Статья поступила в редакцию 18.07.2019 г.

Талицкая Е.А., Близнюк А.А., Саблина О.К., Калитина С.В.
Новокузнецкая Городская Клиническая Больница № 1,
г. Новокузнецк, Россия

АУТОИММУННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНОЙ С СИНДРОМОМ ЛАЙЕЛЛА

Аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) рассматривают как самостоятельные заболевания печени. Но в ряде случаев у пациентов отмечаются признаки сразу нескольких заболеваний печени. Перекрестный синдром ПСХ/АИГ, согласно определению, данному в рекомендациях EASL, – нечетко определенные иммунные расстройства с характерными гистологическими особенностями АИГ и типичными холангиографическими признаками ПСХ. Перекрестный синдром ПСХ/АИГ выявляется у 1,4-17 % пациентов с АИГ.

Цель – описать редкий клинический случай сочетанного аутоиммунного повреждения печени, кожи и слизистых оболочек.

Основные результаты. В статье описан редкий клинический случай аутоиммунного поражения печени в виде АИГ и ПСХ, одновременно с аутоиммунным поражением кожи и слизистых в виде тяжелого токсико-аллергического эпидермального некролиза – синдрома Лайелла. Показана динамика клинических симптомов и их обратного развития.

Область применения. Гастроэнтерология.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит; первичный склерозирующий холангит; первичный билиарный цирроз; синдром Лайелла

Talitskaya E.A., Bliznjuk A.A., Sablina O.K., Kalitina S.V.
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia

AUTOIMMUNE LIVER DAMAGE IN PATIENT WITH LYELL`S SYNDROME

Autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC) are independent liver diseases. But in some cases, patients have syndromes of several liver disease. Overlap-Syndrome sclerosing cholangitis / autoimmune hepatitis by definition from EASL recommendation is ill-defined immune disorders with characteristic histological features of autoimmune hepatitis and typical cholangiographic signs of sclerosing cholangitis. Patients with overlap-syndrome sclerosing cholangitis / autoimmune hepatitis in 1,4-17 % cases.

Goal – the main goal is to describe rare clinical case combined autoimmune damage to the liver, skin and mucous membranes.

Results. In the article rare clinical case of autoimmune liver damage is described in the way of overlap-syndrome sclerosing cholangitis / autoimmune hepatitis, simultaneously with autoimmune disease of the skin and mucous membranes in the form of severe toxic-allergic epidermal necrolysis, Lyell`s syndrome. Also the process of clinical symptoms and their reverse evolution is shown.

Application. Gastroenterology.

Key words: autoimmune hepatitis; primary sclerosing cholangitis; primary biliary cirrhosis; Lyell's syndrome

В настоящее время участились случаи аллергических реакций на средства медикаментозной терапии. Это связывают с ростом количества аллергозов и аутоиммунных заболеваний [1, 2]. Синдром Лайелла является одним из самых редких и тяжелых проявлений аллергии с многообразием клинических симптомов, сложным в плане лечения пациентов [2-4].

Синдром перекреста («overlap» syndrome) аутоиммунных заболеваний печени — редко встречающаяся и сложная в диагностическом и лечебном аспектах патология. Overlap-синдром характеризуется одновременным наличием признаков двух различных аутоиммунных заболеваний печени: например, аутоиммунный гепатит (АИГ) и первичный билиарный цирроз (ПБЦ) или АИГ и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [1]. Аутоиммунное поражение печени в виде перекрест-синдрома ПСХ/АИГ выявляется у 1,4-17 % пациентов с АИГ [2]. В литературе нет данных о частоте сочетания аутоиммунного поражения печени с тяжелым токсико-аллергическим эпидермальным некрозом — синдромом Лайелла [5]. По данным литературы, overlap-синдром плохо поддается лечению и неуклонно прогрессирует. Выделяют следующие варианты сочетаний аутоиммунных поражений печени:

1. Аутоиммунный гепатит + первичный билиарный цирроз. АМА, обнаруживаемые при использовании иммуноферментного анализа 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. Наиболее часто этот синдром обозначается как аутоиммунный холангит. Истинный перекрестный синдром АИГ/ПБЦ характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9 % от общего числа больных ПБЦ [5]. У больного

Корреспонденцию адресовать:
ТАЛИЦКАЯ Елена Анатольевна,
654011, г. Новокузнецк, ул. Чернышова, д. 2, кв. 237.
Тел.: 8 (3843) 32-45-57. E-mail: talitskay@mail.ru

