Опыт применения будесонида в лечении аутоиммунного гепатита и его вариантной формы

К. Л. Райхельсон*, [1], *доктор медицинских наук, профессор*
М. К. Прашнова*
Н. В. Марченко*, *кандидат медицинских наук*
С. Н. Мехтиев,** *доктор медицинских наук, профессор*
Е. Н. Зиновьева***, *кандидат медицинских наук*

**** ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ,** Санкт-Петербург*
***** ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова МЗ РФ,** Санкт-Петербург*
****** Поликлиника «Эксперт»,** Санкт-Петербург*

Резюме. Будесонид является глюкокортикостероидом 2-го поколения с высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и минимальным системным действием. Он рассматривается как перспективный агент в терапии аутоиммунного гепатита, в особенности у пациентов с побочными эффектами на преднизолон.
Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, будесонид, глюкокортикостероиды, лечение, перекрестный синдром.

Abstract. Budisonide is a 2nd generation glucocorticosteroid with high affinity to glucocorticoid receptors and minimum systemic effect. It is considered as a promising agent in therapy of autoimmune hepatitis, in particular, in patients with side effects for prednisolone.
Keywords: autoimmune hepatitis, primary bilious cirrhosis, budisonide, glucocorticosteroids, treatment, crossed syndrome.

Эффективное лечение аутоиммунного гепатита (АИГ), основанное на комбинации преднизолона с азатиоприном, было разработано почти полвека назад [1] и привело к существенному увеличению продолжительности жизни больных, которая в настоящее время сравнялась с популяционной [2].

В то же время не утихают дискуссии по поводу применения других, альтернативных схем терапии. Это обусловлено тем, что терапия АИГ является продолжительной: согласно недавним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) она назначается на 3 года или по меньшей мере на 2 года после полной нормализации лабораторных показателей [3]. Кроме того, лечение часто является пожизненным, поскольку в достаточно небольшом проценте случаев удается достичь безмедикаментозного сохранения ремиссии. В то же время существующие режимы терапии, включающие преднизолон, приводят к большому количеству побочных эффектов, обусловленных его системным действием [3].

К сожалению, вероятно в связи с хорошей эффективностью существующей терапии, фактически не проводилось рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению альтернативных иммуносупрессоров при АИГ. Их действие подтверждается преимущественно описанием серий случаев и открытыми исследованиями. Исключение составляет будесонид, по применению которого существуют не только наблюдательные данные, но и результаты мультицентрового РКИ [4]. Будесонид является глюкокортикостероидом (ГКС) 2-го поколения, сродство которого к глюкокортикоидным рецепторам в 15–20 раз выше, чем у преднизолона. Кроме того, при пероральном приеме 90% его метаболизируются в печени при ее первом прохождении [4].

В проведенном M. P. Manns с соавт. в 2010 г. многоцентровом проспективном двойном слепом активно контролируемом РКИ назначение будесонида (в дозе 9 мг/сут) в комбинации с азатиоприном достоверно чаще (в 60,0% против 38,8% случаев) позволяло достичь биохимической ремиссии АИГ через 6 месяцев лечения, чем стандартная терапия преднизолоном (40 мг с последующим снижением до 10 мг) и азатиоприном. При этом системные побочные эффекты отсутствовали у 72,0% пациентов (в сравнении с 46,6% получавших преднизолон). В дальнейшем все пациенты принимали будесонид в открытом режиме. Среди пациентов, которые первоначально получали преднизолон, стероидные побочные эффекты снизились с 44,8% до 26,4% [5]. Недостатками работы M. P. Manns с соавт. является отсутствие гистологической верификации ремиссии и оценки отдаленных результатов. Но на основании полученных данных авторы сделали вывод о большей эффективности будесонида по сравнению с преднизолоном при АИГ. Этот тезис подвергался определенной критике с точки зрения эквивалентности сравниваемых доз. Существуют противоположные данные, что у части больных будесонид является менее эффективным в достижении ремиссии по сравнению с преднизолоном [6], это может быть обусловлено отсутствием возможности наращивания дозы и мальабсорбцией перорального препарата.

