

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

АУТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2014

Робоча група з адаптації клінічної настанови 2014 р.

Харченко Наталія В'ячеславівна	Головний позаштатний спеціаліст Міністерства охорони здоров'я України зі спеціальності «Гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526 – к), завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кор. Національної академії медичних наук України, д.м.н., професор
Ліщишина Олена Михайлівна	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., ст.н.с.
Бабак Олег Якович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Державної установи «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», д.м.н., професор,
Гладун Вікторія Миколаївна	Завідувач відділення захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», к.мед.н.
Дрогвоз Світлана Мефодіївна	Завідувач кафедри фармакології Харківського національного фармацевтичного університету, д.м.н., професор,
Закревська Олена Валентинівна Коруля Ірина Анатоліївна	Лікар-гастроентеролог ДУ «Інститут гастроентерології» АМНУ, к.мед.н. Доцент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.мед.н.
Меланіч Світлана Леонідівна	Старший науковий співробітник відділення захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», к.мед.н.
Свінцицький Анатолій Станіславович	Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор
Скрипнік Ігор Миколайович	Завідувач кафедри післядипломної освіти лікарів - терапевтів Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», д.м.н., професор

Степанов Юрій Миронович.	Віце-президент Української гастроентерологічної асоціації, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», завідувач кафедри гастроентерології та терапії ФПО ДДМА, д.м.н., професор
Ткач Сергій Михайлович	Професор кафедри факультетської терапії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор
Ягмур Вікторія Борисівна	с.н.с відділу захворювання печінки та підшлункової залози ДУ «Інститут гастроентерології» АМНУ, к.мед.н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євген Леонідович	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Шилкіна Олена Олександрівна	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Кузьма Галина Миколаївна	Головний фахівець відділу методичного забезпечення новітніх технологій у галузі охорони здоров'я ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

Рецензенти

Приходько Вікторія Юріївна	Професор кафедри терапії і геріатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор
Шекера Олег Григорович	Директор Інституту сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Дата наступного перегляду адаптованої клінічної настанови: **2017 рік**

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ШКАЛА РІВНІВ ДОКАЗОВОСТІ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

1. ПЕРЕДМОВА

2. ВВЕДЕННЯ

A3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

B. ОГЛЯД ТА ДІАГНОСТИКА

B1. АЛГОРИТМ ОГЛЯДУ

3. ДІАГНОСТИКА. КРИТЕРІЇ ТА МЕТОДИ

3.1. КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ГІСТОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ

3.3. ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4. ЛІКУВАННЯ

C. ПОЧАТКОВА ТЕРАПІЯ

C1. ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ ЛІКУВАННЯ

C2. ЧИ УСІХ ПОТРІБНО ЛІКУВАТИ ?

6. ПОКАЗАННЯ ЛО ЛІКУВАННЯ

D1. РЕЦИДИВ

D2. ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ

D3. ВИБІР ДОВГОСТРОКОВОЇ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ,
ЯКІ ДОСЯГЛИ РЕМІСІЇ

9. КІНЦЕВІ ТОЧКИ ЛІКУВАННЯ ТА ПОРЯДОК ДІЙ

9.1. РЕМІСІЯ

9.2. НЕСПРИЯТЛИВІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ

9.3. НЕПОВНА ВІДПОВІДЬ

9.4. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТОКСИЧНІСТЬ

11. АЛЬТЕРНАТИВНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ
ПАЦІЄНТІВ З НЕПОВНОЮ ВІДПОВІДДЮ

12. ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА КАРЦИНОМА

13. ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПРИ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ

13.1. ПОКАЗАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ

13.2. РЕЦИДИВ АІГ ПРИ АЛОТРАНСПЛАНТАЦІЇ

13.3. АІГ de novo ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЕЧІНКИ

ЛІТЕРАТУРА

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АІГ	аутоімунний гепатит
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ЗКК	запальні захворювання кишечника
КН	клінічна настанова
ЛФ	лужна фосфатаза
ПБЦ	первинний біліарний цироз
ПСХ	первинний склерозуючий холангіт
РКД	рандомізовані клінічні дослідження
ТП	трансплантація печінки
ТПМТ	тіопуринметилтрансфераза
УДХК	урсодезоксихолева кислота
anti-LC-1	антицитозольні печінкові антитіла 1 типу
anti-LKM-1	антитіла до мікросом печінки та нирок 1 типу
anti-LKM-3	уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазні антитіла
anti-SLA/LP	антитіла до розчинного антигену печінки/підшлункової залози
APCED	аутоімунна поліендокринопатична кандидозна ектодермальна дистрофія
ASGPR	антитіла до асіалоглікопротеїнового рецептору
PDH-E2	антитіла до субодиниці E2 піруватдегідрогеназного комплексу
SMA	антитіла до гладкої мускулатури (антигладком'язові антитіла)
UGT	уридин дифосфат глюкорозилтрансфераза
ANA	антинуклеарні (антиядерні) антитіла
AMA	антимітохондріальні антитіла
pANCA	перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла

ШКАЛА РІВНІВ ДОКАЗОВОСТІ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Коментар робочої групи.

У розглянутих базових документах (клінічних керівництвах), що розроблені провідними організаціями світу щодо ведення хворих з аутоімунним гепатитом (АІГ), використовують різні класифікації рівнів доказовості вихідних даних, а також різні класифікації щодо сили викладених рекомендацій. Робоча група вважає за необхідне навести усі класифікаційні системи використаних першоджерел, які цитуються в даній клінічній настанові (КН).

Опис системи градацій, що використовується для оцінки класу та рівня доказовості, розроблених Американською Асоціацією з Вивчення Хвороб Печінки (AASLD), 2010р. [I]:

Класифікація	Опис
Клас I	Стани, для яких існують докази та/або загальна згода, що запропонована діагностична або лікувальна процедура корисна та ефективна
Клас II	Стани, для яких існують суперечливі докази та/або розходження думок щодо корисності/ефективності діагностичної процедури, оцінки, або лікування
Клас IIa	Сила доказів або думок на користь ефективності
Клас IIb	Ефективність менш підтверджена доказами та думками
Клас III	Стани, для яких існують докази та/або загальна згода, що діагностична оцінка/процедура/лікування не є корисними, ефективними, а в деяких випадках навіть можуть бути шкідливими
Рівень доказовості	Опис
Рівень A	Дані отримані від множинних рандомізованих клінічних досліджень (РКД) або мета-аналізів
Рівень B	Дані отримані від одного РКД або нерандомізованих досліджень
Рівень C	Підтверджується тільки оцінкою експертів, описів випадків, або стандартів ведення

Опис системи градацій, що використовується для оцінки класу та рівня доказів, розроблених Британським Суспільством Гастроентерології (BSG), 2011р. [II], на основі системи GRADE 5*

Категорії доказів:

I. Принаймні одне високоякісне РКД.

II-1. Нерандомізовані дослідження

II-2. Когортне або аналітичне дослідження випадок-контроль.

II-3. Опис серії випадків, неконтрольоване спостереження.

III. Думка авторитетних авторів.

Градація доказу:

А: Висока якість. Подальші дослідження навряд чи б змінили впевненість в оцінці ефекту.

В: Помірна якість. Існує ймовірність, що подальші дослідження будуть мати велике значення для впевненості в оцінці або ефекті й можуть змінити оцінку.

С: Низька якість. Дуже висока ймовірність того, що подальші дослідження будуть мати велике значення для впевненості в оцінці або ефекті й можуть змінити оцінку.

Д: Дуже низька якість. Будь-яка оцінка ефекту сумнівна.

Сила рекомендації:

1. Висока, базується на ступені доказу, включає якість доказів, передбачувані результати для пацієнтів і вартість.

2. Слабка, заснована на доказах низької якості й/або розбіжності думки.

** Примітка. В тексті літературні посилання, що виходять з AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010 [I] вказані у квадратних дужках, літературні посилання, що виходять з British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011 [II] вказані як індекси.*

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови

- *AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010 р. [I], та*
- *British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011 р. [II], що включають практичні керівництва розроблені AASLD у 2002, 2007 р.р.*

Аутоімунний гепатит (АІГ) – є аутоімунним запальним захворюванням печінки невідомої етіології, що відноситься до рідкісних захворювань. Відсутність патогномічної симптоматики, швидкий розвиток цирозу печінки та його ускладнень стає причиною зниження якості життя та працездатності, інвалідизації хворих.

Розробка клінічної настанови для ведення пацієнтів з АІГ є актуальним завданням, яке має вирішуватись в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснюватись на основі доказів ефективності втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методів діагностичної та лікувальної тактики при аутоімунному гепатиті (АІГ). Дана клінічна настанова не повинна розглядатися та використовуватися в якості стандарту лікування. Стандарти лікування визначаються на основі усіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку, і можуть піддаватися змінам у міру вдосконалення наукових знань та технологій, а також розробки моделей лікування.

Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене відповідним (-и) працівником (-ами) охорони здоров'я з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятих методів лікування. Певні відхилення можливі, але вони повинні бути обґрунтовані відповідним чином – консиліумом фахівців на чолі з керівником підрозділу.

Коментар робочої групи

Визначення аутоімунного гепатиту

Аутоімунний гепатит – хронічне, запально-некротичне захворювання печінки, що триває більше 6 місяців та характеризується перипортальним або більш поширеним запальним процесом в печінці, наявністю гіпергаммаглобулінемії та тканинних аутоантитіл. Це аутоімунне захворювання печінки, при якому головною мішенню імунної відповіді є гепатоцит.

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010: ст.. 1 – 2

Ця настанова була схвалена американською Асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD) та представляє позицію Асоціації.

1. ПЕРЕДМОВА.

Настанови з клінічної практики визначаються як керівництва які «систематично оновлюються, щоб допомогти практикуючому лікарю прийняти правильне рішення щодо відповідної медико-санітарної допомоги пацієнту за конкретних клінічних обставини» [1]; Ці керівні принципи щодо аутоімунного гепатиту надають підтримку у підходах до діагностики та лікування цього захворювання. Вони засновані на наступному: (1) відповідний огляд і аналіз нещодавно опублікованої тематичної світової літератури [пошук Medline]; (2) роботах Американського Коледжу Лікарів та розробки Практичних рекомендацій [2]; (3) керівних принципах політики, що включають принципи AASLD щодо розвитку й використання практичних керівництв у Принципах Американської Гастроентерологічної Асоціації заявлених у керівництвах [3]; та (4) досвіді авторів цього керівництва у відповідних питаннях.

Це керівництво з АІГ детально розглядає питання підходів до діагностики й лікування цього захворювання, підтверджених даними, заснованими на принципах доказової медицини.

2. ВВЕДЕННЯ

Аутоімунний гепатит (АІГ) – є запальним захворюванням печінки невідомої етіології. Робоча модель патогенезу постулює, що пускові механізми зовнішнього середовища, зрив імунної толерантності й генетична схильність взаємодіють для індукції Т-клітинної імунної атаки проти антигенів печінки, що призводить до прогресуючого некротичного запалення й фібротичних процесів у печінці [5, 6].

Початок захворювання часто маскується неспецифічними симптомами, такими як слабкість, жовтяниця, нудота, абдомінальний біль, артралгії [7], але клінічний спектр дуже широкий, починаючи від безсимптомного початку [8, 9] до фульмінантного перебігу [10, 11].

Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки (3,6:1) [17-19], захворювання виявляється в усіх етнічних групах [20-24] та у пацієнтів різного віку [21, 35-44].

Не існує надійних епідеміологічних даних щодо АІГ у США. У Норвегії й Швеції середня захворюваність 1-2 на 100 000 населення на рік, поширеність – від 11 до 17 на 100 000 на рік [45, 46]. Аналогічну поширеність можна припустити для білої популяції Північної Америки. Немає доступних публікацій про поширеність АІГ у Великобританії.

Коментар робочої групи

За даними Центру медичної статистики МОЗ України у 2013 році зареєстровано в Україні 949,5 випадків хронічного гепатиту за шифрами (K 73, K75.2,3, відповідно до МКХ-10) на 100 тис., в т.ч. з діагнозом встановленим вперше в житті (на 100 тис. нас.) – 70,7 випадків. На диспансерному обліку на кінець 2013 р. перебуває 808,3 на 100 тис. населення

Дані природного розвитку при нелікованій хворобі отримані в основному від попередніх публікацій ще до широкого застосування імуносупресивних препаратів для лікування АІГ та відкриття вірусу гепатиту С (ВГС) [47-54]. Ці дослідження показують, що більш, ніж 40 % пацієнтів з нелікованим важким АІГ вмирають протягом 6 місяців від його діагностування [47,49], і що у тих, хто вижив, часто розвивається цироз та його ускладнення [47, 49, 50, 55]. У загальному переважає гострий початок захворювання (~ 40 %) [56-63], іноді спостерігається гострий важкий початок, протягом 8 тижнів якого розвивається печінкова енцефалопатія [10, 11, 58, 64-68].

Три РКД з лікування встановили, що застосування лише преднізону або його комбінації з азатиоприном зменшує симптоми, покращує результати лабораторних тестів, гістологічних змін та збільшує безпосередню виживаність хворих [48-50]. Ці дослідження призвели до прийняття імуносупресивної схеми, як стандарту лікування й підтвердили аутоімунний патогенез захворювання. Але вірус гепатиту С не був виключений з цих досліджень, тому можна припустити, що деякі з цих пацієнтів були насправді інфіковані вірусом С. Трансплантація печінки (ТП) також еволюціонувала в ефективний метод лікування для декомпенсованих пацієнтів, тому 5-річна виживаність пацієнтів та виживаність після ТП зараз перевищує 80% [69-74].

British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011: ст.. 1

A3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Зустрічалися випадки розвитку АІГ після перенесеного гепатиту викликаного вірусом А²⁶, Е²³, цитомегаловірусом²⁴⁻²⁵, вірусом Епштейн-Барр²⁶. Іноді хвороба може бути ініційована фармацевтичним препаратом. Було кілька випадків АІГ пов'язаних з міноцикліном²⁷⁻³¹, інтерфероном β ³²⁻³⁵, нітрофурантоїном³⁶⁻³⁸, інфліксимабом³⁹. Також є окремі повідомлення асоціацій АІГ з багатьма іншими препаратами: езетіміб⁴⁰, інтерферон β ^{41, 42}, орнідазол⁴³, діклофенак⁴⁴, індометацин⁴⁵, тербінафін⁴⁶, метилдофа⁴⁷, ранітидин⁴⁸, аторвастатин⁴⁹, флувастатин⁵⁰, фібратин⁵¹, адалімуаб⁵² та після щеплення від гепатиту А⁵³. Також є повідомлення про розвиток АІГ після вживання рослинних ліків⁵⁴⁻⁵⁵. Однак, багато з цих асоціацій можуть бути випадковими.

Атипове ятрогенне ушкодження печінки викликано у багатьох пацієнтів з медикаментозним АІГ вживанням препарату протягом багатьох місяців або

років. Інші особливості включали відсутність цирозу печінки й рецидив хвороби після відміни імуносупресивного лікування.

Рекомендації (AASLD, 2010):

1. Діагноз АІГ повинен розглядатися в усіх пацієнтів з гострим або хронічним гепатитом невизначеної етіології, включаючи пацієнтів з важким гострим гепатитом (Клас I, рівень ІЗ) ст..9 (6)

Рекомендації (BSG, 2011):

1. Ретельний збір анамнезу щодо медикаментозного лікування, алкогольного гепатиту важливі для постановки діагнозу, проведення «неінвазивної» скринінгової діагностики захворювань печінки, для виключення вірусного та метаболічного захворювання печінки (II-3/ клас В1). Ст.5 (2)

British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011:

В. ОГЛЯД ТА ДІАГНОСТИКА СТ. 2

В 1 АЛГОРИТМ ОГЛЯДУ

Для АІГ характерне стійке патологічне підвищення сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ) і/або аспартатамінотрансферази (АСТ), що звичайно супроводжується гіперглобулінемією. Приблизно 25 % пацієнтів з АІГ є безсимптомними^{10 19 61-64} включаючи деяких хворих із цирозом⁶⁵, який звичайно проявляється втомую й загальною слабкістю, анорексією та втратою ваги, іноді протікаючи роками. Нудота - часто значущий симптом, поширена аменорея. Про болючість у суглобах, що мігрує, повідомляють 30-60 % пацієнтів, хоча поєднання з набряками нехарактерне. Симптоми, що зустрічаються рідше включають макулопапілярний шкірний висип та неояснена лихоманка⁶¹.

Традиційно АІГ – це хронічна хвороба, діагноз якої встановлюється на підставі підвищення сироваткових трансаміназ впродовж 3-6 місяців. Однак, приблизно у 40 % випадків АІГ виявляється, як «гострий гепатит» із жовтяницею, часто з попередньою анорексією, нудотою та схожими на грип симптомами^{19 61 66}. Рівень АСТ може бути підвищеним у декілька тисяч.разів. При своєчасному лікуванні таких пацієнтів прогноз сприятливий^{67 68}.

До 50 % пацієнтів, навіть із поступовим початком хвороби, можуть мати агресивну клінічну картину або повідомляють про попередні епізоди жовтяниці⁶¹. Приблизно у 30 % пацієнтів виявляють цироз^{10 19 61 62}, у деяких пацієнтів (особливо молодих¹⁹) є асцит, прояви декомпенсації печінки й/або кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку. При АІГ іноді розвивається гостра печінкова недостатність⁶⁹⁻⁷³. У деяких пацієнтів гепатит класифікують, як криптогенний або серонегативний блискавичний гепатит, це, стосується пацієнтів з гострим розвитком АІГ. У серії випадків гострої печінкової недостатності в 30 % випадків виявлені аутоантитіла⁷⁴.

У 30-50 % пацієнтів АІГ пов'язаний з іншим «аутоімунними» хворобами (таблиця 1). Випадкове встановлення поєднання АІГ із захворюваннями черевної порожнини^{10 82-85} важливе, тому що, інакше, мальабсорбція може затримати ефективність імуносупресивного лікування.

Таблиця 1. Хвороби пов'язані з АІГ.

Хвороба	Розповсюдженість АІГ (%)	Літературні посилання
Первинний біліарний цироз печінки	4-14	76
Первинний склерозуючий холангіт	2-8	76-78
Запальні захворювання кишківника	2-8	10, 63, 79-81
Ціліакія	1-2	10, 62, 82-85
Ревматоїдний артрит	2-5	62 86
Змішаний коллагеноз	2.5	62
Синдром Шегрена	1-4	10, 62, 87
Системний червоний вовчак	1-2	10, 62, 88
Фіброзуючий альвеоліт		89
Гломерулонефрит		90
Тромбоцитопенія		91
Анемія гемолітична		92
Тиреоїдит	10-23	10, 61, 62
Діабет	7-9	10
Псоріаз	3	10
Вітіліго		93
Гломерулонефрит	1	10
Увеїт		94
Поліміозит		95
Розповсюджений склероз	1	62, 96
Мультиплексний мононеврит		97
Антифосфоліпідний синдром		98

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010:

3. ДІАГНОСТИКА. КРИТЕРІЇ ТА МЕТОДИ ст.. 2

3.1. КЛІНІЧНІ, ЛАБОРАТОРНІ ТА ГІСТОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ

АІГ може бути асимптомним у 34 %-45 % пацієнтів [8,9,269]. Звичайно асимптомний перебіг буває у чоловіків, рівень АЛТ у них значно нижчий на початку захворювання, аніж у пацієнтів із вираженими симптомами [8].

Рекомендації (AASLD, 2010):ст..8

Розподілення АІГ на 2 типи базується на присутності ANA і SMA (АІГ 1 типу) або anti-LKM-1 і anti-LC-1 (2 тип АІГ). Це може бути використане для характеристики клінічного синдрому або визначення серологічної гомогенності у клінічних дослідженнях. Антитіла anti-LKM-1 повинні зазвичай визначатися для того, щоб не пропустити існування 2 типу АІГ. (Клас ІІа, рівень ІЗ).ст.8 реком.5

British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011:

В2. ДІАГНОСТИКА ст..3

АІГ поділяють на два відмінні типи, що засновано на профілях встановлених антитіл. АІГ 1 типу пов'язаний із присутністю або ANA або SMA у сироватці крові й зустрічається приблизно у 75 % пацієнтів^{10, 19, 61}. Хоча титри аутоантитіл коливаються під час перебігу, активність хвороби не корелює з титрами¹¹⁰.

