

АУТОИММУННЫЕ ПЕРЕКРЕСТНЫЕ СИНДРОМЫ В ГЕПАТОЛОГИИ

А.О. Буверов

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника протопедвтики внутренних
болезней, гастроэнтерологии и гепатологии*

Начиная с 1985 года к аутоиммунным заболеваниям печени традиционно относят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Вместе с тем АИГ, являясь, с одной стороны, классическим аутоиммунным заболеванием, характеризуется при этом значительной гетерогенностью клинико-серологических проявлений. Различают два типа АИГ, каждый из которых имеет не только своеобразный серологический профиль, но и особенности естественного течения, а также ответа на иммуносупрессивную терапию и прогноза.

АИГ 1-го типа (АИГ-1) характеризуется циркуляцией антинуклеарных аутоантител (ANA) у 70-80% больных и/или антигладкомышечных аутоантител (SMA) у 50-70%, нередко в сочетании с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами р-типа (р-ANCA). Может развиваться в любом возрасте, однако типично бимодальное распределение (10-20 лет и постменопауза). Формирование цирроза отмечается у 43% нелеченых пациентов в течение 3 лет. У большинства больных АИГ-1 наблюдается хороший ответ на кортикостероидную терапию, при этом у 20% сохраняется стойкая ремиссия после отмены иммуносупрессоров.

АИГ 2-го типа (АИГ-2) диагностируется по наличию сывороточных антител к микросомам печени и почек (анти-LKM-1), иногда в сочетании с анти-LKM-3 и антителами к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC-1). Наблюдается существенно реже (10-15% больных АИГ) и преимущественно у детей. Течение заболевания характеризуется более высокой биохимической и гистологической активностью. Цирроз за 3-летний период формируется в два раза чаще, чем при АИГ-2, что определяет худший прогноз. АИГ-2 более резистентен к медикаментозной иммуносупрессии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

Помимо “традиционных” типов АИГ, относительно нередко в клинической практике встречаются нозологические формы, имеющие наряду с признаками АИГ черты ПБЦ, ПСХ или хронического вирусного гепатита. Данные формы обозначаются как overlap-синдромы или перекрестные аутоиммунные синдромы. Сталкиваясь с такими заболеваниями, врач должен принять ответственное решение о выборе метода лечения. Имеющиеся в литературе (как отечественной, так и зарубежной) сведения о перекрестных аутоиммунных синдромах зачастую отрывочны и противоречивы. Более того, в ряде случаев выбор терапевтической тактики осложняется “сменой декораций” непосредственно в процессе лечения.

Спектр атипичных проявлений АИГ представлен в таблице 1. Наряду с достаточно четко очерченными синдромами АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ, ряд авторов относят к этой группе аутоиммунный холангит и некоторые формы криптогенного гепатита. Отнесение последнего к перекрестным синдромом базируется на наблюдениях сходного с АИГ клинического течения и хорошего ответа на кортикостероиды гепатита, протекающего без появления сывороточных аутоантител и других известных маркеров поражения печени.

Остается спорным вопросом, правомочно ли обозначать хронический гепатит С с выраженным аутоиммунным компонентом как атипичное проявление АИГ. Кроме того, в литературе описаны случаи, когда через несколько лет классического течения ПБЦ без явных провоцирующих факторов наблюдался подъем трансаминаз, исчезновение антимиохондриальных антител (АМА) и появление ANA в высоком титре. Имеются также описания изменения диагноза с АИГ на ПСХ, наблюдавшиеся у детей.

Частота встречаемости различных перекрестных синдромов схематично представлена на рисунке.

Патогенез

Этиология перекрестных синдромов, как и других аутоиммунных заболеваний, остается неизвестной. Предполагается, что у лиц с генетической предрасположенностью под воздействием триггерных (разрешающих) факторов происходит нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам. Это ведет к развитию патологического как гуморального, так и клеточного иммунного ответа, при этом последнему принадлежит ведущая роль в повреждении печени. Патогенетическое значение многочисленных аутоантител, в том числе успешно использующихся для специфической диагностики аутоиммунных заболеваний печени, остается неясным.

