

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА И ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА

*К.Л. Райхельсон, А.Ю. Барановский*

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

## PREDICTION OF THE COURSE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS AND PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

*K.L. Raikhelson, A.Yu. Baranovsky*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© К.Л. Райхельсон, А.Ю. Барановский, 2013

Проведен ретроспективный анализ историй болезни, комплексное обследование и 3-летнее проспективное наблюдение 171 больного с аутоиммунными заболеваниями печени, в том числе 62 – с аутоиммунным гепатитом, 64 – с первичным билиарным циррозом, а также 45 – с первичным билиарным циррозом с признаками аутоиммунного гепатита. Методом логистической регрессии определялись предикторы течения заболеваний. База данных включала 111 клинических, лабораторных и гистологических параметров для аутоиммунного гепатита и 108 – для первичного билиарного цирроза.

Независимыми предикторами быстро прогрессирующего течения АИГ являлись возраст в дебюте заболевания, стадия фиброза по METAVIR и ответ на базисную терапию (ремиссия) (отношение шансов (95 % доверительный интервал) – 0,84 (0,46–1,54), 14,29 (2,78–100,0), 0,36 (0,05–2,78), соответственно). Независимыми предикторами быстро/медленно прогрессирующего течения ПБЦ были стадия фиброза, (оцененная по METAVIR), зуд в дебюте заболевания, ответ на терапию (клинико-биохимическое улучшение), наличие признаков АИГ (отношение шансов (95 % доверительный интервал) – 0,62 (0,06–0,78), 0,35 (0,20–0,63), 5,45 (1,49–20,02), 0,49 (0,15–1,58) для медленно прогрессирующего течения, соответственно). На основании полученных данных построены прогностические модели течения заболеваний.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, перекрестный синдром, первичный билиарный цирроз, течение заболеваний, прогноз, предиктор.

A retrospective analysis of medical records, a complex examination and a 3-year prospective observation of 171 patients with autoimmune liver disease, including 62 – with autoimmune hepatitis (AIH), 64 – with primary biliary cirrhosis (PBC) and 45 – with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis (AIH/PBC) were performed. Multivariate logistic regression analysis was used to determine predictors of diseases course. Database included 111 clinical, laboratory and histological parameters for AIH and 108 – for PBC.

The age of disease onset, stage of fibrosis by METAVIR and response to standard treatment (remission) (odds ratio (95 % confidence interval) – 0.84 (0.46–1.54) 14.29 (2.78–100.0), 0.36 (0.05–2.78), respectively) were independent predictors of high-progressive course of AIH. The stage of fibrosis (estimated by METAVIR), itching at the onset disease, response to therapy (clinical and biochemical improvement), features of AIH (odds ratio (95 % confidence interval) – 0.62 (0.06–0.78), 0.35 (0.20–0.63), 5.45 (1.49–20.02), 0.49 (0.15–1.58) for slow-progressive course, respectively) were independent predictors of high / slow-progressive course of PBC. The prognostic models of the diseases course were created based on these data.

**Key words:** autoimmune hepatitis, overlap syndrome, primary biliary cirrhosis, prognosis, predictor, course of the diseases.

### Введение

Возможность прогнозировать течение заболеваний позволяет точнее планировать стратегию и тактику лечения больных. Известно, что скорость прогрессирования аутоиммунных заболеваний печени значительно варьируется

между отдельными пациентами [1, 2]. В связи с этим определение факторов риска потенциально неблагоприятного, быстро прогрессирующего течения заболеваний позволит своевременно выявлять больных, требующих пристального наблюдения и интенсифицированного лечения.

В то же время исследования, посвященные прогнозированию течения заболевания, были в основном направлены на определение краткосрочного прогноза и выбор оптимальных сроков для проведения трансплантации печени [3, 4]. Работы по долгосрочному прогнозу аутоиммунных заболеваний печени носят весьма ограниченный характер [5, 6].

