



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-109-113

Хронический вирусный гепатит С с выраженным аутоиммунным компонентом, успешно купированный после лечения прямыми противовирусными препаратами

Подымова С. Д.

ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 111123, Москва, Россия

Chronic viral hepatitis C with a pronounced autoimmune component, successfully docked after therapy with direct-acting antivirals

S. D. Podymova

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center funded by Moscow Health Department (The Loginov MCSC MHD), 111123, Moscow, Russia

Для цитирования: Подымова С. Д. Хронический вирусный гепатит С с выраженным аутоиммунным компонентом, успешно купированный после лечения прямыми противовирусными препаратами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 109–113. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-109-113

For citation: Podymova S. D. Chronic viral hepatitis C with a pronounced autoimmune component, successfully docked after therapy with direct-acting antivirals. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 109–113. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-109-113

Подымова Светлана Дмитриевна, д.м.н. профессор, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии
Svetlana D. Podymova, M.D., Ph D., Prof., Leading Researcher, Department of Hepatology

✉ **Corresponding author:**

**Подымова
Светлана Дмитриевна**
Svetlana D. Podymova
spodymova@yandex.ru

Резюме

Представленное 18-летнее наблюдение больной Е. 46 лет хроническим гепатитом С генотип 1b с выраженным аутоиммунным компонентом демонстрирует трудности диагностики и лечения этой формы болезни.

К началу наблюдения (в апреле 2001 г.) заболевание проявлялось незначительным увеличением печени и умеренной спленомегалией с тромбоцитопенией, выраженным синдромом цитолиза и холестаза (активность АлАТ и АсАТ превышала норму в 9 раз, активность γ -ГТ-выше нормы в 5 раз). Выявлена РНК HCV в концентрации $3,1 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 1b, в последующем содержание вируса повысилась до $8,8 \times 10^5$ МЕ/мл. Аутоиммунные маркеры: ANF, anti-LKM-1, SMA, IgG значительно повышены. Учитывая, что интерферон мог привести к обострению аутоиммунного компонента, иммуносупрессивная терапия была проведена до интерферона и закончилась медленной нормализацией маркеров аутоиммунитета. Проведенный после этого курс лечения реалдироном оказался неэффективным, но аутоиммунные маркеры повысились.

В последующие годы у больной происходило несомненное прогрессирование цирроза печени, о чем свидетельствовало усиление портальной гипертензии, увеличилась степень фиброза печени. Одобрение безинтерфероновых схем противовирусной терапии позволило без рисков назначить лечение препаратами с прямым противовирусным действием. С 01.04 по 15.10.2016 г. проведен 24-недельный курс лечения софосбувиром в дозе 400 мг одновременно с ледипасвиром 90 мг. Уже через 2 недели добились устойчивого вирусологического ответа, после чего нормализовались измененные аутоиммунные маркеры. Наметилась тенденция к снижению выраженности фиброза печени. Положительный эффект сохраняется до настоящего времени (около 3-х лет).

Ключевые слова: хронический гепатит С, выраженный аутоиммунный компонент, иммуносупрессивная терапия, прямые противовирусные препараты

Summary

The presented 18-year follow-up of a 46-year-old patient E. with chronic hepatitis C genotype 1B with a pronounced autoimmune component demonstrates the difficulties of diagnosis and treatment of this form of the disease.

By the beginning of observation (in April 2001) the disease was manifested by a slight increase in the liver and moderate splenomegaly with thrombocytopenia, pronounced cytolysis and cholestasis syndrome (Alat and ASAT Activity exceeded the norm by nine times; γ -GT activity was higher than the norm by five times). HCV RNA was detected at a concentration of $3,1 \times 10^5$ IU/ml, genotype 1b, followed by an increase in the virus content to $8,8 \times 10^5$ IU/ml. Autoimmune markers: ANF, anti-LKM-1, SMA, IgG were significantly increased. Given that interferon could lead to an exacerbation of the autoimmune component, immunosuppressive therapy carried out before interferon and ended with a slow normalization of autoimmunity markers. The course of treatment with realdiron after that was ineffective, but autoimmune markers increased.

