чем в 1/3 холангиоцитов ($p<0,05$). Различий между АИГ и АИГ/ПБЦ в экспрессии холангиоцитами bcl-2 не наблюдалось. Выраженность экспрессии bcl-2 клетками билиарного эпителия может использоваться как дифференциально-диагностический маркер при необходимости разграничения АИГ и ХГС в спорных ситуациях и, главное, АИГ/ПБЦ и ПБЦ.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, хронический гепатит С, перекрестный синдром, апоптоз, bcl-2, дифференциальная диагностика.

Введение

Апоптоз является регулируемой формой программированной гибели клеток, одним из естественных механизмов клеточной смерти, важней-

Abstract. Changes of apoptosis in liver cells are observed in patients with lesions of various etiologies. The aim of this study was a comparative evaluation of the expression of the antiapoptotic factor bcl-2 in liver at CHC and autoimmune liver diseases (AiLD). Immunohistochemical assessment of bcl-2 expression in biliary epithelial cells and non-parenchymal cells were performed in liver biopsies from 33 patients with liver disease (7 – with autoimmune hepatitis (AIH), 10 – with primary biliary cirrhosis (PBC), 6 – overlap syndrome AIH / PBC and 10 – with chronic hepatitis (CHC)). In all groups, the greatest density of bcl-2+ non-parenchymal cells showed in the portal area, moreover, the expression of bcl-2 in non-parenchymal cells at CHC patients was significantly lower than in the other groups. The interrelation between necroinflammatory activity and bcl-2 expression in non-parenchymal liver cells was found ($r = 0,35$), the relationship with the stage of fibrosis was not found. We were obtained statistically significant differences in bcl-2 expression in biliary epithelial cells by semi-quantitative assessment: in the majority of patients with PBC bcl-2 was expressed over 2/3 of cholangiocytes, at AIH and AIH/PBC patients bcl-2+ reaction was observed in 1/3–2/3 biliary cells, and all CHC patients had bcl-2 expression less than in 1/3 cholangiocytes ($p<0.05$). Differences between AIH and AIH/PBC of bcl-2 expression in cholangiocytes were not observed. The intensity of bcl-2 expression in biliary epithelial cells can be used as a differential diagnostic marker when necessary to differentiate AIH and CHC in controversial situations and, most importantly, AIH / PBC and PBC.

Key words: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis C, overlap syndrome, apoptosis, bcl-2, differential diagnosis

шим механизмом поддержания клеточного состава организма в физиологических условиях.

Апоптозу придают основное значение в кинетике и гомеостазе клеток печени, в особенности

билиарного тракта [1, 2]. При этом апоптоз билиарных клеток регулируется преимущественно белками – членами bcl-2 семьи [2].

Нарушения апоптоза в клетках печени – частое проявление патологии печени, которое наблюдается при поражениях различной этиологии, в том числе при аутоиммунных заболеваниях печени (АИЗП) и хроническом гепатите С (ХГС) [3–9]. В связи с быстрым выведением апоптотических клеток их обнаружение и количественное определение приводит к недооценке апоптоза [2]. Поэтому в изучении апоптоза наибольшее значение придается исследованию про- и антиапоптотических факторов.

Цель исследования – сравнительная оценка экспрессии антиапоптотического фактора bcl-2 в ткани печени при ХГС и АИЗП.

Задачи исследования – оценить и сравнить экспрессию bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени и билиарном эпителии при ХГС и различных видах АИЗП; провести анализ связи экспрессии bcl-2 с некровоспалительной активностью и стадией фиброза.

Материалы и методы

Проведена гистологическая оценка биоптатов печени 33 пациентов с верифицированными заболеваниями печени и лабораторными признаками их активности: 7 – с аутоиммунным гепатитом (АИГ), 10 – с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), 6 – с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ и 10 – с ХГС. Диагноз АИЗП устанавливался на основании комплексного обследования, согласно рекомендациям ведущих гепатологических ассоциаций: АИГ – с помощью упрощенной системы, рекомендуемой Международной рабочей группой по АИГ (IAIHG) [10]; ПБЦ – на основании рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [11, 12], перекрестный синдром АИГ/ПБЦ – согласно критериям, предложенным O. Chazouilleres et al. [13] и рекомендуемых EASL [12], ХГС – согласно отечественным «Рекомендациям по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С» [14].