Применительно к перекрестным синдромам могут рассматриваться две патогенетических гипотезы. Согласно первой, один или несколько триггеров индуцируют самостоятельные аутоиммунные заболевания, которые затем, ввиду общности некоторых

патогенетических звеньев, приобретают черты перекрестного синдрома. Другая гипотеза предполагает развитие перекрестного синдрома *а priori* под влиянием разрешающего фактора на соответствующем генетическом фоне.

Аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз

АМА, обнаруживаемые при использовании иммуноферментного анализа или иммуноблоттинга с очищенными антигенами у 95% больных, представляют собой главный серологический диагностический маркер ПБЦ. У остальной части больных ПБЦ АМА не выявляются, хотя имеются характерные клинико-биохимические и гистологические признаки ПБЦ и при этом нередко обнаруживаются ANA (71%), SMA (37%) и другие аутоантитела. До настоящего времени не сформировалось единого мнения по поводу отнесения этой патологии к той или иной нозологической форме. Наиболее часто этот синдром обозначается как *аутоиммунный холангит*. Как правило, течение аутоиммунного холангита лишено специфических черт, что дает основания для предположения о возможности секреции АМА в подпороговой концентрации.

Истинный перекрестный синдром АИГ/ПБЦ характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9% от общего числа больных ПБЦ. У больного с доказанным ПБЦ диагноз перекрестного синдрома устанавливается при наличии не менее 2 из 4 следующих критериев:

- 1) АЛТ не менее 5 норм;
- 2) IgG не менее 2 норм;
- 3) SMA в диагностическом титре ($\geq 1:40$);
- 4) перипортальные ступенчатые некрозы в биоптате.

Имеется четкая ассоциация синдрома АИГ/ПБЦ с HLA B8, DR3 и DR4. В сыворотке определяются разнообразные аутоантитела, при этом наиболее типична комбинация АМА, ANA и SMA. Частота выявления АМА у больных АИГ, по некоторым данным, составляет 25%, однако их титр обычно не достигает значения диагностического. Кроме того, АМА при АИГ, как правило, не обладают специфичностью для ПБЦ, хотя в 8% случаев наблюдается выработка типичных антител к антигену внутренней мембраны митохондрий M2. Следует также отметить возможность ложнопозитивного результата анализа на АМА при применении метода непрямой иммунофлюоресценции ввиду сходной флюоресцентной картины с анти-ЛКМ-1.

Гистологически выявляются ступенчатые некрозы в сочетании с перидуктулярной инфильтрацией портальных трактов и деструкцией желчных протоков. Синдром АИГ/ПБЦ

прогрессирует быстрее чем типичный ПБЦ, при этом скорость прогрессирования коррелирует с выраженностью воспалительно-некротических изменений паренхимы печени.

Иногда как отдельный перекрестный синдром выделяют также *сочетание АИГ с аутоиммунным холангитом*, протекающее аналогично синдрому АИГ/ПБЦ, но в отсутствие сывороточных АМА.

Лечение. Больным аутоиммунным холангитом (АМА-негативным ПБЦ) лечение осуществляется по общим правилам ведения больных ПБЦ: назначается урсодезоксихолевая кислота (УДХК, Урсосан) в дозе 12-15 мг на кг веса в сутки. Среди многочисленных патогенетических механизмов действия УДХК наиболее важными представляются холеретический, иммуномодулирующий и недавно открытый антиапоптотический эффекты. Если терапия УДХК на протяжении нескольких месяцев не приводит к заметному улучшению клинико-лабораторных показателей, предпринимается попытка подключения иммуносупрессоров.