АІГ 2 типу пов'язаний із наявністю будь-яких антитіл до мікросом печінки та нирок 1 типу (anti-LKM-1) або антицитозольні печінкові антитіла 1 типу (anti-LC-1)^{83 102 103 106}. АІГ 2 типу становить менше 10 % усіх випадків АІГ у Північних Європі та Америці, але більш поширений в південній Європі⁶². Клінічні фенотипи хвороби характерні для типу 1 і типу 2 АІГ підсумовані у таблиці 2.

Крім того, у 10-30 % пацієнтів з АІГ виявляють антитіла до розчинного антигену печінки або антигену підшлункової залози печінки (anti-SLA/LP).

Таблиця 2. Класифікація аутоімунного гепатиту (АІГ), заснована на профілі аутоантитіл

Особливості	АІГ 1 типу	АІГ 2 типу
Характеристика аутоантитіл	ANA SMA Anti-actin Anti-SLA/LP 25 % - ANA негативні	Anti-LKM-1 Anti-LC-1
Географічні особливості	в усьому світі	в усьому світі
Вік маніфестації	усі вікові групи	зазвичай у дитинстві та молодому віці
Стать (жінки : чоловіки)	3:1	10:1
Клінічний фенотип	мінливий	зазвичай важкий
Гістопатологічні особливості	широкий діапазон: від помірної тяжкості хвороби до цирозу печінки	зазвичай прогресуючий, розповсюджене запалення/цироз печінки

Відсутність відповіді на лікування	рідко	поширений
Рецидив після лікування	мінливий	поширений
необхідність довгостроковому	в мінливий	приблизно 100 %

Існують протиріччя щодо виділення АІГ 3 типу, обумовленого присутністю anti-SLA/LP,¹¹⁴ при відсутності ANA, SMA, anti-LKM. Для цих пацієнтів характерні типові клінічні й патологічні ознаки АІГ 1 типу, у зв'язку із чим їх потрібно відносити до АІГ I типу^{106 113 115-117}.

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010: ст.. 7

Запропонований третій тип (тип 3) був виключений, тому що його серологічний маркер (anti-SLA) є присутнім також при 1 і 2 типі АІГ [176-179].

Коментар робочої групи:

Можливо доцільним є виділення лише 2 типів АІГ.

Активність гепатиту згідно Уніфікованої клініко-статистичної класифікації хвороб органів травлення (відомча інструкція), що затверджена МОЗ України у 2004 р., від мінімального до вираженого встановлюється за індексом гістологічної активності визначеному при морфологічному дослідженні біоптату печінки (або за результатами активності АЛТ), стадії хронічного гепатиту - за вираженістю та розповсюдженістю фіброзу за шкалою METAVIR (від 0 до 4). Однак, для визначення активності процесу доцільно враховувати клінічні ознаки, також рівень гіпергаммаглобулінемії, тимолової проби, СРБ, ШОЕ, клінічні ознаки. (VI)

Визначення типів АІГ має діагностичне та прогностичне значення, однак не впливає на вибір схеми лікування.

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010:

Діагностика АІГ вимагає присутності характерних клінічних і лабораторних особливостей та виключення інших станів, які можуть бути причиною хронічного гепатиту й цирозу печінки (табл. 2) [13].

Клінічне обстеження повинне включати оцінку вживання алкоголю та прийому гепатотоксичних препаратів.

Лабораторна оцінка повинна включати визначення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази (ЛФ), альбуміну, загального або γ -глобуліну, Ig та білірубіну (кон'югованого та некон'югованого).

Звичайні серологічні маркери АІГ також повинні бути оцінені, включаючи антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладком'язових клітин (SMA), anti-LKM-1 і anti-LC1 (табл. 3) [12-16]. Діагностична оцінка повинна

також здійснюватися для виключення спадкових захворювань (хвороби Вільсона та дефіциту альфа-1 антитрипсину), вірусного гепатиту, стеатогепатиту та інших аутоімунних хвороб, які можуть бути схожими на АІГ – особливо первинний біліарний цироз (ПБЦ) і первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) [12, 13, 36, 81, 82]. Ст.. 4

Аутоантитіла не є специфічними для АІГ [104-109] але їхня експресія може змінюватися протягом хвороби [110]. Крім того, низькі титри аутоантитіл не виключають діагнозу АІГ, так само як і високі титри (під час відсутності інших підтверджувальних фактів) не підтверджують діагноз [110]. Серонегативні пацієнти можуть експресувати типові антитіла пізніше протягом хвороби [114-118]. Ст..5 - 6

При випробуваннях на тканинах гризунів, титри аутоантитіл 1:40 мають значення для дорослих, тоді як у дітей клінічно значимими є титри 1:20 для ANA і SMA і 1:10 для anti-LKM1, тому що їх реактивність є рідкістю для здорових дітей [13]. Присутність високих титрів anti-LKM1 остаточно підтверджує діагноз АІГ, навіть якщо біопсія печінки виключається іншими клінічними міркуваннями.

Інші аутоантитіла, які можуть бути використані для класифікації пацієнтів, яким не вистачає звичайних серологічних ознак, це anti-SLA і атипові p-ANCA [119, 129, 130, 131-139]. Атипові p-ANCA, звичайно вважаються специфічними для ПСХ й запальних захворювань кишківника (ЗЗК) [124, 125] часто присутні у пацієнтів з АІГ [126, 127], а іноді можуть бути єдиними обумовленими антитілами (табл. 3) [128].ст. 6

Anti-SLA [129] і anti-LP [130], що спочатку визнавалися окремими аутоантитілами при АІГ, пізніше визнані як атакуючий один антиген і являють собою одну серологічну сутність. Ці антитіла зараз називаються «anti-SLA» або «anti-SLA/LP». Їхньою молекулярною мішенню є транспортний рибонуклеопротеїн (табл. 3) [119, 131, 132]. SLA нещодавно були перейменовані в SEPSECS (Sep [O-phosphoserine] T-RNA synthasa) Selenocysteine Synthase. Anti-SLA виявляються іноді у пацієнтів з АІГ негативних по ANA, SMA і anti-LKM-1 [133], але частіше виявляються в асоціації із традиційними аутоантитілами, особливо якщо використовується чутливий метод імуноферментного аналізу [133-136]. Anti-SLA є високо специфічними для діагностики аутоімунних печінкових хвороб [133] тому їхнє визначення може ідентифікувати пацієнтів з більш важким протіканням хвороби та гіршим результатом [137-140]. Для їхнього виявлення доступні комерційні ELISAs.

Імуноферментний аналіз - традиційний метод визначення аутоантитіл для АІГ, багато лабораторій (особливо в США) все частіше використовують комерційний ензим-зв'язуючий імуносорбентний аналіз (ELISA) спеціально для anti-LKM антитіл.ст.- 6

Таблиця 3. Аутоантитіла в діагностиці аутоімунних гепатитів ст. - 4

Антитіла	Антигени –	Захворювання	Значення в
----------	------------	--------------	------------

	мішені	печінки	діагностиці АІГ
ANA*	множинні мішені, що містять: <ul style="list-style-type: none"> • хроматин • рибонуклеопротейни • комплекси рибонуклеопротейнів 	АІГ, ПБЦ, ПСХ індуковані ліками, хронічний гепатит С, хронічний гепатит В, неалкогольна жирова хвороба печінки	Діагностика АІГ 1 типу
SMA*	мікрофіламенти (актин мікрофіламентів) та проміжні мікрофіламенти (віментин, десмін)	тіж, що й при ANA	Діагностика АІГ 1 типу
LKM-1*	формімінотрансфераза циклодеаміназа (FTCD)	АІГ 2 типу, хронічний гепатит С	Діагностика АІГ 2 типу прогностично вказує на важкий перебіг
pANCA (атипові)	протейни ядерної ламіни	АІГ, ПСХ	Діагностика АІГ 1 типу, рекласифікація криптогенного хронічного гепатиту як АІГ 1 типу.
SLA	tRNP ^(SER) Sec	АІГ, хронічний гепатит С	Діагностика АІГ Прогностичне значення важкого захворювання, рецидиву, лікування від наркозалежності
LKM 3	сімейство генів 1 UDP глюкуронозил трансфераз (UGT1A)	АІГ 2 типу, хронічний гепатит D	Діагностика АІГ 2 типу
ASGPR	асіалопротейновий рецептор	АІГ, ПБЦ, гепатит, індукований ліками, хронічні	прогностичне визначення важкий перебіг хвороби,

		гепатити В, С, D	гістологічна активність, рецидив
LKM 2	цитохром P450 2C9	тикринафен-індукований гепатит	ніякого, не виникає після відміни тикринафену
LM	цитохром P450 1A2	гепатит, індукований гідролазіном, APESCED гепатит	діагностика APESCED гепатиту

Примітка: * - звичайний серологічний набір для діагностики АІГ. Інші серологічні маркери можуть бути корисними у пацієнтів, у яких відсутні звичайні аутоантитіла.

Ст.. 7

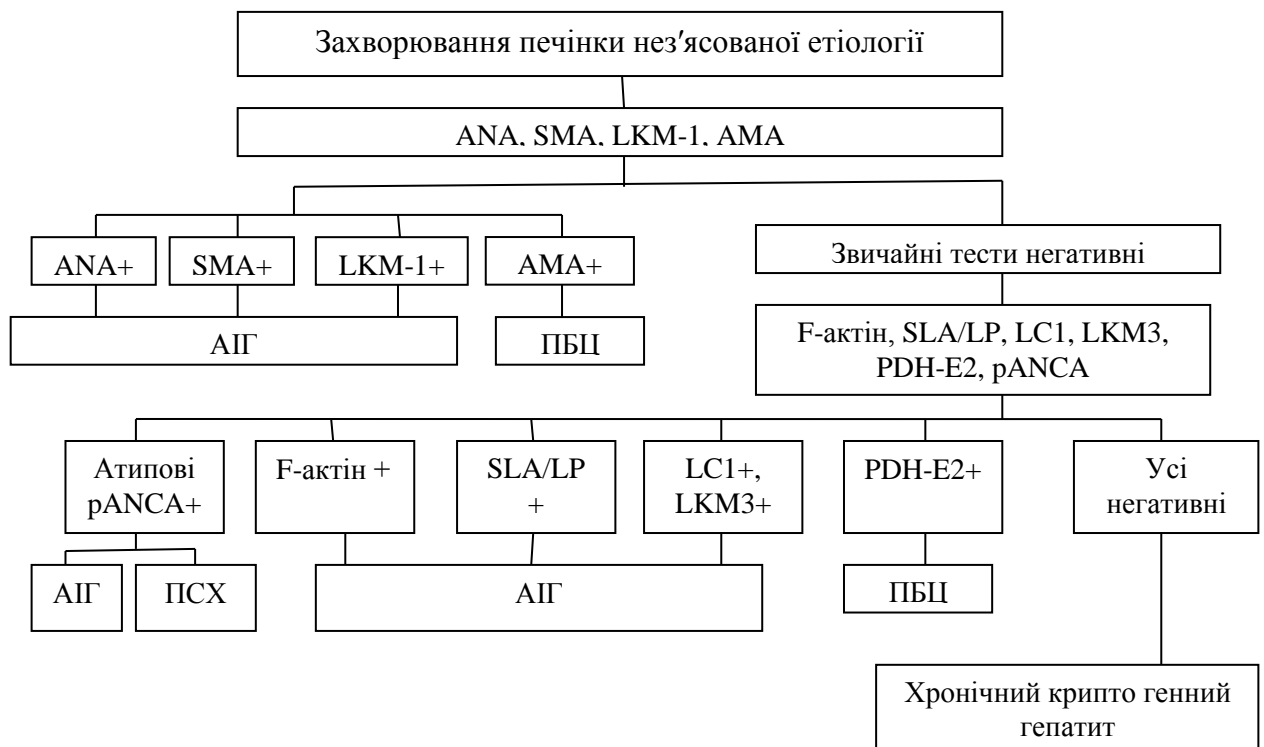


Рис. 1. Використання серологічних тестів в діагностиці АІГ.

Серологічні тести в оцінці гострого або хронічного гепатиту невизначеної причини. Початковий серологічний аналіз містить оцінку на присутність ANA, SMA, anti-LKM-1, і антимітохондріальних антитіл (AMA). Якщо одне або декілька показників позитивні, діагноз АІГ або ПБЦ має бути встановлений. Якщо ці тести негативні, доцільними є оцінка інших серологічних тестів. Це мають бути тести на антитіла до актину (F-актин), anti-SLA/LP, anti-LC-1, урідиндифосфат глюкуронозилтрансферази антитіла (anti-LKM-3), антитіла до субодиноці E2 піруватдегідрогеназного комплексу (PDH-E2), перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA). Результати цих додаткових тестів можуть запропонувати інші діагнози, включаючи ПСХ або криптогенний хронічний гепатит.

Рекомендації :ст.. 7 (4)

1. У пацієнтів з АІГ та множинними ендокринними розладами повинен бути виключений АРЕСЕСД-синдром (аутоімунна поліендокринопатія з кандидозом та ектодермальною дистрофією) за допомогою тестування на типові мутації в гені AIRE (на 21 хромосомі) (Клас I, рівень I3).

Коментар робочої групи:

В комплекс лабораторних досліджень доцільно включити визначення тимолової проби, СРБ та γ-глобулінів. (ссылка)

Посилання на літературу

3.3. ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ.

Описані численні генетичні асоціації при АІГ у різних етнічних груп [29, 141-154]. Були вивчені первинні генетичні асоціації з головним локусом комплексу гістосумісництва та асоціації з HLA-алелями зі схильністю до захворювання, клінічним фенотипом, відповіддю на терапію та наслідком захворювання [18, 155-168]. АІГ – є комплексним полігенним розладом [169], який навряд чи може бути переданий наступним генераціям, тому рутинний скринінг членів родини на генетичні маркери не рекомендований.

АІГ може бути присутнім у пацієнтів зі ендокринними ураженнями багатьох органів, кандидозом шкіри та слизових оболонок та ектодермальною дистрофією. Такі пацієнти мають рідку генетичну патологію – аутоімунну поліендокринопатичну кандидозну ектодермальну дистрофію (АРЕСЕСД), яка спричинена мутацією одного гену, що розташований на 21q22.3 хромосомі. Цей ген діє на аутоімунні регуляторні (AIRE) протеїни [170]. AIRE є транскрипторним фактором, що розташований на епітеліальних та дендральних клітинах в тимусі, який регулює клональне видалення аутореактивних Т-клітин (так звана негативна селекція). АРЕСЕСД має аутосомно-рецесивний тип спадкування, брак HLA асоціації та більше пов'язаний з жіночою статтю. Печінковими аутоантигенами, що асоційовані з АРЕСЕСД є цитохром P450 1A2 (CYP1A2), CYP2A6 в доповнення до CYP2D6 [171-174]. Антитіла до цитохрому P450 1A2 були попередньо названі печінкові антимікросомальні (anti-LM) антитіла (табл. 3). Це єдиний синдром, пов'язаний з АІГ, що виявляє Менделівську модель наслідування. Генетичне консультування для цих пацієнтів та членів їх родини є обґрунтованим.

Рекомендації (BSG, 2011):

1. Біопсія печінки вагома для діагнозу АІГ і також надає важливу інформацію. Це повинно бути виконано, якщо немає абсолютних протипоказань (II-3/ клас B1).ст – 5 (3)

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010: ст.. 4

Біопсія печінки рекомендується для встановлення діагнозу й для ухвалення рішення щодо тактики лікування [12, 13, 15, 16]. При гострому початку захворювання відсутність біопсії не повинне заважати початку терапії. Гістологічною особливістю є перипортальний гепатит, типовою також є інфільтрація плазматичними клітинами [83-87]. Ні гістологічні особливості, які є специфічними для АІГ, ні відсутність інфільтрації плазматичними клітинами не виключають діагнозу АІГ [84]. Також можуть бути присутнім еозинофіли, лобулярне запалення, мостоподібні й мультиацинарні некрози [55, 86, 87]. Рідко зустрічаються гранульоми. Портальні ураження звичайно не поширюються на жовчні протоки. Фіброз присутній звичайно при усіх формах, крім мінімальних, із прогресуванням хвороби спостерігається мостоподібний фіброз або цироз [55, 83-85]. Іноді визначається центроzonальне ураження (зона 3) [10, 60-62, 88-91]. Дослідження продемонстрували перехід цих змін у деяких пацієнтів в перипортальний гепатит [62]. У порівнянні з пацієнтами з поступовим початком, у пацієнтів з гострою важкою печінковою недостатністю частіше спостерігається перипортальний та лобулярний гепатит, некроз гепатоцитів, центральний некроз та субтотальні некрози, та більш рідко - ознаки фіброзу й цирозу [10, 92, 93].

У деяких пацієнтів присутні ознаки АІГ та інших розладів, таких як ПСХ, ПБЦ, аутоімунного холангіту або інших синдромів [94-100]. У цих випадках можуть спостерігатись певні гістологічні зміни, такі як дуктопенія або деструктивний холангіт [101]. Для допомоги у встановленні діагнозу у складних ситуаціях може бути використана переглянута бальна система (табл. 3) [13, 76]. Присутність стеатозу або перевантаження залізом може запропонувати альтернативний або додатковий діагноз, такий як неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний гепатит С, хвороба Вільсона, токсичний гепатит або спадковий гемохроматоз [84, 85, 101].

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010:

Рекомендації): ст.. 6

- 1. Діагноз АІГ повинен бути встановлений, при наявності поєднання клінічних ознак і симптомів, лабораторних (збільшення активності сироваткових АСТ або АЛТ та збільшення рівнів загального Ig або γ -глобуліну), серологічних (ANA, SMA, anti-LKM1 або anti-LC1) та гістологічних (перипортальний гепатит) особливостей; а інші стани, які можуть бути причиною хронічного гепатиту, включаючи вірусний, спадковий, метаболічний, холестатичний та індукований ліками - виключаються (табл. 4). (Клас I, рівень B).**
- 2. Діагностично складні випадки, що мають недостатньо симптомів або атипові клінічні, лабораторні, серологічні або гістологічні особливості**

повинні оцінюватися за діагностичною бальною шкалою (табл. 5). (Клас ІІА, рівень В).

3. Пацієнти, негативні у відношенні звичайних аутоантитіл, у яких підозрюється АІГ, повинні бути перевірені на наявність інших серологічних маркерів: як мінімум *anti-SLA* та атипові *pANCA* (табл. 3, рис. 1). (Клас І, рівень В).

Ст. 2

Діагностичні критерії для АІГ та бальна система були визначені Міжнародною групою з вивчення АІГ (IAIHG) у 1993 р. [75] і переглянуті у 1999 р. [13] (табл. 4). Клінічних критеріїв діагностики досить для виключення або висновку щодо імовірно існуючого АІГ у більшості пацієнтів.

Таблиця 4. Кодифіковані діагностичні критерії Міжнародної групи з вивчення аутоімунного гепатиту.ст. 3

Ознаки	Певний діагноз АІГ	Можливий діагноз АІГ
Гістологія печінки	перипортальний гепатит помірної або високої активності з/або без лобулярного гепатиту, або центральні портальні мостоподібні некрози, але без ушкодження жовчних проток, або певні гранульоми або змін, що підтверджують іншу етіологію	такі ж зміни, як і в «певному діагнозі»
Біохімія крові	будь-яке підвищення сироваткових трансаміназ, особливо, коли ЛФ не є суттєво підвищеною. Нормальна сироваткова концентрація альфа-антитрипсину, міді та церулоплазміну	такі ж зміни, як і в «певному діагнозі», але пацієнти з порушенням сироваткової концентрації міді або церулоплазміну можуть бути виключені відповідними дослідженнями
Сироваткові імуноглобуліни	загальні сироваткові глобуліни, або γ -глобуліни або концентрація IgG підвищені більш, ніж у 1,5 рази від верхньої межі норми	будь-яке підвищення сироваткового глобуліну або γ -глобулінів або концентрація IgG вище верхньої межі норми
Аутоантитіл а сироватки	серопозитивні по ANA, SMA, або anti-LKM-1 антитілам у титрах більших, ніж 1:80. Нижчі титри (особливо anti-LKM-1) можуть бути	такі ж зміни, як і в «певному діагнозі», але в титрах 1:40, або вище. Пацієнти, які серонегативні за цими антитілами, але

	значимими у дітей. Серонегативні по АМА.	серопозитивні за іншими, специфіка яких вказана у тексті можуть бути виключені
Маркери вірусних гепатитів	серонегативні за маркерами інфікованості гепатитами А, В та С	такі ж зміни, як і в «певному діагнозі»
Інші етіологічні фактори	вживання алкоголю менш, ніж 25 г на добу. В анамнезі відсутні дані про нещодавнє вживання відомих гепатотоксичних препаратів	вживання алкоголю менш, ніж 50 г на добу та відсутність нещодавнього вживання відомих гепатотоксичних препаратів. Пацієнти, які вживали велику кількість алкоголю, або ті, хто нещодавно лікувався потенційно гепатотоксичними ліками, можуть бути виключеними, якщо немає чітких доказів триваючого печінкового ураження після абстиненції від алкоголю, або припинення прийому ліків.