Пункционная биопсия печени выполнялась чрескожно иглой Менгини диаметром 1,4 мм до начала назначения базисной терапии. Для гистологического исследования полученный материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, подвергали спиртовой проводке и заливке в парафин по общепринятым методикам. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали обзорными гистологическими красителями (гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону или трихромом по Массону).

Имуногистохимическое исследование выполнялось с использованием моноклональных мышечных антител (bcl-2, Novocastra Lab, UK) и системы EnVi-

sion (DAKO, Germany). Определение экспрессии bcl-2 проводилось отдельно в эпителии желчных протоков и непаренхиматозных клетках. Определение экспрессии bcl-2 в эпителии желчных протоков выполнялось полуколичественным методом (отсутствует, выявляется менее чем в 1/3, в 1/3–2/3, более чем в 2/3 холангиоцитов). Подсчет экспрессии bcl-2 в непаренхиматозных клетках осуществлялся посредством вычисления среднего содержания bcl-2-позитивных клеток отдельно в центрлобулярных отделах, парабазальных отделах печеночных долек и портальной зоне. Измерения осуществлялись в 15 полях зрения при увеличении $\times 400$ (по 5 разных полей из разных отделов печеночных долек). Изучение гистологических и иммуногистохимических препаратов проводилось с использованием светооптического микроскопа Zeiss AxioScope A1.

С целью унификации результатов гистологическая активность и степень выраженности фиброза, независимо от нозологии, оценивались по системе METAVIR, исходно разработанной для гепатита С [15]. Некровоспалительная активность была сопоставима во всех группах.

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных программ Statistica 6.0. Описание распределений признаков в выборках представлено в виде медиан и границ интерквартильного отрезка. Для анализа использовали χ^2 – критерий и коэффициент корреляции Пирсона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Данные о степени некровоспалительной активности и стадии фиброза в изученных биоптатах приведены в таблице 1.

Таблица 1

Некровоспалительная активность и стадия фиброза по METAVIR

METAVIR	АИГ N=7	АИГ/ПБЦ N=6	ПБЦ N=10	ХГС N=10
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Активность				
A 1	2 (28,5)	2 (33,3)	1 (10,0)	1 (10)
A 2	0 (0)	2 (33,3)	4 (40,0)	4 (40)
A 3	5 (71,4)	2 (33,3)	5 (50,0)	5 (50)
Стадия				
F 0	1 (14,3)	1 (16,7)	3 (30,0)	0 (0)
F 1	1 (14,3)	0	1 (10,0)	1 (10)
F 2	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (20,0)	4 (40)
F 3	1 (14,3)	1 (16,7)	2 (20,0)	5 (50)
F 4	3 (42,9)	3 (50,0)	2 (20,0)	0 (0)

При оценке экспрессии bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени выявлены достоверные различия при всех видах АИЗП с ХГС, наиболее выраженные

в портальной зоне, где экспрессия bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени была достоверно ниже при ХГС, чем во всех других группах. (табл. 2, рис. 1). Именно в портальной зоне во всех группах выявлена наибольшая плотность bcl-2+ клеток. Средние показатели по выявлению bcl-2+ непаренхиматозных клеток были достоверно выше при ПБЦ и АИГ/ПБЦ, чем при ХГС, эти же различия были отмечены при ПБЦ и ХГС в парабазальной зоне.

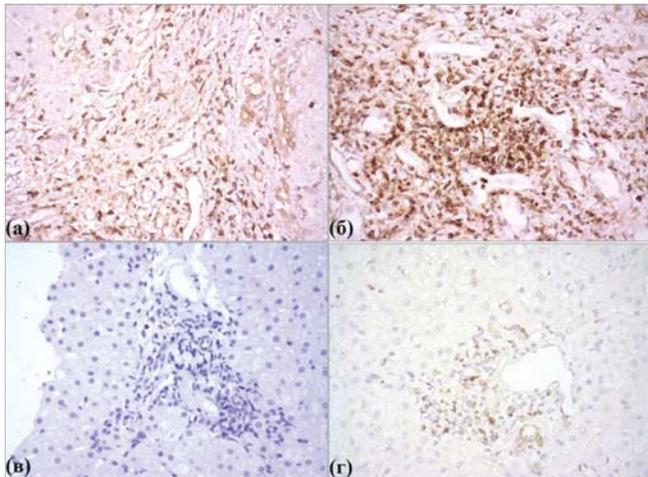


Рис. 1. Экспрессия bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени при АИГ (а), ПБЦ (б), ХГС (в) и АИГ/ПБЦ (г) (ув. ×400)

