

# Эффективность терапии и жизненный прогноз при аутоиммунных заболеваниях печени

К.В. Ивашкин, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## Treatment response rate and life prognosis at autoimmune liver diseases

K.V. Ivashkin, Ye.N. Shirokova, V.T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

**Цель обзора.** Провести сравнительный анализ современных исследований и охарактеризовать актуальные схемы лечения, а также сформулировать прогноз и особенности ответа на терапию у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями печени.

**Основные положения.** Диагностика и лечение — наиболее сложные и не до конца изученные аспекты аутоиммунных заболеваний печени. Благодаря крупным исследованиям клиницистами выработано некоторое понимание подходов к терапии таких больных. В статье описаны современные лечебные схемы и новые препараты, на которые возлагается большая надежда, а также сложности и альтернативные варианты терапии аутоиммунных заболеваний печени.

**Заключение.** Правильная и длительная (12–24 месяца) терапия аутоиммунных заболеваний в большинстве случаев позволяет достичь стойкого ответа и в несколько раз превосходит по эффективности короткие курсы (6–12 месяцев).

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, синдромы перекреста.

**The aim of review.** To carry out comparative analysis of modern studies, to characterize actual modes of treatment and to define prognosis and features of treatment response at various autoimmune liver diseases.

**Key points.** Diagnostics and treatment are the most complex and insufficiently investigated aspects of autoimmune liver diseases. Due to large studies, clinicians gain some understanding of approaches to therapy of these patients. Article presents up-to-date management algorithms and new promising agents, demonstrates complexities and alternative variants of treatment of autoimmune liver diseases.

**Conclusion.** Appropriate and long-term (for 12–24 months) therapy of autoimmune diseases in most cases allows to achieve sustained response and in several folds surpasses efficacy of short courses (6–12 months).

**Key words:** autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndromes.

Ивашкин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Ivashkin Konstantin V. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: 2135833@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

**А**утоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — аутоиммунные заболевания, характеризующиеся иммуноопосредованным повреждением ткани печени различной степени выраженности. Эту группу заболеваний можно по праву отнести к одной из самых интересных и в то же время самых трудных областей гепатологии. В настоящее время распространенность аутоиммунных заболеваний печени в мире варьирует от 50 до 200 случаев на 1 млн населения. Трудности в лечении указанной категории пациентов обусловлены двумя основными причинами. *Во-первых*, сложными механизмами патогенеза, характерными для данной группы заболеваний. *Во-вторых*, тем, что правильность диагностики, эффективность и своевременность лечения таких пациентов остаются неудовлетворительными.

Отдельно надо упомянуть о так называемых «синдромах перекреста» («overlap syndromes»). Синдром перекреста — иммунопатологическое состояние, характеризующееся одновременным наличием у больного симптомов двух различных аутоиммунных заболеваний печени. Следует отметить, что «синдромы перекреста» представляют не разные нозологические формы, а являются различными вариантами манифестации спектра клинических фенотипов, который присущ пациентам с аутоиммунным повреждением печени. Именно иммуноопосредованный гепатит (interface hepatitis) служит фундаментом всех «перекрестных синдромов» [1–3]. При этом клинические признаки одного из заболеваний всегда доминируют. Несмотря на высокую заболеваемость (18% больных с аутоиммунной патологией печени), до настоящего времени среди клиницистов нет единого мнения в вопросах диагностики и тактики лечения «синдромов перекреста».

## Аутоиммунный гепатит

В статье речь пойдет преимущественно о терапии аутоиммунных заболеваний печени. Диагностика и лечение — наиболее сложные и не до конца изученные аспекты данной проблемы. Несмотря на это, благодаря крупным исследованиям, количество которых весьма невелико, клиницистам все же удалось разработать основы терапии аутоиммунных заболеваний, варианты альтернативных схем лечения, охарактеризовать круг осложнений.

Выбор тактики лечения пациентов с АИГ зачастую может представлять трудности из-за многообразия клинических форм заболевания, особенностей течения малосимптомных форм, непостоянства рекомендаций в отношении конечных целей лечения, отсутствия ответа на проводимую терапию и большого количества альтернативных иммуносупрессивных препаратов [4].

Терапия кортикостероидами рассматривается всеми специалистами как эффективный метод лечения аутоиммунного гепатита [5]. По данным исследований, у 80% пациентов преднизолон индуцирует клиническую, лабораторную и гистологическую ремиссию на протяжении 3 лет [6]; у 80% достигается 10–20-летняя продолжительность жизни [7]; цирроз печени редуцируется или предупреждается у 79% больных [8]; кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, смерть от печеночной недостаточности и обострения, требующие трансплантации печени, наблюдаются менее чем у 5% пациентов, находящихся на лечении преднизолоном [4]. Кроме того, кортикостероидная терапия эффективна у 36–100% пациентов с острым высокоактивным (фульминантным) гепатитом [15, 16].

Однако перечисленные положительные эффекты омрачаются тяжелыми лекарственно-индуцированными побочными эффектами у 13% больных, развитием резистентности к проводимому лечению у 9%, неполным ответом в 13% случаев. Кроме того, по данным различных авторов, в 50–86% возможен рецидив заболевания на фоне отмены препарата. Впрочем, не стоит забывать про неправильное применение назначенного средства и отсутствие длительного эффекта из-за слишком ранней его отмены, когда «идеальная» или «удовлетворительная» клинические точки терапии не были достигнуты [9, 10]. Все это заставляет ученых искать пути совершенствования современной стратегии лечения и вводить в терапевтический процесс другие лекарственные средства: циклоспорин [11], такролимус [12], микофенолата мофетил [13], будесонид [14]. Преимущества таких подходов не имеют пока надежных доказательств, и в этом направлении требуются дополнительные исследования (табл. 1).