### Материалы и методы исследования

В период 2008–2013 гг. нами проведено 3-летнее проспективное наблюдение и ретроспективный анализ историй болезни 171 больного с АИЗП, в том числе 62 – с аутоиммунным гепатитом (АИГ), 64 – с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), а также 45 – с ПБЦ с признаками АИГ (АИГ/ПБЦ). Среди обследованных больных было 5 мужчин с АИГ (8,1% от больных с АИГ), остальные женщины. Возраст больных на момент дебюта заболевания находился в пределах от 18 до 73 лет (средний возраст при АИГ –  $36,9 \pm 3,1$  лет, при ПБЦ –  $45,6 \pm 1,9$  лет, при АИГ/ПБЦ –  $39,7 \pm 4,6$  лет). Результаты обследования еще 25 больных с АИГ, ПБЦ и АИГ/ПБЦ использовались для апробации полученных в ходе работы моделей.

Диагноз АИГ устанавливался на основании клинических, лабораторных и гистологических данных с помощью диагностической системы, рекомендуемой Международной группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) [7]. ПБЦ диагностировался на основании рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [8]. ПБЦ с признаками АИГ (перекрестный синдром АИГ/ПБЦ) выявлялся с использованием критериев O. Chazouilleres и соавт. [9].

Комплексное обследование включало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, оценку гемограммы, основных сывороточных биохимических показателей состояния печени и активности заболеваний. Аутоантитела (антиядерные антитела (ANA), антигладкомышечные (ASMA), антимитохондриальные (AMA), к почечно-печеночным микросомам тип 1 (LKM-1)) определяли методикой непрямой иммунофлуоресценции (Euroimmun AG, Германия). Антитела к PDC/AMA-M2 и растворимому антигену печени (SLA/LP) выявляли методом иммуноблота (Euroimmun AG, Германия). Пункционная биопсия печени с гистологической оценкой биоптатов была проведена у 115 (54,8 %) больных. С целью унификации результатов выполнялась оцен-

ка всех биоптатов по системе METAVIR [10], а при ПБЦ также оценка стадии по классификации J. Ludwig с соавт. [11]. Определение HLA-антигенов I класса (A, B) проводили микролимфоцитотоксическим тестом, антигенов II класса (DRB1\*03, DRB1\*04) – методом обратной дот-блот гибридизации (выполнено у 50 больных).

В каждой группе выделяли больных с быстро- и медленно прогрессирующим течением заболевания. Течение заболевания рассматривалось как неблагоприятное (быстро прогрессирующее), если в течение 3 лет у пациента выявлялись признаки, свидетельствующие о прогрессировании процесса (повышение стадии фиброза, развитие декомпенсации и осложнений цирроза, потребность в трансплантации печени, смерть больного). Для определения предикторов течения заболеваний при построении регрессионных уравнений использовались следующие количественные и качественные признаки: пол, возраст больного на момент заболевания и на момент постановки диагноза, длительность течения заболевания до момента постановки диагноза; балльная оценка диагноза АИГ по системам, рекомендуемым IAIHG; анамнестические данные (наличие перенесенных или сопутствующих гепатотропных инфекций, наследственности по аутоиммунным заболеваниям); наличие и вид ассоциированных заболеваний; клинические симптомы и синдромы в дебюте заболевания (болевой синдром, диспепсический синдром, лихорадка, утомляемость, желтуха, зуд, снижение массы тела, артралгии/оссалгии, гепатомегалия, спленомегалия, асцит, геморрагический синдром) и на момент постановки диагноза; характер дебюта заболевания (латентный, малосимптомный, манифестный); лабораторные показатели в дебюте заболевания и на момент постановки диагноза, такие как содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и уровень СОЭ, активность аланиновой (АЛТ) и аспаргиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, содержание альбумина,  $\gamma$ -глобулинов, уровень МНО, иммуноглобулинов М и G, наличие и титр аутоантител (ANA, ASMA, анти-SLA/LP, LKM-1 и их комбинации), HLA I (A1, B8) и II класса (DRB03, DRB04); степень активности и стадия фиброза по системе METAVIR, стадия ПБЦ, отдельные морфологические признаки; наличие, сроки и ответ на базисную терапию – всего 108 признаков для АИГ, 111 признаков для ПБЦ.