При этом выявлено достоверное увеличение bcl-2+ непаренхиматозных клеток при АИЗП в целом в сравнении с ХГС в портальной ($41,70 \pm 23,7$ против $22,06 \pm 7,79$, $p < 0,05$) и парабазальной зонах ($164,59 \pm 111,72$ против $38,50 \pm 11,26$, $p < 0,05$), а также их среднего содержания в ткани печени ($64,55 \pm 36,90$ против $22,67 \pm 6,74$, $p < 0,05$).

Была выявлена положительная взаимосвязь между выраженностью некровоспалительной активности и экспрессией bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени в среднем ($r = 0,35$), в портальной ($r = 0,32$) и центральной зонах ($r = 0,35$) (рис. 2). Взаимосвязи со стадией фиброза выявлено не было.

Оценка экспрессии bcl-2 в холангиоцитах проводилась полуколичественным методом. Нами получены достоверные различия по повышению количества bcl-2 + клеток билиарного эпителия при

всех видах АИЗП в сравнении с ХГС, при котором у всех больных отмечена экспрессия bcl-2 менее чем в 1/3 холангиоцитов ($p < 0,05$) (рис. 3, 4). При ПБЦ у большинства больных bcl-2 экспрессировали более 2/3 холангиоцитов, в то время как при АИГ и АИГ/ПБЦ bcl-2+ реакция достоверно отмечалась в 1/3 – 2/3 билиарных клеток ($p < 0,05$ при сравнении с каждой из групп). Различий между АИГ и АИГ/ПБЦ в экспрессии холангиоцитами bcl-2 не наблюдалось.

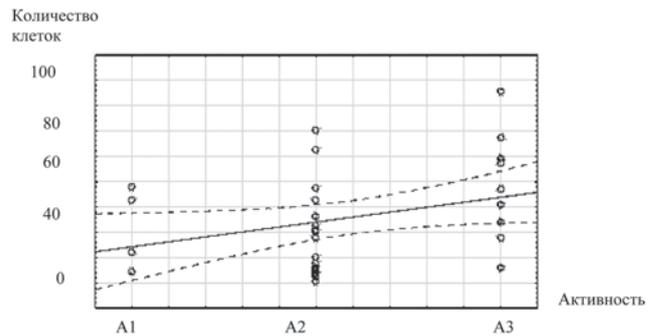


Рис. 2. Взаимосвязь между экспрессией bcl-2 непаренхиматозными клетками печени и некровоспалительной активностью по системе METAVIR

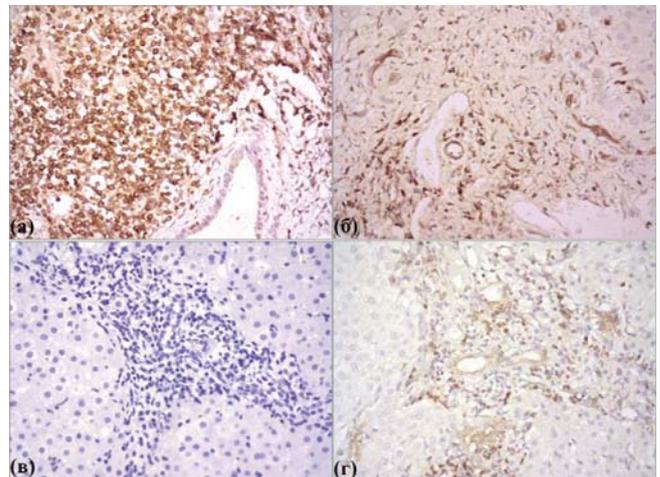


Рис. 3. Экспрессия bcl-2 в клетках билиарного эпителия при АИГ (а), ПБЦ (б), ХГС (в) и АИГ/ПБЦ (г) (ув. ×400)