На сегодняшний день разработаны алгоритмы и дозы назначения терапии кортикостероидами у пациентов с АИГ. Существуют две возможные схемы лечения: монотерапия преднизолоном и комбинированная терапия преднизолоном в сочетании с азатиоприном. Врачу необходимо принять сложное решение в отношении схемы терапии. Однако, базируясь на данных крупных исследований, удалось выявить условия, которые должны помочь специалисту выбрать одну из схем. Суммарные данные сведены в табл. 2.

В большинстве случаев благоприятный ответ на прием кортикостероидов наблюдается в течение нескольких дней. Между тем здесь все не так просто. Для начала стоит выделить несколько вариантов течения АИГ. Во многом лечебная тактика будет определяться именно данным фактором. Это может быть острый тяжелый (фульминантный) гепатит, когда необходимо быстрое назначение стандартной монотерапии преднизолоном. Азатиоприн может быть добав-

Таблица 1  
Медикаменты, применяемые при АИГ и синдромах перекреста (По М.Р. Manns и соавт., 2010; I. Mederacke и соавт., 2012; A. Baven-Pronk и соавт., 2011; M. Cuarterolo и соавт., 2006; M. Tannous и соавт., 2011)

| Агент                      | Преимущества                                                                                                                      | Недостатки                                                                                                                                                                                           | Побочные эффекты                                                                                                              | Комментарии                                                                                                                                       |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Альтернативная терапия     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                               |                                                                                                                                                   |
| Преднизолон                | Эффективный. Дешевый и доступный. Безопасен при беременности. Хорошо знаком клиницистам                                           | Много побочных эффектов и осложнений при длительном применении                                                                                                                                       | Сахарный диабет. Косметические и метаболические изменения (аспе, избыточная масса тела). Остеопороз, артериальная гипертензия | Краугольный камень индукции ремиссии при АИГ. Часто достаточно малых доз для поддержания ремиссии. Показана биопсия печени перед отменой          |
| Азатиоприн                 | Эффективный. Дешевый и доступный. Хорошо знаком клиницистам. Помогает уменьшить дозу стероидов                                    | Непереносимость у 10–30% пациентов. Ассоциирован с риском развития лимфомы. Необходим контроль крови. Отсроченное начало действия. Риск преждевременных родов. Противопоказания при кормлении грудью | Лейкопения. Сыпь. Лекарственный гепатит. Лекарственный панкреатит. Выпадение волос                                            | Краугольный камень поддержания ремиссии при АИГ                                                                                                   |
| Альтернативная терапия     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                               |                                                                                                                                                   |
| Будесонид                  | Ограниченные побочные эффекты. Индуцирует ремиссию у 58–83% лиц с АИГ. Может индуцировать ремиссию быстрее, чем преднизолон       | Высокая стоимость. Не показан при циррозе печени                                                                                                                                                     | Минимальные (преимущественно у лиц с циррозом печени). Повышенный риск тромбоза печеночных и воротной вен                     | Резерв для молодых лиц с АИГ без цирроза печени или для лиц, имеющих противопоказания для преднизолона. Иногда эффективен при АИГ/ПБЦ-перекресте  |
| Микофенолата мофетил       | Быстрое проявление эффекта. Хорошо переносится                                                                                    | Тератогенен. Ограниченный коллективный опыт. Высокая стоимость                                                                                                                                       | Диарея. Угнетение костного мозга. Лекарственный панкреатит                                                                    | Ограниченный опыт применения. Преимущество имеют лица с непереносимостью азатиоприна, а не азатиоприн-резистентные пациенты                       |
| Циклоспорин А и такролимус | Быстрое проявление эффекта. Безопасны при беременности. Знакомы клиницистам. Показаны для индукции и поддержания ремиссии при АИГ | Часто возникают побочные эффекты. Необходимо мониторировать уровень в крови. Показана продолжительная терапия. Возможны рецидивы при отмене                                                          | Гипертензия. Почечная недостаточность. Гиперлипидемия. Нейротоксичность                                                       | Опыт применения для лечения АИГ невелик. Хорошие результаты при лечении детей. Необходимы исследования о переносимости при длительном применении. |
| Циклофосфамид              | Быстрое проявление эффекта. Подавляет продукцию антител                                                                           | Тяжелые побочные эффекты. Токсичность ограничивает применение                                                                                                                                        | Кардиотоксичность. Интерстициальная легочная болезнь                                                                          | Ограниченный опыт применения при АИГ                                                                                                              |
| Урсодезоксихолевая кислота | Изменяет экспрессию HLA в благоприятную сторону. Предупреждает апноз. Стимулирует фарнезопидные X рецепторы                       | Положительный эффект преимущественно в японской популяции. Не способствует снижению дозы стероидов                                                                                                   | Непереносимость: вздутие живота, газообразование                                                                              | Обычно применяют при АИГ/ПБЦ- или АИГ/ПСХ-перекрестах. Эффективен у пациентов с ПБЦ. При других формах эффект не определен                        |

Таблица 2

Режим стандартной кортикостероидной терапии при аутоиммунном гепатите  
(По A.J. Czaia, 2009)

| Программа                                                                                                                                                                   | Монотерапия                                                                                                                                                                                            | Комбинированная терапия |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                             | Преднизолон,<br>мг/день                                                                                                                                                                                | Преднизолон,<br>мг/день | Азатиоприн,<br>мг/день |
| Период индукции                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                        |                         |                        |
| Неделя 1                                                                                                                                                                    | 60                                                                                                                                                                                                     | 30                      | 50                     |
| Неделя 2                                                                                                                                                                    | 40                                                                                                                                                                                                     | 20                      | 50                     |
| Неделя 3                                                                                                                                                                    | 30                                                                                                                                                                                                     | 15                      | 50                     |
| Неделя 4                                                                                                                                                                    | 30                                                                                                                                                                                                     | 15                      | 50                     |
| Период поддерживающей терапии                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                        |                         |                        |
| Фиксированные дозы на протяжении всего периода лечения                                                                                                                      | 20                                                                                                                                                                                                     | 10                      | 50                     |
| Условия, которые определяют выбор режимов                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |                         |                        |
| Цитопения (тяжелая)<br>Низкая активность тиопурин трансферазы<br>Беременность<br>Злокачественный рост (активный)<br>Короткий период лечения ( $\leq 6$ мес)<br>Острый дебют | Пожилые/постменопаузальный статус<br>Остеопороз<br>Выраженный диабет<br>Ожирение<br>Акне<br>Эмоциональная нестабильность/психоз<br>Артериальная гипертензия<br>Длительный курс лечения ( $\geq 6$ мес) |                         |                        |