[1] Контактная информация: kraikhelson@mail.ru

Таблица

Результаты терапии будесонидом

Ответ на терапию	Индукция и поддержание ремиссии		Поддержание ремиссии после индукции преднизолоном	
	АИГ N = 8 n (%)	АИГ/ПБЦ N = 9 n (%)	АИГ N = 3 n (%)	АИГ/ПБЦ N = 4 n (%)
Полная/неполная лабораторная ремиссия АИГ	3 (37,5)/4 (50)	3 (33,3)/5 (55,5)	0/2 (66,7)	1 (25)/1 (25)
Неэффективное лечение АИГ	1 (12,5)	1 (11,1)	0	0
Рецидив	0	0	1 (33,3)	2 (50)
Соответствовал парижским и барселонским критериям при ПБЦ	–	3 (33,3)	–	3 (75)
Лабораторное улучшение, не достигавшее парижских и барселонских критериев при ПБЦ	–	6 (66,7)	–	1 (25)

Однако исследование M. P. Manns с соавт. однозначно доказало следующее:

а) будесонид может использоваться при индукции ремиссии АИГ;

б) будесонид реже приводит к системным побочным эффектам, чем преднизолон;

в) пациенты, достигшие ремиссии путем назначения преднизолона, для снижения побочных эффектов ГКС могут быть переведены на терапию будесонидом с сохранением ремиссии.

Эти результаты способствовали более частому назначению будесонида при АИГ в ряде стран. Так, по данным израильского эпидемиологического исследования [7] будесонид (в качестве монотерапии или в комбинации с азатиоприном) получают 16% пациентов с установленным диагнозом АИГ. Показано, что будесонид может безопасно и эффективно применяться для индукции и поддержания ремиссии не только у взрослых, но и у детей [6].

Ограничением к применению будесонида при АИГ является стадия цирроза печени, так как в этом случае наличие портокавальных шунтов увеличивает системную концентрацию препарата, и, кроме того, растет риск тромбозов, в особенности в зоне портального кровотока [8–10].

Широкому применению будесонида при лечении АИГ препятствует ограниченное количество данных по долговременному применению препарата (возможность продолжительного поддержания ремиссии) и оптимальному варианту снижения дозы. Однако в последние годы ряд гепатологических ассоциаций выпустили рекомендации по лечению АИГ, включающие применение схем с будесонидом.

В российские и американские рекомендации по лечению АИГ будесонид не входит, хотя и отмечается, что его преимущество перед преднизолоном «заключается в возможности длительной поддерживающей терапии у больных на доцирротической стадии с рано проявляющимся побочным действием системных стероидов» [11, 12].

Согласно рекомендациям Британского общества гастроэнтерологии (British Society of Gastroenterology, BSG) будесонид, наряду с другими иммуносупрессорами, может применяться при неполном ответе на стандартную терапию, а также назначаться при тяжелых побочных эффектах на системные глюкокортикостероиды у «нецирротических» больных [13].

Недавние рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (2015) обсуждают терапию будесонидом (9 мг/день) в сочетании с азатиоприном у ранее нелеченных пациентов на ранних стадиях заболевания без цирроза, у которых ожидаются побочные эффекты от ГКС [3]. Такая схема рекомендуется в качестве индукционной терапии для пациентов с сопутствующими заболеваниями, течение которых может ухудшиться при лечении преднизолоном. При недостаточном ответе на будесонид рекомендуется замена его на преднизолон. Напротив, преднизолон может быть заменен на будесонид у «ответчиков» на преднизолон с тяжелыми стероидными побочными эффектами, если адекватной дозы азатиоприна недостаточно для поддержания ремиссии. При этом отмечается, что неясным остается процесс снижения дозы будесонида. Также из-за короткого периода полураспада будесонида не понятно, следует сокращать дозу до двух раз в день (6 мг) или одного раза в день (3 мг) либо трехкратный прием должен быть продолжен при снижении суточной дозы.