Таблица 2

Экспрессия bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени

Зона печеночной дольки	АИГ M±SD	ПБЦ M±SD	АИГ/ПБЦ M±SD	ХГС M±SD
	n=7	n=10	n=6	n=10
Портальная зона	106,20±82,28*	197,28±121,59*	178,23±114,23*	38,50±35,59
Парабазальная зона	33,11±23,25	49,08±22,44*	39,43±26,52	22,06±24,65
Центральная зона	28,17±25,92	31,84±17,14	25,13±18,13	21,72±21,84
В среднем	46,03±34,29	76,27±36,79*	66,63±37,21*	22,67±21,31

* – достоверные различия ($p < 0,05$) с группой ХГС.

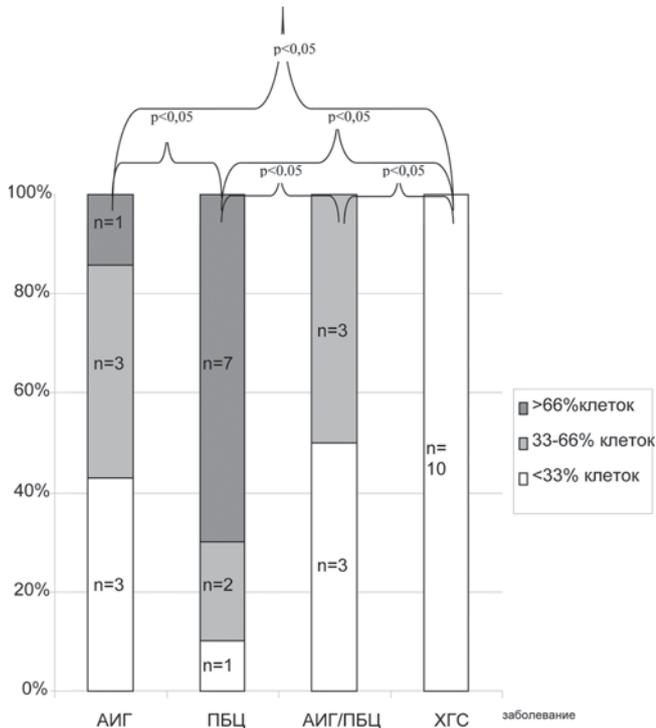


Рис. 4. Экспрессия bcl-2 в холангиоцитах

Определение экспрессии bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени выявило достоверные различия, наиболее выраженные в портальной зоне, при АИЗП в целом и при отдельных их видах с ХГС. Именно в портальной зоне во всех группах выявлено наибольшее количество bcl-2+ непаренхиматозных клеток. При этом была отмечена положительная взаимосвязь между некрвоспалительной активностью и экспрессией bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени.

Аналогичные данные были получены другими исследователями [16–18], наблюдавшими активную экспрессию bcl-2, зависящую от активности гепатита, в зонах максимальной некрвоспалительной активности при АИГ. Взаимосвязь выраженности экспрессии bcl-2 и некрвоспалительной активности была нами продемонстрирована ранее [19]. Избыточная экспрессия bcl-2 в лимфоцитах воспалительных инфильтратов отмечалась некоторыми исследователями и при ПБЦ [20–22].

bcl-2+ клетки при АИГ были локализованы преимущественно в портальной зоне, и можно предположить, что они, вероятно, представляют собой CD4+ лимфоциты, являющиеся преобладающей клеткой в инфильтрате при АИГ. Вслед за другими авторами [16] мы полагаем, что недостаточная выбраковка аутореактивных лимфоцитов путем апоптоза (возможно, за счет активации антиапоптотического фактора bcl-2) является одним из механизмов развития воспаления при АИЗП.