лен позже в дозе 50 мг/день при терапии более 3 мес. Бессимптомный или мягкий АИГ предполагает назначение комбинированной терапии в стандартных дозах. При наличии фоновых заболеваний (остеопения, сахарный диабет, артериальная гипертензия или ожирение) возможна эмпирическая терапия будесонидом в дозе 3 мг 3 раза в день в сочетании с азатиоприном в дозе 50 мг/день.

К сожалению, в своей практике клиницист может столкнуться с аутоантитело-негативным АИГ. Количество таких случаев невелико. Тем не менее, они представляют наибольшую трудность для диагностики и выбора схемы терапии. Важно также напомнить, что эта группа пациентов имеет самый высокий процент ложной диагностики. Именно по этой причине нужно, в первую очередь, исключить наличие вирусного, лекарственного и токсического поражения печени. Далее требуется верификация диагноза посредством критериев, установленных *Международной группой по изучению АИГ (IAIHG)*. В случае подтверждения диагноза АИГ необходимо выбрать моно- или комбинированную терапию, опираясь на тяжесть течения и наличие сопутствующей патологии.

Устойчивость к проводимой терапии в виде отсутствия изменений любого из лабораторных тестов, отражающих воспалительную реакцию печени, на протяжении двух недель лечения у пациентов с острым агрессивным процессом слу-

жит основанием для постановки вопроса о трансплантации печени [17]. Пациенты, набирающие  $\geq 12$  баллов в оценочной шкале MELD (Model of end stage liver disease) на момент установления диагноза, с высокой вероятностью попадают в категорию резистентных и нуждающихся в повышенном внимании [18].

IAIHG были разработаны алгоритмы при проведении стандартного лечения преднизолоном. Мы всегда стремимся достичь идеальной конечной точки терапии, когда у больного наблюдается полная гистологическая и биохимическая ремиссия. Но такая ситуация наблюдается не всегда и у пациентов возможны различные варианты ответа на проводимое лечение, начиная от неполного ответа и заканчивая полным отсутствием ответа на проводимую терапию. Модифицированные критерии диагностики Международной группы по изучению АИГ представлены в табл. 3.

Идеальной конечной точкой окончания лечения служит достижение нормальных биохимических, иммунологических и морфологических показателей. Первый критерий возможности отмены терапии — нормализация ключевых биохимических показателей: сывороточных *аспартатамино-трансферазы (АсАТ)*, *аланинаминотрансферазы (АлАТ)*, билирубина и гамма-глобулинов [18]. Идеальными гистологическими конечными точками являются нормализация морфологии печени или неактивный цирроз [19]. Рецидив гепатита

Таблица 3

Алгоритм принятия решения при проведении стандартной терапии преднизолоном  
(По рекомендации International Autoimmune Hepatitis Group)

| Проблема                                     | Решение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Определение конечной точки окончания терапии | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Продолжать стандартную терапию до нормализации показателей АсАТ, АлАТ, билирубина, гамма-глобулина и восстановления структуры печеночной ткани или неактивного цирроза печени (идеальная конечная точка)</li> <li>– Продолжать стандартную терапию до уровня АсАТ <math>\leq 2</math> N, нормальных значений билирубина и гамма-глобулина, наличия портального гепатита или минимального активного цирроза (удовлетворительная конечная точка)</li> <li>– Уменьшить дозу или отменить глюкокортикостероид при возникновении побочных эффектов (лекарственная токсичность как конечная точка)</li> <li>– Прекратить стандартную терапию у пациентов в возрасте <math>\geq 60</math> лет, если идеальная или удовлетворительная конечная точка не достигнута на протяжении <math>\leq 24</math> месяцев (конечная точка неполного ответа)</li> </ul> |
| Рецидив после отмены препарата               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Назначить исходную терапию до клинического и лабораторного разрешения, затем повысить дозу азатиоприна до 2 мг/кг/день и отменить преднизолон</li> <li>– Продолжать терапию азатиоприном в фиксированной дозе неопределенно долго</li> <li>– Назначить низкие дозы преднизолона (<math>\leq 10</math> мг/день) при тяжелой цитопении (лейкоциты <math>&lt; 2500</math>/мл или тромбоциты <math>&lt; 50\,000</math>/мл) или при других формах непереносимости азатиоприна</li> <li>– Применять низкие дозы преднизолона (2,5–5,0 мг/день) с азатиоприном при патологическом уровне АсАТ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Безуспешность лечения                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Назначить преднизолон 60 мг/день или преднизолон 30 мг/день в комбинации с азатиоприном 150 мг/день, по крайней мере в течение месяца и далее</li> <li>– Снижать дозу преднизолона до 10 мг и азатиоприна до 50 мг каждый месяц на фоне улучшения лабораторных показателей</li> <li>– Рассмотреть возможность трансплантации печени при MELD <math>\geq 15</math> баллов</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Неполный ответ                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Назначить азатиоприн 2 мг/кг/день на неопределенно долгий срок после отмены глюкокортикостероидов</li> <li>– Назначить низкие дозы преднизолона (<math>\leq 10</math> мг/день) при непереносимости азатиоприна</li> <li>– Контролировать поддержание уровня АсАТ <math>&lt; 3</math> N</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

обычно ассоциируется с сохранением инфильтрации плазматическими клетками ткани печени, даже в отсутствие других деструктивных изменений. Наличие плазматических клеток может указывать на персистенцию иммунного ответа.