Отдельную проблему составляет лечение так называемых перекрестных (или вариантных) синдромов, наиболее распространенным из которых является комбинация АИГ и первичного билиарного цирроза (АИГ/ПБЦ).

Следует отметить, что согласно мнению части экспертов Европейской ассоциации по изучению печени [14] неконтролируемое течение ПБЦ само по себе является показанием для назначения будесонида. Этот тезис повторен в отечественных рекомендациях по лечению холестатических заболеваний, согласно которым у пациентов на доцирротических стадиях заболевания с субоптимальным биохимическим ответом на терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) предлагается использовать комбинацию ее с будесонидом (6–9 мг/день) [15]. Положительный эффект будесонида на течение ПБЦ при назначении на I-II стадиях заболевания был показан в ряде проспективных исследований, в том числе в 3-летнем открытом РКИ H. Rautiainen с соавт. (2005) и 2-летнем двойном слепом РКИ M. Leuschner с соавт. (1999), где его назначение в сочетании с УДХК приводило к улучшению гистологической картины [16–17].

При лечении перекрестного синдрома АИГ/ПБЦ ведущие ассоциации и рабочие группы [3, 14] предлагают применять комбинацию УДХК и ГКС. Ранее обсуждалось назначение в этих случаях монотерапии УДХК, с последующим присоединением ГКС при неэффективности монотерапии [18]. Недавние рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени подчеркивают обязательность иммуносупрессивной терапии, а при преобладании признаков АИГ рекомендуют начинать с иммуносупрессоров с последующим добавлением УДХК [3]. Проблема выработки однозначных рекомендаций по лечению АИГ/ПБЦ также связана с отсутствием клинических исследований с хорошим дизайном. В то же время применение преднизолона при ПБЦ приводит к резкому снижению минеральной плотности костной ткани, а также повышает риск развития других неблагоприятных явлений [19]. В этой ситуации предпочтительным может являться назначение будесонида.

В метаанализе H. Zhang с соавт. (2015) оценили 8 РКИ, включавших 214 пациентов с АИГ/ПБЦ, из которых 97 получали комбинацию «будесонид + УДХК», а остальные — моно-

терапию УДХК. Было показано, что сочетание «будесонид + УДХК» более значимо улучшает лабораторные показатели, хотя и не получено доказательств влияния на симптоматику, смертность или потребность в трансплантации печени, что может объясняться неоднородностью сравниваемых групп [20]. По данным отечественного исследования [21] при применении комбинации «УДХК + будесонид» у 93,7% пациентов с АИГ/ПБЦ отмечается лабораторное улучшение, а у 1/4 — снижение некровоспалительной активности в биоптате. Появились работы и о возможности комбинирования будесонида с новыми дериватами желчных кислот (обетахолиевой кислотой) [22].

Позволим представить собственный опыт применения будесонида при АИГ.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения будесонидом (Буденофальком) в двух центрах гепатологического профиля: кафедре гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова и поликлинике «Эксперт» (Санкт-Петербург).

В исследование были включены данные 24 женщин, получавших лечение будесонидом. В 11 случаях был установлен диагноз «АИГ 1-го типа», в 13 — «первичный билиарный цирроз с признаками АИГ (АИГ/ПБЦ)». Возраст больных составлял от 32 до 76 лет (средний возраст — 55,2 ± 13,4 года), продолжительность заболевания с момента появления первых клинических или лабораторных симптомов от 3 месяцев до 9 лет (в среднем 3,5 ± 2,8 года). Диагноз АИГ устанавливался на основании клинических, лабораторных и гистологических данных с помощью диагностической системы E. M. Hennes с соавт. [23]. Наличие АИГ/ПБЦ определяли по критериям O. Chazouilleres с соавт. [24]. У всех больных не наблюдалось тяжелых системных проявлений аутоиммунного заболевания (лихорадки, артритов и др.).