Возможно, близкие механизмы срабатывают и при ХГС. Мы, как и А.С. Tsamandas et al. [9], вы-

являли при ХГС экспрессию bcl-2 в портальных и внутридольковых лимфоцитах, а также в клетках билиарного эпителия. Известно, что вирус гепатита С влияет на апоптотические процессы в клетках организма-хозяина. В исследовании О.А. Буеверова и соавт. [23] показана активация показателей апоптоза как лимфоцитов, так и гранулоцитов в периферической крови у больных с перекрестными аутоиммунными синдромами и вирусными гепатитами по сравнению со здоровыми. По мнению J. Kountouras et al. [24], прямое антиапоптотическое действие вируса гепатита С заключается в подавлении функции белка P53 и инактивации каспаз. Митохондриальный путь апоптоза ингибируется сердцевинным протеином вируса гепатита С путем повышения экспрессии bcl-XL [25]. Неструктурный белок HCV NS4B активирует ряд факторов, связанных с апоптозом, в том числе bcl-2 в инфицированных клетках [26]. В то же время одним из механизмов развития иммунной толерантности при ХГС является истощение пула вирус-специфических Т-клеток путем апоптоза [27]. Более низкий уровень экспрессии антиапоптотического белка непаренхиматозными печеночными клетками при ХГС может быть отражением активации апоптотического процесса.

Наиболее интересные результаты получены при полуколичественной оценке экспрессии bcl-2 в холангиоцитах. При ХГС у всех больных отмечена экспрессия bcl-2 менее чем в 1/3 холангиоцитов. При ПБЦ у большинства больных bcl-2 экспрессировали более 2/3 холангиоцитов, в то время как при АИГ и АИГ/ПБЦ bcl-2-позитивными были 1/3–2/3 клеток билиарного эпителия.

По данным А. Piekarska et al. [28], при ХГС экспрессия bcl-2 белка в эпителии междольковых желчных протоков, а не в лимфоидных клетках коррелирует с воспалением. Мы же получили противоположные данные о взаимосвязи активности воспаления именно с экспрессией bcl-2 в непаренхиматозных клетках.

Выраженность экспрессии bcl-2 клетками билиарного эпителия может использоваться как дифференциально-диагностический маркер при необходимости разграничения АИГ и ХГС в спорных ситуациях и, главное, дифференциальной диагностики АИГ/ПБЦ и ПБЦ.

Известно, что при ПБЦ наблюдается повышение экспрессии bcl-2 холангиоцитами, особенно при прогрессировании заболевания [29, 30], хотя это оспаривается некоторыми авторами [20]. По мнению J.A. Odin et al. [30], апоптоз холангиоцитов непосредственно связан с патогенезом ПБЦ, поскольку он определяет появление иммуногенного пируват-декарбоксилазного комплекса E2. При этом апоптоз билиарных клеток междольковых желчных протоков регулируется в основном

членами bcl-2 семьи [1, 2]. Все это объясняет более выраженную экспрессию bcl-2 при ПБЦ. N. Soda et al. [31] также наблюдали повышение экспрессии bcl-2 клетками билиарного эпителия при ПБЦ по сравнению с пациентами с ХГС и здоровыми.

Менее выраженную экспрессию bcl-2 в холангиоцитах при ХГС в сравнении с другими АИЗП можно объяснить меньшим вовлечением билиарного тракта в патологический процесс при ХГС.

Дифференциация моноварианта ПБЦ с ПБЦ, протекающим с признаками АИГ, является сложной клинической и морфологической задачей. В связи с этим весьма важным явились выявленные различия экспрессии холангиоцитами bcl-2 при моноварианте ПБЦ и его сочетании с АИГ. Казалось бы, аутоиммунная агрессия против клеток билиарного эпителия должна определять близость апоптотической регуляции при заболеваниях, протекающих с признаками ПБЦ. Однако наши наблюдения показали при АИГ/ПБЦ уровень экспрессии bcl-2 в холангиоцитах, близкий к АИГ, но не к ПБЦ. Мы констатируем, что иммуногистохимические характеристики АИГ/ПБЦ ближе к АИГ, чем к моноварианту ПБЦ, что, вероятно, является отражением патогенеза заболеваний.

Придерживаясь мнения J. Woodward и J. Neuberger [32], что понятие перекрестного синдрома подразумевает наличие одного основного заболевания с диагностическим признаками другого, мы полагаем, что нам ближе точка зрения, рассматривающая перекрестный синдром с ПБЦ как атипичную форму АИГ [33], чем позиция международной рабочей группы по аутоиммунным гепатитам [34], предлагающей определять его как ПБЦ, протекающий с признаками АИГ.