с доказанным ПБЦ диагноз перекрестного синдрома устанавливается при наличии не менее 2-х из 4-х следующих критериев: 1) АЛТ не менее 5 норм; 2) IgG не менее 2 норм; 3) SMA в диагностическом титре (≥ 1 : 40); 4) перипортальные ступенчатые некрозы в биоптате. В сыворотке крови определяются разнообразные аутоантитела, при этом наиболее типична комбинация AMA, ANA и SMA. Частота выявления AMA у больных АИГ, по некоторым данным, составляет 25 %, однако их титр обычно не достигает значения диагностического. Гистологически выявляются ступенчатые некрозы в сочетании с перидуктулярной инфильтрацией портальных трактов и деструкцией желчных протоков [6]. Синдром АИГ/ПБЦ прогрессирует быстрее, чем типичный ПБЦ. Иногда как отдельный перекрестный синдром выделяют также сочетание АИГ с аутоиммунным холангитом, протекающее аналогично синдрому АИГ/ПБЦ, но в отсутствие сывороточных AMA.

Лечение больных аутоиммунным холангитом осуществляется по общим правилам ведения больных ПБЦ: назначается урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 12-15 мг/кг веса в сутки. 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 указывают на высокую эффективность комбинации преднизолона с УДХК. После индукции ремиссии пациенты должны получать поддерживающую терапию преднизолоном (10-15 мг) и УДХК (10-15 мг/кг) в сутки неопределенно длительное время. Недостаточная эффективность преднизолона или развитие его тяжелых побочных эффектов служат основанием для подключения к терапии азатиоприна в дозе 50-100 мг в сутки.

2. Аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит. Этот перекрестный синдром наблюдается преимущественно в педиатрической практике, хотя описаны случаи заболевания взрослых. В дебюте АИГ/ПСХ обычно проявляется клинико-биохимическими признаками АИГ с последующим присоединением симптомов ПСХ. Спектр сывороточных аутоантител отражает сенсибилизацию к антигенам, как правило, аналогичную АИГ-1. Однако сывороточные антитела присутствуют только у 80 % больных [7]. 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 [8]. 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 с фиброзирующим перихолангитом.

Наряду с этим, выявляется картина перипортального гепатита со ступенчатыми или мостовидными некрозами и массивной лимфомакрофагальной инфильтрацией портальной и перипортальной областей [1, 2]. 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. УДХК в дозе не менее 15-20 мг/кг 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 [9].

Цель – представить редкий клинический случай сочетанного аутоиммунного поражения печени, кожи и слизистых.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная С., 22 года, в ноябре 2017 г поступила в крайне тяжелом состоянии в реанимационное отделение с повышением температуры до 39-40°С, с

Сведения об авторах:
ТАЛИЦКАЯ Елена Анатольевна, канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: talitskay@mail.ru
БЛИЗНЮК Алексей Анатольевич, врач гастроэнтеролог, гастроэнтерологическое отделение, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: bliz-A@ mail.ru
САБЛИНА Ольга Константиновна, врач гастроэнтеролог, гастроэнтерологическое отделение, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: sablina@ mail.ru
КАЛИТИНА Светлана Владимировна, врач терапевт, гастроэнтерологическое отделение, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: kalitina@ mail.ru

ознобом, генерализованным поражением кожи в виде множественных эритематозных очагов, группирующихся пузырей размером от 0,5 до 1,5 см в диаметре, заполненных желтовато-мутным содержимым. В области спины определялись обширные мокнущие эрозивные поверхности, окаймленные обрывками эпидермиса по периферии. В области лица эпидермис имел сморщенный вид, в нижней периорбитальной зоне сходил без предварительного образования пузыря. На слизистой полости рта были болезненные эрозии, покрытые сероватым фибринозным налетом, на слизистой губ множественные геморрагические корки. Амбулаторно в течение 2-х недель до поступления принимала амоксициллин по поводу фарингита. Был выставлен диагноз тяжелого токсико-аллергического эпидермального некроза, токсический стоматит, синдром Лайелла, осложнившийся сепсисом (Staph. aureus). Проводилась интенсивная терапия в условиях реанимационного отделения в течение 2-х месяцев высокими дозами преднизолона, антибиотикотерапия, парентеральное питание с улучшением картины со стороны слизистых и кожи.