In subsequent years, the patient had an undoubted progression of liver cirrhosis, as evidenced by increased portal hypertension, increased degree of liver fibrosis. Approval of non-interferon schemes of antiviral therapy allowed without risks to carry out treatment with drugs with direct antiviral action. From 01.04 15.10.2016 the city conducted, a 24-week course of treatment with sofosbuvir at a dose of 400 mg concurrently with 90-mg. ladvpassion in 2 weeks achieved sustained virologic response, and then normalized modified autoimmune markers. There is a tendency to reduce the severity of liver fibrosis. The positive effect preserved to the present time (about 3 years).

Keywords: chronic hepatitis C, expressed autoimmune component, immunosuppressive therapy, direct antiviral drugs

Существование аутоиммунного гепатита и хронического гепатита С может иногда встречаться, но термин перекрестный синдром для этих случаев не должен использоваться.

В гепатологии перекрестные синдромы (overlap syndroms) представляют варианты формы классических аутоиммунных заболеваний: аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита или первичного склерозирующего холангита. Перекрестный синдром обозначает наличие у одного больного клинических, биохимических, серологических и/или гистологических признаков, характерных как для аутоиммунного гепатита, так и для аутоиммунного холестатического заболевания [1].

Последствия хронической HCV-инфекции и аутоиммунные процессы связаны друг с другом в двух аспектах (вариантах).

Первый аспект представлен множественными внепеченочными проявлениями, наблюдаемыми при ХГС, преимущественно иммунокомплексного генеза.

Методом ПЦР установлено, что HCV может реплицироваться не только в печени, но и в мононуклеарных клетках периферической крови (особенно в В-лимфоцитах) и в клетках иммунной системы.

Лимфотропность HCV лежит в основе рассматриваемых иммунных механизмов: моноклональной или поликлональной пролиферации лимфоцитов, образования аутоантител, отложения иммунных комплексов, секреции цитокинов.

Частота иммуноопосредованных заболеваний и синдромов у больных ХГС достигает 23%, при этом криоглобулинемия выявляется у 40–50% больных. Клинически смешанная криоглобулинемия наиболее часто проявляется пальпируемой кожной пурпурой, слабостью и артралгиями (триада Мельтцера). Кроме того, могут наблюдаться периферическая полиневропатия, синдром Рейно, артериальная гипертензия, поражение почек.

Чрезвычайный интерес вызвали сообщения о высокой частоте (35%) обнаружения HCV-инфекции при неходжкинской В-клеточной лимфоме

и особенно частом (до 90%) ее выявлении при лимфоме в сочетании со смешанной криоглобулинемией. Также известны сведения о значительном увеличении частоты В-клеточных неходжкинских лимфом у пациентов с HCV-инфекцией с криоглобулинемией 2-го типа [2].

Иммунная тромбоцитопения, не связанная с увеличением селезенки, ассоциируется с ХГС. По опубликованным данным, среди 229 больных ХГС частота иммунной цитопении составила 11,8% [3]. Авторами описаны наблюдения тяжелой тромбоцитопенической пурпуры у больных ХГС, развившейся или обострившейся под влиянием терапии интерфероном. Предполагаются как аутоиммунные механизмы, индуцированные HCV, так и непосредственный эффект HCV, реплицирующегося в клетках-предшественниках гемопоэза.

Второй аспект иммунных процессов связан с частой экспрессией аутоантител у тех пациентов, у которых повреждение печени стало результатом HCV-инфекции и/или иммунного ответа на нее организма. Так, ANA и AMA обнаруживаются более чем у 20% больных, SMA – более чем у 50% больных с HCV-инфекцией, хотя титры антител ниже, чем при аутоиммунном гепатите [4]. Могут выявляться также ревматоидный фактор, антифосфолипидные антитела, anti-ASGP-R (антитела к асиалогликопротеиновому рецептору) и др.

В ряде случаев у больных ХГС происходит индукция anti-LKM-1 и anti-LC-1 (антитела против цитозольного антигена), характерных для аутоиммунного гепатита типа 2.