Положительные результаты в первые 24 месяца лечения могут рассматриваться как достаточные для отмены препаратов даже если не достигнут идеальный ответ. Исчезновение клинических симптомов, снижение уровня АсАТ ниже 2N, нормализация показателей билирубина и гамма-глобулина, а также гистологическое улучшение с ретроверсией до портального гепатита или минимального активного цирроза ассоциируется с 6-месячной ремиссией, как минимум, у 50% больных; такой характер ответа рассматривается специалистами как удовлетворительный, но не идеальный.

Неудача в достижении идеального или удовлетворительного ответа на протяжении 24 месяцев лечения требует пересмотра особенностей клинического случая. У 94% пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет удается достичь идеального или удовлетворительного ответа в течение 24 месяцев терапии. В случае неудачи такие больные должны длительное время получать поддерживающую терапию с постепенным снижением дозы и затем полной

отменой глюкокортикостероидов и заменой их на азатиоприн. Подобная тактика показана и остальным пациентам, у которых не удается достичь значительных улучшений в течение 24 месяцев лечения, а также тем больным, у которых развиваются осложнения, ассоциированные с приемом глюкокортикостероидов [20, 21].

Аутоиммунный гепатит обычно протекает мягче в период беременности, поскольку высокий уровень эстрогенов способствует сдвигу цитокинового профиля от цитотоксического Th1-типа к противовоспалительному Th2-типу [22]. Снижение воспалительной активности позволяет уменьшить дозу или даже отменить преднизолон на весь срок беременности вплоть до родов. Обострение активности гепатита после родов бывает скорее правилом (12–86%), чем исключением. В основе лежит существенное снижение концентрации эстрогенов и сдвиг цитокинов в сторону Th1-профиля [23].

### Первичный билиарный цирроз

При лечении первичного билиарного цирроза средством выбора служит *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Она представляет собой 7-бета эпимер хенодезоксихолевой кислоты и занимает

2% от общего количества секретируемых желчных кислот. УДХК оказывает прямое холеретическое действие, демонстрирует противовоспалительный и антиапоптотический эффект [24], понижает уровни билирубина, *щелочной фосфатазы* (ЩФ), активность аминотрансфераз, содержание холестерина и IgM [26, 27]. В дозе 13–15 мг/кг/день представляет единственный препарат, одобренный FDA США для лечения ПБЦ [25]. Объединенный анализ трех наиболее крупных клинических исследований показал, что УДХК пролонгирует продолжительность жизни от момента диагноза до момента, необходимого для трансплантации печени [28]. В отношении выраженности благоприятных биохимических изменений отдается предпочтение дозе 13–15 мг/кг/день в сравнении с дозами 5–7 и 23–25 мг/кг/день [29].

Полный ответ при лечении ПБЦ наблюдается у 30% пациентов. Понятие полного ответа включает в себя нормализацию биохимических показателей, стабилизацию или улучшение гистологических тестов. Показатели активности ЩФ через 6 месяцев после начала лечения рассматриваются как возможные критерии прогнозирования эффективности действия УДХК [30]. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с полным ответом на УДХК не отличается от ожидаемой для лиц контрольной группы того же возраста и пола при наблюдении в течение 20 лет. Вместе с тем приблизительно у 70% пациентов не удается достичь полного стойкого ответа при монотерапии УДХК и в этой ситуации врач вынужден искать дополнительные или альтернативные медикаментозные варианты оказания помощи.

Большинство применявшихся и применяющихся в наши дни препаратов назначаются как отдельные самостоятельные агенты или как адъюванты. В их число входят колхицин [31], метотрексат [32], пеницилламин [33], циклоспорин [34], кортикостероиды [35], азатиоприн [36], микофенолата мофетил [37]. Ни один из этих препаратов не доказал свою эффективность при монотерапии, практически все они использовались в сочетании с УДХК. Добавление к последней колхицина, метотрексата и силимарина не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с монотерапией УДХК. Определенный оптимизм вызывает комбинированная терапия будесонидом и УДХК в отношении улучшения гистологических показателей печени и нормализации биохимических тестов [38]. Однако авторы отметили нарастание остеопении у пациентов, получавших указанную терапевтическую комбинацию.

Безафибрат и фенофибрат (дериваты фиброевой кислоты, применяющиеся для лечения гипертриглицеридемии) улучшают биохимические тесты у больных ПБЦ [39]. Предполагаемый механизм действия препаратов фиброевой кислоты включа-

ет регуляцию экспрессии иммуномодулирующих протеинов и липидов, угнетение холестерина 7 альфа-гидроксилазы, энзима, вовлеченного в синтез желчных кислот и угнетение гена *множественной лекарственной резистентности* (MDR) посредством активации пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора альфа [40, 41].

*Фарнезоидный X рецептор* (FXR) представляет собой активируемый желчными кислотами ядерный рецептор, интенсивно экспрессирующийся как в печени, так и в желудочно-кишечном тракте [1]. Он служит важным регулятором метаболизма желчных кислот и холестерина. На этом основании ряд авторов полагают, что агонисты FXR, в частности соединение INT-747, могут стать эффективными лечебными агентами у пациентов с УДХК-резистентным ПБЦ [42]. *Модифицированная молекула УДХК* (пог-УДХК) оказывает более выраженное холеретическое действие по сравнению с исходной молекулой и способна значительно улучшить биохимические тесты и гистологическую картину печени в экспериментальных условиях [43]. Однако материалы клинических исследований пока не представлены.

Трансплантация печени служит единственным эффективным методом лечения у лиц с декомпенсированным циррозом или печеночной недостаточностью [44]. Результаты операции при ПБЦ более благоприятны, чем при других заболеваниях печени. Выживаемость через 1 год и спустя 5 лет после трансплантации составляет 92 и 85% соответственно. Примерно у 20–25% пациентов через 10 лет и более возникает рецидив заболевания, который, к счастью, не влияет на функцию трансплантата и продолжительность жизни больного [45].