У многих больных истинным перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ оказываются эффективными кортикостероиды, что позволяет при неясности диагноза рекомендовать пробное назначение преднизолона в дозах, применяемых для лечения АИГ, на срок 3-6 месяцев. Большинство авторов указывает на высокую эффективность комбинации преднизолона с УДХК, применение которой приводит к достижению полной ремиссии у большинства пациентов. После индукции ремиссии пациенты должны получать поддерживающую терапию преднизолоном (10-15 мг) и УДХК (10-15 мг/кг) в сутки неопределенно длительное время. Вопрос об отмене препаратов, как и в случае изолированного АИГ, можно ставить при полном исчезновении биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания.

Недостаточная эффективность преднизолона или развитие его тяжелых побочных эффектов служат основанием для подключения к терапии азатиоприна в дозе 50-100 мг в сутки (УРСОСАН + преднизололон + азатиоприн или УРСОСАН + азатиоприн).

Аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит

В то время как комбинация АИГ и ПБЦ – прерогатива взрослых пациентов, этот перекрестный синдром наблюдается преимущественно в педиатрической практике, хотя описаны также случаи заболевания взрослых. В дебюте АИГ/ПСХ обычно проявляется клинико-биохимическими признаками АИГ с последующим присоединением симптомов ПСХ. Спектр сывороточных аутоантител отражает сенсбилизацию к антигенам, как правило, аналогичную АИГ-1.

В развернутой стадии, наряду с серологическими и гистологическими признаками АИГ, имеется биохимический синдром холестаза и фиброзные изменения желчных протоков в биоптате печени. Ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника характерна, однако к моменту диагностики выявляется относительно редко. Как и в случае «чистого» ПСХ, важнейшим методом диагностики служит холангиография (эндоскопическая ретроградная, чрескожная чреспеченочная или магнитнорезонансная), позволяющая обнаружить мультифокальные кольцевидные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков. В то же время нормальная холангиографическая картина возможна в случае изолированного поражения мелких протоков. В этой ситуации решающее диагностическое значение принадлежит биопсии печени. Изменения мелких внутрипеченочных протоков на ранней стадии представлены пролиферацией и отеком в одних портальных трактах и исчезновением в других, часто в сочетании фиброзирующим перихолангитом. Наряду с этим выявляется картина перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами и массивной лимфомакрофагальной инфильтрацией портальной и перипортальной областей. Диагностические критерии перекрестного синдрома АИГ/ПСХ суммированы в таблице 2.

Лечение. Литературные сведения об эффекте иммуносупрессоров при синдроме АИГ/ПСХ противоречивы. В то время как одни авторы указывают на резистентность к кортикостероидной терапии большинства больных, другие приводят противоположные данные о хорошем ответе на монотерапию преднизолоном или его комбинацию с азатиоприном. Недавно опубликованные статистические данные свидетельствуют о том, что на фоне лечения иммуносупрессорами умирают или подвергаются трансплантации печени более 30% пациентов (при изолированном АИГ только 8%). Следует принимать во внимание, что больные ПСХ относятся к категории повышенного риска остеопороза и билиарного сепсиса, что существенно ограничивает возможности применения у них кортикостероидов и азатиоприна.

УДХК (УРСОСАН) в дозе не менее 15-20 мг/кг, по-видимому, может рассматриваться в качестве препарата выбора при синдроме АИГ/ПСХ. Представляется целесообразным проведение пробной терапии УДХК в комбинации с преднизолоном, учитывая предварительные положительные результаты клинических исследований. При отсутствии значимого эффекта преднизолон следует отменить во избежание развития побочного действия и продолжить лечение повышенными дозами УДХК.

Аутоиммунный гепатит + хронический гепатит С

Ассоциация хронического гепатита С с различными внепеченочными проявлениями хорошо известна. Наиболее вероятным для большинства заболеваний и синдромов,

наблюдающихся при HCV-инфекции, представляется иммунный патогенез, хотя конкретные механизмы во многом еще не выяснены. Доказанные и предполагаемые иммунные механизмы включают:

- Моноклональную или поликлональную пролиферацию лимфоцитов
- Образование аутоантител
- Отложение иммунных комплексов
- Секрецию цитокинов

Частота иммуноопосредованных заболеваний и синдромов у больных хроническим гепатитом С достигает 23%. Наиболее характерны аутоиммунные проявления для больных с гаплотипом HLA DR4, который ассоциирован с внепеченочными проявлениями также при АИГ. Этот факт подтверждает точку зрения о триггерной роли вируса в инициации аутоиммунных процессов у генетически предрасположенного индивидуума. Связи между частотой аутоиммунных проявлений и генотипом вируса не установлено.