Адаптоване Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.V., et al. J. Hepatology 1999;31:929-938.

Ст. 2

Переглянута вихідна бальна система була розроблена як інструмент дослідження, за допомогою якого можна забезпечити співставлення досліджуваних груп у клінічних випробуваннях (табл. 5) [13], а також може бути застосована у діагностиці складних випадків, які не зовсім підходять за критеріям, що описані. Бальна оцінка може проводитись як до, так і після лікування.

Таблиця 5. ст. 3 Вихідна бальна система діагностичних критеріїв АІГ переглянута Міжнародною групою з вивчення аутоімунного гепатиту.

Показник		бал	Показник	ба л	
Стать	жіноча	+2	HLA	DR3 або DR4	+1
Співвідношення ЛФ:АСТ (АЛТ) співвідношення	> 3	-2	Сполучення з імунними захворюваннями	тиреоїдити, коліти, інші	+2
	< 1,5	+2	Інші маркери	anti-SLA, anti-actin,	+2

				anti LC1, pANCA	
Вміст γ-глобуліну або IgG вище за норму	>2,0	+3	Гістологічні ознаки	перипортальний гепатит	+3
	1,5 - 2,0	+2		плазматичні клітини	+1
	1,0 - 1,5	+1		розетки	+1
	< 1,0	0		нічого з вищеперерахова ного	-5
ураження жовчних проток				-3	
інші знахідки				-3	
Титр ANA, SMA або anti LKM	>1:80	+3	Відповідь на лікування	повна	+2
	1:80	+2		рецидив	+3
	1:40	+1			
	<1:40	0			
АМА	позитивний	-4			
Маркери вірусних гепатитів	позитивні	-3	Сукупність балів до лікування	певний діагноз	> 15
	негативні	+3		можливий діагноз	10 - 15
Приєм ліків	так	-4	Сукупність балів після лікування	певний діагноз	> 17
	ні	+1		можливий діагноз	12 - 17
Вживання алкоголю	<25 г/добу	+2			
	> 60 г/добу	-2			

Адаптоване Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.V., et al. J. Hepatology 1999; 31: 929-938.

Ст. 2

Кількість балів до лікування 10, або більше, та 12 і вище після лікування означає «імовірний» АІГ. Кількість балів до лікуванням 10 має «чутливість» 100%, специфічність – 73 %, діагностичну точність – 67 %. [76]. Кількість балів по шкалі 15 до лікування означає «певний» АІГ та має чутливість 95 %, специфічність 97 % і діагностичну точність 94 % [76].

Спрощена рахункова система була запропонована нещодавно для полегшення застосування в клінічній практиці [78] та базується на присутності й рівнях експресії аутоантитіл за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції, концентрації сироваткового імуноглобуліну G (Ig), або типових фізіологічних особливостей та відсутності вірусних маркерів (табл. 3) [78]. У трьох недавніх ретроспективних дослідженнях спрощена бальна система

застосовувалася з високою чутливістю й специфічністю у діагностиці АІГ, але це ще повинно бути оцінене в проспективних дослідженнях [76, 79, 80].

4. ЛІКУВАННЯ

Мета лікування

Первинною метою лікування АІГ є клінічна ремісія симптомів з повним біохімічним та гістологічним усуненням запалення і гепатоцелюлярного пошкодження. Кінцевою метою є стійка ремісія без необхідності у медикаментозній терапії (табл. 3). Ремісія може бути визначена при усуненні симптомів, нормалізації рівнів сироваткових амінотрансфераз, білірубину, та γ -глобуліну/IgG, та поліпшенні гістології печінки до нормалізації або до легкого портального гепатиту. Нормалізація сироваткових амінотрансфераз не обов'язково вказує на гістологічну нормалізацію.

Таблиця 6. Цілі лікування.

Цілі лікування аутоімунного гепатиту	Очікувані результати лікування
1. Первинна кінцева точка: нормалізація АЛТ	Досягнення стійкої ремісії без необхідності у медикаментозній терапії, підтримання печінкового резерву
2. Вторинна кінцева точка: нормалізація рівня γ -глобуліну та імуноглобуліну G	
3. Третинна кінцева точка: нормалізація гістологічної активності	
4. Четверта кінцевої точки: вирішення фіброзу	

British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011:ст..5 – 6

С. ПОЧАТКОВА ТЕРАПІЯ

С1. Організація процесу лікування. (Хто повинен лікувати?)

Враховуючи поширеність АІГ 1/10 000, імовірно, що буде приблизно 25 пацієнтів з АІГ серед населення, яке обслуговується лікарнею загального профілю. Спостереження усіх пацієнтів фахівцями гепатологами у відділеннях не принципово. Ідеально, пацієнти повинні бути під спостереженням гепатолога або гастроентеролога з досвідом в лікуванні захворювань печінки. Пацієнти повинні бути обстежені в призначеній гепатологічній клініці, ідеально за допомогою фахівця гастроентеролога або медсестри гепатологічного відділення. Принаймні, висновок повинен бути даний усім

пацієнтам, які знаходяться під наглядом, одним або двома консультантами. Лікувальні процедури повинні проводитися у лікувальних закладах, де можливий регулярний контроль імуносупресивної терапії, а також надання первинної або вторинної допомоги. Контроль повинен зберігатися протягом всього життя. Проводиться форум для регулярного обговорення проблематичних пацієнтів.

Нарешті, повинен бути легкий доступ до:

- a) лабораторії імунології, яка може оцінити (визначити результати у титрах) усі відповідні антитіла сироватки;
- b) фахівця морфолога-гепатолога;
- c) гепатолога зі спеціальними знаннями у веденні АІГ;
- d) центру пересадки печінки.

Нарешті, повинен бути регулярний динамічний контроль результатів.

C2. Чи усіх потрібно лікувати?

Пацієнтам з АІГ, з помірним або важким запаленням (наявність одного або більше критеріїв: збільшення сироваткової АСТ > 5 норм, глобулінів сироватки > 2 норм, за результатами біопсій печінки некрозом, що зливається) повинна бути запропонована імуносупресивна терапія, яка покращує виживання у цих пацієнтів, що продемонстровано у випробуваннях, обговорених нижче. У пацієнтів, які не відповідають цим критеріям, терапію потрібно також розглянути, якщо:

- a) пацієнт має ознаки гепатиту (принаймні, у порядку експерименту, щоб бачити, чи поліпшуються показники);
- b) у пацієнтів з АІГ та встановленим цирозом печінки на біопсії, як пацієнти групи ризику^{61 64 149 159};
- c) це молоді пацієнти - для профілактики розвитку цирозу печінки через кілька десятиліть.

Перевага імуносупресивної терапії у безсимптомних літніх пацієнтів з гепатитом помірної активності (некрозапальна стадія 4-6 за Ishak¹³⁷) на біопсії не встановлена виправдана тактика не призначення імуносупресивної терапії, особливо якщо є відносні протипоказання до використання стероїдів. Десятилітнє виживання у таких пацієнтів з помірною активністю гепатиту становило 90 % в одному¹⁶⁰ та 67 % в іншому дослідженні (тільки вісім пацієнтів)¹⁶¹. У іншому неконтрольованому дослідженні, у нелікованих безсимптомних пацієнтів виживання було подібне до тих, які одержували імуносупресори. Однак, у 25 % цих пацієнтів симптоми з часом відновлювалися⁶⁴. Тому, у нелікованих пацієнтів з АІГ помірної активності повинен бути контроль активності гепатиту і, якщо печінкові проби залишаються підвищеними - біопсію печінки потрібно проводити кожні 2-3 роки.

Безперечно, рецидив АІГ може відбутися, і у пацієнтів з нормальними рівнями трансаміназ сироватки й IgG та з мінімальною некрозапальною реакцією у результаті біопсії печінки на фоні лікування. Самовільне

вилікування АІГ зафіксовано у 20 % пацієнтів¹⁶². Очевидно такі пацієнти повинні спостерігатися, тому що можливий рецидив АІГ. Пов'язаний з медикаментами АІГ може розвинути при відміні лікарського препарату, хоча доказів недостатньо, тому що у випадках, про які найчастіше повідомляють, пацієнти одержували імунодепресивне лікування⁵⁶.

Рекомендації (BSG, 2011):ст.. 6

1. Пацієнтам з АІГ помірної або вираженої активності, молодим пацієнтам, та пацієнтам з ознаками цирозу печінки й навіть з помірною гістологічною активністю повинна бути запропонована імунодепресивна терапія (I/A1).

2. Перевага лікування (некрозоzapалення за Ishak <6 балів) АІГ помірної активності у безсимптомних пацієнтів старшого віку не встановлена. Терапія не показана, якщо немає доказів біохімічної або гістологічної активності хвороби (III/C2).

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010:

Таблиця 7. Показання для імуносупресивної терапії. Ст. 9 - 10

Абсолютні	Відносні	Відсутні, або лікування протипоказане
Сироваткове АСТ ≥ 10 норм	Симптоми (слабкість, артралгія, жовтяниця)	Асимптоматичні пацієнти з нормальними, або близькими до нормальних значеннями сироваткового АСТ і рівня γ -глобулінів
Сироваткове АСТ ≥ 5 норм та рівні γ -глобулінів ≥ 2 норм	Сироваткове АСТ та/або γ -глобуліни менші, ніж абсолютні критерії	Неактивний цироз або легка форма портального запалення (портальний гепатит)
Мостоподібні або мультиацинарні некрози при гістологічному дослідженні	Перипортальний гепатит	Важка цитопенія (лейкоцити $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$, або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$), або відомий повний дефіцит ТПМТ активності виключає терапію азатиоприном
Симптоми, що роблять непрацездатними	Остеопенія, емоційна нестабільність, гіпертензія, діабет або цитопенія (лейкоцити $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$, або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$)	Вертебральна компресія, психози, некомпенсований діабет, неконтрольована гіпертензія, відома непереносимість до преднізону або азатиоприну

6. ПОКАЗАННЯ ЛО ЛІКУВАННЯ ст. 9

6.1. Абсолютні показання до лікування.

Три РКД продемонстрували, що пацієнти з підвищенням рівня АЛТ як мінімум у 10 разів від верхньої межі норми або більш, ніж в 5 разів у сполученні з підвищенням рівня сироваткового γ -глобуліну більш, ніж у 2 рази при відсутності лікування мають високу смертність (60 % протягом 6 місяців). Крім того, гістологічні знахідки у вигляді мостоподібних або мультилобулярних некрозів на початку, вказують на прогресування в цироз у 82 % нелікованих пацієнтів та асоційовані з 5-річною смертністю у 45 % [55, 86, 87]. Ці лабораторні й гістологічні докази важкості хвороби при виявленні є абсолютними показаннями для кортикостероїдної терапії (табл. 7) [274, 275]. Неспецифічні симптоми, пов'язані із запаленням печінки, такі як слабкість та артралгії також є абсолютними показаннями для лікування, незалежно від інших показників важкості хвороби (табл. 7).

6.2. Відносні показання до лікування.

Перебіг АІГ є невизначеним у пацієнтів, які не мають, або мають лише слабкі симптоми й у яких мало виражені лабораторні та гістологічні симптоми. Проспективні РКД результатів лікування у цих пацієнтів не проводилися, та показання до лікування у них залишаються невизначеними й індивідуальними (табл. 7) [269, 276]. Асимптомні пацієнти з неактивним цирозом мають гарні показники безпосереднього виживання без кортикостероїдної терапії [8,9]. Інші пацієнти без симптомів, що не мають цирозу, можуть мати неактивне захворювання, та їх 10-річна виживаність може перевищувати 80 % [9]. Не існує керівництв, які б належно ідентифікували цю «безпечну» популяцію, якій не потрібна терапія. Спонтанневилікування можливе у деяких асимптомних хворих з легким перебігом захворювання, але це відбувається рідше (12 % проти 63 %, $P < 0,006$) та більш повільно, ніж у лікованих пацієнтів [269]. Крім того, неліковані пацієнти без симптомів з легким перебігом захворювання мають менш ніж 10-річну виживаність, у порівнянні з тими що лікувалися (67 % проти 98 %, $P < 0,01$) [269]. Частота спонтанноговилікування повинна бути врівноважена стосовно частоти серйозних лікарських ускладнень, коли приймається рішення щодо лікування (12 % проти 14 %) [269]. Оскільки легкий ступінь АІГ може прогресувати й можна чекати швидкої й повної відповіді на лікування, кортикостероїдна терапія бажана при асимптомному, легкому перебігу захворювання, особливо у молодих, які ймовірно задовільно перенесуть терапію [269].

Пацієнти, які ймовірно будуть мати погані результати - це пацієнти з підвищеним ризиком побічних дій ліків, з прогресивним неактивним цирозом, постменопаузною остеопенією або вертебральною компресією, емоційною нестабільністю або психозом, погано контрольованою гіпертензією, низькою

тіопурин-метилтрансферазною активністю й некомпенсованим діабетом (табл. 7) [277].

6.3. Протипоказання до лікування

Кортикостероїдна терапія ефективна у пацієнтів, які мають клінічні, лабораторні або гістологічні ознаки активного печінкового запалення. Пацієнти з неактивним або декомпенсованим цирозом не отримують поліпшення від терапії [9], вони мають підвищений ризик побічної дії від лікування через асоційовану гіпоальбумінемію та гіпербілірубінемію. Портосистемне шунтування також може вплинути на зв'язування з білком та розподіл вільного преднізону [278]. Пацієнти з «некомпенсованим» діабетом, вертебральною компресією, психозом або важким остеопорозом повинні бути критично оцінені перед призначенням кортикостероїдів, а лікування азатіоприном треба уникати у пацієнтів з важкою цитопенією (кількість лейкоцитів менша, ніж $2,5 \times 10^9/\text{л}$, або кількість тромбоцитів менша, ніж $50 \times 10^9/\text{л}$) або у пацієнтів зі зниженою тіопурин метилтрансферазною активністю (табл. 7) [277].

Рекомендації (AASLD, 2010): ст.. 10

1. Кортикостероїдна терапія має бути розпочата у пацієнтів із рівнями сироваткових АСТ або АЛТ більш, ніж 10 норм, як мінімум 5 норм у сполученні із рівнем сироваткових γ -глобулінів у 2 рази вище за норму, та/або гістологічними показниками мостоподібних або мультилобулярних некрозів (табл. 7). (Клас I, рівень A).

2. Імуносупресивна терапія має бути розглянута у дорослих пацієнтів без симптомів та з легкими лабораторними та гістологічними змінами, але рішення має бути індивідуалізованим та збалансованим проти можливих ризиків терапії. Перед початком терапії має бути розглянуте рішення щодо направлення до гепатолога (табл. 7). (Клас II a, рівень C).

3. Імуносупресивна терапія не може бути призначена пацієнтам з мінімальною, або відсутньою активністю, або неактивним цирозом, але ці пацієнти мають активно спостерігатись кожні 3-6 місяців (табл. 7). (Клас II a, рівень C).

4. Імуносупресивна терапія не може призначатись пацієнтам з важкими супутніми станами (вертебральною компресією, психозом, некомпенсованим діабетом, неконтрольованою гіпертензією), або непереносимістю преднізолону доки захворювання є важким та прогресуючим має бути встановленим контроль за супутньою патологією (табл. 7). (Клас III, рівень C).

5. Лікування азатіоприном не повинно починатись у пацієнтів з важкою цитопенією (з рівнем лейкоцитів нижчим за $2,5 \times 10^9/\text{л}$, або з рівнем тромбоцитів нижчим за $50 \times 10^9/\text{л}$) або відомим повним дефіцитом тіопурин метилтрансферазної активності (табл. 7) (Клас III, рівень C).

6. Пацієнти на довгостроковому лікуванні кортикостероїдами повинні перевірятися на наявність захворювань кісток на початку дослідження та потім щорічно (Клас Іа, рівень С).

7. Допоміжна терапія при кісткових захворюваннях включає регулярне зважування, програму фізичних вправ, прийом вітаміну D, кальцію і, при необхідності, кістково активних речовин, таких як бісфосфонати (Клас Іа, рівень С).

8. Попередня вакцинація проти гепатиту А та В повинна бути виконана, якщо не було попередньої вакцинації або була показана сприйнятливості до цих вірусів (Клас Іа, рівень С).

Коментар робочої групи.

На думку експертів AASLD перед початком терапії АІГ повинна бути проведена вакцинація проти гепатитів А та В, однак цей висновок має слабку ступінь доказовості.

Доцільно додатково розширити перелік рекомендацій, включивши рекомендації BSG, 2011.

Рекомендації: початкове лікування (BSG, 2011): ст. 9

1. Визначення рівня ТПМТ повинно враховуватись для виключення гомозиготного ТПМТ дефіциту та рекомендується пацієнтам з раніше виявленою лейкопенією (ІІ-3/В2).

2. У пацієнтів які не відповідають або повільно відповідають на лікування, вищі дози стероїдів (включно з метилпреднізолоном) поєднують з 2 мг/кг/добу азатіоприну або як альтернативу можна використовувати такролімус, проте слід проконсультуватись з експертом (ІІ-3/С1).

3. У пацієнтів з печінковою недостатністю, мостовидними некрозами при біопсії, а також у пацієнтів з жовтяницею, чий показник можливого розвитку кінцевої стадії захворювання (MELD score) не покращується після лікування, повинні бути проконсультовані у центрі трансплантації печінки.

4. У пацієнтів без цирозу, нечутливих до преднізолону альтернативно використовують будесонід (І/В1). У пацієнтів, нечутливих до азатіоприну, виключно преднізолон (у вищих дозах) є ефективним, проте викликає побічні явища (І/В2). Рекомендована початкова доза, визначена дослідженнями, складає 60 мг/добу, та її слід знижувати протягом 4 тижнів до 20 мг/добу. Окрім того можна використати преднізолон 10-20 мг/добу плюс мікофенолат. (ІІ-3/В2).

5. Якщо пацієнти чутливі до лікування, дане лікування, яке включає азатіоприн 1 мг/кг/добу та преднізолон 5-10 мг/добу (побічні явища допускаються), повинне тривати не менше 2 років та не менше 12 місяців після нормалізації трансаміназ. (ІІ-3/С-2).

6. Пацієнти повинні отримувати кальцій та вітамін D3. DEXA сканування кісток повинне виконуватись 1-2 рази, на рік під час лікування

стероїдами, коли остеопороз та остеопенія піддаються активному лікуванню (I/A1).

7. Біопсія печінки має значення для підтвердження гістологічної ремісії та подальшого лікування. (II-3/C-2)

8. У пацієнтів, у яких не вдалось досягти ремісії через 2 роки лікування преднізолоном та азатиоприном, можна спробувати продовжити це лікування преднізолоном 5-10 мг/добу та збільшити дозу азатиоприну до 2 мг/кг/добу, з повторною біопсією через наступні 12-18 місяців. Як альтернативу, можна використати інші імуносупресивні засоби (II-3/C2).

Коментар робочої групи.

В Україні є доступними медичні препарати: преднізолон, азатиоприн. З групи біофосфонатів станом на 04.07.2014 в Україні зареєстрований медичний препарат Фосаванс.

Визначення дефіциту тіопурин метилтрансферази проводиться в Україні.

British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011: ст.. 10

Таблиця 8. Фактори, які обумовлюють клінічний результат при аутоімунному гепатиті (АІГ).

Клінічний результат	Рецидив (на лікування) 50-90 %	Прогресування фіброзу та розвиток цирозу 10-50 %	Смертність та трансплантація 10-20 %
Фактор На момент постановки діагнозу	Тривалість симптомів Рівень глобулінів позитивні anti-LKM ¹¹⁷⁵ позитивні anti-SLA/LP ^{113 176} або інші імунні маркери	Зниження рівня альбуміну та коагулопатія ¹⁸⁰ Некроз на біопсії ¹⁸⁰	Стать ⁶¹ Афро-американські чоловіки ¹⁷ АІГ 2 типу ¹⁸⁵ та anti-SLA/LP позитивний АІГ ¹¹⁵ Цироз ^{64 155} Зливний некроз
На фоні лікування	Тривалість терапії ¹⁷⁷ Тривалість ремісії ¹⁷²	Стійке збільшення АСТ ^{172 173} Відсутність стійкої ремісії протягом 2 х років лікування ^{181 182} Стійке запалення на біопсії ¹⁸³	Слабка імунна відповідь ⁶⁸ , відсутність АСТ елевації протягом 6 місяців ¹⁷⁴ , тривале досягнення ремісії ¹⁸² , персистенція збільшення АСТ ¹⁵⁵ .