Выводы

1. Некровоспалительная активность при АИЗП и ХГС коррелирует с экспрессией bcl-2 в непаренхиматозных клетках печени, что предполагает роль блокирования апоптотических процессов в развитии иммунного воспаления. Эти процессы более выражены при АИЗП, по сравнению с ХГС.

2. Выраженность экспрессии bcl-2 в холангиоцитах позволяет дифференцировать ПБЦ с признаками АИГ от моноварианта ПБЦ, а также может использоваться в спорных случаях при морфологической дифференциации АИГ и ХГС.

Литература

1. Harada, K. Distribution of apoptotic cells and expression of apoptosis-related proteins along the intrahepatic biliary tree in normal and non-biliary diseased liver / K. Harada [et al.] // *Histopathology*. — 2000. — V. 37, № 4. — P. 347–354.

2. Bai, J. Apoptosis and the liver: relation to autoimmunity and related conditions / J. Bai, J.A. Odin // *Autoimmun. Rev.* — 2003. — V. 2, № 1. — P. 36–42.

3. Дмитриева, Е.В. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С / Е.В. Дмитриева, Е.Ю. Москалева, Е.С. Северин // *РЖГГК*. — 2003. — № 5. — С. 7–13.

4. Убеева, И. П. Иммуноопосредованная регуляция апоптоза гепатоцитов при различных поражениях печени и возможности ее фитокоррекции / И.П. Убеева [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2009 — Т. 90, № 7. — С. 218–221.

5. Patel, T., Apoptosis and hepatobiliary disease / T. Patel, G.J. Gores // *Hepatology*. — 1995. — V. 21, № 6. — P. 1725–1741.

6. Ghavami, S. Apoptosis in liver diseases — detection and therapeutic applications / S. Ghavami [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2005 — V. 11, № 11. — P. RA337–RA345.

7. Meyer zum Buschenfelde, K. H. Autoimmune hepatitis. Definition — classification — histopathology — immunopathogenesis / K.H. Meyer zum Buschenfelde, H.P. Dienes // *Virch. Arch.* — 1996. — V. 429, № 11. — P. 1–12.

8. Kremer, A.E. Immune-mediated liver diseases: programmed cell death ligands and circulating apoptotic markers / A.E. Kremer [et al.] // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* — 2009 — V. 9, № 2. — P. 139–156.

9. Tsamandas, A.C. Potential role of bcl-2 and bax mRNA and protein expression in chronic hepatitis type B and C: a clinicopathologic study / A.C. Tsamandas [et al.] // *Mod. Pathol.* — 2003. — V. 16, № 12. — P. 1273–1288.

10. Hennes, E.M. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / E.M. Hennes [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — V. 48, № 1. — P. 169–176.

11. Lindor, K.D. Primary biliary cirrhosis / K.D. Lindor [et al.] // *Hepatology*. — 2009. — V. 50, № 1. — P. 291–308.

12. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatology*. — 2009. — V. 51, № 2. — P. 237–267.

13. Chazouilleres, O. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy / O. Chazouilleres [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — V. 28, № 2. — P. 296–301.

14. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В.Т. Ивашкин [и др.] // *РЖГГК*. — 2013. — Т. 23, № 2. — С. 41–70.

15. Bedossa, P. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatology*. — 1996. — V. 24. — P. 289–293.

16. Yachida, M. Increased bcl-2 expression in lymphocytes and its association with hepatocellular damage in patients with autoimmune hepatitis / M. Yachida [и др.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — V. 116, № 1. — P. 140–145.

17. Kurokohchi, K. Analysis of CD28 and bcl-2 expression on peripheral blood and liver-infiltrating mononuclear cells in patients with autoimmune hepatitis / K. Kurokohchi [et al.] // *J. Clin. Immunol.* — 2006 — V. 26, № 4. — P. 323–330.

18. Masuichi, H. Significant role of apoptosis in type-1 autoimmune hepatitis / H. Masuichi [et al.] // *Osaka City Med. J.* — 1999 — V. 45, № 1. — P. 61–79.