На этом фоне появился нарастающий холестаз (общий билирубин доходил до 339 мкмоль/л, прямой – 287, щелочная фосфатаза – 2070 ЕД/л, ГГТ – 2284 ЕД/л, холестерин – 27 ммоль/л) и цитолиз (АЛТ – 1778 ЕД/л, АСТ – 719 ЕД/л), в связи с чем больная была переведена в гастроэнтерологическое отделение в январе 2018 г. При обследовании по УЗИ органов брюшной полости – без патологических изменений, маркеры вирусных гепатитов и антитела к ДНК – отрицательные, медь и церулоплазмин – норма. На тот момент был выставлен диагноз: Лекарственный гепатит, на фоне массивной антибиотикотерапии и парентерального питания, высокой степени активности с внутрипеченочным холестазом тяжелой степени.

При проведении терапии преднизолоном, пентоксифиллином, S-аденозил-L-метионином, УДХК, дезинтоксикационной терапии уменьшились синдромы цитолиза (АЛТ – 187 ЕД/л, АСТ – 86,4 ЕД/л) и холестаза (общий билирубин 321 мкмоль/л, прямой – 283 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 660 ЕД/л, ГГТ – 885 Ед/л, общий холестерин – 22 ммоль/л). Больная была выписана с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона 24 мг/сут с постепенным снижением дозы, урсодезоксихолевой кислоты 15 мг/кг веса, S-аденозил-L-метионина по 400 мг × 3 р/д.

В марте 2018 г была повторная госпитализация в гастроэнтерологическое отделение с упорным кожным зудом, желтухой, появлением множественных ксантом на лице и теле, слабостью после отмены метилпреднизолона. При обследовании выявлялись умеренный цитолиз (АЛТ – 192-123 ЕД/л, АСТ – 151-84,6 ЕД/л), синдром холестаза (общий билирубин 278-212 мкмоль/л, прямой – 255-180 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 1464-888 ЕД/л, ГГТ – 907-497 ЕД/л), выраженная гиперхолестеринемия (48,3-29,7 ммоль/л), гипертриглицеридемия (4,04 ммоль/л), сывороточное железо 49 мкмоль/л. Повторно исследовались маркеры вирусных гепатитов, все аутоантитела – отрицательны, анализ на наследственный гемахроматоз – отрицательно. По УЗИ органов брюшной полости – без патологии. На основании выраженного холестаза, упорного кожного зуда был выставлен диагноз: Первичный билиарный холангит, АМА-негативный. Проводилось лечение УДХК 20 мг/кг веса, метилпреднизолоном 24 мг/сут, плазмаферезом (5 сеансов), холестирамин 12 г/сут, S-аденозил-L-метионин 800 мг/сут, дезинтоксикационная инфузионная терапия. Выписана с улучшением с рекомендациями постепенной отмены метилпреднизолона, продолжить прием УДХК 1000 мг/сут, холестирамина 12 г/сут.

С мая 2018 года, после отмены метилпреднизолона, наблюдалось нарастание уровня АЛТ и АСТ до 13 норм. Повторно сдан весь спектр аутоантител (SLA/LP, LC-1, LKM-1, Sp100, AMA-M2, ANA, SSA) – отрицательны. ПЦР на гепатиты А, В, С – отрицательно. Была повторно госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на кожный зуд, множественные ксантомы на теле, общую слабость. Объективно: Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы слегка желтушны, на коже лица и туловища множественные ксантомы. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны ритмичные, ЧСС 76 в мин. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены.

При обследовании: в общем анализе крови анемия легкой степени, гемоглобин – 109 г/л, Эр – 4,27 × 10^{12}/л, воспалительные изменения: Л – 9,2 × 10^{9}/л, п/я – 14 %, с/я – 52 %, м – 4 %, лф – 29 %, э – 0, СОЭ – 52 мм/час.