Ответ на терапию при АИГ оценивался как ремиссия, или неэффективное лечение, или неполный ответ [13]. Дополнительно выделялись полная (нормализация аланиновой (АЛТ) и аспаргиновой (АСТ) аминотрансфераз, а также IgG) и неполная ремиссия (снижение АСТ и АЛТ до уровня, менее чем в 2 раза превышающего верхний предел референтных значений, либо нормализация АЛТ и АСТ без полной нормализации IgG) [25]. Ответ на терапию при АИГ/ПБЦ рассматривался согласно критериям ответа на АИГ, а также парижским и барселонским критериям ответа на УДХК [26, 27].

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ выявил следующие показания к назначению будесонида:

а) наличие сопутствующих заболеваний и состояний, течение которых могло потенциально ухудшиться при лечении преднизолоном — у 8 пациентов (в том числе уже имеющийся остеопороз — у 4, сахарный диабет — у 3, тромбоз глубоких вен нижних конечностей — у 1 пациента);

б) возникновение на фоне ранее проводимой терапии преднизолоном побочных эффектов — у 9 пациентов. При этом у одного пациента зачастую наблюдалось сразу несколько побочных эффектов ГКС-терапии. Так, в трех случаях развился остеопороз, в двух — сахарный диабет, в одном — «стероидная пурпура», у 6 пациентов наблюдались значительные косметические изменения (выраженный кушингоидный синдром, интенсивный гипертрихоз);

в) отказ пациента от приема системных ГКС — 7 человек.



В 17 случаях будесонид назначался для индукции ремиссии АИГ у первичных пациентов либо у пациентов, имевших рецидив заболевания на фоне отмены терапии или снижения доз ГКС. У 7 пациентов будесонид использовался для поддержания ремиссии после стандартного индукционного курса преднизолона (с достижением критериев полной либо неполной лабораторной ремиссии).

При АИГ в 5 случаях использовалась монотерапия будесонидом в дозе 9 мг (у этих пациентов имелись противопоказания к назначению азатиоприна — цитопения), а в 6 случаях назначалась комбинация будесонида 9 мг/сут и азатиоприна 50–100 мг/сут. При АИГ/ПБЦ в 9 случаях использовалось сочетание будесонида 9 мг/сут с УДХК (13–15 мг/кг/сут), а 4-м пациентам также назначался азатиоприн 50 мг/сут. Средняя продолжительность терапии на момент проведения анализа составила 20,3 ± 11,1 месяца (максимальная продолжительность — 36 месяцев). Результаты лечения представлены в табл.

У 15 пациентов (88,2% случаев) терапия будесонидом (в сочетании с азатиоприном и без него) позволила обеспечить ремиссию АИГ в течение первого года лечения. При этом достижение ремиссии наблюдалось в среднем через 8,3 ± 3,4 месяца от начала терапии. Побочных эффектов от приема будесонида в данной группе не отмечалось. В дальнейшем этим пациентам была продолжена поддерживающая терапия будесонидом с устойчивым сохранением ремиссии. У 10 пациентов при этом через год от начала лечения доза будесонида была снижена до 6 мг/сут.

Отсутствие клинико-лабораторного улучшения отмечалось у одного пациента с АИГ и одного с АИГ/ПБЦ. Была произведена замена будесонида на преднизолон в стандартной дозе, что также не привело к улучшению лабораторных показателей. У пациентки с АИГ/ПБЦ неполная лабораторная ремиссия позже была достигнута назначением метотрексата.

Пациентам, ранее получавшим преднизолон (10–15 мг/сут), терапия будесонидом была назначена через 6–12 месяцев от начала лечения с целью минимизации ранее развившихся побочных эффектов. В этих случаях замена преднизолона на будесонид проводилась постепенно, в течение 2–3 недель, для избежания «синдрома отмены» системного действия ГКС.