19. Palgova, L. Expression of apoptotic marker BCL-2 in patients with autoimmune liver diseases and chronic hepatitis C / L. Palgova [et al.] // *Hepatology International* — V. 7, S. 1. — P. 106–107.

20. Kuroki, T. Expression of antigens related to apoptosis and cell proliferation in chronic nonsuppurative destructive cholangitis in primary biliary cirrhosis / T. Kuroki [et al.] // *Virchows Arch.* — 1996 — V. 429, № 2–3. — P. 119–129.

21. Graham, A.M. Bile duct cells in primary biliary cirrhosis are 'primed' for apoptosis / A.M. Graham [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — V. 10, № 7. — P. 553–557.
22. Deguchi, A. Enhanced expression of Bcl-2 in lymphocytes infiltrating into the liver of patients with primary biliary cirrhosis / A. Deguchi [et al.] // Int. J. Mol. Med. 2002 — V. 9, № 6. — P. 571–577.
23. Буеверов, А.О. Сравнительная характеристика апоптоза периферических лейкоцитов при вирусных и аутоиммунных заболеваниях печени / А.О. Буеверов [и др.] // РЖГГК. — 2009. — Т. 19, № 4. — С. 41–47.
24. Kountouras, J. Apoptosis in hepatitis C / J. Kountouras, C. Zavos, D. Chatzopoulos // J. Viral. Hepat. — 2003. — V. 10. — P. 335–342.
25. Otsuka, M. Hepatitis C virus core protein inhibits apoptosis via enhanced Bcl-xL expression / M. Otsuka [et al.] // Virology. — 2002. — V. 296, № 1. — P. 84–93.
26. Li, Y. Hepatitis C virus activates Bcl-2 and MMP-2 expression through multiple cellular signaling pathways / Y. Li [et al.] // J. Virol. — 2012. — V. 86, № 23. — P. 12531–12543.
27. Larrubia, J. R. Role of T cell death in maintaining immune tolerance during persistent viral hepatitis / J.R Larrubia [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — V. 19, № 12. — P. 1877–1889.
28. Piekarska, A. Expression of Bax, Bcl-xL and Bcl-2 proteins in relation to grade of inflammation and stage of fibrosis in chronic hepatitis C / A. Piekarska [et al.] // Histopathology. — 2007. — V. 50, № 7. — P. 928–935.
29. Sánchez-Muñoz, D. Expression of bcl-2 in ductular proliferation is related to periportal hepatic stellate cell activation and fibrosis progression in patients with autoimmune cholestasis / D. Sanchez-Munoz, V.M. Castellano-Megias, M. Romero-Gomez // Dig. Liver. Dis. — 2007 — V. 39, № 3 — P. 262–266.
30. Odin, J. A. Bcl-2-dependent oxidation of pyruvate dehydrogenase-E2, a primary biliary cirrhosis autoantigen, during apoptosis / J.A. Odin [et al.] // Clin. Invest. — 2001 — V. 108, № 2 — P. 223–232.
31. Coga, H. Nuclear DNA fragmentation and expression of bcl-2 in primary biliary cirrhosis / H. Coga [et al.] // Hepatology. — 1997. — V. 25, № 5. — P. 1077–1084.
32. Woodward, J. Autoimmune overlap syndromes. / J. Woodward, J. Neuberger // Hepatol. — 2001 — V. 33, № 4. — P. 994–1002.
33. Czaja, A.J. Variant forms of autoimmune hepatitis / A.J. Czaja // Current Gastroenterology Reports. — 1999. — V. 1, Is. 1. — P. 63–70.
34. Boberg, K.M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K.M. Boberg [et al.] // J. Hepatology. — 2011. — V. 54, № 2. — P. 374–385.

Авторский коллектив:

Райхельсон Карина Леонидовна — доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)235-10-93, e-mail: kraikhelson@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — к.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии клиники Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; тел.: 8(812)234-96-91, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Марченко Наталья Валерьевна — ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)235-10-93, e-mail: dr.marchenko@gmail.com

Пальгова Людмила Константиновна — профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)235-10-93, e-mail: l_palgova@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАМН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: ylobzin@mail.ru

Барановский Андрей Юрьевич — заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел. 8(812)235-10-93, e-mail: baranovsky46@mail.ru