Различие anti-LKM-1 у больных хроническим вирусным гепатитом С и аутоиммунным гепатитом 2-го типа состоит в направленности к различным эпитопам антигенной мишени цитохрома P-450–2-D6, обычно в более высоких титрах anti-LKM-1 выявляются у больных аутоиммунным гепатитом. Можно предположить наличие молекулярной мимикрии между P-450–2-D6 и HCV, правда, гомологичные эпитопы не обнаружены.

Выраженность аутоиммунных процессов у больных ХГС и наличие у них антител, общих

с аутоиммунным гепатитом, привели к тому, что этих больных даже после выявления HCV-инфекции в ряде классификаций продолжали относить к подтипам аутоиммунного гепатита. Кроме того, у больных с HCV-инфекцией с высокой частотой выявляется специфический белок, так называемый GOR-антиген [5]. Некоторые авторы предлагали рассматривать этот белок как патогномичный признак гепатита С. GOR-антиген можно выявлять в крови методами ПЦР, ИФА (син.: ELISA) и RIBA. Было установлено, что GOR-антиген – белок, который закодирован не РНК, а ДНК, следовательно, это не белок самого вируса. Известным и доказанным является факт, что HCV не может интегрировать в клетку хозяина. Следовательно, остается предположить, что HCV каким-то образом влияет на геном клетки хозяина, и клетка начинает продуцировать GOR-антиген. На данном этапе исследований пока еще невозможно объяснить механизмы этого взаимодействия.

Приведенное ниже наблюдение больной хроническим гепатитом С с выраженным аутоиммунным компонентом демонстрирует трудности диагностики и лечения этой формы болезни. Показана эффективность терапии противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) как в отношении стойкого вирусологического ответа, так и аутоиммунных проявлений заболевания.

Больная Е., 28 лет, обратилась на консультацию в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в апреле 2001 г. с жалобами на повышенную утомляемость, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в декабре 1995 г. находилась на госпитализации в городской больнице по поводу обострения хронического панкреатита, проводилось лечение с применением внутривенных капельных вливаний. В этот период отмечалось повышение активности АлАТ до 5N, АсАТ до 3N. Чувствовала себя удовлетворительно, повторный анализ лабораторных показателей был проведен только в феврале 2001 г. в связи с затянувшимися месячными. Все показатели общего анализа крови не были изменены. При биохимическом исследовании активность АлАТ и АсАТ повышена до 9N.

При обращении в клинику у больной отмечались единичные сосудистые звездочки, печень выступала на 3 см из-под реберной дуги, безболезненная при пальпации. Селезенка пальпировалась у края реберной дуги. Были проведены повторные исследования уровня трансаминаз, подтвердившие ту же самую высокую активность, γ -ГТ – 172 ЕД/л (норма 34 ЕД/л); общий белок – 94 г/л, альбумин – 52,8 г/л, γ -глобулины – 27,7 г/л. В общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения (97×10^9 /л). Была выявлена РНК HCV в концентрации $3,1 \times 10^5$ МЕ/мл., генотип 1b.

При УЗИ органов брюшной полости признаков портальной гипертензии и очаговых изменений в печени не выявлено. При доплерографии сосудов печени данных за цирроз не получено. Установлен диагноз: хронический гепатит С генотип 1b с высокой биохимической активностью. Больная от госпитализации отказалась и в течение 18 лет наблюдается амбулаторно.

С 24.05.2001 г. начато лечение урсосаном в дозе 750 мг и проводилось до 10.01.2002 г. Самочувствие больной улучшилось, уменьшилась слабость, снизилась активность АлАТ до 5N, АсАТ до 6,5N, γ -ГТ в 2,5 раза.

Больной начали проводить обследование для подготовки к интерферонотерапии. УЗИ щитовидной железы и исследование гормонального профиля патологии не выявили.

В сентябре 2001 г. были выявлены выраженные изменения аутоиммунных маркеров: ANF (антинуклеарный фактор) – 1:160 (норма 0–1:20), anti-LKM-1 (антипеченочно-почечные микросомальные антитела) – 1:80 (норма 1:10, т.е. положительные), SMA (гладкомышечные антитела) – 1:320 (норма 0), AMA (антимитохондриальные антитела) класса 1, 3, 4 не выявляются, AMA 2 положительные – в титре 1:80, резко повышены IgG – 34,5 г/л (норма 8,4–21,2 г/л), резко понижены IgA – 0,07 г/л (норма 0,7–4,0 г/л).