При биохимическом исследовании определялись: синдром цитолиза (повышение АЛТ до 486,6 ЕД/л, АСТ до 142,6 ЕД/л), синдром холестаза (общий

Information about author:

TALITSKAYA Elena Anatolyevna, candidate of medical sciences, head of gastroenterology department, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: talitskay@mail.ru

BLIZNYUK Alexey Anatolyevich, gastroenterologist, gastroenterology department, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: bliz-A @ mail.ru

SABLINA Olga Konstantinovna, gastroenterologist, gastroenterology department, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sablina @ mail.ru

KALITINA Svetlana Vladimirovna, physician, gastroenterology department, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kalitina @ mail.ru

билирубин 22,4 мкмоль/л, прямой билирубин 19,4 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 1638 ЕД/л, ГГТ 1745 ЕД/л), общий холестерин – 13,7 ммоль/л, СРБ – 2,3 мг/л, общий белок – 68,2 г/л, альбумин – 52,3 %,: α_1-глобулины – 5,0%, α_2-глобулины – 13 %, β-глобулины – 17,5 %, γ-глобулины – 12 %, ПТИ – 115 %, сывороточное железо – 8,2 мкмоль/л.

Иммунологические исследования: антитела к антигенам вирусных гепатитов В, С, ВИЧ – отрицательны, повышение титров антител IgG к вирусу Эпштейна-Барра, цитомегаловирусу и вирусу простого герпеса в титре 1 : 3200.

По МРТ-холангиографии: печень нормальных размеров, с четкими контурами. Структура однородная. Очаговых изменений не выявлено. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Диаметр правого и левого протоков до 3-4 мм. Архитектоника долевых и сегментарных протоков сохранена. Кроме того, определяется добавочный правый печеночный проток, отходящий на 7 мм ниже бифуркации. Слияние внутрипеченочных протоков внутрипеченочное. Общий печеночный проток (ОПП) длиной 29 мм, диаметром до 3 мм, прослеживается на всем протяжении. Желчный пузырь пустой: размеры 54 Ч 25 мм. Пузырный проток визуализируется фрагментарно: в проксимальных отделах его толщина 2-3 мм, далее участок стеноза и дистальнее проток расширен до 5 мм. Впадение пузырного протока супрадуоденальное на задне-левой полуокружности ОПП. Холедох длиной 34 мм, диаметром до 6 мм. В просвете конкрементов нет. Поджелудочная железа не увеличена, однородная, без очаговых изменений. Панкреатический проток прослеживается на всем протяжении, толщиной 1 мм. Общий желчный и панкреатический протоки впадают в двенадцатиперстную кишку совместно. Селезенка не увеличена, очаговых изменений нет. Заключение: выявленные изменения пузырного протока могут быть при первичном склерозирующем холангите. Архитектоника долевых и сегментарных потоков сохранена.

Больной проведена биопсия печени. Гистологическое исследование № 7762: В срезах из присланного материала имеются мелкие фрагменты печеночной паренхимы, которая представляется сохранной архитектоники, с 5-7 портальными трактами, которые значительно расширены, не столько за счет фиброза, сколько за счет выраженной полиморфно-клеточной инфильтрации с примесью лейкоцитов (3в), с многочисленными ступенчатыми некрозами во всех имеющихся в срезах трактах (6в), пролиферации желчных протоков. Просветы желчных протоков узкие, равномерные, свободные, эпителий обычный. Нельзя исключить наличие порто-портальной фиброзной септы, также интенсивно инфильтрированной. Балочный рисунок строения гепатоцитов стерт. Гепатоциты с диффузной зернистой и баллонной дистрофией (3в), жировой дистрофии нет. Некоторые гепатоциты двуядерные. Внутриклеточные инфильтраты единичные, обильные. Имеется внутриклеточный холестаз. Очагово определяются желчные тромбы в желчных капиллярах. Внутридольковые септы тонкие, нежные, короткие, но многочисленные. Отмечается тенденция к капилляризации синусоидов. Заключение: хронический активный умеренно выраженный гепатит – ИГА 12 баллов. Фиброз слабый-умеренный (1-2 балла).

Был выставлен диагноз: Перекрест-синдром: Аутоиммунный гепатит, серонегативный, высокой степени активности, фиброз 2 ст. Первичный склерозирующий холангит, АМА-негативный, упорный кожный зуд.

На фоне проводимого лечения (метилпреднизолон 24 мг/сут, УДХК 1000 мг/сутки, холестирамин 12 г/сут, S-аденозил-L-метионин 800 мг/сутки) уменьшился цитолиз: АЛТ до 264 Ед/л, АСТ до 84 Ед/л, холестаз (ГГТ – 570 Ед/л, щелочная фосфатаза – 522 Ед/л, общий билирубин – 13,7 мкмоль/л), общий холестерин – 10,9 ммоль/л. Выписана с рекомендацией постепенного снижения метилпреднизолона до постоянной поддерживающей дозы 8 мг/сутки, продолжить прием УДХК 1000 мг/сутки, начать прием азатиоприна 100 мг/сутки.