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет программ «Statsoft Statistica 10». Критический уровень значимости принимали за  $p < 0,05$ . Для выявления прогностических факторов и при построении моделей использовался метод логистической регрессии. Относительный вклад отдельных предикторов выражался величиной статистики Вальда  $\chi^2$  и стандартизованного коэффициента регрессии  $\beta$  (и его стандартного отклонения, SD). Для выявленных предикторов рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Оперативные характеристики моделей оценивались методом латинского квадрата.

### Результаты и их обсуждение

В группе АИГ выявлено 35 пациентов с быстро прогрессирующим течением заболевания и определены его предикторы, указанные в таблице 1.

Была проведена проверка предикторных переменных на коллиенарность и взаимодействие и определены независимые предикторы неблагоприятного течения и их статистические характеристики после исключения независимых параметров: возраст в дебюте заболевания ( $\beta = -0,17 \pm 0,30$ , критерий Вальда = 0,32, ОШ = 0,84, 95 % ДИ = 0,46–1,54), стадия по METAVIR ( $\beta = 2,65 \pm 0,81$ , критерий Вальда = 10,64, ОШ = 14,29, 95 % ДИ = 2,78–100,0), ответ на

базисную терапию (наличие полной или неполной ремиссии) ( $\beta = -1,02 \pm 1,01$ , критерий Вальда = 1,02, ОШ = 0,36, 95 % ДИ = 0,05–2,78). На основании полученных данных создана прогностическая модель неблагоприятного (быстро прогрессирующего) течения АИГ:

$$y = \exp(-4,04 + 2,65A - 0,17B - 1,02C) / (1 + \exp(-4,04 + 2,65A - 0,17B - 1,02C)), \quad (1)$$

где А – стадия по METAVIR (0 – F0, 1 – F1, 2 – F2, 3 – F3, 4 – F4); В – возраст в дебюте заболевания (годы); С – наличие ответа на базисную терапию (0 – нет, 1 – ремиссия). При значении  $y > 0,5$  прогнозируется неблагоприятное течение.

При исходной оценке в группе исследования были получены следующие оперативные характеристики созданной модели: чувствительность – 94,29%, специфичность – 94,44%, диагностическая точность – 94,34%. Модель была апробирована на 10 пациентах с АИГ, не входивших в группу исследования. При апробации чувствительность составила – 75%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 90,0%.

В группе больных с ПБЦ было идентифицировано 19 больных с медленно прогрессирующим и 35 с быстро прогрессирующим течением заболевания. Был выявлен ряд предикторов благоприятного/неблагоприятного течения заболевания (табл. 2).

Таблица 1

### Предикторы неблагоприятного течения аутоиммунного гепатита

Переменная	Коэффициент детерминации ( $\beta$ ) $\pm$ SD	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	Отношение шансов (ОШ), (95% ДИ)
Возраст в дебюте заболевания (абс.)*	-0,04 $\pm$ 0,02	5,23	<0,05	0,96 (0,93–1,00)
Возрастная группа в дебюте заболевания	-0,42 $\pm$ 0,18	5,74	<0,05	0,66(0,46–0,93)
Стадия фиброза по METAVIR*	2,35 $\pm$ 0,83	7,95	<0,05	10,0 (1,89–5,00)
Спленомегалия	1,95 $\pm$ 0,67	8,48	<0,05	7,14(1,82–25,00)
Отсутствие базисной терапии	1,15 $\pm$ 0,44	6,75	<0,05	3,13(1,30–7,69)
Ответ на базисную терапию*	-1,82 $\pm$ 0,72	6,33	<0,05	0,16(0,04–0,70)
Цирроз печени при первичной манифестации заболевания	3,61 $\pm$ 1,09	10,96	<0,05	37,04(4,15–333,33)

\* – независимые предикторы.