В результате у 4 пациентов весь период наблюдения сохранялась полная/неполная ремиссия, в том числе при дальнейшем снижении суточной дозы будесонида до 6 мг, а уровень лабораторных показателей соответствовал ранее наблюдавшемуся на терапии преднизолоном. У 3 пациентов ремиссия сохранялась при приеме будесонида в дозе 9 мг/сут, а рецидив АИГ возник после снижения до 3 мг/сут (1 пациент) и 6 мг/сут (2 пациента). Срок возникновения рецидива после изменения дозы составлял от 4 до 13 месяцев.

Следует отметить, что при переводе на будесонид в большинстве случаев наблюдалась регрессия ряда явлений, возникших ранее при приеме преднизолона: кушингоидного синдрома, гипергликемии, уменьшение интенсивности «стероидной пурпуры». У 2 пациентов с АИГ/ПБЦ отмечалось сохранение кушингоидного синдрома.

В настоящее время целью лечения АИГ является достижение ремиссии и последующее ее сохранение на минимальной поддерживающей дозе иммуносупрессоров [3]. Наши данные показывают высокую эффективность будесонида в индукции и поддержании ремиссии при АИГ и его вариантной форме и совпадают с результатами других авторов [4, 28–30]. При этом частота достижения ремиссии при ее индукции будесонидом соответствовала данным, приводимым для системных ГКС [3] при минимуме побочных эффектов. В случаях неэффективности будесонида в дальнейшем при лечении преднизолоном также наблюдалась гормонорезистентность.

При терапии АИГ/ПБЦ комбинацией УДХК с будесонидом (+/- азатиоприн) у всех пациентов наблюдалось улучшение лабораторного профиля, а ремиссия АИГ была достигнута в 77,8% случаев.

Будесонид был эффективен и при поддержании ремиссии, индуцированной ранее преднизолоном. Важно, что отдельные больные в нашем исследовании получали терапию будесонидом в течение 3 лет с сохранением его эффективности, что свидетельствует о возможности его длительного применения. В то же время при снижении поддерживающей дозы у 3 пациентов наблюдался рецидив заболевания. Именно вопросы снижения дозы при терапии будесонидом являются наименее разработанными и, несомненно, требуют проведения клинических исследований для выработки оптимальной тактики.

В настоящее время использование будесонида в России перестало относиться к разряду «off-label», поскольку для препарата Буденофальк в 2015 году официально зарегистрировано показание к применению «аутоиммунный гепатит без гистологических признаков цирроза печени» (у пациентов старше 18 лет). При этом согласно инструкции рекомендуются дозы 9 мг/сут (в 3 приема) при активном процессе на 6–12 месяцев и 6 мг/сут (в 2 приема) до 24 месяцев при поддерживающей терапии

По нашему мнению, будесонид следует активно использовать в лечении АИГ и его вариантных форм у нецирротических больных без выраженных системных проявлений заболевания, особенно в группах риска развития стероидных осложнений.

Выводы

Будесонид является эффективным препаратом для индукции и поддержания ремиссии при АИГ, а также он может быть успешно использован в терапии АИГ/ПБЦ. ■