Учитывая, что аутоиммунный компонент резко выражен и преобладает над вирусным, возникла терапевтическая дилемма: во время противовирусной терапии на основе интерферона, последний мог вызвать дальнейшее усиление аутоиммунного компонента [6]. С ноября 2001 г. по 30.10.2007 г. больная получала метипред от 8 до 4 мг/сут, УДХК – 750 мг. Биохимические показатели и ферменты цитолиза и холестаза нормализовались к апрелю 2002 г., периодически выявлялось повышение γ -глобулинов. При этом отмечена следующая динамика аутоиммунных маркеров: anti-LKM-1, SMA и AMA-2 нормализовались к 16.02.2005 г., но ANF оставался повышенным (1:160, 1:320) до 2007 г. В общем анализе крови отмечалась тромбоцитопения, все остальные показатели не изменены.

Обращало внимание повышение концентрации РНК HCV к 15.01.2004 г. – повысилась до $8,8 \times 10^5$ МЕ/мл, затем существенно снизилась к 2006 г. – $4,4 \times 10^5$ МЕ/мл. На фоне нормальных биохимических показателей (билирубина, альбумина), нормальной активности ферментов цитолиза и холестаза и концентрации РНК HCV (2×10^5 МЕ/мл), незначительно повышенных ANF (1:80) и нормальных других аутоиммунных маркерах с 30.10.2007 г. было начато лечение реалдироном. Курс лечения продолжался 36 нед.

В течение первых 17 нед. дозы реалдирона колебались от 1 млн единиц до 700 тыс. единиц и далее 500 тыс. единиц 3 р./нед. На фоне лечения вначале отмечалось снижение лейкоцитов, тромбоцитопения до 49×10^9 /л, а затем тромбоциты вновь повысились до 80×10^9 /л. На 23-й неделе повысилась активность АлАТ в 2,4 раза, АсАТ – в 3 раза, повысился ANF до 1:640. При этом концентрация РНК HCV на 13-й неделе снизилась до $8,5 \times 10^4$ МЕ/мл.

Активность трансаминаз существенно снизилась к 34-й неделе, но продолжал нарастать титр ANF до 1:1280. Учитывая выраженную аутоиммунную реакцию и наличие значительной активности вируса, терапия реалдироном была отменена после 35 нед. Вновь вернулись к метипреду от 4 до 8 мг, УДХК в дозе 750 мг, был проведен 3-месячный курс лечения фосфогливом. По прошествии 8 мес. после окончания терапии интерфероном оставалась утомляемость, печень выступала на 2 см из-под

реберной дуги, имела место нормальная активность трансаминаз, но сохранялся высокий титр ANF и концентрация РНК HCV – $3,7 \times 10^5$ МЕ/мл.

В 2009–2012 гг. оставались увеличение печени преимущественно за счет левой доли и селезенки, тромбоцитопения, больная поправилась на 7 кг. При УЗИ появились признаки портальной гипертензии, спленомегалия (по УЗИ площадь селезенки – $164,3 \times 51,9$ мм), диаметр воротной вены – 11 мм, селезеночная вена – 13,8 мм, в воротах расширенные варикозные вены, свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. При ЭГДС появились варикозно расширенные вены пищевода (1 степени). Печень постоянно пальпировалась на 1 см ниже края реберной дуги, селезенка выступала на 2 см из-под левой реберной дуги, слегка болезненная во время пальпации.

Последующие годы постоянно проводилась терапия УДХК, легаленом (2,5 года), метипредом, а затем будесонидом чередуя дозу 3 и 6 мг/сут. В 2013 г. на фоне снижения протромбина до 60% появились носовые кровотечения. В декабре 2013 г. больная перенесла рожистое воспаление, появились боли в крупных суставах, желтушность склер и кожи, билирубин повысился до 28 мкмоль/л, отмечался печеночный запах изо рта, сонливость, вялость выявлено также повышение ANF до 1:1280, γ -глобулинов до 34%. Таким образом, наряду с активностью процесса развились явления печеночно-клеточной недостаточности. Проводилось лечение гептралом, гепа-мерцем, доза метипреда была увеличена до 16 мг. Состояние больной улучшилось, исчезла энцефалопатия и доза метипреда вновь снижена до 8 мг/сут. В 2014–2016 гг. наряду с метипредом получала азатиоприн в дозе 50 мг/сут, что привело к снижению ANF до 1:160, выявлялись нормальные титры (менее 1:40) SMA, LKM-1, AMA-2 и повысился уровень протромбина до 70%.