Предикторы течения первичного билиарного цирроза

Параметр	Коэффициент детерминации ( $\beta$ ) $\pm$ SD	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	Отношение шансов (ОШ), (95% ДИ)
Стадия фиброза по METAVIR*	-0,84 $\pm$ 0,40	4,46	<0,05	0,43 (0,19–0,98)
Гиперпигментация	-1,91 $\pm$ 0,64	8,95	<0,01	0,15 (0,04–0,53)
Повышение температуры тела	-2,37 $\pm$ 1,14	4,32	<0,05	0,09 (0,01–0,93)
Спленомегалия	-1,87 $\pm$ 0,62	8,97	<0,01	0,15 (0,04–0,54)
Латентный дебют	2,03 $\pm$ 0,82	6,12	<0,05	7,69 (1,47–33,33)
Зуд в дебюте заболевания*	-1,27 $\pm$ 0,59	4,65	<0,05	0,28 (0,09–0,92)
Цирроз печени при первичной манифестации заболевания	-2,53 $\pm$ 0,69	13,40	<0,01	0,08 (0,02–0,32)
Сроки назначения терапии (своевременная / поздняя терапия)	-2,69 $\pm$ 0,78	11,91	<0,01	0,07(0,01–0,32)
Ответ на терапию (клинико-биохимическое улучшение)*	2,02 $\pm$ 0,75	7,16	<0,05	7,69 (1,64–33,33)

\* – независимые предикторы; предикторы неблагоприятного течения ПБЦ имели «обратные» значения.

Были выявлены независимые предикторы и вновь оценены их статистические характеристики: стадия по METAVIR ( $\beta = -0,93 \pm 0,36$ , критерий Вальда = 6,51, ОШ = 0,39, 95 % ДИ = 0,19–0,82); зуд в дебюте заболевания ( $\beta = -1,55 \pm 0,76$ , критерий Вальда = 4,13, ОШ = 0,21, 95 % ДИ = 0,05–0,98), ответ на базисную терапию (клинико-биохимическое улучшение) ( $\beta = 1,57 \pm 0,81$ , критерий Вальда = 3,79, ОШ = 0,21, 95 % ДИ = 0,05–0,98)

В результате создана прогностическая модель течения ПБЦ:

$$y = \exp(2,15 - 0,93A + 1,57B - 1,55C) / (1 + \exp(2,15 - 0,93A + 1,57B - 1,55C)), \quad (2)$$

где А – стадия фиброза по METAVIR (0 – F0, 1 – F1, 2 – F2, 3 – F3, 4 – F4); В – ответ на терапию (клинико-лабораторное улучшение) (0 – нет, 1 – да); С – дебют зудом (0 – нет, 1 – да). При значении  $y > 0,5$  прогнозируется благоприятное течение заболевания, при значении  $y < 0,5$  – неблагоприятное.

Исходная оценка в группе исследования показала следующие оперативные характеристики созданной модели: чувствительность – 88,57%, специфичность – 63,16%, диагностическая точность – 79,63%. При апробации модели на 10 пациентах с ПБЦ чувствительность составила – 85,7%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 90,0%.

Также был проведен совместный анализ групп ПБЦ и АИГ/ПБЦ. Наличие признаков

АИГ при ПБЦ явилось предиктором неблагоприятного течения заболевания ( $\beta = 1,02 \pm 0$ , критерий Вальда = 4,46, ОШ = 2,76, 95% ДИ = 1,12–6,78,  $p < 0,05$ ).

В связи с этим были повторно определены характеристики предикторов течения ПБЦ, включая ПБЦ с признаками АИГ. Для благоприятного течения они составляли: стадия по METAVIR ( $\beta = -1,05 \pm 0,29$ , критерий Вальда = 12,91, ОШ = 0,35, 95% ДИ = 0,20–0,63); зуд в дебюте заболевания  $\beta = -1,49 \pm 0,29$ , критерий Вальда = 5,72, ОШ = 0,22, 95 % ДИ = 0,06–0,78), ответ на базисную терапию (клинико-биохимическое улучшение) ( $\beta = 1,70 \pm 0,65$ , критерий Вальда = 6,74, ОШ = 5,45, 95 % ДИ = 1,49–20,02); наличие признаков АИГ ( $\beta = -0,72 \pm 0,59$ , критерий Вальда = 1,48, ОШ = 0,49, 95% ДИ = 0,15–1,58).