Литература

1. *Soloway R. D., Summerskill H., Baggenstoss A. H.* et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis // Gastroenterol. 1972. Vol. 63, № 5. P. 820–833.
2. *Czaja A. J.* Current and future treatments of autoimmune hepatitis // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 3, № 3. P. 269–291.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis // J. Hepatol. 2015. Vol. 63, № 4. P. 971-10-04.
4. *Rautiainen H., Färkkilä M., Neuvonen M.* et al. Pharmacokinetics and bone effects of budesonide in primary biliary cirrhosis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 24, № 11. P. 1545–1552.
5. *Manns M. P., Woynarowski M., Kreisel W., Lurie Y.* et al. European AIH-BUC Study Group: budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis // Gastroenterol. 2010. Vol. 139, №.4. P. 1198–1206.
6. *Woynarowski M., Nemeth A., Baruch Y.* et al. European AIH-BUC Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents // J. Pediatr. 2013. Vol. 163, № 5. P. 1347–1353.
7. *Delgado J. S., Vodonos A., Malnick S.* et al. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study // J. Dig. Dis. 2013. Vol.14, № 11. P. 611–618.
8. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatol. 2009. Vol.51, № 2. P. 237–267.
9. *Hempfling W., Grunhage F., Dilger K.* et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis // Hepatology. 2003. Vol. 38, № 1. P. 196–202.
10. *Mederacke I., Helfritz F., Puls F.* et al. Budd-Chiari syndrome after treatment with budesonide in a cirrhotic patient with autoimmune hepatitis // Ann Hepatol. 2012. Vol. 11, № 1. P. 143–144.

11. *Ивашкин В. Т., Буеверов А. О., Маевская М. В., Абдулганиева Д. И.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита [Электронный ресурс]. М., 2013. Режим доступа: http://www.gastro.ru/? pageId=41.
12. *Manns M. P., Czaja A. J., Gorham J. D.* et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis // Hepatol. 2010. Vol. 51, № 6. P. 2193–2213.
13. *Gleeson D., Heneghan A.* British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis // Gut. 2011. Vol. 60, № 12. P. 1611–1629.
14. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // J. Hepatol. 2009. Vol. 51, № 2. P. 237–267.
15. *Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В.* и др. Клинические рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации и Российского Общества по Изучению Печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25, № 2. С. 41–57.
16. *Leuschner M., Maier K. P., Schlichting J.* et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial // Gastroenterology. 1999. Vol. 117, № 4. P. 918–925.
17. *Rautiainen H., Karkkainen P., Karvonen A. L.* et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three year randomized trial // Hepatol. 2005. Vol. 41, № 4. P. 747–752.
18. *Boberg K. M., Chapman R. W., Hirschfield G. M.* et al. On behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue // J. Hepatol. 2011. Vol. 54, № 2. P. 374–385.
19. *Mitchison H. C., Bassendine M. F., Malcolm A. J.* A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss // Hepatol. 1989. Vol. 10, № 4. P. 420–429.
20. *Zhang H., Yang J., Zhu R.* et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC–AIH overlap syndrome: a meta-analysis // Drug Des. Devel. Ther. 2015. Vol. 9. P. 567–574.
21. *Голованова Е. В.* Современные аспекты лечения больных с аутоиммунными заболеваниями печени // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2015. № 3. С. 9–15.
22. *Silveira M. G., Lindor K. D.* Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis // Expert. Opin. Pharmacother. 2014. Vol. 15, № 3. P. 365–372.
23. *Hennes E. M., Zeniya M., Czaja A. J.* et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // Hepatol. 2008. Vol. 48, № 1. P. 169–176.
24. *Chazouilleres O. Wendum D., Serfaty L.* et al. Primary biliary cirrhosis — autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // J. Hepatol. 1998. Vol. 28, № 2. P. 296–301.
25. *Lohse A. W., Mieli-Vergani G.* Autoimmune hepatitis // J. Hepatol. 2011. Vol. 55, № 3. P. 171–182.
26. *Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N.* et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis // Hepatol. 2008. Vol. 48, № 3. P. 871–877.
27. *Pares A., Caballerial L., Rodes J.* et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial // J. Hepatol. 2000. Vol. 32, № 4. P. 561–566.
28. *Csepregi A., Rocken C., Treiber G.* et al. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12, № 9. P. 1362–1366.
29. *Zandieh I., Krygier D., Wong V.* et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada // Can. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 22, № 4. P. 388–392.
30. *Wiegand J., Schuler A., Kanzler S.* et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis // Liver Int. 2005. Vol. 25, № 5. P. 927–934.