Выявление сывороточных аутоантител отражает наиболее частый феномен аутоиммунизации при HCV-инфекции и наблюдается у 40-65% больных. Спектр аутоантител достаточно широк и включает ANA (до 28%), SMA (до 11%), анти-LKM-1 (до 7%), антифосфолипидные (до 25%), антитиреоидные (до 12,5%), р-ANCA (5-12%), ревматоидный фактор, AMA, антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (анти-ASGP-R) и др. Чаще всего титры этих антител не достигают диагностических значений, показательных для той или иной аутоиммунной патологии. У 89% больных титры ANA и SMA не превышают 1:80. Серопозитивность одновременно по ANA и SMA отмечается не более чем в 4% случаев. Кроме того, нередко аутоантитела при HCV-инфекции оказываются поликлональными, в то время как при аутоиммунных заболеваниях они реагируют со строго определенными эпитопами.

Исследование антител к HCV должно осуществляться с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) как минимум 2-го поколения, желательно с последующим подтверждением результатов рекомбинантным иммуноблоттингом. В начале 90-х годов, на заре изучения гепатита С, в литературе появились данные, о том, что до 40% больных АИГ-1 и до 80% больных АИГ-2 позитивны по анти-HCV. Впоследствии, однако, выяснилось, что применение ИФА 1-го поколения у большинства больных дало ложноположительный результат, обусловленный неспецифической реакцией на фоне выраженной гипергаммаглобулинемии. Вместе с тем у 11% пациентов, соответствующих критериям Международной группы по изучению АИГ, и не отвечающих на иммуносупрессивную терапию или дающих рецидив после отмены кортикостероидов, наблюдается положительный результат полимеразной цепной реакции на HCV РНК, что дает основание рассматривать их как больных вирусным гепатитом С с аутоиммунными проявлениями.

Спектр внепеченочных проявлений HCV-инфекции достаточно широк (таблица 3).

Поражение щитовидной железы представляет собой один из наиболее частых аутоиммунных синдромов, ассоциированных с HCV-инфекцией. Аутоантитела выявляются у 5,2-12,5% больных, нарушение функции железы (преимущественно в форме гипотиреоза) - у 3,1-5,5%. Наиболее часто и образование антител, и клинико-биохимические признаки заболевания щитовидной железы наблюдаются у пожилых женщин. Нередко образование антигипотиреоидных антител индуцируется терапией α -ИФН.

Синдром Шегрена, характеризующийся поражением экзокринных желез глаз и ротовой полости, у больных хроническим гепатитом С проявляется лимфоцитарным сиаладенитом, ведущим в некоторых случаях к ксеростомии, но практически никогда – к ксерофтальмии. Частота бессимптомного сиаладенита достигает 57%. Кроме избирательного поражения слюнных желез, при ассоциированном с HCV-инфекцией синдроме Шегрена, в отличие от первичного синдрома, отсутствуют характерные Ro/SS-A антинуклеарные антитела и инфильтраты представлены преимущественно CD8+-лимфоцитами.

Идиопатическая тромбоцитопения наблюдается почти у 4% больных ХГ С и сопровождается образованием антитромбоцитарных антител.

Красный плоский лишай проявляется генерализованным образованием плоских зудящих папул красно-фиолетового цвета с нередким вовлечением слизистых, волос и ногтей. Анти-HCV выявляются у 10-38% больных. В пользу аутоиммунного патогенеза плоского лишая свидетельствует, как и в случае с тиреоидной дисфункцией, нередкое его обострение на фоне интерферонотерапии.