Для ПБЦ, включая АИГ/ПБЦ, прогностическая модель приобрела вид:

$$y = \exp(2,26 - 1,05A + 1,70B - 1,49C - 0,72D) / (1 + \exp(2,15 - 0,93A + 1,57B - 1,55C - 0,72D)) \quad (3)$$

где А – стадия по METAVIR (0 – F0, 1 – F1, 2 – F2, 3 – F3, 4 – F4); В – ответ на терапию (клинико-лабораторное улучшение) (0 – нет, 1 – да); С – дебют зудом (0 – нет, 1 – да); D – наличие признаков АИГ (0 – нет, 1 – да). При значении  $y > 0,5$  прогнозируется благоприятное течение заболевания, при значении  $y < 0,5$  – неблагоприятное.

Рассчитанные оперативные характеристики модели (3) составляли: чувствительность – 80,85%, специфичность – 65,79%, диагностическая точность – 74,12%. Модель (3) была апробирована на 10 больных с ПБЦ, в том числе 5 с АИГ/ПБЦ. Для благоприятного течения чувствительность составила – 50,0%, специфичность – 100%, диагностическая точность – 90,0%.

Введение в практику иммуносупрессивной терапии при АИГ и лечения урсодезоксихолевой кислотой при ПБЦ позволяет в большинстве случаев добиться улучшения течения заболеваний, что привело к существенному увеличению продолжительности жизни большинства больных [12–14]. Тем важнее является своевременное выявление тех из них, у которых, несмотря на лечебные воздействия, наблюдается агрессивное течение заболеваний.

Работ, посвященных выявлению маркеров долгосрочного прогноза АИГ, относительно немного. В основном они касаются прогностической роли генов HLA (DRB1\*0301) и аутоантител (ANA-негативность, позитивность по SLA/LP и др.) [15–17]. Однако нами не выявлено влияния этих факторов на долгосрочный прогноз при АИГ.

По данным J.H. Ngu с соавт. [5], независимыми факторами риска прогрессии при АИГ являются неполная нормализация АЛТ через полгода лечения, сывороточный альбумин менее 36 г/л и возраст менее 20 лет / старше 60 лет. По нашим данным, в прогнозе течения заболевания также имел значение возраст, и мы наблюдали обратную зависимость между более старшим возрастом и благоприятным течением АИГ. Несмотря на доказанную обратимость фиброза и цирроза при АИГ [18], исходная стадия заболевания имела значение для долгосрочного прогноза. Вероятно «продвинутые» стадии фиброза были маркером агрессивного течения АИГ. В отличие от указанного исследования, по нашим данным, для прогноза имело значение наличие ремиссии, включая неполную, когда окончательной нормализации АЛТ не происходит.

Еще в 1979 г. J.M. Shapiro с соавт. [19] показали, что важнейшим прогностическим фактором при ПБЦ является уровень сывороточного билирубина, это подтверждается и более поздними работами [20, 21]. Однако повышение сывороточного билирубина возникает на поздней стадии ПБЦ и определяет преимущественно краткосрочный прогноз.

T.Y. Shi с соавт. [6] в 2013 г. результате 5-летнего наблюдения за больными были выделены факторы риска развития печеночной декомпенсации при ПБЦ: неполный ответ или несистемное лечение урсодезоксихолевой кислотой, наличие антицентромерных антител, уровень повышения АЛТ и гистологическая стадия заболевания печени [6]. В целом мы, проводя исследование практически одновременно, получили схожие данные. Однако в результате нашей работы также показано, что и классический дебют кожным зудом определяет прогноз заболевания. Кроме того, в вышеуказанном исследовании уровень цитолитического синдрома определял течение ПБЦ, аналогичных данных при классическом течении заболевания в моноварианте нами не получено. Вероятно, это было связано с включением в исследование китайскими учеными больных с АИГ/ПБЦ [6], поскольку, согласно существующим сегодня рекомендациям IAHG, повышение АЛТ более чем в 5 раз от лабораторных норм при ПБЦ рассматривают как признак АИГ [22]. Считается, что наличие компонента АИГ при ПБЦ может привести быстрому прогрессированию цирроза и печеночной недостаточности [23], что подтвердилось и нашими данными.