### Первичный склерозирующий холангит

Лечение при ПСХ ограничено относительно небольшим набором медикаментов ввиду плохого понимания основных патогенетических механизмов этого заболевания. УДХК выступает как препарат выбора. Назначение в течение 2–5 лет ее стандартных доз в диапазоне от 10 до 15 мг/кг/день приводит к улучшению биохимических показателей, в частности снижению уровня билирубина, активности ЩФ и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), но не сопровождается при этом полным разрешением клинической симптоматики, остановкой или регрессией гистологических изменений. В этот период нарастают портальная гипертензия и число пациентов, нуждающихся в трансплантации печени. Дальнейшие исследования показали, что при длительном приеме УДХК удлиняется период жизни больных без показаний к трансплантации [46].

При лечении большими дозами УДХК (17–23 мг/кг/день) на протяжении 5 лет наблюдалась

Таблица 4

Внепеченочные осложнения ПСХ (По E.L. Silver, R.W. Chapman, 2011)

| Показатель                             | Решение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Зуд                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Рассмотреть возможность обструкции желчных протоков доминирующей стриктурой и УДХК как фактор, парадоксально усиливающий зуд</li> <li>– Лечение: <ul style="list-style-type: none"> <li>1-я линия — холестирамин (эффективен в 80–90% случаев);</li> <li>2-я линия — рифампицин (применение ограничено проокраской тканей и жидкостей организма, возможностью развития лекарственного гепатита);</li> <li>3-я линия — налтрексон, сертралин, ондансетрон</li> </ul> </li> <li>– При резистентном зуде — показание для трансплантации печени</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Усталость                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Исключить гипотиреоз, анемию, диабет, депрессию</li> <li>– Лечение — модафинил</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Мальабсорбция                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Учитывать, что длительный холестаз сопровождается мальабсорбцией жира и жирорастворимых витаминов</li> <li>– Назначать витамины А, Е и К энтерально при наличии стеатореи или лабораторного подтверждения мальабсорбции</li> <li>– Парентерально вводить витамин К при упорном холестазе и в преддверии проведения инвазивных процедур — сфинктеротомия, установка стента при <i>эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии</i> (ЭРХПГ) и др.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Метаболическая патология костной ткани | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Принимать во внимание повышенный риск печеночной остеодистрофии при прогрессировании холангита и/или упорном холестазе (4–10%)</li> <li>– Возможен риск остеопороза у всех пациентов с ПСХ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• наибольший — при длительном течении холангита, более развернутой патологии печени и у пациентов после трансплантации печени;</li> <li>• популяционные факторы риска остеопороза представляют дополнительный риск, который превышает холестаз-зависимый риск</li> </ul> </li> <li>– Следует оценивать минеральную плотность костей у больных ПСХ в программе их обследования</li> <li>– Повторный скрининг между 1-м и 5-м годом в зависимости от течения болезни, выраженности холестаза и индивидуальных факторов риска</li> <li>– Лечение — препараты кальция и витамин D, бифосфонаты, гормональная замещающая терапия в постменопаузе у женщин</li> </ul> |

тенденция, по сравнению с контролем, к большей продолжительности жизни, не достигшей, однако, достоверных статистических различий [47]. В одной из работ при сравнении лечебной эффективности разных доз УДХК (10, 20 и 30 мг/кг/день) за 2-летний период наблюдения отмечена тенденция в сторону повышения продолжительности жизни у пациентов, принимавших большие дозы [48].

Между тем нельзя не сказать и о других исследованиях по применению УДХК, проводившихся на мышах, результаты которых следует рассматривать как возможные, а не как очевидно доказанные. На животной модели установлено, что УДХК в большой концентрации может оказывать прямое гепатотоксическое некротическое действие у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей. Авторы указывают также на возможность повышения на фоне высокой концентрации УДХК уровня гепатотоксической митохондриальной кислоты, продуцируемой в правых отделах толстой кишки [49].

Рассмотрение результатов применения УДХК в различных режимах и дозах в целом приводит к неутешительному заключению о том, что мы пока не располагаем должными методами лечения ПСХ и, следовательно, не имеем разработанных крите-

риев определения его эффективности и проведения поддерживающей терапии. ПСХ остается заболеванием с плохо изученным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением и большим числом внепеченочных осложнений, требующих в каждом случае индивидуального решения (табл. 4).

### «Синдромы перекреста» АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ

Пациенты с АИГ могут одновременно демонстрировать клинические черты или первичного склерозирующего холангита, или первичного билиарного цирроза, или холестатического синдрома без клинических компонентов ПСХ или ПБЦ [50–52]. Синдромы перекреста не обладают кодами клинических или патоморфологических дефиниций, у них нет специфических этиологических агентов или отличающихся патогенетических механизмов. По мнению специалистов, существующие определения синдромов перекреста спорны и неточны, и клинические фенотипы пациентов с любым из синдромов перекреста могут существенно различаться [53]. У 20% больных АИГ обнаруживаются *антимитохондриальные антитела* (АМА), у 19% — высокий подъем активности ЩФ, у 15% — повышенный уровень IgM,

у 9% — гистологические признаки повреждения желчных протоков, у 8% — антитела к Е2 субъединице пируват дегидрогеназного комплекса [54]. Любой или все указанные признаки предполагают синдром перекреста АИГ с ПБЦ.

Сходным образом у 16% пациентов с аутоиммунным гепатитом выявляют конкурентные *воспалительные заболевания кишечника* (ВЗК) — язвенный колит или болезнь Крона [55], у 10% взрослых и приблизительно у 50% детей при проведении *магнитно-резонансной* (МР) холангиографии или ЭРХПГ обнаруживают изменения в билиарном дереве, характерные для ПСХ, и у 13% пациентов с АИГ изначально отмечается резистентность к глюкокортикостероидам [56, 57]. Каждый или все эти признаки подтверждают наличие синдрома перекреста АИГ с ПСХ.