Важность дифференциальной диагностики вирусного и аутоиммунного гепатита определяется в первую очередь принципиально различными подходами к лечению – противовирусная терапия при гепатите С и иммуносупрессивная при АИГ.

Лечение случаев верифицированной HCV-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом представляет особые трудности. Назначение α -ИФН, который сам по себе является индуктором аутоиммунных процессов, может привести к ухудшению клинического течения заболевания, вплоть до развития прогрессирующей печеночной недостаточности. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне применения α -ИФН у больных ХГ С с наличием маркеров аутоиммунизации, при этом важным серологическим признаком было нарастание титра антител к ASGP-R. Анти-ASGP-R не только характерны для АИГ-1, но и, вероятно, играют роль в патогенезе повреждения печени при этом заболевании. В то же время кортикостероиды при вирусном гепатите способствуют усилению репликации вируса за счет подавления механизмов естественной противовирусной резистентности.

А. Czaja (1998), ссылаясь на опыт клиники Мейо, предлагает применение кортикостероидов при титрах ANA или SMA более 1:320, в случае же меньшей выраженности аутоиммунного компонента и выявления сывороточной HCV РНК рекомендуется назначение α -ИФН. Другие авторы предпочитают не придерживаться столь строгих критериев, указывая на хороший эффект иммуносупрессоров (преднизолона и азатиоприна) при HCV-инфекции с выраженным аутоиммунным компонентом (титр аутоантител 1:80 и выше).

Таким образом, возможные варианты тактики лечения больных HCV-инфекцией с аутоиммунным компонентом предусматривают:

- 1) ориентацию на титры аутоантител;
- 2) проведение иммуносупрессивной терапии;
- 3) подавление иммуносупрессорами аутоиммунного компонента с последующим применением α -ИФН.

В случае решения о начале интерферонотерапии больные из групп риска подлежат тщательному мониторингу на протяжении всего курса лечения. Следует отметить, что терапия α -ИФН даже у больных без исходного аутоиммунного компонента может приводить к появлению разнообразных аутоиммунных синдромов. Их выраженность варьирует от бессимптомного образования аутоантител до развернутой клинической картины классического аутоиммунного заболевания. По крайней мере один вид аутоантител появляется на фоне интерферонотерапии у 33-87% больных хроническим гепатитом С. Наиболее частым из аутоиммунных синдромов является нарушение функции щитовидной железы в форме гипо- или гипертиреозидизма, развивающееся у 2,5-20% пациентов с возможной персистенцией после отмены α -ИФН.

К другим аутоиммунным синдромам и заболеваниям, возникающим или манифестирующим на фоне α -ИФН, относятся сахарный диабет, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, псориаз, ревматоидный артрит, СКВ-подобный синдром, саркоидоз, ПБЦ.

Прогнозировать возникновение подобных осложнений затруднительно. Необходимым до начала ИФН-терапии представляются 1) тщательная верификация диагноза гепатита С и 2) определение максимально возможного исходного спектра аутоантител. Помимо этого, следует учитывать повышенную частоту развития аутоиммунных осложнений у больных с гаплотипами HLA DR3, DR4, DR52 и DQ2, т.е. с гаплотипами, ассоциированными с АИГ и другими аутоиммунными заболеваниями.

В заключение следует отметить, что перекрестные аутоиммунные синдромы занимают определенную нишу в общей группе заболеваний печени, при этом имеются основания

предполагать гиподиагностику вследствие недостаточной осведомленности клиницистов об их существовании. Изучение перекрестных синдромов позволит лучше понять механизмы иммунной аутоагрессии и дать толчок к разработке новых, возможно универсальных, методов лечения. На сегодняшний день подходы к лечению атипичных аутоиммунных заболеваний печени основываются на выделении доминирующего компонента и применении с учетом этого иммуносупрессоров и иммуномодуляторов в различных комбинациях.