Вместе с тем у больной происходило несомненное прогрессирование цирроза печени, о чем свидетельствовало усиление портальной гипертензии: при УЗИ выявлено расширение диаметра селезеночной вены до 16 мм, сплено-рентальные анастомозы, увеличилась степень фиброза печени. Внедрение безинтерфероновых противовирусных схем лечения позволило без рисков готовить больную к проведению терапии препаратами с прямым противовирусным действием.

Заключение

Представленное 18-летнее наблюдение пациентки интересно с позиции сочетания ХГС генотипа 1b с резко выраженным аутоиммунным компонентом. Провести четко разграничение аутоиммунного компонента с аутоиммунным гепатитом не представлялось возможным без анализа гистологических изменений печени, но от биопсии печени больная категорически отказалась. Однако предполагая заражение гепатитом С в 1995 г. во время внутривенных инъекций при лечении хронического панкреатита, все-таки можно думать, что основную роль в развитии заболевания играет вирус гепатита С. В виду этого в течение 6 лет до существенного улучшения аутоиммунных маркеров больной проводилась профилактическая

Диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С с выраженным аутоиммунным компонентом класс А по Чайлду–Пью. Портальная гипертензия: спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода II степени. Тромбоцитопения. При этом не исключалось сочетание вирусного цирроза печени с аутоиммунным гепатитом. После обсуждения врачом консилиумом было решено провести лечение противовирусными препаратами. С 01.04 по 15.10.2016 г. проведен 24-недельный курс лечения софосбувиром в дозе 400 мг одновременно с ледипасвиром 90 мг.

К началу терапии у больной были выявлены тромбоцитопения 127×10^9 /л, незначительное снижение общего белка до 62 г/л, IgA в 6 раз ниже нормы, другие биохимические и ферментные показатели не были изменены, ANF- 1:320. Активность РНК HCV – $5,3 \times 10^5$ МЕ/мл. Эластография печени: при серии измерений плотность паренхимы в проекции правой доли печени неоднородная, при этом эластичность составила –8,8 Кра. Общий результат измерений коррелирует со стадией фиброза F2–F3 по METAVIR.

Лечение перенесла без каких-либо осложнений, чувствовала себя хорошо во время всего курса лечения. РНК HCV перестала обнаруживаться после 8 нед. лечения, в клиническом анализе крови в конце лечения незначительное снижение тромбоцитов (89×10^9 /л), резко снизились и IgA (в 10 раз) по сравнению с началом лечения. Остается незначительное снижение протромбинового индекса и МНО. ANF оставался в нормальном титре после исчезновения вируса гепатита С из крови, другие аутоиммунные маркеры (anti-LKM-1, SMA) постоянно в пределах нормы.

Больная продолжила прием урсосана в дозе 750 мг/сут. Проводился контроль тромбоцитов, МНО, протромбина ежемесячно. Повторное регулярное исследование РНК HCV в течение 2 лет и 8 мес. после окончания лечения прямыми противовирусными препаратами давало отрицательные результаты. Динамика эластографии печени следующая: через 4 мес. после исчезновения вируса – 2–3 стадия фиброза, через 12 мес. – 3 стадия, и через 30 мес. – 2 стадия, таким образом выраженность фиброза печени заметно снизилась.

терапия аутоиммунного компонента глюкокортикоидными гормонами и УДХК. И только после этого была начата терапия интерфероном. Последняя к 13-й неделе привела к вирусному прорыву с повышением концентрации РНК HCV, а с 23-й недели лечения несмотря на снижение дозы реалдирона резко активировалась выраженность иммунных маркеров. В связи с чем эта терапия была прекращена.