### Выводы

В результате проведенной работы нами выявлен ряд предикторов течения АИГ и ПБЦ. Построенные прогностические модели могут быть полезны специалистам практического здравоохранения с целью выявления больных с быстро прогрессирующими формами заболевания и своевременной коррекции их лечения.

### Литература

1. *Manns, M.P.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. / M.P. Manns [et al.], American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2010. – V. 51, № 6. – P. 2193–2213.
2. *Lindor, K.D.* Primary biliary cirrhosis / K. D. Lindor [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – V. 50, № 1. – P. 291–308.
3. *Montano-Loza, A.J.* Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease / A.J. Montano-Loza., H.A. Carpenter, A. J. Czaja // *Hepatology*. – 2007. – V. 46, № 4. – P. 1138–1145.
4. *Murtaugh, P.A.* Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated

patient visits / P. A. Murtaugh [et al.] // *Hepatology*. – 1994. – V. 20, № 1. – P. 126–134.

5. *Ngu, J.H.* Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: A population-based study / J.H. Ngu [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – V. 57, № 6. – P. 2399–2406.

6. *Shi, T.Y.* Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis / T. Y. Shi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – V. 19, № 7. – P. 1111–1118.

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

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

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

10. *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, № 2. – P. 289–293.

11. *Ludwig, J.* Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis) / J. Ludwig, E. R. Dickson, G.S. McDonald // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* – 1978. – V. 379, № 2. – P. 103–112.

12. *Райхельсон, К.Л.* Опыт лечения аутоиммунного гепатита и его перекрестных синдромов с холестатическими заболеваниями / К.Л. Райхельсон, Н. В. Семенов, А. Ю. Барановский // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского ун-та им. И. И. Мечникова* – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 80–84.

13. *Malekzadeh, Z.* Clinical features and long term outcome of 102 treated autoimmune hepatitis patients / Z. Malekzadeh [et al.] // *Hepat. Mon.* – 2012. – V. 12, № 2 – P. 92–99.

14. *Corpechot, C.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis / C. Corpechot [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – V. 48, № 3. – P. 871–877.

15. *Czaja, A.J.* Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis / A.J. Czaja [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – V. 25, № 2. – P. 317–323.

16. *Czaja, A.J.* Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis / A.J. Czaja, F. Cassani, M. Cataleta // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – V. 42, № 8. – P. 1688–1696.

17. *Czaja, A.J.* The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis / A.J. Czaja [et al.] // *Gastroenterol.* – 1993. – V. 104, № 6. – P. 1755–1761.

18. *Dufour, J.F.* Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis / J.F. Dufour, R. DeLellis, M.M. Kaplan // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – V. 127, № 11. – P. 981–985.

19. *Shapiro, J.M.* Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis / J. M. Shapiro, H. Smith, F. Schaffner // *Gut*. – 1979. – V. 20, № 2. – P. 137–140.

20. *Pares, A.* Natural history of primary biliary cirrhosis. / A. Pares, J. Rodes // *Clin. Liver Dis.* – 2003. – V. 7, № 4 – P. 779–794.

21. *Широкова, Е.Н.* Холестаз при хронических диффузных заболеваниях печени: патогенез, дифференциальный диагноз, прогностическое значение, лечебная тактика : автореф. дисс. ... докт. мед. наук : 14. 00. 05 / Е.Н. Широкова. – М., 2009. – 41 с.

22. *Boberg, K.M.* Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K.M. Boberg [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatology*. – 2011. – V. 54, № 2. – P. 374–385.

23. *Silveira, M.G.* Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes / M.G. Silveira [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – V. 102, № 6. – P. 1244–1250.

---

*К.Л. Райхельсон*

Тел.: +7-911-911-01-43

e-mail: kraikhelson@mail.ru