			171
Підготовка до лікування	Підвищення АЛТ або АСТ, IgG ¹⁷² 178 Біопсія печінки: будь яке запалення ¹⁷⁹ та плазматична інфільтрація портальних трактів ¹³⁹		
В подальшому		Численні рецидиви ^{155 184}	Численні рецидиви ^{155 184} Розвиток цирозу ¹⁵⁵ 172

D1. РЕЦИДИВ ст.. 10 – 11 нет ссилок

Через 12 місяців після припинення лікування, яке супроводжувалось біохімічною та гістологічною ремісіями, у 50-90 % пацієнтів виникає рецидив захворювання (визначений критеріями ІАІНГ як підйом АЛТ більш як втричі від норми). Інколи, рецидиви виникають більш ніж через 10 років, після лікування. Окрім того слід враховувати інші можливі причини ураження печінки (віруси, медикаменти), біопсія не завжди потрібна для підтвердження рецидиву АІГ, тому що високу прогностичну цінність має підвищення рівня АСТ більш як вдвічі від верхньої межі норми. У пацієнтів з незначним підвищенням АСТ, печінкові тести повинні бути повторені за 1-2 тижні до підозри, що рецидив розвинувся.

У ретроспективних дослідженнях виявилось, що рецидив АІГ пов'язаний з декількома особливостями (табл. 8). Рецидив більш можливий у пацієнтів, у яких було складно досягти біохімічної ремісії, а також у тих, у кого тривало зберігались запальні зміни до лікування, які характеризувались тривалим підвищеним рівнем сироваткових трансаміназ та/або сироваткового глобуліну та IgG, а також наявністю плазматичних клітин в портальних трактах на біоптатах. На противагу, лише у 30 % пацієнтів, у яких вдалось досягти ремісії, можна виявити рецидив за допомогою біопсії. В одному з ретроспективних досліджень рецидив АІГ після лікування пов'язувався з коротким періодом початкового лікування, хоча інше дослідження це не підтвердило. Деякі з цих особливостей були підтверджені незалежними дослідженнями. Рецидив є доволі рідкісним, коли є ідентифікований пусковий чинник, такий як медикамент.

При проведенні повторного режиму лікування більш, як у 80 % пацієнтів знову досягається біохімічна ремісія, як правило протягом декількох місяців. Щодо гістологічної ремісії даних немає. Хоча, збільшені дози преднізолону, які потрібні для досягнення повторної ремісії можуть мати негативні віддалені

наслідки. Пацієнти з множинними рецидивами АІГ мали більше негативних побічних явищ, спричинених медикаментами, аніж пацієнти, у яких вдалось зберегти ремісію. У деяких дослідженнях у даних пацієнтів частіше розвивався прогресуючий фіброз або цироз, інші помирали від печінкової недостатності або потребували пересадки печінки.

Підтримуючий режим раніше був запропонований, щоб спробувати запобігти рецидиву АІГ. Дані дослідження останнім часом почали переглядатись. Усі дослідження стосувались хворих із задокументованими гістологічними ремісіями. Показник рецидиву через один рік складав лише 8 %, коли стандартна лікувальна комбінація продовжувалась, проте він склав 32 %, коли відмінили азатіоприн та продовжували лікування виключно преднізолоном. У наступних дослідженнях в одній групі продовжувалась стандартна комбінація лікування, а в іншій групі преднізолон поступово відмінявся, проте азатіоприн продовжувався використовуватись у збільшеній дозі з 1 до 2 мг/кг/добу. Основною клінічною перевагою цього режиму була відсутність стероїд обумовлених побічних явищ у пацієнтів, хоча від тимчасової артралгії після відміни преднізолону страждала половина пацієнтів. Через рік такого режиму у жодного пацієнта не розвинувся клінічний чи біохімічний рецидив, хоча два пацієнти мали повторні запальні зміни, виявлені біопсією. У наступних дослідженнях 72 пацієнтам продовжували лікування азатіоприном 2 мг/кг/добу, 83 % пацієнтів залишались у клінічній та біохімічній ремісії протягом 67 наступних місяців. Проте слід враховувати, що ці пацієнти на час початку дослідження вже перебували у гістологічній ремісії щонайменше 12 місяців, окрім того 29 пацієнтів було вилучено з дослідження, бо вони не відповідали даному критерію. Основним недоліком довготривалого лікування азатіоприном є необхідність моніторингу показників крові (хоча з часом ризик серйозної депресії гемопоезу в кістковому мозку знижується) та теоретичний ризик розвитку раку. Про ризик малігнізації доповідалось з досліджень у хворих після трансплантації нирок та у хворих з ревматоїдним артритом, яким проводилось лікування азатіоприном, проте зв'язок з азатіоприном не був доведений. Результати трьох досліджень свідчать про незначне підвищення ризику розвитку раку у пацієнтів з АІГ, хоча ризик був статистично важливим лише в одному дослідженні. Хоча навіть недоведеним, ризик малігнізації залишається можливим та може знизити ентузіазм у використанні його у пацієнтів пожиттєво. Буде розсудливо радити пацієнтам, які постійно приймають азатіоприн, уникати тривалого перебування під прямим сонячним промінням.

Також тактика зниження дозування або відміна прийому азатіоприну у підтримуючому режимі, як прийнятої стратегії лікування, у пацієнтів з АІГ, які не мали рецидиву вже протягом декількох років, формально оцінена не була. В одному з подальших досліджень, у 26 пацієнтів доза азатіоприну була вибірково знижена до 1 мг/кг/добу; згодом у 5 з них стався рецидив захворювання. У недавній доповіді повідомлялось про повну відміну азатіоприну після 2-12 років (в середньому 5) у 22 пацієнтів. В 11 пацієнтів стався рецидив, у 9 - стадія ремісії продовжувалась 3-12 років (в середньому 7). Після повторного рецидиву пацієнти часто отримують підтримуючу терапію

азатиоприном та низькими дозами преднізолону¹⁹, хоча значення преднізолону в попередженні розвитку наступних рецидивів не було досліджено.

Альтернативний підхід, який частіше використовується в Північній Америці, ніж в Європі, не передбачає рутинного використання азатиоприну. Згідно до нього лікування припиняється при досягненні ремісії, а рецидиви лікуються, якщо виникають^{64 171 210 211}. Приблизно 25-36 % пацієнтів досягають «стійкої ремісії» з рівнем сироваткової АСТ, в 3 рази нижчим верхньої межі норми. Це значення менше, аніж при біохімічній ремісії після первинного лікування^{210 211}.

У пацієнтів з частими рецидивами АІГ запропоновано використовувати підтримуючий режим лікування низькими дозами преднізолону²²⁰. У 22 пацієнтів (7 з них також приймали азатиоприн в дозі 50 мг/добу) доза преднізолону була знижена до такої, яка забезпечує підтримання рівня сироваткової АСТ в 5 разів менше нормального значення. Середня підтримуюча доза преднізолону становила 7,5 мг/добу. Головною перевагою цієї стратегії було зниження важкості проявів побічних ефектів стероїдів у порівнянні з групою з 22 пацієнтів з частими рецидивами, які отримували стандартну терапію при кожному загостренні. Однак, дані гістологічних досліджень, проведених під час цього спостереження, не були представлені, тому сумнівно, що у цих пацієнтів АІГ був повністю подоланий. Розвиток цирозу був загальним (більше 55 %). З 22 пацієнтів, у яких використовувався режим низьких доз, 2 померли внаслідок захворювання печінки і ще 2-ом знадобилась трансплантація. Дане дослідження демонструє негативний прогноз у пацієнтів з частими рецидивами АІГ і доводить, доцільність використання у них інших методів лікування (див. розділ F).

Визначення переваг довгострокової стратегії лікування (попередження рецидивів, підтримуюча терапія азатиоприном і низькими дозами преднізолону) має ґрунтуватись на характері прогресування захворювання.

D2. ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ СТ 11

Пропозиція вважати, що прогноз для пацієнтів з лікованим АІГ не відрізняється від загальної популяції, була заснована на дослідженнях, що тривали в середньому 10 років і максимум тільки близько 20 років. Вони можуть бути більш сприятливі у довгостроковій перспективі. У деяких дослідженнях 10-річна виживаність становить близько 90 % і не відрізняється від загальної популяції.^{180,221} Однак, інші повідомили про нижчий рівень виживання^{18 64}, особливо після довшого періоду спостереження^{61 155}. Стало відомо, що стандартний рівень смертності вище одиниці: 3,7 в дослідженнях Данського Національного Реєстру²²², і 1,63 в останніх дослідженнях 245 пацієнтів з Великої Британії, за якими спостерігали в середньому 9,4 роки¹⁵⁵.

Додатково до основної мети лікування АІГ є запобігання смертності, пов'язаної із захворюванням печінки або необхідність проведення трансплантації для попередження прогресування фіброзу. Дослідження серії біопсій печінки^{19 223}, доводять, що при лікуванні прояви фіброзу зменшуються майже у половини

пацієнтів. Однак, майже у 25 % випадків, не зважаючи на лікування, фіброз прогресує, що пов'язано із недостатнім пригніченням запалення¹⁸³.

У 30-50 % пацієнтів в період спостереження розвивався цироз печінки^{61 155 180 181 184}, хоча було повідомлено і про меншу кількість таких випадків^{68 172 224}. Розвиток цирозу пов'язаний з декількома параметрами субоптимальної відповіді на лікування, а також з підвищенням рівня смертності, пов'язаної із захворюванням печінки або проведенням ТП (табл. 8). Цироз виникає майже в 30 % пацієнтів. Пацієнти з цирозом печінки у деяких^{61 64 159}, але не в усіх дослідженнях^{172 180}, мають гірший прогноз. Зумовлюючі фактори і предиктори прогресування фіброзу, розвитку цирозу і смерті, пов'язаної із захворюванням печінки або проведенням ТП, мають бути розглянуті ретроспективно (табл. 8). Однак, невідомо чи стратегія довготривалого лікування (див. секцію D1) впливає на прогресування захворювання. В наступних дослідженнях Королівського Коледжу виявилось, що при довготривалому застосуванні азатіоприну в дозі 2 мг/кг/добу лише один із 73 пацієнтів помер внаслідок розвитку печінкової недостатності. Однак, в недавніх дослідженнях^{19 155}, більшість з тих, хто приймав азатіоприн (14-20 %) в кінцевому рахунку померли від захворювання печінки або проведеної необхідної ТП. Цей прогноз недостовірно відрізняється від того, що спостерігався в дослідженнях, де не використовували азатіоприн^{64 171 172 180}. На жаль, ці дві довгострокові стратегії лікування не були офіційно порівняні з врахуванням «жорстких» меж. Викликає занепокоєння, що не було показано, що будь-який режим лікування не запобігає розвитку цирозу. Раніше гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) розглядалась, як рідкісне ускладнення АІГ²²⁵. Однак, нещодавні доповіді свідчать, що загальний рівень захворюваності становить 4-6 % і 10-20 % у пацієнтів з цирозом^{218 226 227}. Тому, незважаючи на те, що це не входить в загальну практику, скринінг ГЦК із вимірюванням сироваткового альфа-фетопротейну і проведення УЗД печінки кожні 6 місяців, може застосовуватись у здорових пацієнтів з АІГ і цирозом (як у чоловіків, так і у жінок), так як ризик розвитку ГЦК після 20 років становить 10-20 % .

D3. ВИБІР ДОВГОСТРОКОВОЇ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ДОСЯГЛИ РЕМІСІЇ. СТ. 11

Рішення про те, яку стратегію проводити у пацієнтів, що досягли ремісії має бути індивідуалізованим. Особливості, які необхідно врахувати для безпечної відміни лікування та поступового поновлення підтримуючої терапії азатіоприном будуть включати:

- а) відсутність цирозу та декомпенсації функцій печінки;
- б) відсутність особливостей, асоційованих з рецидивом (вказано у табл. 6);
- в) хороша переносимість початкового лікування преднізолоном;
- г) можлива швидка маніфестація АІГ, як при прийомі лікарських засобів або підтвердженій документально вірусній інфекції;
- д) наявність злоякісних новоутворень в анамнезі.

З іншої сторони, продовження довготривалої підтримуючої терапії азатіоприном рекомендовано пацієнтам молодого віку, а також тим, в кого є фактори ризику до виникнення рецидиву, включаючи LKM- і SLA-позитивних пацієнтів (табл. 6), тим, у кого спостерігаються або очікуються прояви побічної дії преднізолону (включаючи остеопенію, див. секцію E) і в тих, хто має цироз або прояви декомпенсації функцій печінки. Після лікування першого рецидиву рекомендують продовження довготривалої підтримуючої терапії азатіоприном в дозі 2 мг/кг/добу. Незважаючи на вибір стратегії лікування, моніторинг має бути позитивним.

Рекомендації з довгострокового лікування (BSG, 2011): ст.. 13

1. Близько 70 % пацієнтів мають рецидив захворювання в 12- місячний термін, якщо припиняють лікування після досягнення біохімічної і гістологічної ремісії (II-2A).

2. Частота виникнення рецидивів після відміни преднізолону може бути зменшена при продовженні лікування азатіоприном у вищій, ніж 2 мг/кг підтримуючій дозі (IB/2). Цей режим лікування довгий час може бути безпечним. Рішення про те, в яких випадках використовувати азатіоприн, як підтримуючу терапію, а в яких очікувати на виникнення та лікувати перший рецидив захворювання залежить від прогнозованості рецидиву, важкості печінкової недостатності і ймовірності виникнення побічних ефектів. Рутинне використання підтримуючої терапії рекомендовано молодим пацієнтам, а також LKM- або SLA-позитивним пацієнтам.(II-3/B1).

3. Пацієнти, в яких стався рецидив захворювання, мають лікуватись так само, як при першому загостренні АІГ. При настанні ремісії їм має бути призначена підтримуюча терапія азатіоприном, якщо вони його переносять(II-3/C2).

4. Пацієнтам, в яких стався рецидив захворювання під час підтримуючої терапії азатіоприном, після повторного досягнення ремісії додатково призначають низькі дози преднізолону на довгий період (III/C2).

5. Підтримуюча терапія мікофенолатом може застосовуватись у пацієнтів, які не переносять азатіоприн (II-3/C2).

6. У пацієнтів, які не досягли повної біохімічної або гістологічної ремісії при застосуванні комбінації преднізолону з азатіоприном, мікофенолат має обмежену ефективність. Можна також використовувати циклоспорин, будесонід, дефлазокорт, такролімус або циклофосфамід, проте їхня ефективність не підтверджена документально(II-3/C2).

7. Шестимісячний скринінг ГЦК із вимірюванням альфа-фетопроतेїну та УЗД печінки має проводитись у інших пацієнтів з АІГ і цирозом (як у чоловіків, так і у жінок) (II-3/C2).

Рекомендації 10. Рецидив після відміни лікування (AASLD, 2010)ст.. 18:

1. Перший рецидив після відміни лікування має бути пролікований комбінацією преднізону та азатиоприну за тією ж схемою лікування що і при початковому курсі терапії, а потім доведений до монотерапії або азатиоприном (2 мг/кг на день), в якості довгострокової підтримуючої терапії або з індивідуально визначеними низькими дозами преднізону (<10 мг на добу) у пацієнтів з непереносимістю азатиоприну (Клас ІІа, рівень С).

2. Спроби поступового відходу від довгострокових термінів прийому азатиоприну або застосування підтримуючих низьких доз терапії преднізоном можуть бути розпочаті принаймні, і після 24 місяців лікування та при визначенні нормальних сироваткових рівнів АСТ і АЛТ тільки після ретельної оцінки ризиків у відношенні до пацієнтів, у яких раніше траплявся рецидив (Клас ІІа, рівень С).

Коментар робочої групи

Станом на 27.06.2014 р. лікарські засоби Дефлазокорт та Преднізон в Україні не зареєстровані.

Стан кісткової тканини

Є декілька недавніх доповідей про захворювання кісток у пацієнтів з хронічною хворобою печінки²²⁸⁻²³⁰. Пацієнти з АІГ повинні споживати адекватну до власних потреб кількість кальцію, при необхідності призначеного в додатках до харчування. Сканування мінеральної щільності кісток методом двухенергетичної рентгенівської абсорбціометрії має бути виконане до або одразу після проведення лікування і потім із інтервалом в 1-2 роки поки пацієнт приймає кортикостероїди. Пацієнти з остеопенією або остеопорозом мають приймати біфосфонати. Профілактика з використанням біфосфонатів рекомендована Королівським Коледжем Фізіології²³¹ для пацієнтів, старше 65 років, які приймають кортикостероїди, а також пацієнтам із крихкістю кісткової тканини в анамнезі.

Таблиця 9. Частота та походження побічних ефектів, асоційованих із лікуванням дорослих хворих на АІГ.ст. 13

Побічні ефекти, що пов'язані з прийомом преднізону		Побічні ефекти, що пов'язані з прийомом азатиоприну			
тип		частота	тип		частота
косметичні (зазвичай легкі)	Вибіркова локалізація жиру на обличчі	80 % (після 2 років)	гематологічні (легкі)	цитопенія	46 % (особливо із цирозом)
	Надмірне більшення маси				

	тіла					
	«дорсальний горб» та стрії					
	гірсутизм					
	алопеція					
соматичні (зазвичай легкі)	емоційна нестабільність					
	порушення толерантності до глюкози					
	катаракта					
соматичні (важкі)	остеопенія	13 % (закінчення лікування)	гематологічні (важкі)	лейкопенія	6 % (закінчення лікування)	
	вертебральна компресія			Тромбоцитопенія		
	некомпенсований діабет					
	психози					
	лабільна гіпертензія					
запальні/неопластичні	панкреатити	рідко	соматичні (зазвичай легкі)	нудота	5 %	
	опортуністичні інфекції			блювота		
				свербіж		
	малігнізація					лихоманка
						артралгії
				неопластичні	негепатичний тип клітин	3 % після 10 років
				гематологічні/кишкові	недостатність кісткового мозку	рідко (закінчення лікування)
					атрофії ворсинок	
					мальабсорбція	
					тератогенний ефект	

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010: ст.. 13

8.3. Група ризику розвитку лікарської токсичності.

8.3.1. Пацієнти з цирозом. Пацієнти з цирозом на початку лікування мають вищу частоту виникнення пов'язаних із дією ліків ускладнень, ніж пацієнти без цирозу (25 % проти 8 %) [273, 278, 328]. Вони також мають високу частоту виникнення цитопенії, що може спричинити непереносність ними азатіоприну [320, 322]. Пацієнти з цирозом мають ретельно спостерігатися під час лікування а пацієнти з цитопенією повинні оцінюватися на предмет тіопурин-метилтрансферазної активності до початку лікування азатіоприном [277, 301, 320].

Ст.. 14 8.3.2. Вагітні. Більшість досліджень показує, що вагітність і лікування добре переносяться матір'ю та плодом [294, 323-325, 327-333]. Основний ризик передчасних пологів та дитячої смертності безпосередньо пов'язані зі ступенем недоношеності. Спонтанні аборти трапляються частіше, ніж у здорових матерів, але не частіше, ніж у матерів з іншими хронічними захворюваннями [294, 323-325, 330-333]. Повідомляється, що до 20-го тижня внутрішньотробна смертність вища, ніж 19 % [325], перинатальна смертність становить 4 % [325], материнська смертність – 3 % [325], частота серйозних ускладнень у матері – 9 % [332]; виникнення несприятливих результатів будь-якого типу становить 26 % [332]. Такі результати при АІГ аналогічні тим, що існують в загальній популяції, де частота втрати плода, кесарів розтин і досі становлять 21 %, 17 % і 5 %, відповідно [324]. Крім того, матері з АІГ мають кращі результати, ніж жінки з цукровим діабетом, у яких частота втрати плода коливається від 24 % до 29 % [324]. Рекомендується консультація перед зачаттям та, по-можливості, припинення імуносупресивної терапії. Азатіоприн має при вагітності категорію D за рейтингом FDA. Це пов'язано з вродженими вадами розвитку у вагітних мишей [293] та низьким рівнем 6-тіогуанін нуклеотидів, що виявляються у новонароджених під час лікування у матерів хвороби Крона (табл. 8) [295]. Отже, тератогенність, що пов'язана з азатіоприновою терапією, на даний час ще розглядається [293], але поки що не було зареєстровано збільшення вроджених дефектів [323-325, 330-333], та не були очевидними негативні наслідки грудного вигодовування при лікуванні матерів [333]. Експериментальні дослідження були епізодичними та ці дані не виправдовують необережності при використанні азатіоприну під час вагітності [323-325], тому, що не було всеосяжного дослідження безпеки використання азатіоприну у вагітних жінок.