Таблица 1. Варианты атипичных проявлений аутоиммунного гепатита

Перекрестные синдромы
<ul style="list-style-type: none"> • АИГ/ПБЦ • АИГ/ПСХ • АИГ/АИХ • АИГ/гепатит С
Неклассифицируемые заболевания
<ul style="list-style-type: none"> • АИХ (АМА-негативный ПБЦ) • Криптогенный гепатит
Изменение диагноза
<ul style="list-style-type: none"> • ПБЦ → АИГ • АИГ → ПСХ

Таблица 2. Диагностические критерии перекрестного синдрома аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит

• Ассоциация с язвенным колитом реже, чем при ПСХ
• Ассоциация с болезнью Крона очень редка
• Повышение ЩФ, γ -ГТ, АЛТ, АСТ

• ЩФ у 50% в пределах нормы
• Высокая концентрация IgG
• Выявление ANA, SMA, p-ANCA в сыворотке
• Холангиографическая картина ПСХ
• Гистологическая картина ПСХ, АИГ (реже) или комбинация признаков

Таблица 3. Заболевания, ассоциированные с HCV-инфекцией

<i>Ассоциированные с продукцией аутоантител или отложением иммунных комплексов</i>
Криоглобулинемия
Лейкоцитокластический васкулит
Мембранознопролиферативный гломерулонефрит
В-клеточная лимфома
Плазмацитома
MALT Ома
<i>Аутоиммунные</i>
Тиреоидит
Синдром Шегрена
Гемолитическая анемия
Тромбоцитопения
Красный плоский лишай
<i>С неизвестным механизмом</i>
Поздняя кожная Порфирия

Литература

1. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста // М. 2001. – 102 с.
2. Boberg K.M., Fausa O., Haaland T. et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 PSC patients according to a scoring system for the diagnosis of АИГ // Hepatology. – 1996. – Vol.23. – P.1369-1373.
3. Chazouilleres O. The variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults // J. Hepatol. – 2000. – Vol.32 (suppl.2). – P.16-18.

4. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty C. et al. Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // *Hepatology*. – 1998. – Vol.28. – P.296-301.
5. Clifford B.D., Donahue D., Smith L. et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1995. – Vol.21. – P.613-619.
6. Czaja A.J. Autoimmune hepatitis // In: *Handbook of Liver Disease*. – 1998. – P.63-83.
7. Davis G.L. Hepatitis C // In: *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed. - Lippincott-Raven. - 1999. - P.793-836.
8. El-Shabrawi M., Wilkinson M.L., Portmann B. et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood // *Gastroenterology*. – 1987. – Vol.92. – P.1226-1235.
9. Gohlke F., Lohse A.W., Dienes H.P. et al. Evidence of an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol.24. – P.699-705.
10. Leuschner U. Overlap syndromes. Atypical manifestations of autoimmune hepatitis // *Dr. Falk Pharma GmbH* – 2001.
11. Li C.-P., Tong M.J., Hwang S.-J. et al. Autoimmune cholangitis with features of autoimmune hepatitis: successful treatment with immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 95-98.
12. Manns M.P. Viral induction of autoimmunity: mechanisms and examples in hepatology // *J. Viral Hepatitis*. –1996. – Vol. 4 (suppl.2). – P. 42-47.
13. Manns M.P. Autoimmune hepatitis // In: *Schiff's diseases of the liver*. 8th ed. - Lippincott-Raven. - 1999. - P.919-935.
14. McFarlane I.G., Smith H.M., Johnson P.F. et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenic factor or false-positive result // *Lancet*. – 1990. – Vol.335. – P.754-757.
15. Meyer zum Büschenfelde K.-H., Hoofnagle J., Manns M.P. *Immunology and liver* // Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. – 1993. – P.277-283.
16. Mieli-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: a distinct clinical entity? // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol.32 (suppl.2). – P.7-8.
17. Pawlotsky J.M., Ben Yahia M., Andre C. et al. Immunologic disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study // *Hepatology*. – 1994. – Vol.19. – P.841-848.