В июле 2018 г., по собственной инициативе, больная консультировалась в г. Санкт-Петербурге с д.м.н., профессором А.Ю. Барановским, который согласился с диагнозом АИГ и ПСХ. С августа 2018 г. назначена терапия: будесонид 3 мг Ч 3 р/день + азатиоприн 100 мг/сутки + УДХК 750 мг/сутки. Через 3 месяца от начала терапии нормализовались печеночные пробы. В настоящее время уменьшена доза будесонида до 3 мг Ч 2 р/день, продолжает прием азатиоприна 100 мг/сутки и УДХК 500 мг/сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанная клиническая ситуация демонстрирует начало аутоиммунного поражения печени в виде АИГ и ПСХ, одновременно с поражением кожи и слизистых в виде тяжелого токсико-аллергического эпидермального некролиза, синдрома Лайелла. Особенностью данного случая является отсутствие сывороточных аутоантител, динамичность клинико-лабораторных критериев, что создало дополнительные трудности в диагностике аутоиммунного поражения печени в виде синдрома «перекреста». Важную роль в диагностике сыграло проведение биопсии печени и МРТ-холангиографии, а также эффективность глюкокортикостероидной терапии и лечения УДХК.

Как свидетельствуют данные литературы [8] и анализ собственного материала, дебют и первоначальное течение overlap-синдрома могут быть разнообразными и неспецифичными, что затрудняет своевременную диагностику и проведение адекватного лечения [5]. Практикующие врачи должны помнить об особенностях клинических проявлений

перекрестного синдрома при патологии печени с целью выбора метода лечения, осуществления обоснованной терапии. Данный случай демонстрирует выраженность и затяжной характер аутоиммунного поражения печени, требующего длительного лечения и последующего наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начало аутоиммунного поражения печени в виде АИГ и ПСХ, одновременно с поражением кожи и слизистых оболочек в виде тяжелого токсико-аллергического эпидермального некроза (синдрома Лайелла) показывает общность патогенетических факторов, когда несколько триггеров, вероятно на соответствующем генетическом фоне, индуцируют самостоятельные аутоиммунные заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010 Feb; 51(2): 660-678. doi: 10.1002/hep.23294.
2. Raikhelson KL, Karev VE, Marchenko NV, Semenov NV, Smirnov DR, Trocuk SP, Baranovskiy AYu. Morphological differential diagnosis of autoimmune liver disease in clinical practice. *Preventive and Clinical Medicine*. 2013; 2(47): 43-49. Russian (Райхельсон К.Л., Карев В.Е., Марченко Н.В., Семенов Н.В., Смирнов Д.Р., Троцюк С.П., Барановский А.Ю. Морфологическая дифференциальная диагностика аутоиммунных заболеваний печени в клинической практике //Профилактическая и клиническая медицина. 2013. № 2(47). С. 43-49.)
3. Tezyaeva SA, Mlinnik RA, Degtyareva SF, Vagapova TV, Nikolsky VO. Lyell disease as a rare complication of medicinal treatment. *Journal MediAl*. 2015; 2(16): 42-45. Russian (Тезяева С.А., Млинник Р.А., Дегтярева С.Ф., Вагапова Т.В., Никольский В.О. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии //Журнал МедиАль. 2015. № 2(16). С. 42-45.)
4. Khokhlova ZA, Gileva RA, Konyakhina IG, Tishkina AP. Lyell''s syndrome. Practical case. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(3): 231-236. Russian (Хохлова З.А., Гилева Р.А., Коняхина И.Г., Тишкина А.П. Синдром Лайелла. Случай из практики //Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 8, № 3. С. 231-236.)
5. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44(3): 208-213. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c74e0d.
6. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2011; 54(3): 931-939. doi: 10.1002/hep.24481.
7. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 2011; 54(2): 374-385. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.
8. Meagher S, Yusoff I, Kennedy W, Martel M, Adam V, Barkun A. The roles of magnetic resonance and endoscopic retrogradecholangiopancreatography (MRCP and ERCP) in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy*. 2007; 39(3): 222-228.
9. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010; 51(6): 2040-2048. doi: 10.1002/hep.23588.