Перебіг АІГ може поліпшитись під час вагітності, і це покращення може дозволити скоротити імуносупресивну терапію під час вагітності [334, 335]. Бажано мінімізувати або взагалі призупинити лікування під час вагітності, що є захисним заходом для матері та плоду.

Загострення захворювання зазвичай відбувається після пологів, внаслідок падіння у крові естрогенів [334]. Повідомляється різна частота загострення

після пологів – від 12 % до 86 % [324, 332, 335]. Загострення АІГ слід очікувати, та повинна бути відновлена традиційна терапія за 2 тижні до очікуваних пологів і проводитися протягом післяпологового періоду. Про контрацепцію повинні бути проінформовані жінки з прогресуючим захворюванням печінки та особливо з наявністю портальної гіпертензії, тому що вони знаходяться у групі ризику варикозної кровотечі під час вагітності [330].

8.3.4. Пацієнти з низькою тіопурин метилтрансферазною активністю. Пацієнти, що мають в еритроцитах майже нульову активність тіопуринметилтрансферази знаходяться у групі ризику виникнення мієлосупресії під час лікування азатіоприном [291, 292]. Лише 0,3 % - 0,5 % популяції має серйозний дефіцит цього ферменту [336-340] і не усі пацієнти з таким дефіцитом зазнають кістковомозкової недостатності [341]. Особи з аномально, але неекстремально зменшеною активністю тіопуринметилтрансферази (при гетерозиготному стані) задовільно переносять азатіоприн у низьких дозах - 50 мг [320] і рівень активності ферменту може збільшуватись з продовженням терапії [320, 342,343]. Рідкість важкої азатіоприн-викликанної мієлосупресії, низькі дози азатіоприну, що використовуються у традиційній терапії (50 мг-150 мг на день), та неможливість достовірно передбачити ризик за допомогою фенотипічної і генотипічної оцінки не підтримують рутинний скринінг для тіопурин метилтрансферазної активності при АІГ. Визначення активності цих ферментів оправдане у випадках цитопенії до лікування, цитопенії, що розвивається під час лікування, або використання вищих, ніж звичайно, доз азатіоприну (> 150 мг на день) [277]

Рекомендації): ст.. 14

1. Можливі побічні ефекти терапії кортикостероїдами повинні бути обговорені з пацієнтом до початку лікування (табл. 8). (Клас Іа, рівень С).

2. Пацієнти повинні бути проінформовані щодо невизначеного ризику прийому азатіоприну під час вагітності, і, по-можливості, його прийом у пацієнтів під час вагітності має бути припинено. (Клас ІІІ, рівень С).

3. Азатіоприн має категорію D при вагітності за рейтингом FDA, і лікування, якщо можливо, повинно бути припинено у пацієнтів під час вагітності. (Клас ІІІ, рівень С).

4. Післяпологове загострення АІГ слід передбачити шляхом відновлення стандартної терапії за 2 тижні до очікуваних пологів та повинен проводитись ретельний моніторинг сироваткових АСТ, АЛТ з 3-тижневими інтервалами протягом 3 місяців після пологів. (Клас ІІа, рівень С).

5. Активність тіопурин метилтрансферази у крові повинна бути оцінена у пацієнтів з цитопенією до початку терапії, та під час лікування високими дозами азатіоприну. (Клас ІІа, рівень С).

AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010:

Таблиця 9. Кінцеві точки первинної імуносупресивної терапії та порядок дій ст.. -15

Кінцеві точки лікування	Критерії	Порядок дій
Ремісія	зникнення симптомів, нормалізація сироваткових АЛТ, АСТ, білірубину та сироваткових γ -глобулінів, нормалізація гістологічних показників, або неактивний цироз	<ul style="list-style-type: none"> • поступове зняття дози преднізону за період 6 тижнів. • сироваткові АСТ, АЛТ, загальний білірубін та γ-глобуліни визначають із 3-тижневим інтервалом на протязі 3 місяців під час, та 3-х місяців після закінчення лікування. • повторення лабораторної оцінки потім кожні 6 місяців щонайменше 1 рік та в подальшому щороку усе життя
Несприятливий результат лікування	Погіршення клінічних, лабораторних та гістологічних ознак у комплаєнсних пацієнтів. Розвиток жовтяниці, асцити, або печінкової енцефалопатії	<p>Преднізон 60 мг щоденно, або преднізон 30 мг у сполученні з азатіоприном 150 мг щоденно щонайменше 1 місяць</p> <p>Зменшення дози преднізону на 10 мг та азатіоприну на 50 мг щомісячно при покращенні, юки не будуть досягнуті стандартні дози лікування</p>
Неповна відповідь	<p>Недостатнє, або відсутнє покращення в клінічних, лабораторних та гістологічних ознаках незважаючи на комплаєнс після 2-х, 3-х років терапії</p> <p>просто відсутність погіршення</p>	<p>Зменшення дози преднізону на 2,5 мг за місяць доки не буде досягнутий мінімально можливий рівень (≤ 10 мг щоденно) для попередження погіршення в рівнях АЛТ, АСТ</p> <p>Невизначена терапія азатіоприном (2 мг/мг щоденно) як альтернативне лікування при непереносимості</p>

		кортикостероїдної терапії
Медикаментозна токсичність	Розвиток виражених косметичних змін, симптоматичної остеопенії, емоційної нестабільності, неконтрольованої гіпертензії, погано компенсованого діабету або прогресуючої цитопенії	Зменшення дози, або припинення прийому ліків, відповідальних за токсичність, що виникла. Підтримуючий прийом відповідних нетоксичних ліків у скоригованій дозі

9. КІНЦЕВІ ЕТАПИ ЛІКУВАННЯ ТА ПОРЯДОК ДІЙ.

Традиційна терапія у дорослих триває до досягнення ремісії, несприятливого результату лікування, неповної відповіді, або настання токсичної дії препарату (табл. 9) [283, 284]. Не існує чітко прописаних схем щодо мінімальної або максимальної тривалості лікування. Тривалість терапії може базуватись на мінімальній тривалості, яка зазвичай асоціюється з повною відповіддю [344], або на різній тривалості, яка визначається індивідуально та залежить від бажаного результату толерантності до терапії [345].

9.1. Ремісія.

Усі дорослі пацієнти повинні мати можливість увійти в стійку ремісію, вільну від прийому ліків (табл. 9) [282-285, 345-347]. 90 % дорослих пацієнтів має зменшення в сироватці крові рівнів АСТ, білірубіну, γ -глобуліну протягом 2 тижнів [266]. Дорослі рідко досягають покращення лабораторних морфологічних показників менш ніж за 12 місяців, а ймовірність ремісії на фоні терапії знижується після 2 років лікування [346-348]. Гістологічне поліпшення відстає від клінічного та лабораторного на 3-8 місяців [49, 349].

Нормалізація лабораторних показників (сироваткових АСТ, АЛТ, рівнів γ -глобуліну та IgG) і тканинних проявів активного запалення печінки (нормалізація гістологічної картина при морфології тканини печінки) є ідеальною кінцевою точкою лікування та метою початкової терапії (табл. 9) [345, 350-353]. Середня тривалість лікування становить 18-24 місяців [283-285, 345]. Нормалізація лабораторних показників ще до закінчення лікування знижує відносний ризик рецидиву після відміни препарату у 3-11 разів порівняно з пацієнтами, які не досягають цих результатів, і 87 % пацієнтів, які досягли тривалої ремісії, та мають нормальні лабораторні показники до закінчення терапії [345]. Таким чином, біохімічна кінцева точка в попередніх дослідженнях, яка менш, ніж в 2 рази перевищує верхню межу норми не повинна бути прийнятою в майбутніх дослідженнях в якості кінцевої точки, або мети лікування, тому, що у цих пацієнтів обов'язково настає рецидив після припинення терапії. Тим не менше, гістологічна та лабораторна нормалізація не захищає від рецидиву і у 60 % пацієнтів трапляються рецидиви, незважаючи на

зникнення запальних ознак [345]. Частота, з якою терапія кортикостероїдами може досягти повної нормалізації лабораторних тестів та морфологічних порушень, залишається нез'ясованою, у той час, як зрозуміле прагнення досягти ідеальну кінцеву точку лікування. Кінцева точка повинна бути знижена в усвідомленні того, що не усі пацієнти можуть досягти такого результату або бути толерантними до необхідної терапії [345]. Підтримуючі добові дози препарату мають залишатися, доки не буде досягнута мета терапії. Титрування дози пов'язано із затримкою або неповним гістологічним поліпшенням, і воно може продовжити тривалість терапії [273]. Альтернативний добовий розподіл денного прийому преднізолону може викликати симптоматичне та лабораторне покращення, але не гістологічну нормалізацію [273].

Оцінка даних біопсії печінки до закінчення лікування є єдиним методом, що забезпечує впевненість в повному одужанні та оптимальній кінцевій точці терапії. Ознаки гепатиту спостерігаються у 55 % пацієнтів з нормальними рівнями сироваткового АСТ і рівня γ -глобулінів під час терапії [349], і ці пацієнти, зазвичай, мають рецидиви після припинення терапії [311, 347]. Оцінка даних біопсії печінки до відміни препарату може виправдати продовження лікування. Таким чином, біопсія печінки рекомендується до припинення імуносупресивної терапії при АІГ. Припинення терапії слід розглядати принаймні після 2-річного лікування, коли неодноразово спостерігались нормальні показники рівнів імуноглобуліну та функціонального стану печінки.

Припинення терапії після індукції ремісії вимагає поступового, добре контрольованого зниження дози протягом 6-тижневого періоду під пильним спостереженням (табл. 9) [282-285]. Пацієнти, які знаходяться на тривалому курсі стероїдної терапії повинні бути оцінені на наявність надниркової недостатності. Активність захворювання під час та після відміни препарату оцінюють за появою таких симптомів зокрема: стомлюваність, болі в суглобах, анорексія та зміни лабораторних показників запалення печінки (АСТ і γ -глобуліну). Лабораторні дослідження проводяться з 3-тижневими інтервалами під час відміни препарату і протягом 3 місяців після закінчення терапії. Після цього, вони повторюються через 3 місяці, потім кожні 6 місяців протягом першого року [282-284] та щорічно на протязі всього життя.

9.2. Несприятливі результати лікування.

Відсутність результату від лікування оцінюється за погіршенням клінічних, лабораторних та гістологічних показників, незважаючи на дотримання стандартних схем лікування; це відбувається, принаймні у 9 % хворих і може спостерігатися протягом 3-6 тижнів. (Табл. 9) [354, 355]. Пацієнти, у яких відсутній результат, помирають від печінкової недостатності або вимагають ТП. Ці хворі повинні бути ідентифіковані якомога раніше за допомогою застосування моделі кінцевої стадії захворювання печінки (MELD) [355]. Раннє розпізнавання осіб, які можуть потерпіти невдачу від кортикостероїдної терапії, може поліпшити результати, використовуючи модифікації в лікуванні, у тому числі своєчасну ТП [11, 266, 356].

Неефективність лікування виправдовує припинення звичайного лікування, а також використання підвищеної дози преднізону при монотерапії (60 мг на день) або преднізону (30 мг на день) у поєднанні з азатіоприном (150 мг щодня) (табл. 9) [282-285, 357]. Дози на цьому рівні залишаються як мінімум на протязі 1 місяця. Після цього, дози преднізолону і азатіоприну зменшують щомісяця після нормалізації в сироватці крові рівня АСТ доки не досягаються звичайні підтримуючі дози (первинний графік) [290, 291]. 70 % пацієнтів поліпшують свої клінічні та лабораторні показники протягом 2 років, і виживаність їх зберігається [354, 355, 357]. Гістологічна ремісія досягається лише у 20 %, більшість пацієнтів залишаються на підтримуючій терапії, та ризик, що пов'язаний з побічними ефектами ліків або прогресуванням захворювання залишається [354, 355, 357]. Розвиток печінкової енцефалопатії, асцит, та/або кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунку під час терапії є показанням для ТП [11, 73].

9.3. Неповна відповідь.

Тривала терапія, що поліпшує клінічні, лабораторні та гістологічні показники, але не викликає повну їх нормалізацію, трактується як неповна відповідь на лікування (табл. 9) [282-285]. 13 % пацієнтів не входять у ремісію після 36 місяців лікування і результати їх лікування класифікуються як неповна відповідь. У цих випадках повинні бути розглянуті альтернативні стратегії. Довгострокові низькі дози кортикостероїдів передбачають поступове зниження дози преднізону по 2,5 мг на місяць доки не буде досягнуто найнижчого рівня (< 10 мг на день), а рівні ж сироваткових АЛТ та АСТ мають залишатись стабільними [282-285, 329]. Довгостроковий прийом азатіоприну (2 мг/кг на день), також може бути використаним для стабілізації в сироватці крові АСТ, АЛТ у пацієнтів, що не переносять кортикостероїдів та потребують постійного лікування [282-285, 327].

9.4. Медикаментозна токсичність.

Токсичність препарату спричиняє передчасне припинення або зміну звичайної схеми терапії у 13 % пацієнтів (табл. 9) [277, 282-285]. У цих випадках терапія, що краще переноситься (преднізолон або азатіоприн) може бути збережена у відрегульованій дозі для запобігання погіршення клінічних та лабораторних показників [282-285].

Рекомендації (AASLD, 2010): ст.. 17

1. Показники АСТ, АЛТ, загальної концентрації білірубину, γ -глобуліну та рівнів IgG в сироватці крові повинні визначатись під час лікування з 3-6 місячним інтервалом (Клас ІІа, рівень С).

2. Лікування слід продовжувати доки не будуть досягнуті нормальні рівні сироваткових АСТ, АЛТ, загальної концентрації білірубину, γ -глобуліну і IgG, та гістологічне дослідження печінки не продемонструє відсутність активності запалення (табл. 9) (Клас ІІа, рівень С).

3. Пацієнти повинні усвідомлювати, що мінімальна тривалість біохімічної ремісії перед тим, як буде припинена імуносупресивна терапія, має складати щонайменше 24 місяці терапії (Клас Іа, рівень С).

4. При наростанні симптомів, погіршенні лабораторних тестів або гістологічних ознак під час традиційної терапії (неефективність лікування) мають бути призначені високі дози преднізону (60 мг на добу) або преднізону (30 мг на день) у поєднанні з азатіоприном (150 мг щодня) (табл. 9) (Клас Іа, рівень С).

5. При недостатності клінічних, лабораторних та гістологічних ознак поліпшення, для задоволення критеріїв кінцевої точки лікування після безперервної терапії протягом не менше 36 місяців (неповна відповідь) слід дотримуватись довгострокової терапії на підтримуючих дозах преднізону або азатіоприну, що зкориговані для забезпечення відсутності симптомів та стабільних лабораторних показників (табл. 9) (Клас Іа, рівень С).

6. Прояви токсичності препарату повинні коригуватись за рахунок зниження дози цього препарату або припинення його використання (табл. 9) (Клас Іа, рівень С).

11. АЛЬТЕРНАТИВНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕПОВНОЮ ВІДПОВІДДЮ.СТ. 18

Перш ніж розглядати застосування інших ліків, таких як циклоспорин, такролімус, або мікофенолат мофетілу, терапія пацієнтів, які отримали неповну відповідь, повинна починатись з високої дози преднізону (60 мг на добу) або преднізону (30 мг на день) у поєднанні з азатіоприном (150 мг на день).

Альтернативні препарати, які були використані емпірично для лікування недостатності у дорослих включали циклоспорин [308, 371-376, 377] такролімус [379], урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) [380] будесонід, [381] 6-меркаптопурин [382], метотрексат [383], циклофосфамід [384] і мікофенолату мофетіл [357, 385-391]. У кожному випадку досвід був невеликим і мав епізодичний характер. І лише досвід використання УДХК був оцінений у рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях [380], і досвід використання цього препарату, як і будесоніду був оцінений як негативний [380, 381]. Це, однак, зрозуміло, тому що УДХК не є основним імуносупресивним агентом, а будесонід є стероїдом, який діє через рецептори кортикостероїдів, як звичайні стероїди. Його перевага може бути обумовлена тим, що він на 90 % елімінується при першому проходженні через печінку, що може призвести до меншої кількості побічних ефектів стероїдів при одночасному збереженні довгострокової ремісії [366-369]. Жоден з препаратів резервної емпіричної терапії («терапії порятунку») не був включений в стандартний алгоритм лікування. Мікофенолат мофетіл і циклоспорин були найчастіше емпірично використані і мікофенолат мофетіл є найбільш перспективним поточним агентом [357, 385-392]. Поліпшення відбувається у 39 % -84 % пацієнтів, які толерантні до мікофенолат мофетілу, але використання препарату може бути обмежене у 34 % -78 % хворих через

неприйняття (порушену толерантність до препарату (нудота, блювання, панкреатит, висипання, алопеція, тромбоз глибоких вен, діарея і нездатність нормалізувати печінкові проби)) [357, 390, 391]. У цільових груп населення, режими дозування та контролю графіків прийому нестандартних препаратів є неточними, і необхідні додаткові дослідження, щоб забезпечити безпеку прийому цих препаратів при АГ, демонстрації поступового поліпшення очікуваних результатів лікування та економічної доцільності [393]. Доза преднізолону і азатіоприну повинна бути збільшена у дітей, стан яких погіршується, незважаючи на комплайєнс (адекватна відповідь на) їх початкову терапію. В якості альтернативних препаратів були використані у дітей мікофенолат мофетіл, циклоспорин та такролімус. Діти із персистуючим неприйняттям терапії можуть стати кандидатами на ТП.

Рекомендації (AASLD, 2010): ст.. 19

1. Лікування при відсутності відповіді на терапію у дорослих повинно здійснюватися високими дозами преднізолону (60 мг на добу) або преднізолону (30 мг на день) у поєднанні з азатіоприном (150 мг на день), перш ніж розглядати інші медикаменти, такі як циклоспорин, такролімус, або мікофенолату мофетіл (Клас Іа, рівень В).

2. При відсутності відповіді на лікування мікофенолят мофетілу або циклоспорин були найбільш частіше емпірично використані в якості альтернативного лікування. Мікофенолят мофетілу (2 г на день перорально) є найбільш перспективним поточним препаратом (Клас Іа, рівень С).

3. Доза преднізолону і азатіоприну повинна бути збільшена у дітей, стан яких погіршується, незважаючи на відповідь на їх первинну терапію, і вони можуть стати кандидатами на трансплантацію печінки (Клас Іа, рівень С).

4.

12. ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА КАРЦИНОМА. СТ. 19

Гепатоцелюлярна карцинома виникає у 4 % пацієнтів з АГ 1-го типу, з 10-річною ймовірністю розвитку цього новоутворення в 2,9 % [394-397]. У північноамериканців ризик розвитку ГЦК пов'язаний з чоловічою статтю, портальною гіпертензією що маніфестує асцитом, варикозним розширенням вен стравоходу, тромбоцитопенією, або імуносупресивною терапією протягом принаймні 3 років, та цирозом печінки, тривалістю, принаймні, 10 років [396]. Для цих хворих рекомендована цілеспрямована стратегія спостереження на основі УЗД печінки з 6-місячними інтервалами [396-399].

Рекомендації (AASLD, 2010):

1. Пацієнти з цирозом при АГ повинні скеровуватись на УЗД печінки кожні 6-місяців з метою виявлення ГЦК та інших причин цирозу печінки (Клас 2А, Рівень С).

13. ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ПРИ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ.

13.1. Показання та результати.

АІГ є показанням до трансплантації печінки (ТП) приблизно в 2 % -3 % педіатричних та 4 % - 6 % дорослих реципієнтів в Сполучених Штатах та Європі [69-73, 400, 401]. ТП показана у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, і є лікуванням вибору для пацієнтів з прогресуючим декомпенсованим цирозом печінки по шкалі MELD 15 та більше або пацієнтів з ГЦК, що відповідають критеріям трансплантації. Необхідність ТП може виникнути в результаті неспроможності діагностики та лікування АІГ як етіології цирозу печінки, неадекватної відповіді або непереносимості імуносупресивної терапії або недотриманні (відсутності відповіді-noncompliance) лікування [354, 355]. Неліковані пацієнти мають 10-річну виживаність < 30 % [69-73, 402-404] та відсутність відповіді на лікування, що вимагає ТП, часто асоціюються з генотипом HLA DRB1*0301 [155, 158]. ТП при АІГ є дуже успішною з 5-річною та 10-річною виживаністю пацієнтів в приблизно 75 % [69-73, 402-404]. Поєднання преднізону та інгібіторів кальциневрину (такролімусу частіше, ніж циклоспорину) є найбільш поширеним імуносупресивним режимом після ТП [402-404].