С 2008 г. до 2012 г. на фоне постоянного приема УДХК, фосфоглива заболевание медленно прогрессировало. В этот период стойко увеличивалась селезенка, появились признаки портальной гипертензии: расширение селезеночной вены при УЗИ (диаметр в проекции ворот 11 мм при норме

до 9 мм), при ЭГДС – расширение вен пищевода I степени. В 2012 г. после перенесенного рожистого воспаления у больной появились признаки печеночно-клеточной недостаточности и вновь активация иммунных маркеров. Терапия глюкокортикоидами была усилена присоединением азатиоприна. Назначено лечение печеночной энцефалопатии гепа-мерцем и гептралом. Проводимая терапия привела к улучшению состояния больной: ликвидирован эпизод энцефалопатии, все аутоиммунные маркеры, кроме ANF, нормализовались.

Вместе с тем по данным УЗИ отчетливо уменьшились размеры печени, увеличилась спленомегалия и степень расширения вен пищевода, свидетельствовавшие о дальнейшем прогрессировании цирроза печени.

Учитывая безуспешность ранее проводившейся терапии интерфероном и одобрение препаратов с прямым противовирусным действием с 1 апреля 2016 г. больной проводилась терапия софосбувиром в дозе 400 мг одновременно с ледипасвиром в дозе 90 мг в течение 24 нед. Лечение больная переносила хорошо, отмечалась лишь легкая тромбоцитопения, резко снизился IgA, активность ферментов и биохимических показателей стала нормальной. Уже

через 2 недели добились устойчивого вирусологического ответа, после чего стойко нормализовались измененные аутоиммунные маркеры. Наметилась тенденция к снижению выраженности фиброза печени.

Положительный результат противовирусной терапии, способствовавший купированию аутоиммунных маркеров, подтверждает наличие у больной хронического вирусного гепатита С с выраженным аутоиммунным компонентом. В литературе [7] очень редко встречаются сообщения о совместном течении хронического гепатита С и аутоиммунного гепатита. В описании этих авторов все попытки комбинированного одновременного назначения противовирусных и иммуносупрессивных препаратов заканчивались неудачно. После применения прямых противовирусных препаратов авторы добились устойчивого противовирусного ответа. Однако сохранялась активность заболевания, вызванная аутоиммунным гепатитом. Стойкая ремиссия наступала только после назначения иммуносупрессивных препаратов. Эти данные также служат подтверждением того, что наличие двух самостоятельных заболеваний купируется только после специфической терапии каждого из них.

Литература | References

1. Подымова С. Д. «Болезни печени: руководство для врачей. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018–984с: ил ISBN978–5–60400008–1–6
Podymova S. D. "Bolezni pecheni: rukovodstvo dlya vrachej. Rev.5, Moscow, ООО «Medicinskoe informacionnoe agenzstvo»". 2018, 984 p.
2. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2004. – V. 33 (6). – P. 355–374.
3. Апросина З.Г., Серов В. В., Игнатова Т. М. и др. Системные проявления хронического вирусного гепатита // В кн.: Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2002. – С. 221–244.
Aprosina, ZG, Serov, VV, Ignatova, T.M. et al. Systemic manifestations of chronic viral hepatitis. Chronic viral hepatitis. Moscow, Medicine, 2002, pp.221–244.
4. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* 2015. – V. 62. – P. 1–186.
5. Nouri A.K.T., Sallie R., Sangar D. et al. Detection of genomic and intermediate replicative strands of hepatitis C virus in liver tissue by in situ hybridization // *J. Clin. Invest.* – 1993. – V. 91. – P. 2226–2234.
6. Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A., Barut A, Frank H, et al. Epitope mapping of cytochrome P4502D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C during alpha-interferon treatment. *J. Hepatol* 1999; – V. 30. – P. 366–375.
7. Dicoopoulos N., Zizer E. Coincidence of a chronic Hepatitis C and an autoimmune Hepatitis Type 3 – successful therapy with the new direct – acting antiviral agents. *J. Z. Gastroenterol/* 2016 Aug; 54 (8): 770–3. Doi: 10. 1055/s-0042–109980.