Синдром перекреста АИГ с ПСХ может быть ассоциирован с изменениями внутрипеченочных желчных протоков (ПСХ мелких протоков) или с внепеченочными желчевыводящими путями с вовлечением или без такового внутрипеченочных протоков (классический ПСХ). ПСХ мелких желчных протоков представляет, вероятно, раннюю стадию классического ПСХ; длительное наблюдение за пациентами свидетельствуют о более позднем вовлечении внутрипеченочных желчных протоков при многих контролируемых случаях [58]. Появление изменений во внутрипеченочной билиарной системе у пациентов с доминирующими чертами АИГ может указывать на сочетающееся с портальным воспалением повреждение билиарного тракта, ассоциированное с выраженным воспалительным процессом, или на синдром перекреста с ПСХ малых протоков, или на АМА-негативный ПБЦ [59].

Синдромы перекреста занимают важное место в клинике, поскольку они регистрируются у 18% взрослых пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, и кортикостероидная терапия у таких больных оказывается мало- или неэффективной [60]. Пациенты с АИГ, язвенным колитом и подтвержденным при холангиографии ПСХ вступают в ремиссию при назначении кортикостероидов значительно реже, чем больные с нормальной холангиограммой (59 против 94%,  $p < 0,05$ ), и они чаще оказываются резистентными к проводимой терапии (41 против 6%,  $p < 0,05$ ). ВЗК не служат главной детерминантой в ответе на лечение, поскольку пациенты с АИГ, язвенным колитом и нормальными холангиограммами отвечают на кортикостероидную терапию так же хорошо, как и больные АИГ, не имеющие воспалительных заболеваний кишечника. Холангиография чрезвычайно важна для выявления этих различий и должна проводиться всем пациентам с аутоиммунным гепатитом и ВЗК. В этой группе больных у 42% обнаруживаются изменения билиарного тракта, характерные для ПСХ.

О вариантных синдромах следует думать во всех случаях, когда пациенты с АИГ демонстрируют клинические, лабораторные или гистологические симптомы холестаза или плохо отвечают на стандартную кортикостероидную терапию. Учет уровня сывороточной ЩФ чрезвычайно полезен в дифференциации классического аутоиммунного гепатита от его перекрестов с ПБЦ или ПСХ. Уровень ЩФ более 4 верхних пределов нормального диапазона не встречается при классическом АИГ и обнаружение отклонений такой амплитуды указывает на необходимость поиска ПБЦ или ПСХ [61]. У детей более надежным индикатором холестаза выступает сывороточная ГГТП, а не ЩФ. Изменения в билиарном тракте выступают частой находкой при продвинутом фиброзе печени вне зависимости от характера заболевания, и эти билиарные аномалии, обнаруживаемые при МР-холангиографии, следует отличать от изменений при ПСХ [62].

Ведение больных с синдромами перекреста носит эмпирический характер и основывается на преобладающих симптомах болезни. В комплекс терапии входят:

- стандартная кортикостероидная монотерапия или в комбинации с азатиоприном при уровне сывороточной ЩФ  $< 2$  верхних границ нормы;
- дополнительное назначение УДХК (13–15 мг/кг/день) к кортикостероидному режиму при уровне ЩФ  $\geq 2$  верхних границ нормы;
- монотерапия УДХК (13–15 мг/кг/день), если преобладает симптоматика ПБЦ и имеются минимальные проявления аутоиммунного гепатита.

Взрослым пациентам с АИГ и симптомами ПБЦ при уровне ЩФ  $> 2N$  обычно назначают кортикостероиды [27], при более высоких уровнях ЩФ и наличии ярких признаков поражения желчных протоков рекомендуется лечение кортикостероидами и УДХК; монотерапия УДХК может оказаться эффективной при доминирующих симптомах ПБЦ.

Взрослым больным с перекрестом АИГ/ПСХ, как правило, назначают преднизолон и УДХК, но при доминирующей симптоматике АИГ монотерапия кортикостероидами также может оказаться эффективной. Большинство этих пациентов реагируют на лечение значительно хуже по сравнению с имеющими клинику АИГ и ПБЦ [63]. Пациентам с АИГ и холестатическим синдромом без морфологически подтвержденных ПБЦ или ПСХ эмпирически может назначаться преднизолон, УДХК или оба препарата сообразно уровню сывороточной ЩФ.

Диагноз перекрестного синдрома указывает на то, что клинический фенотип заболевания находится за пределами классической патологии, однако ключевой патогенетический фактор при этом остается неизвестным [63]. Симптоматика классических аутоиммунных заболеваний пече-

ни не носит абсолютно специфический характер и обычно имеет общие характеристики с другими заболеваниями. У отдельных пациентов эта общность клинической манифестации может концентрироваться с различной степенью плотности и вызывать предположение о наличии другой болезни. Наложение синдромов указывает скорее всего на атипичные манифестации классических заболеваний, чем не экспозицию конкурирующих болезней или разных патоморфологических составляющих [64].

С помощью диагностической системы IAING невозможно провести дифференциальную диагностику и, следовательно, с ее помощью нельзя обосновать наличие синдромов перекреста как отдельных болезней, особенно при обстоятельствах, когда такие синдромы не кодифицированы в международной классификации болезней [65, 66].

## Заключение

Лечение аутоиммунных заболеваний печени требует длительного времени. Хороший и удовлетворительный ответ при терапии продолжительностью от 18 до 24 месяцев был достигнут в 2,8 раза чаще, чем при терапии длительностью от 1 до 6 месяцев при аутоиммунном гепатите, в 10 раз чаще при первичном билиарном циррозе и в 1,6 раза чаще при перекрестном синдроме АИГ/ПБЦ. При первичном склерозирующем холангите и перекрестном синдроме АИГ/ПСХ продолжи-

тельный лабораторный ответ при длительной терапии наблюдался у всех пациентов [67, 68].