13.2. Рецидив АІГ при алотрансплантації.

Рецидив АІГ при алогенній трансплантації спостерігається приблизно у 30 % дорослих пацієнтів та дітей (діапазон 12 %-46 %) з середнім терміном прогресування 4,6 років [404-413]. Захворюваність збільшується з плином часу після ТП та прискорюється після припинення прийому стероїдів [404].

Діагностичні критерії для рецидиву включають в себе:

- 1) підвищення сироватці АСТ, АЛТ,
- 2) збереження аутоантитіл;
- 3) гіпергаммаглобулінемію та/або підвищення рівня IgG;
- 4) подібні гістопатологічні результати;
- 5) виключення альтернативних етіологій;
- 6) відповіді на стероїди [404, 412, 413].

Гістопатологічні порушення, що сумісні з рецидивом АІГ можуть передувати лабораторним або клінічним ознакам рецидиву [414]. Не існує проспективно підтвердженої бальної системи для діагностики рецидиву АІГ. Зазначені фактори ризику рецидиву включають недостатнє дозування імуносупресантів (особливо припинення прийому преднізону), наявність у реципієнта з АІГ 1-го типу позитивного HLA-DRB1*03 чи DRB1*04 [412, 414-21]. Ризик рецидиву був пов'язаний з HLA генотипами DRB1*03 і DRB1*04 у реципієнтів деяких серій, але не усіх [412, 414-421]. Первинна імуносупресія з використанням такролімусу або циклоспорину не впливає на ризик рецидиву.

Лікування рецидивуючого АІГ було емпіричним, і не було повідомлень про проведення контрольованих досліджень. Реінтродукція преднізону або преднізолону та оптимізація рівнів інгібітору кальциневрину, як правило, успішна [403, 419]. Поєднання преднізолону та азатіоприну також було

успішним [419]. Іноді заміщення такролімусу циклоспорином може бути корисним [422]. Сиролімус також може принести користь пацієнтам, що не реагують на стероїди та інгібітори кальциневрину [423]. На основі цих доповідей, рецидивний АІГ повинен лікуватися преднізоном та азатіоприном в скоригованій дозі для зменшення сироваткових АСТ, АЛТ або підвищеною дозою кортикостероїдів та оптимальними рівнями інгібіторів кальциневрину (бажано, такролімусу). Неможливість нормалізації сироваткових АСТ, АЛТ виправдовує додавання мікофенолату (2 г на добу) до схеми кортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину. Якщо відповідь продовжує залишатися недостатньою, такролімус повинен бути замінений на циклоспорин або інгібітор кальциневрину замінюється на сиролімус. Припинення прийому стероїдів після успішного лікування рецидивного АІГ недоцільно через ризик втрати алотрансплантата.

Прогноз пацієнтів, що отримують лікування щодо рецидивного АІГ співставний з прогнозом для пацієнтів, що перенесли трансплантацію з приводу АІГ без рецидиву [419]. Хоча лише незначна кількість пацієнтів з прогресуючим цирозом вимагають ретрансплантації [407, 411, 414, 420, 421]. Ретрансплантація повинна бути розглянута для пацієнтів з рефрактерним рецидивним АІГ, що прогресує до втрати алотрансплантату.

13.3. АІГ de novo після трансплантації печінки.

АІГ може розвинути де novo після ТП як у дітей так і у дорослих реципієнтів [424-438]. Ризики АІГ de novo не пов'язані з первинними показаннями до ТП. У дітей з АІГ de novo, показання до ТП включають біліарну атрезію, дефіцит альфа-1-антитрипсину, синдром Алажиля, первинний сімейний внутрішньопечінковий холестаза, ПСХ та гостру печінкову недостатність. У дорослих показання для ТП включають ПБЦ, ГЦК, алкогольний цироз печінки, асоційований з гепатитом С цироз печінки, захворювання Вільсона та гостру печінкову недостатність. Таким чином, АІГ de novo необхідно враховувати при диференційній діагностиці усіх дорослих пацієнтів та дітей з дисфункцією трансплантата після ТП, незалежно від того, первинними показаннями для ТП був АІГ чи інші хвороби. Лікування повинно бути емпіричним і, як правило, включає в себе преднізон, з або без азатіоприну, [424,437], такролімус [438,439] та циклоспорин [425, 426] або сиролімус [423]. Вплив інгібіторів кальциневрину або сиролімусу не ясний. Лікування лише преднізолоном або в комбінації преднізолону і азатіоприну було успішним у 100 % пацієнтів з первинним АІГ та у п'яти випадках серій [424,425,429,440,441], тоді як у двох інших серіях повідомлялось про прогресію, що вела до втрати алотрансплантату більш, ніж у 30 % [426,427]. Грунтуючись на цих даних, лікування АІГ de novo після ТП повинне містити повторне призначення кортикостероїдів або збільшення їх дози, а також оптимізацію рівнів інгібіторів кальциневрину. Якщо відповідь є неповною, до терапії кортикостероїдами та інгібіторами кальциневрину повинен бути включений азатіоприн (1,0-2,0 мг/кг на день) або мікофенолату мофетіл (2 г в день).

Коментар робочої групи
Станом на 27.06.2014 р. лікарський засіб Сиролімус в Україні не зареєстрований.

Рекомендації (AASLD, 2010):

1. Трансплантація печінки повинна виконуватись у пацієнтів з АІГ з гострою печінковою недостатністю, некомпенсованим цирозом з показниками шкали MELD 15 та більше, або у пацієнтів з ГЦК, що відповідають критеріям для трансплантації (Клас I, рівень C).

2. Рецидивний АІГ повинен лікуватися преднізоном і азатіоприном у зкоригованій дозі для зменшення сироваткових АСТ, АЛТ або підвищеною дозою кортикостероїдів та оптимальними рівнями інгібіторів кальциневрину (бажано, такролімус) (Клас IIa, рівень C).

3. Неможливість нормалізації сироваткових АСТ, АЛТ виправдовує додавання мікофенолату (2 г на добу) до схеми кортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину (Клас IIa, рівень C).

4. Якщо відповідь на лікування рецидиву продовжує залишатися недостатньою, такролімус повинен бути замінений на циклоспорин або інгібітор кальциневрину замінюється на сиролімус (Клас IIa, рівень C).

5. Ретрансплантація повинна бути розглянута для пацієнтів з рефрактерним рецидивним АІГ що прогресує до втрати алотрансплантату (Клас IIa, рівень C).

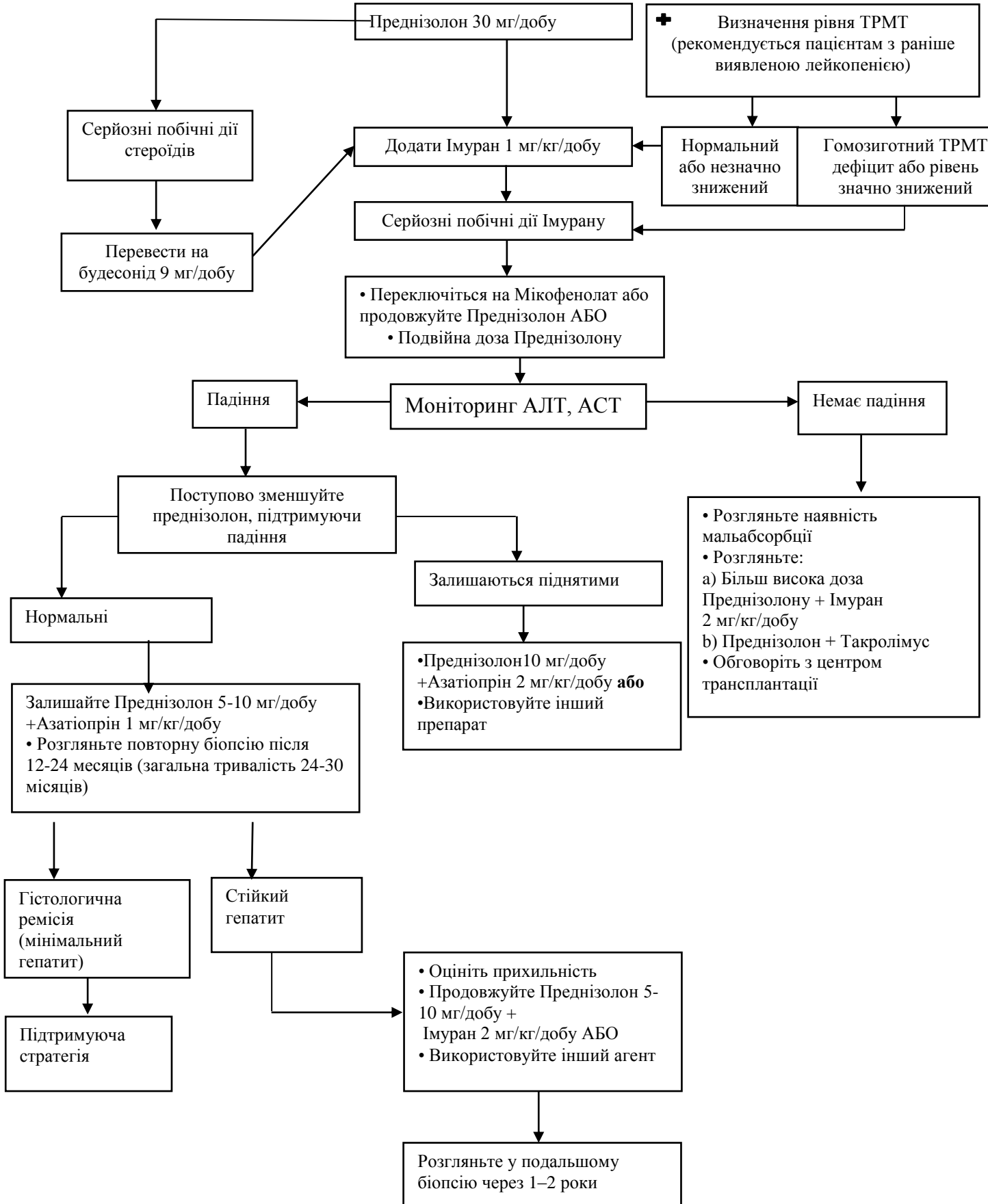
6. Визначений АІГ de novo, як у дітей, так і у дорослих, після ТП з дисфункцією алотрансплантату не залежить від того, первинними показаннями для ТП був АІГ чи інші хвороби (Клас IIa, рівень C).

7. Лікування АІГ de novo після ТП повинно включати реінтродукцію кортикостероїдів або збільшення їх дози, а також оптимізацію рівнів інгібіторів кальциневрину (Клас IIa, рівень C).

8. Якщо відповідь на лікування АІГ de novo є неповною, до терапії кортикостероїдами та інгібіторами кальциневрину повинен бути добавлений азатіоприн (1,0-2,0 мг/кг на день) або мікофенолят мофетилу (2 г в день). (Клас IIa, рівень C).

9. Такролімус має бути замінений на циклоспорин або інгібітор кальциневрину замінюється сиролімусом, якщо відповідь на лікування продовжує залишатися неповною. (Клас IIa, рівень C).

Стратегія індукції аутоімунного гепатиту (АІГ). (BSG, 2011):ст..7



ЛІТЕРАТУРА

- I. AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis / M.P. Manns, A.J. Czaja, J.D. Gorham [et al.] // *HEPATOLOGY*. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 1–31.
- II. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis / D. Gleeson, M.A. Heneghan // *Gut*. – 2011. – № 60. – P. 1611–1629.
- III. Степанов Ю.М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравіровська // *Гастроентерологія*. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2012. – Вип. 46. – С. 3–12.
- IV *Гастроентерологія* / Харченко Н.В., Бабак Н.В. – К.: 2007. – 720 с.
- V Передерий В.Г., Ткач С.М. *Практическая гастроентерология: руководство для врачей*. – Винница: СПД Каштелянов А.И., 2011. – 776 с.: ил.
- VI Кишкун А.А. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний печени / *Журнал «Лабораторная медицина»*, № 9, 2008. – С. 45-51.

ЛІТЕРАТУРА, що викладена в AASLD Practice guidelines: Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, 2010.

1. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines: Direction of a New Program*. Field MJ, Lohr KN, eds. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
2. Eddy D. *A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines*. Philadelphia: American College of Physicians; 1996.
3. American Gastroenterological Association policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. *Gastroenterology* 1995;108:925-926.
4. Shiffmann RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the conference on guideline standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-498.
5. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:727-737.
6. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;1:113-128.
7. Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:313-333.
8. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, Shouval D, Ilan Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75-81.
9. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *HEPATOLOGY* 2005;42:53-62.
10. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625-631.
11. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13: 996-1003.
12. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
13. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31: 929-938.

14. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677-683.
15. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *HEPATOLOGY* 2006;43:S132-S144.
16. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis. *Expert Rev Gas-troenterol Hepatol* 2007;1:129-143.
17. Czaja AJ, dos Santos RM, Porto A, Santrach PJ, Moore SB. Immune phenotype of chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2149-2155.
18. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histo-compatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2051-2057.
19. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:140-147.
20. Seki T, Ota M, Furuta S, Fukushima H, Kondo T, Hino K, et al. HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 1992;103:1041-1047.
21. Fainboim L, Marcos Y, Pando M, Cappuchio M, Reyes GB, Galoppo C, et al. Chronic active autoimmune hepatitis in children: strong association with a particular HLA-DR6 (DRB1*1301) haplotype. *Hum Immunol* 1994;41:146-150.
22. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado EL, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol* 2002;37:302-308.
23. Bittencourt PL, Palacios SA, Cancado EL, Porta G, Drigo S, Carrilho FJ, et al. Autoimmune hepatitis in Brazilian patients is not linked to tumor necrosis factor alpha polymorphisms at position-308. *J Hepatol* 2001;35:24-28.
24. Gupta R, Agarwal SR, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Autoimmune hepatitis in the Indian subcontinent: 7 years experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1144-1148.
25. Gohar S, Desai D, Joshi A, Bhaduri A, Deshpande R, Balkrishna C, et al. Autoimmune hepatitis: a study of 50 patients. *Indian J Gastro-enterol* 2003;22:140-142.
26. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3390-3394.
27. Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2402-2407.
28. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002;50:713-717.
29. Qiu DK, Ma X. Relationship between human leukocyte antigen-DRB1 and autoimmune hepatitis type I in Chinese patients. *J Gastro-enterol Hepatol* 2003;18:63-67.
30. D'Souza R, Sinnott P, Glynn MJ, Sabin CA, Foster GR. An unusual form of autoimmune hepatitis in young Somalian men. *Liver Int* 2005;25:325-330.
31. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2007;46: 1828-1835.
32. Nguyen GC, Thuluvath PJ. Racial disparity in liver disease: Biological, cultural, or socioeconomic factors. *HEPATOLOGY* 2008;47:1058-1066.
33. Minuk GY, Liu S, Kaita K, Wong S, Renner E, Rempel J, et al. Autoimmune hepatitis in a North American Aboriginal/First Nations population. *Can J Gastroenterol* 2008;22:829-834.
34. Scott JD, Garland N. Chronic liver disease in Aboriginal North Americans. *World J Gastroenterol* 2008;14:4607-4615.
35. Gregorio GV, Portman B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *HEPATOLOGY* 1997;25:541-547.

36. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *HEPATOLOGY* 2001;33:544-553.
37. Parker DR, Kingham JG. Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *Q J Med* 1997;90:289-296.
38. Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1587-1591.
39. Verslype C, George C, Buchel E, Nevens F, van Steenberghe W, Fevery J. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis at age 65 and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:695-699.
40. Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1273-1277.
41. Miyake T, Miyaoka H, Abe M, Furukawa S, Shigematsu S, Furukawa E, et al. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis in older aged patients. *Hepatology Res* 2006;36:139-142.
42. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575-583.
43. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *HEPATOLOGY* 2006;43:532-538.
44. Czaja AJ. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. *Drugs Aging* 2008;25:219-239.
45. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
46. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43: 1232-1240.
47. Mistilis SP, Skyring AP, Blackburn CR. Natural history of active chronic hepatitis. I. Clinical features, course, diagnostic criteria, morbidity, mortality and survival. *Australas Ann Med* 1968;17: 214-223.
48. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40: 159-185.
49. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback IR, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820-833.
50. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;I: 735-737.
51. De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978;19:510-513.
52. Fevery J, Desmet V, DeGroote J. Long-term follow-up and management of asymptomatic chronic active hepatitis. In: Cohen S, Soloway RD, eds. *Chronic Active Liver Disease*. Churchill Livingstone: New York. 1983:51-64.
53. Czaja AJ, Taswell HF, Rakela J, Schimek C. Frequency of antibody to hepatitis C virus in asymptomatic HBsAg-negative chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:88-93.
54. Czaja AJ, Magrin S, Fabiano C, Fiorentino G, Diquattro O, Craxi A, et al. Hepatitis C virus infection as a determinant of behavior in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:33-40.
55. Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977;22:973-980.
56. Crapper RM, Bhathal PS, Mackay IR, Frazer IH. "Acute" autoimmune hepatitis. *Digestion* 1986;34:216-225.
57. Amontree JS, Stuart TD, Bredfeldt JE. Autoimmune chronic active hepatitis masquerading as acute hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:303-307.

58. Maggiore G, Porta G, Bernard O, Hadchouel M, Alvarez F, Homberg JC, et al. Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Pediatr* 1990;116:280-282.
59. Nikiyas GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with acute presentation. *J Hepatol* 1994;21:866-871.
60. Abe M, Hiasa Y, Masumoto T, Kumagi T, Akbar SM, Ninomiya T, et al. Clinical characteristics of autoimmune hepatitis with histological features of acute hepatitis. *Hepatol Res* 2001;21:213-219.
61. Singh R, Nair S, Farr G, Mason A, Perrillo R. Acute autoimmune hepatitis presenting with centrilobular liver disease: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2670-2673.
62. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2003;25:263-270.
63. Kanda T, Yokosuka O, Hirasawa Y, Imazeki F, Nagao K, Suzuki Y, et al. Acute-onset autoimmune hepatitis resembling acute hepatitis: a case report and review of reported cases. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1233-1235.
64. Porta G, Gayotto LC, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:138-140.
65. Herzog D, Rasquin-Weber AM, Debray D, Alvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J Hepatol* 1997;27:578-582.
66. Viruet EJ, Torres EA. Steroid therapy in fulminant hepatic failure secondary to autoimmune hepatitis. *PR Health Sci J* 1998;17:297-300.
67. Aydogdu S, Ozgenc F, Yurtsever S, Akman SA, Tokat Y, Yagci RV. Our experience with fulminant hepatic failure in Turkish children: etiology and outcome. *J Trop Pediatr* 2003;49:367-370.
68. Santos RG, Alissa F, Reyes J, Teot L, Ameen N. Fulminant hepatic failure: Wilson's disease or autoimmune hepatitis? Implications for transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9:112-116.
69. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 1998: 17-37.
70. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *HEPATOLOGY* 1998;28:638-645.
71. Cross TJ, Antoniades CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007;13:1382-1388.
72. Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, Abdo A, Helmy A, Medhat Y, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007;39:1166-1170.
73. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, Krom RA, Wiesner RH. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1992;15:215-221.
74. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl* 2008;14: 1281-1286.
75. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *HEPATOLOGY* 1993;18:998-1005.
76. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2008;48:1540-1548.
77. Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:935-940.
78. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2008;48:169-176.
79. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *HEPATOLOGY* 2009;49:1782-1783; author reply, 1783.

80. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *HEPATOLOGY* 2009;50:538-545.
81. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325-331.
82. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *HEPATOLOGY* 2008;47:949-957.
83. Dienes HP, Popper H, Manns M, Baumann W, Thoenes W, Meyer zum Büschenfelde K-H. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z Gastroenterol* 1989;27:327-330.
84. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105:1824-1832.
85. Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:898-907.
86. Baggenstoss AH, Soloway RD, Summerskill WH, Elveback LR, Schoenfield LJ. Chronic active liver disease. The range of histological lesions, their response to treatment and evaluation. *Hum Pathol* 1972; 3:183-198.
87. Cooksley WGE, Bradbear RA, Robinson W, Harrison M, Halliday JW, Powell LW, et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. *HEPATOLOGY* 1986;6: 345-348.
88. Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastro-enterology* 1997;113:664-668.
89. Misdraji J, Thiim M, Graeme-Cook FM. Autoimmune hepatitis with centrilobular necrosis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:471-478.
90. Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Hum Pathol* 2007;38: 1669-1675.
91. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Takaguchi K, et al. Clinical features of Japanese type 1 autoimmune hepatitis patients with zone III necrosis. *Hepatol Res* 2007;37:801-805.
92. Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, Nikias GA, Czaja AJ. Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995;19:699-708.
93. Iwai M, Jo M, Ishii M, Mori T, Harada Y. Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2008;38:784-789.
94. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125:588-598.
95. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *HEPATOLOGY* 1998;28:360-365.
96. Czaja AJ. Variant forms of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:63-70.
97. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *HEPATOLOGY* 2000;31:1231-1238.
98. Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:669-684.
99. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368-3373.
100. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209-220.
101. Carpenter HA, Czaja AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2002;6:685-705.
102. Terjung B, Herzog V, Worman HJ, Gestmann I, Bauer C, Sauerbruch T, et al. Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepato-biliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. *HEPATOLOGY* 1998;28:332-340.

103. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastro-enterology* 2000;119:310-322.
104. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005;40:127-164.
105. Czaja. The role of autoantibodies as diagnostic markers of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2:33-48.
106. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroen-terology* 2001;120:239-249.
107. Czaja AJ, Norman GL. Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:315-329.
108. Strassburg CP, Manns MP. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:339-352.
109. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroen-terol* 2008;14:3374-3387.
110. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394-401.
111. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *HEPATOLOGY* 1988;8:1662-1666.
112. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, et al. Chronic active hepatitis associated with anti liver/kidney micro-some type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *HEPATOLOGY* 1987;7:1333-1339.
113. Duchini A, McHutchison JG, Pockros PJ. LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series. *Am J Gastroen-terol* 2000;95:3238-3241.
114. Czaja AJ, Rakela J, Hay JE, Moore SB. Clinical and prognostic implications of human leucocyte antigen B8 in corticosteroid-treated severe chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1990;98:1587-1593.
115. Provenzano G, Marino L, Craxi A. Features of autoimmunity in crypto-genic chronic hepatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1991;19:119-122.
116. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Homburger HA. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993;104:1755-1761.
117. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433-2437.
118. Potthoff A, Deterding K, Trautwein C, Flemming P, Strassburg CP, Manns MP, et al. Steroid treatment for severe acute cryptogenic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2007;45:15-19.
119. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP auto-antibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510-1515.
120. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and non-organ specific autoantibody titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002;35:515-519.
121. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, Martini E, Soulier E, Laperche S, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1992;16: 892-898.
122. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, Alex B, Straub P, Lamb JG, et al. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyl transferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994;344:578-581.
123. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, Durazzo M, Rizzetto M, Tukey RH, et al. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;111:1576-1586.

124. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, LaRusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1385-1391.
125. Frenzer A, Fierz W, Rundler E, Hammer B, Binek J. Atypical, cytoplasmic and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:950-954.
126. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159-1166.
127. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 1997;25:1105-1107.
128. LaBrecque DR, Phillips MJP, Ippolito LA, Mitros FA, Goeken JA. Antineutrophil cytoplasmic antibody and chronic liver disease [Abstract]. *HEPATOLOGY* 1999;30:428A.
129. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Buschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292-294.
130. Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 1993;18:1-9.
131. Costa M, Rodriguez-Sanchez JL, Czaja AJ, Gelpi C. Isolation and characterization of cDNA encoding the antigenic protein of the human tRNP(Ser)Sec complex recognized by autoantibodies from patients with type-1 autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2000; 121:364-374.
132. Volkmann M, Martin L, Baurle A, Heid H, Strassburg CP, Trautwein C, et al. Soluble liver antigen: isolation of a 35-kd recombinant protein (SLA-p35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2001;33:591-596.
133. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51:259-264.
134. Ma Y, Bogdanos BP, Williams R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Anti-SLA antibody is a marker of severity of liver damage in patients with autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2001;34(Suppl. 1):212.
135. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002;35:485-492.
136. Torres-Collado AX, Czaja AJ, Gelpi C. Anti-tRNP(ser)sec/SLA/LP autoantibodies. Comparative study using in-house ELISA with a recombinant 48.8 kDa protein, immunoblot, and analysis of immunoprecipitated RNAs. *Liver Int* 2005;25:410-419.
137. Gelpi C, Sontheimer EJ, Rodriguez-Sanchez JL. Autoantibodies against a serine tRNA-protein complex implicated in cotranslational selenocysteine insertion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89: 9739-9743.
138. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *HEPATOLOGY* 2002;35:658-664.
139. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413-419.
140. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004;37: 195-201.
141. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR 4 and A1-B8-DR-3 are independent risk factors. *HEPATOLOGY* 1991;13:701-706.
142. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, Farrant JM, Duthie A, Mieli-Vergani G, et al. Allelic sequence variation in the HLA class II genes and proteins on patients with autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 1994;19:609-615.

143. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, Santrach PJ, Moore SB, Czaja AJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:2028-2035.
144. Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, et al. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:578-584.
145. Yokosawa S, Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, Kawa S, Ichijo T, et al. A genomewide DNA microsatellite association study of Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *HEPATOLOGY* 2007;45: 384-390.
146. Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramo-net M, et al. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *HEPATOLOGY* 1999;30:1374-1380.
147. Fainboim L, Canero Velasco MC, Marcos CY, Ciocca M, Roy A, Theiler G, et al. Protracted, but not acute, hepatitis A virus infection is strongly associated with HLA-DRB*1301, a marker for pediatric autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2001;33:1512-1517.
148. Vazquez-Garcia MN, Alaez C, Olivo A, Debaz H, Perez-Luque E, Burguete A, et al. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1998;28: 985-990.
149. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cancado EL, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1906-1913.
150. Goldberg AC, Bittencourt PL, Mouglin B, Cancado EL, Porta G, Carrilho F, et al. Analysis of HLA haplotypes in autoimmune hepatitis type 1: identifying the major susceptibility locus. *Hum Immunol* 2001;62:165-169.
151. Goldberg AC, Bittencourt PL, Oliveira LC, Ramasawmy R, Marin ML, Palacios SA, et al. Autoimmune hepatitis in Brazil: an overview. *Scand J Immunol* 2007;66:208-216.
152. Fortes Mdel P, Machado IV, Gil G, Fernandez-Mestre M, Dagher L, Leon RV, et al. Genetic contribution of major histocompatibility complex class II region to type 1 autoimmune hepatitis susceptibility in Venezuela. *Liver Int* 2007;27:1409-1416.
153. Lim YS, Oh HB, Choi SE, Kwon OJ, Heo YS, Lee HC, et al. Susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis is associated with shared amino acid sequences at positions 70–74 of the HLA-DRB1 molecule. *J Hepatol* 2008;48:133-139.
154. Huang HC, Wu JC, Huang YS, Teh-Ia H, Lo JC, Li CP, et al. Genetic distinctions and clinical characteristics of type 1 autoimmune hepatitis in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2008;55:605-608.
155. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105:1502-1507.
156. Czaja AJ, Kruger M, Santrach PJ, Breannan Moore S, Manns MP. Genetic distinctions between types 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2197-2200.
157. Jurado A, Cardaba B, Jara P, Cuadrado P, Hierro L, deAndres B, et al. Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection: study of HLA antigens. *J Hepatol* 1997;26:983-991.
158. Czaja AJ, Strettell M, Thomson LJ, Santrach P, Moore SB, Donaldson PT, et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 1997;25: 317-323.
159. Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Bernal W, Czaja AJ, et al. Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in type 1 autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 1999;30:851-856.
160. Czaja AJ, Cookson S, Constantini PK, Clare M, Underhill JA, Donaldson PT. Cytokine polymorphisms associated with clinical features and treatment outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastro-enterology* 1999;117:645-652.
161. Manns MP, Jaeckel E. Searching for the needle in the haystack: another candidate needle in autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 1999;117:728-732.

162. Agarwal K, Jones DE, Daly AK, James OF, Vaidya B, Pearce S, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;32:538-541.
163. Ma Y, Thomas MG, Okamoto M, Bogdanos DP, Nagl S, Kerkar N, et al. Key residues of a major cytochrome P450D6 epitope are located on the surface of the molecule. *J Immunol* 2002;169:277-285.
164. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2002;35:126-131.
165. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. 77 C/G mutation in the tyrosine phosphatase CD45 gene and autoimmune hepatitis: evidence for a genetic link. *Genes Immun* 2003;4:79-81.
166. Hiraide A, Imazeki F, Yokosuka O, Kanda T, Kojima H, Fukai K, et al. Fas polymorphisms influence susceptibility to autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1322-1329.
167. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:844-850.
168. Agarwal K, Czaja AJ, Donaldson PT. A functional Fas promoter polymorphism is associated with a severe phenotype in type 1 autoimmune hepatitis characterized by early development of cirrhosis. *Tissue Antigens* 2007;69:227-235.
169. Czaja AJ. Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:379-388.
170. Aaltonen J, Bjorses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994;8:83-87.
171. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, et al. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001;121:668-677.
172. Clemente MG, Meloni A, Obermayer-Straub P, Frau F, Manns MP, De Virgiliis S. Two cytochromes P450 are major hepatocellular auto-antigens in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Gastroenterology* 1998;114:324-328.
173. Clemente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A, Strassburg CP, Arangino V, Tukey RH, et al. Cytochrome P450 1A2 is a hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1353-1361.
174. Choudhuri K, Gregorio GV, Mieli-Vergani G, Vergani D. Immunological cross-reactivity to multiple autoantigens in patients with liver kidney microsomal type 1 autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 1998; 28:1177-1181.
175. Czaja AJ, Manns MP. The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: a point of view. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 1206-1211.
176. Ballot E, HJ, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33: 208-215.
177. Vitozzi S, Lapierre P, Djilali-Saiah I, Marceau G, Beland K, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen (SLA) antibodies in chronic HCV infection. *Autoimmunity* 2004;37:217-222.
178. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1522-1528.
179. Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas in variant autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002;35:475-483.
180. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore B, Taswell HF, Hom-burger HA. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993;18: 342-352.
181. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: Clinical manifestations and diagnostic criteria. *Can J Gastroenterol* 2001;15:107-113.
182. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cancado EL, Miura I, Pugliese R, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:300-305.

183. Davis GL, Czaja AJ, Ludwig J. Development and prognosis of histo-logic cirrhosis in corticosteroid-treated hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1984;87:1222-1227.
184. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110: 848-857.
185. Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, Tan EM, Sullivan KF. Major antigen of liver kidney microsomal antibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. *J Clin Invest* 1989;83: 1066-1072.
186. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88:1370-1378.
187. Alvarez F, Bernard O, Homberg JC, Kreibich G. Anti-liver-kidney microsome antibody recognizes a 50,000 molecular weight protein of the endoplasmic reticulum. *J Exp Med* 1985;161:1231-1236.
188. Guenguen M, Meunier-Rotival M, Bernard O, Alvarez F. Anti-liver-kidney microsome antibody recognizes a cytochrome P450 from the IID subfamily. *J Exp Med* 1988;168:801.
189. Zanger UM, Hauri HP, Loeper J, Homberg JC, Meyer UA. Antibodies against human cytochrome P-450db1 in autoimmune hepatitis type 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:8256-8260.
190. Guenguen M, Boniface O, Bernard O, Clerc F, Cartwright T, Alvarez F. Identification of the main epitope on human cytochrome P450IID6 recognized by anti-liver kidney microsome antibody. *J Autoimmun* 1991;4:607-615.
191. Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS, et al. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 2006;130:868-882.
192. Lunel F, Abuaf N, Lionel F, Gripon P, Perrin M, Coz YL, et al. Liver/kidney microsome antibody type 1 and hepatitis C virus infection. *HEPATOLOGY* 1992;16:630-636.
193. Yamamoto AM, Cresteil D, Homberg JC, Alvarez F. Characterization of anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM1) from hepatitis C virus-positive and -negative sera. *Gastroenterology* 1993;104: 1762-1767.
194. Michitaka K, Durazzo M, Tillmann HL, Walker D, Philipp T, Manns MP. Analysis of hepatitis C virus genome in patients with autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 1994;106:1603-1610.
195. 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;30:366-375.
196. Todros L, Touscoz G, D'Urso N, Durazzo M, Albano E, Poli G, et al. Hepatitis C virus-related chronic liver disease with autoantibodies to liver-kidney microsomes (LKM). Clinical characterization from idiopathic LKM-positive disorders. *J Hepatol* 1991;13:128-131.
197. Giostra F, Manzin A, Lenzi M, Francesconi R, Solfrosi L, Manotti P, et al. Low hepatitis C viremia levels in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive chronic hepatitis. *J Hepatol* 1996;25:433-438.
198. Marceau G, Lapierre P, Beland K, Soudeyans H, Alvarez F. LKM1 autoantibodies in chronic hepatitis C infection: a case of molecular mimicry? *HEPATOLOGY* 2005;42:675-682.
199. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, Granito A, Guidi M, Ferri S, et al. Evidence of a genetic basis for the different geographic occurrences of liver/kidney microsomal antibody type 1 in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007;52:179-184.
200. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Ballardini G. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:199-203.
201. Durazzo M, Philipp T, Van Pelt FN, Luttig B, Borghesio E, Michel G, et al. Heterogeneity of liver-kidney microsomal autoantibodies in chronic hepatitis C and D virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108:455-462.

202. Bogdanos DP, Choudhuri K, Vergani D. Molecular mimicry and autoimmune liver disease: virtuous intentions, malign consequences. *Liver* 2001;21:225-232.
203. Lapiere P, Hajoui O, Homberg J-C, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999;116:643-649.
204. Muratori L, Sztul E, Muratori P, Gao Y, Ripalti A, Ponti C, et al. Distinct epitopes on formiminotransferase cyclodeaminase induce autoimmune liver cytosol antibody type 1. *HEPATOLOGY* 2001;34:494-501.
205. Lapiere P, Johanet C, Alvarez F. Characterization of the B cell response of patients with anti-liver cytosol autoantibodies in type 2 autoimmune hepatitis. *Eur J Immunol* 2003;33:1869-1878.
206. van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543-548.
207. Czaja AJ, Santrach PJ, Breannan Moore S. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:140-147.
208. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *HEPATOLOGY* 2002;35:409-413.
209. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *HEPATOLOGY* 1998;28:296-301.
210. Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *HEPATOLOGY* 1999;29:1078-1084.
211. McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:777-784.
212. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400-406.
213. Ludwig J, Czaja AJ, Dickson ER, LaRusso NF, Wiesner RH. Manifestations of nonsuppurative cholangitis in chronic hepatobiliary diseases: morphologic spectrum, clinical correlations and terminology. *Liver* 1984;4:105-116.
214. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histo-logic features of bile duct injury. *HEPATOLOGY* 2001;34:659-665.
215. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2004;24:322-329.
216. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1516-1522.
217. Czaja AJ. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a foray across diagnostic boundaries. *J Hepatol* 2006; 44:251-252.
218. Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:305-314.
219. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 1996;23:1369-1376.
220. Omagari K, Masuda J, Kato Y, Nakata K, Kanematsu T, Kusumoto Y, et al. Re-analysis of clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis using the revised scoring system proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group. *Intern Med* 2000;39: 1008-1012.

221. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537-542.
222. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1191-1197.
223. Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1993;18:10-15.
224. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986;31:705-711.
225. Nezu S, Tanaka A, Yasui H, Imamura M, Nakajima H, Ishida H, et al. Presence of antimitochondrial autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1448-1454.
226. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1047-1053.
227. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2008;48:550-556.
228. Mishima S, Omagari K, Ohba K, Kadokawa Y, Masuda J, Mishima R, et al. Clinical implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis: a longitudinal study. *Hepatology* 2008;55:221-227.
229. Farias AQ, Goncalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887-893.
230. Heathcote EJ. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1090-1092.
231. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predispositions for immunological features in chronic liver diseases other than autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1996;24:52-59.
232. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C, Carulli L, Verrone AM, et al. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Dig Dis Sci* 2003;48:2173-2181.
233. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1316-1320.
234. Mackie FD, Peakman M, Ma Y, Sallie R, Smith H, Davis ET, et al. Primary and secondary liver/kidney microsomal response following infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology* 1994;106: 1672-1675.
235. Cassani F, Muratori L, Manotti P, Lenzi M, Fusconi M, Ballardini G, et al. Serum autoantibodies and the diagnosis of type-1 autoimmune hepatitis in Italy: a reappraisal at the light of hepatitis C virus infection. *Gut* 1992;33:1260-1263.
236. Abuaf N, Lunel F, Giral P, Borotto E, Laperche S, Poupon R, et al. Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol* 1993;18:359-364.
237. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and viral infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1994;23:547-566.
238. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, Andre C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-173.
239. Clifford BD, Donahue D, Smith S, Cable E, Luttig B, Manns MP, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1995;23:613-619.
240. Czaja AJ. Extrahepatic immunologic features of chronic viral hepatitis. *Dig Dis* 1997;15:125-144.
241. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features. *HEPATOLOGY* 1997;26:459-466.

242. Maddrey WC, Boitnott JK. Drug-induced chronic liver disease. *Gas-troenterology* 1977;72:1348-1353.
243. Seeff LB. Drug-induced chronic liver disease, with emphasis on chronic active hepatitis. *Semin Liver Dis* 1981;1:104-115.
244. Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ* 1996;312:169-172.
245. Crosson J, Stillman MT. Minocycline-related lupus erythematosus with associated liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:867-868.
246. Herzog D, Hajoui O, Russo P, Alvarez F. Study of immune reactivity of minocycline-induced chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42: 1100-1103.
247. Helfgott SM, Sandberg-Cook J, Zakim D, Nestler J. Diclofenac-associated hepatotoxicity. *JAMA* 1990;264:2660-2662.
248. Scully LJ, Clarke D, Barr RJ. Diclofenac induced hepatitis. 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:744-751.
249. Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, Natale E, Onetto Muda A, Priori R, et al. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 1519-1520.
250. Fedotin MS, Lefer LG. Liver disease caused by propylthiouracil. *Arch Intern Med* 1975;135:319-321.
251. van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Bio-chem* 2005;42:402-404.
252. Sharp JR, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med* 1980;92:14-19.
253. Maddrey WC, Boitnott JK. Severe hepatitis from methyl dopa. *Gastro-enterology* 1975;68:351-360.
254. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975;69:289-302.
255. Nadir A, Agrawal S, King PD, Marshall JB. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am J Gastroen-terol* 1996;91:1436-1438.
256. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 1997;92:703-704.
257. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of ma huang. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1654-1655.
258. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, Merel NH, Te HS. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause* 2004;11:575-577.
259. Veerappan GR, Mulhall BP, Holtzmuller KC. Vaccination-induced autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:212-213.
260. Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2238-2239.
261. Csepregi A, Treiber G, Rocken C, Malfertheiner P. Acute exacerbation of autoimmune hepatitis induced by Twinrix. *World J Gastroenterol* 2005;11:4114-4116.
262. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Aso K, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:490-495.
263. Siegel AB, McBride RB, El-Serag HB, Hershman DL, Brown RS Jr, Renz JF, et al. Racial disparities in utilization of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the United States, 1998-2002. *Am J Gastroenterol* 2008;103:120-127.
264. Flores YN, Yee HF Jr, Leng M, Escarce JJ, Bastani R, Salmeron J, et al. Risk factors for chronic liver disease in Blacks, Mexican Americans, and Whites in the United States: results from NHANES IV, 1999-2004. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2231-2238.