Приведенные в статье материалы свидетельствуют о том, что ведение пациентов с аутоиммунными болезнями печени должно продолжаться длительное время, требует ясности и точности в определении диагноза и рационального обоснования проводимого лечения. Перекрестные синдромы не являются клинической редкостью, и для врача важно предусмотреть индивидуальный подход к назначаемой терапии, выделяя в первую очередь доминирующее заболевание и предоставляя пациентам необходимую информацию о сущности их болезни и причинах выбора того или иного лечебного подхода для более тесного взаимодействия в длительном лечебном процессе. Не следует поддаваться искушению рассматривать появляющиеся клинические особенности заболевания исключительно с позиции «перекрестной патологии», памятуя о большом наборе клинически различных симптомов при аутоиммунных заболеваниях печени, а также о других причинах, способных изменить картину и течение болезни (например, лекарственных повреждений печени). Специалисты полагают, что геномные и протеомные подходы к изучению аутоиммунных заболеваний печени позволят в обозримом будущем создать более совершенную классификацию и обосновать принципы и тактику более эффективного лечения.

## Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. 536 с.
1. *Ivashkin V.T.* Liver and biliary diseases M.: Publishing house «M-Vesti», 2005.536 p.
2. *Ивашкин В.Т., Бувеев О.А.* Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста М.: Изд. Дом «М-Вести», 2011. 112 с.
2. *Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Autoimmune liver diseases in clinical practice M.: Publishing house «M-Vesti», 2011. 112 p.
3. *Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51:2193-213.
4. *Czaja A.J.* Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:161-7.
5. *Murray-Lyon I.M., Stern R.B., Williams R.* Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973; 1:735-7.
6. *Kanzler S., Lohr H., Gerken G., Galle P.R., Lohse A.W.* Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001; 39:339-41, 344-8.
7. *Seo S., Toutounjian R., Conrad A., Blatt L., Tong M.J.* Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:1410-4.
8. *Czaja A.J., Carpenter H.A.* Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40:646-52.
9. *Kanzler S., Gerken G., Lohr H.* Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001; 34:354-5.
10. *Czaja A.J., Freese D.K.* Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36:479-96.
11. *Malekzadeh R., Nasseri-Moghaddam S., Kaviani M.J., Taheri H., Kamalian N., Sotoudeh M.* Cyclosporine A in a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46:1321-7.
12. *Aqel B.A., Machicao V., Rosser B., Satyanarayana R., Harnois D.M., Dickson R.C.* Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:805-9.
13. *Aw M.M., Dhawan A., Samyn M., Bargiota A., Mieli-Vergani G.* Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009; 51:156-60.
14. *Zandieh I., Krygier D., Wong V., Howard J., Worobetz L., Minuk G., Witt-Sullivan H., Yoshida E.M.* The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:388-92.
15. *Kessler W.R., Cummings O.W., Eckert G., Chalasani N., Lumeng L., Kwo P.Y.* Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:625-31.
16. *Ichai P., Duclos-Vallee J.C., Guettier C., Hamida S.B., Antonini T., Delvart V., Saliba F., Azoulay D., Castaing D., Samuel D.* Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007; 13:996-1003.
17. *Czaja A.J.* Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic

- brinksmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007; 13:953-5.
18. *Montano-Losa A.J., Carpenter H.A., Czaja A.J.* Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007; 46:1138-45.
  19. *Czaja A.J., Carpenter H.A.* Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003; 23:116-23.
  20. *Stellon A.J., Keating J.J., Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R.* Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988; 8:781-4.
  21. *Johnson P.J., McFarlane I.G., Williams R.* Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333:958-63.
  22. *Buchel E., Van Steenberghe W., Nevens F., Fevery J.* Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3160-5.
  23. *Schramm C., Herkel J., Beuers U., Kanzler S., Galle P.R., Lohse A.W.* Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:556-60.
  24. *Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D.* Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders». *J Hepatol* 2001; 35:134-46.
  25. *Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A., Harrison M.E., McCashland T., Befeler A.S., Harnois D., Jorgensen R., Petz J., Keach J., Mooney J., Sargeant C., Braaten J., Bernard T., King D., Miceli E., Schmoll J., Hoskin T., Thapa P., Enders F.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50:808-14.
  26. *Pares A., Rodes J.* Treatment of primary biliary cirrhosis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2000; 46:165-74.
  27. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н.* Холестаз: Руководство для врачей М., 2012.
  28. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н.* Холестаз: Руководство для врачей М., 2012.
  29. *Poupon R.E., Lindor K.D., Cauch-Dudek K., Dickson E.R., Poupon R., Heathcote E.J.* Combined analysis or random controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:884-90.
  30. *Angulo P., Lindor K.D.* Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30:325-32.
  31. *Pares A., Caballeria L., Rodes J., Bruquera M., Rodrigo L., Garcia-Plaza A., Berenquer J., Rodriguez-Martinez D., Mercader J., Velicia R.* Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000; 32:561-6.
  32. *Gong Y., Gluud C.* Colchicine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004481.
  33. *Hendrickse M.T., Rigney E., Gjafer M.H., Soomro I., Triger D.R., Underwood J.C., Gleeson D.* Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999; 117:400-7.
  34. *Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A.* Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10:1-7.
  35. *Lombard M., Portmann B., Neuberger J., Williams R., Tytgstrup N., Ranek L., Ring-Larsen H., Rodes J., Navasa M., Trepo C.* Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1993; 104:519-26.
  36. *Mitchison H.C., Palmer J.M., Bassendine M.F., Watson A.J., Record C.O., James O.F.* A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol* 1992; 15:336-44.
  37. *Christensen E., Neuberger J., Crowe J., Altman D.G., Popper H., Portmann B., Doniach D., Ranek L., Tytgstrup N., Williams R.* Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89:1084-91.
  38. *Talwalkar J.A., Angulo P., Keach J.C., Petz J.L., Jorgensen R.A., Lindor K.D.* Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:168-71.
  39. *Angulo P., Lindor K.D.* Medical treatment for primary sclerosing cholangitis: Risk versus benefit. *Hepatology* 2000; 32:871-2.
  40. *Levy C., Peter J.A., Nelson D.R., Keach J., Petz J., Cabrera R., Clark V., Firpi R.J., Morelli G., Soldevila-Pico C., Lindor K.* Pilot study: fenofibrate for patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:235-42.
  41. *Roglans N., Vazquez-Carrera M., Alegret M., Novell F., Zambon D., Ros E., Laguna J.C., Sanchez R.M.* Fibrates modify the expression of key factors involved in bile-acid synthesis and biliary-lipid secretion in gallstone patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59:855-61.
  42. *Matsumoto T., Miyazaki H., Nakahashi Y., Hirohara J., Seki T., Inoue K., Okazaki K.* Multidrug resistance3 is in situ detected in the liver of patients with primary biliary cirrhosis, and induced in human hepatoma cells by bezafibrate. *Hepatol Res* 2004; 30:125-36.
  43. *Lindor K.D.* New treatment strategies for primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2011; 29:113-6.
  44. *Fickert P., Wagner M., Marschall H.U., Fuschbichler A., Zollner G., Tsybrovskyy O., Zatloukal K., Liu J., Waalkes M.P., Cover C., Hofmann A.F., Jaeschke H., Trauner M.* 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006; 130:465-81.
  45. *MacQuillan G.C., Neuberger J.* Liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7:941-56.
  46. *Sylvestre P.B., Batts K.P., Burgart L.J., Poterucha J.J., Wiesner R.H.* Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl* 2003; 9:1086-93.
  47. *Beuers U., Boberg K.M., Chapman R.W.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2009; 51:237-67.
  48. *Olsson R., Glaumann H., Almer S.* High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med* 2009; 20:190-6.
  49. *Lindor K.D.* Farnesoid X receptor agonist for primary biliary cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:285-8.
  50. *Fickert P., Zollner G., Fuschbichler A., Stumptner C., Weiglein A.H., Lammert F., Marschall H.U., Tsybrovskyy O., Zatloukal K., Denk H., Trauner M.* Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology* 2002; 123:1238-51.
  51. *Floreani A., Rizzotto E.R., Ferrara F., Carderi I., Caroli D., Blasone L., Baldo V.* Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1516-22.
  52. *Talwalkar J.A., Keach J.C., Angulo P., Lindor K.D.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1191-7.
  53. *Twaddell W.S., Lefkowitz J., Berk P.D.* Evolution from primary biliary cirrhosis to primary biliary cirrhosis/ autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Semin Liver Dis* 2008; 28:128-34.
  54. *Ben-Ari Z., Czaja A.J.* Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49:589-94.
  55. *Czaja A.J.* Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3421-38.

55. *Bittencourt P.L., Farias A.Q., Porta G., Cancado E.L., Miura I., Pugliese R., Kalil J., Goldberg A.C., Carrilho F.J.* Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:300-5.
56. *Gregorio G.V., Portmann B., Karani J., Harrison P., Donaldson P.T., Vergani D., Mieli-Vergani G.* Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
57. *Abdalian R., Dhar P., Jhaveri K., Haider M., Guindi M., Heathcote E.J.* Prevalence of sclerosing cholangitis in adult with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008; 47:949-57.
58. *Angulo P., Maor-Kendler Y., Lindor K.D.* Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35:1494-500.
59. *Kim W.R., Ludwig J., Lindor K.D.* Variants forms of cholestatic disease involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1130-8.
60. *Perdigoto R., Carpenter H.A., Czaja A.J.* Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14:325-31.
61. *Kenny R.P., Czaja A.J., Ludwig J., Dickson E.R.* Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:705-11.
62. *Lewin M., Vilgrain V., Ozenne V., Lemoine M., Wendum D., Paradis V., Ziol M., Arrive L., Beaugrand M., Poupon R., Valla D., Chazouilleres O., Corpechot C.* Prevalence of sclerosing cholangitis in adult with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009; 50:528-37.
63. *Al-Chalabi T., Underhill J.A., Portmann B.C., McFarlane I.G., Heneghan M.A.* Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1389-95.
64. *Heathcote J.* Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2002; 6:669-84.
65. *Boberg K.M., Fausa O., Haaland T., Holter E., Mellbye O.J., Spurkland A., Schrumf E.* Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23:1369-76.
66. *Farias A.Q., Goncalves L.L., Bittencourt P.L., De Melo E.S., Abrantes-Lemos C.P., Porta G., Nakhle M.C., Carrilho F.J., Cancado E.L.* Applicability of the IAHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:887-93.
67. *Ивашкин К.В.* Сравнительный анализ клинического течения, клинико-иммунологических показателей, эффективности терапии и жизненного прогноза больных аутоиммунным гепатитом и перекрестными синдромами АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013; 24 с.
68. *Ivashkin K.V.* Comparative analysis of clinical course, clinical and immunologic features, treatment response rates and life prognosis of patients with autoimmune hepatitis and overlap syndromes АИГ/РБС, АИГ/РСХ: Author's abstract MD degree thesis. М., 2013; 24 p.
69. *Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л., Лосик Е.А., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В., Баранская Е.К., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С.* Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. Вестник РАМН 2015; 70(2):139-51. Doi:10.15690/vramn.v70i2.1306.
70. *Ivashkin V.T., Sheptulina A.F., Raykhelson K.L., Losik E.A., Ivashkin K.V., Okhlobystin A.V., Baranskaya Ye.K., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S.* Autoimmune diseases of digestive system. The bulletin of Russian Academy of Medical Science 2015; 70(2):139-51. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1306