265. Davis GL, Czaja AJ, Baggenstoss AH, Taswell HF. Prognostic and therapeutic implications of extreme serum aminotransferase elevation in chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:303-309.
266. Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448-453.
267. Czaja AJ. Corticosteroids or not in severe acute or fulminant autoimmune hepatitis: therapeutic brinkmanship and the point beyond salvation. *Liver Transpl* 2007;13:953-955.
268. Lankisch TO, Strassburg CP, Debray D, Manns MP, Jacquemin E. Detection of autoimmune regulator gene mutations in children with type 2 autoimmune hepatitis and extrahepatic immune-mediated diseases. *J Pediatr* 2005;146:839-842.
269. Czaja A. Features and consequences of untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816-823.
270. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Genetic predispositions for the immunological features of chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1993;18:816-822.
271. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78-83.
272. Schalm SW, Summerskill WH, Go VL. Prednisone for chronic active liver disease: pharmacokinetics, including conversion to prednisolone. *Gastroenterology* 1977;72:910-913.
273. Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compound. *Gut* 1975;16: 876-883.
274. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24: 1051-1057.
275. Seo S, Toutounjian R, Conrad A, Blatt L, Tong MJ. Favorable outcomes of autoimmune hepatitis in a community clinic setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1410-1414.
276. Koretz RL, Lewin KJ, Higgins J, Fagen ND, Gitnick GL. Chronic active hepatitis. Who meets treatment criteria? *Dig Dis Sci* 1980;25: 695-699.
277. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Safety* 2008;7:319-333.
278. Uribe M, Go VL, Kluge D. Prednisone for chronic active hepatitis: pharmacokinetics and serum binding in patients with chronic active hepatitis and steroid major side effects. *J Clin Gastroenterol* 1984;6: 331-335.
279. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Hadchouel P, Odievre M, Alagille D. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984;104:839-844.
280. Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376-381.
281. Roberts EA. Autoimmune hepatitis. *Indian J Pediatr* 1995;62: 525-531.
282. Czaja AJ. Treatment strategies in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:799-824.
283. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2002;36:479-497.
284. Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22:365-378.
285. Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:202-214.
286. Larsen FS. Treatment of patients with severe autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2008;54:57-63.
287. Luxon BA. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Gastro-enterol Clin North Am* 2008;37:461-478, vii-viii.
288. Bacon BR, Treuhaft WH, Goodman AM. Azathioprine-induced pan-cytopenia. Occurrence in two patients with connective-tissue diseases. *Arch Intern Med* 1981;141:223-226.

289. Maddocks JL, Lennard L, Amess J, Amos R, Thomas RM. Azathioprine and severe bone marrow depression. *Lancet* 1986;1:156.
290. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB. Pancytopenia related to azathioprine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47: 503-505.
291. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:149-154.
292. Ben Ari Z, Mehta A, Lennard L, Burroughs AK. Azathioprine-induced myelosuppression due to thiopurine methyltransferase deficiency in a patient with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995;23: 351-354.
293. Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:387-394.
294. Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. *Q J Med* 1979;48:519-531.
295. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1390-1392.
296. Penn I. Tumor incidence in human allograft recipients. *Transplant Proc* 1979;11:1047-1051.
297. Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, Go VL. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1989;10: 39-43.
298. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2002;35:7-13.
299. Lebovics E, Schaffner F, Klion FM, Simon C. Autoimmune chronic active hepatitis in postmenopausal women. *Dig Dis Sci* 1985;30: 824-828.
300. Wang KK, Czaja AJ. Prognosis of corticosteroid-treated hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis in postmenopausal women: a retrospective analysis. *Gastroenterology* 1989;97: 1288-1293.
301. Reuther LO, Sonne J, Larsen NE, Larsen B, Christensen S, Rasmusen SN, et al. Pharmacological monitoring of azathioprine therapy. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:972-977.
302. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *HEPATOLOGY* 2007; 46:1271-1278.
303. Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. *Gastroenterology* 1985;89:1078-1083.
304. Worns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:138-146.
305. Banerjee S, Rahhal R, Bishop WP. Azathioprine monotherapy for maintenance of remission in pediatric patients with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:353-356.
306. Debray D, Maggiore G, Giradet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111-114.
307. Alvarez F, Ciocca M, Can˜ero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222-227.
308. Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kama-lian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46: 1321-1327.
309. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, Ramonet M, Gonzalez T, Lopez S, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43: 635-639.
310. Wright SH, Czaja AJ, Katz RS, Soloway RD. Systemic mycosis complicating high dose corticosteroid treatment of chronic active liver disease. *Am J Gastroenterol* 1980;74:428-432.

311. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Tashwell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1984;4:622-627.
312. DePinho RA, Goldberg CS, Lefkowitz JH. Azathioprine and the liver. Evidence favoring idiosyncratic, mixed cholestatic-hepatocellular injury in humans. *Gastroenterology* 1984;86:162-165.
313. Tragnone A, Bazzocchi G, Aversa G, Pecorelli MG, Elmi G, Venerato S, et al. Acute pancreatitis after azathioprine treatment for ulcerative colitis. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:102-104.
314. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 2417-2422.
315. Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, Franco J, Knox JF, Podoll J, et al. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1121-1125.
316. Ziegler TR, Fernandez-Estivariz C, Gu LH, Fried MW, Leader LM. Severe villus atrophy and chronic malabsorption induced by azathio-prine. *Gastroenterology* 2003;124:1950-1957.
317. Read AE, Wiesner RH, LaBrecque DR, Tifft JG, Mullen KD, Sheer RL, et al. Hepatic veno-occlusive disease associated with renal transplantation and azathioprine therapy. *Ann Intern Med* 1986;104: 651-655.
318. Katzka DA, Saul SH, Jorkasky D, Sigal H, Reynolds JC, Soloway RD. Azathioprine and hepatic venoocclusive disease in renal transplant patients. *Gastroenterology* 1986;90:446-454.
319. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, Marteau P, Reinisch W, Laharie D, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56: 1404-1409.
320. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51:968-975.
321. Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thio-purine methyltransferase phenotype and genotype in relation to aza-thioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37: 441-447.
322. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, Muir AJ, Tendler DA. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584-591.
323. Uribe M, Chavez-Tapia NC, Mendez-Sanchez N. Pregnancy and autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:187-189.
324. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
325. Candia L, Marquez J, Espinoza LR. Autoimmune hepatitis and pregnancy: a rheumatologist's dilemma. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35: 49-56.
326. Aguilar HI, Burgart LJ, Geller A, Rakela J. Azathioprine-induced lym-phoma manifesting as fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc* 1997;72:643-645.
327. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-963.
328. Lewis GP, Jusko WJ, Graves L, Burke CW. Prednisone side-effects and serum-protein levels. A collaborative study. *Lancet* 1971;2: 778-780.
329. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1990;11: 1044-1049.
330. Varma RR, Michelsohn NH, Borkowf HI, Lewis JD. Pregnancy in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Obstet Gynecol* 1977; 50:217-222.
331. Lee MG, Hanchard B, Donaldson EK, Charles C, Hall JS. Pregnancy in chronic active hepatitis with cirrhosis. *J Trop Med Hyg* 1987;90: 245-248.
332. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556-560.

333. Werner M, Bjornsson E, Prytz H, Lindgren S, Almer S, Broome U, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986-991.
334. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999;283:1277-1278.
335. Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160-3165.
336. Gisbert JP, Gonzalez-Guijarro L, Cara C, Pajares JM, Moreno-Otero R. Thiopurine methyltransferase activity in patients with autoimmune hepatitis [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2003;121:481-484.
337. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62: 60-73.
338. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126:608-614.
339. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129: 716-718.
340. Gisbert JP, Gomollon F, Cara C, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pajares JM, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: a study of 14,545 patients. *Dig Dis Sci* 2007;52:1262-1269.
341. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003;52:140-142.
342. Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:410-417.
343. McLeod HL, Relling MV, Liu Q, Pui CH, Evans WE. Polymorphic thiopurine methyltransferase in erythrocytes is indicative of activity in leukemic blasts from children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;85:1897-1902.
344. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354-355.
345. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1005-1012.
346. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:215-219.
347. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *HEPATOLOGY* 2002;35:890-897.
348. Czaja AJ, Ammon HV, Summerskill WH. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology* 1980;78:518-523.
349. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687-692.
350. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, Govindrajana S, Redeker A. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510-1516.
351. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Takagi S, Okamoto R, Ikeda H, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005;43:951-957.

352. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23:116-123.
353. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981;304:5-9.
354. Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8:221-227.
355. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *HEPATOLOGY* 2007;46: 1138-1145.
356. Tan P, Marotta P, Ghent C, Adams P. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:728-733.
357. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:819-825.
358. Yachha SK, Srivastava A, Chetri K, Saraswat VA, Krishnani N. Autoimmune liver disease in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 674-677.
359. Squires RH Jr. Autoimmune hepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:225-230.
360. Alvarez F. Treatment of autoimmune hepatitis: current and future therapies. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:413-420.
361. Saadah OI, Smith AL, Hardikar W. Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 1297-1302.
362. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1983;3:685-689.
363. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27: 507-515.
364. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with aza-thioprine after corticosteroid withdrawal. *HEPATOLOGY* 1988;8: 781-784.
365. Luth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42: 926-930.
366. Danielson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585-590.
367. Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, Lohse A, Beuers U, Kreisel W, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927-934.
368. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Rust C, Hultcrantz R, et al. Budesonide 3 mg bid in combination with azathioprine as maintenance treatment of autoimmune hepatitis--final results of a large multicenter international trial [Abstract]. *HEPATOLOGY* 2008;48: 376A-377A.
369. Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, Kreisel W, Oren R, Gunther R, et al. Budesonide 3 mg tid is superior to prednisone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:S369-S370.
370. Kerkar N, Annunziato RA, Foley L, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, et al. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:629-634.
371. Mistilis SP, Vickers CR, Darroch MH, McCarthy SW. Cyclosporin, a new treatment for autoimmune chronic active hepatitis. *Med J Aust* 1985;143:463-465.
372. Hyams JS, Ballou M, Leichtner AM. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93:890-893.
373. Person JL, McHutchison JG, Fong T-L, Redeker AG. A case of cyclosporine-sensitive, steroid resistant, autoimmune chronic active hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:317-320.

374. Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type 1 autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040-1047.
375. Jackson LD, Song E. Cyclosporin in the treatment of corticosteroid resistant autoimmune chronic active hepatitis. *Gut* 1995;36:459-461.
376. Fernandez NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong T-L. Cy-closporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-248.
377. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771-776.
378. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, Satyanarayana R, Harnois DM, Dickson RC. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805-809.
379. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, Bjerring PN, Adel Hansen B. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13: 3232-3236.
380. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *HEPATOLOGY* 1999;30:1381-1386.
381. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119: 1312-1316.
382. Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;110:271-274.
383. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998; 29:990-993.
384. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis--report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571-578.
385. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-375.
386. Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, Burak KW. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004;18:321-326.
387. Chatur N, Ramji A, Bain VG, Ma MM, Marotta PJ, Ghent CN, et al. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liver Int* 2005;25:723-727.
388. Oo YH, Neuberger J. Use of mycophenolate in the treatment of autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:687-691.
389. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, Wakil A, Bzowej NH, Frederick RT, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:799-802.
390. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fuchs M, et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036-1040.
391. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063-3070.
392. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Myco-phenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156-160.
393. Heneghan MA, Al-Chalabi T, McFarlane IG. Cost-effectiveness of pharmacotherapy for autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:145-156.

394. Wang KK, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *HEPATOLOGY* 1988; 8:1679-1683.
395. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1944-1948.
396. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for he-patocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastro-enterol* 2008;103:1944-1951.
397. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of he-patocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *HEPATOLOGY* 2008;48:863-870.
398. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.
399. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *HEPA TOLOGY* 2005;42:1208-1236.
400. European Liver Transplant Registry. www.eltr.org
401. Scientific Registry of Transplant Recipients. www.ustransplant.org
402. Ahmed M, Mutimer D, Hathaway M, Hubscher S, McMaster P, Elias E. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a 12-year experience. *Transplant Proc* 1997;29:496.
403. Prados E, Cuervas-Mons V, De La Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1645-1650.
404. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, Rifai K, Flemming P, Melter M, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62-69.
405. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:253-256.
406. Devlin J, Donaldson P, Portmann B, Heaton N, Tan KC, Williams R. Recurrence of autoimmune hepatitis following liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995;1:162-165.
407. Birnbaum AH, Benkov KJ, Pittman NS, McFarlane-Ferreira Y, Rosh JR, LeLeiko NS. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:20-25.
408. Goetz G, Neuhaus R, Bechstein WO, Lobeck H, Berg T, Hopf U, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:430-431.
409. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl* 2002;8:505-513.
410. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, Clouston A, Charlotte F, Czaja A, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *HEPATOLOGY* 2006;44:489-501.
411. Ratziu V, Samuel D, Sebagh M, Farges O, Saliba F, Ichai P, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999;30: 131-141.
412. Manns MP, Bahr MJ. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation – when non-self becomes self. *HEPATOLOGY* 2000;32:868-870.
413. Kotlyar DS, Campbell MS, Reddy KR. Recurrence of diseases following orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 1370-1378.
414. Duclos-Vallee JC, Sebagh M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003;52:893-897.
415. Faust TW. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:S99-S108.
416. Neuberger J, Portmann B, Calne R, Williams R. Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting. *Transplantation* 1984;37:363-365.
417. Wright HL, Bou-Abboud CF, Hassenstein T, Block GD, Demetris AJ, Starzi TE, et al. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation* 1992;53:136-139.

418. Neuberger J. Recurrence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis. *Liver Transpl Surg* 1995;1: 109-115.
419. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after ortho-topic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302-310.
420. Hubscher SG. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors, and outcome. *Liver Transpl* 2001;7:285-291.
421. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY* 2000;32: 693-700.
422. Hurtova M, Duclos-Vallee JC, Johanet C, Emile JF, Roque-Afonso AM, Feray C, et al. Successful tacrolimus therapy for a severe recurrence of type 1 autoimmune hepatitis in a liver graft recipient. *Liver Transpl* 2001;7:556-558.
423. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;5:1085-1089.
424. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998;351:409-413.
425. Jones DE, James OF, Portmann B, Burt AD, Williams R, Hudson M. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *HEPATOLOGY* 1999;30:53-57.
426. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *HEPATOLOGY* 2001;34:464-470.
427. Gupta P, Hart J, Millis JM, Cronin D, Brady L. De novo hepatitis with autoimmune antibodies and atypical histology: a rare cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:664-668.
428. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gas-troenterol Nutr* 2001;32:131-136.
429. Spada M, Bertani A, Sonzogni A, Petz W, Riva S, Torre G, et al. A cause of late graft dysfunction after liver transplantation in children: de-novo autoimmune hepatitis. *Transplant Proc* 2001;33:1747-1748.
430. Tamaro G, Sonzogni A, Torre G. Monitoring “de novo” autoimmune hepatitis (LKM positive) by serum type-IV collagen after liver transplant: a paediatric case. *Clin Chim Acta* 2001;310:25-29.
431. Tan CK, Sian Ho JM. Concurrent de novo autoimmune hepatitis and recurrence of primary biliary cirrhosis post-liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:461-465.
432. Tsuji H, Hiramatsu K, Minato H, Kaneko S, Nakanuma Y. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation with de novo autoimmune hepatitis in the allograft and leftover primary biliary cirrhosis in the native liver. *Semin Liver Dis* 2005;25:371-377.
433. Inui A, Sogo T, Komatsu H, Miyakawa H, Fujisawa T. Antibodies against cytokeratin 8/18 in a patient with de novo autoimmune hepatitis after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11: 504-507.
434. Keaveny AP, Gordon FD, Khettry U. Post-liver transplantation de novo hepatitis with overlap features. *Pathol Int* 2005;55:660-664.
435. Venick RS, McDiarmid SV, Farmer DG, Gornbein J, Martin MG, Vargas JH, et al. Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric posttransplant de novo autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2007;7:955-963.
436. Demetris AJ, Sebagh M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: Variant of rejection or autoimmune hepatitis? *Liver Transpl* 2008;14: 750-755.
437. Salcedo M, Vaquero J, Banares R, Rodriguez-Mahou M, Alvarez E, Vicario JL, et al. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *HEPATOLOGY* 2002;35:349-356.

438. Neuberger J. Transplantation for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:379-386.
439. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a long-term pathologic study. *HEPATOLOGY* 2000;32:185-192.
440. Andries S, Casamayou L, Sempoux C, Burlet M, Reding R, Bernard Otte J, et al. Posttransplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation* 2001;72:267-272.
441. Petz W, Sonzogni A, Bertani A, Spada M, Lucianetti A, Colledan M, et al. A cause of late graft dysfunction after pediatric liver transplantation: de novo autoimmune hepatitis. *Transplant Proc* 2002;34:1958-1959.

ЛІТЕРАТУРА, що викладена в British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis, 2011.

1. Reuben A. A sheep in wolf's clothing. *Hepatology* 2003;38:1596e601.
2. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, et al. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191e8.
3. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479e97.
4. Manns MP, Czaja AJ, James D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193e213.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924e6.
6. Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118e28.
7. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99e103.
8. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:635e47.
9. Primo J, Merino C, Fernandez J, et al. [Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the area of the Hospital de Sagunto (Spain)]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:239e43.
10. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008:1e9.
11. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut* 2001;48:409e13.
12. Bittencourt PL, Palacios SA, Cancado EL, et al. Autoimmune hepatitis in Brazilian patients is not linked to tumor necrosis factor alpha polymorphisms at position -308. *J Hepatol* 2001;35:24e8.
13. Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, et al. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002;50:713e17.
14. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2005;41:207e15.
15. D'Souza R, Sinnott P, Glynn MJ, et al. An unusual form of autoimmune hepatitis in young Somalian men. *Liver Int* 2005;25:325e30.
16. Chung HV, Riley M, Ho JK, et al. Retrospective review of pediatric and adult autoimmune hepatitis in two quaternary care centres in British Columbia: increased prevalence seen in British Columbia's First Nations community. *Can J Gastroenterol* 2007;21:565e8.
17. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828e35.
18. Parker DR, Kingham JG. Type I autoimmune hepatitis is primarily a disease of later life. *QJM* 1997;90:289e96.

19. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;45:575e83.
20. Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004;3:61e9.
21. Huppertz HI, Treichel U, Gassel AM, et al. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1995;23:204e8.
22. Singh G, Palaniappan S, Rotimi O, et al. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Gut* 2007;56:304.
23. Nagasaki F, Ueno Y, Mano Y, et al. A patient with clinical features of acute hepatitis E viral infection and autoimmune hepatitis. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:173e9.
24. Castellote J, Guell E, Porta F. [Autoimmune hepatitis following cytomegalovirus infection]. *Med Clin (Barc)* 2001;117:76.
25. Kamisako T, Tsubaki K, Adachi Y. Autoimmune hepatitis after cytomegalovirus infection in a bone marrow-transplanted patient. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1238e9.
26. Nobili V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Autoimmune hepatitis type 1 after Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:387.
27. Bhat G, Jordan J Jr, Sokalski S, et al. Minocycline-induced hepatitis with autoimmune features and neutropenia. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:74e5.
28. Abe M, Furukawa S, Takayama S, et al. Drug-induced hepatitis with autoimmune features during minocycline therapy. *Intern Med* 2003;42:48e52.
29. Goldstein NS, Bayati N, Silverman AL, et al. Minocycline as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. Report of four cases and comparison with autoimmune hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2000;114:591e8.
30. Colmegna I, Perandones CE, Chaves JG. Minocycline induced lupus and autoimmune hepatitis. *J Rheumatol* 2000;27:1567e8.
31. Basude D, Dhawan A. Re: Minocycline-induced autoimmune hepatitis with subsequent cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:389; author reply 389e90.
32. Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C: latent or initiated by interferon therapy? *Gastroenterology* 1995;108:1942e4.
33. Cholongitas E, Samonakis D, Patch D, et al. Induction of autoimmune hepatitis by pegylated interferon in a liver transplant patient with recurrent hepatitis C virus. *Transplantation* 2006;81:488e90.
34. Farhat BA, Johnson PJ, Williams R. Hazards of interferon treatment in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;20:560e1.
35. Kontorinis N, Agarwal K, Elhadj N, et al. Pegylated interferon-induced immunemediated hepatitis post-liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:827e30.
36. Sharp JR, Ishak KG, Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med* 1980;92:14e19.
37. Stricker BH, Blok AP, Claas FH, et al. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988;8:599e606.
38. Amit G, Cohen P, Ackerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2002;4:184e6.
39. Efe C, Purnak T, Osazlan E, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumour necrosis factor alpha agents. *Hepatology* 2010;52:2246e47.
40. van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005;42:402e4.
41. Duchini A. Autoimmune hepatitis and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:767e8.
42. Pulicken M, Koteish A, DeBusk K, et al. Unmasking of autoimmune hepatitis in a patient with MS following interferon beta therapy. *Neurology* 2006;66:1954e5.

43. Kosar Y, Sasmaz N, Oguz P, et al. Ornidazole-induced autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:737e9.
44. Scully LJ, Clarke D, Barr RJ. Diclofenac induced hepatitis: 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1993;38:744e51.
45. Abraham C, Hart J, Locke SM, et al. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:172e6.
46. Paredes AH, Lewis JH. Terbinafine-induced acute autoimmune hepatitis in the setting of hepatitis B virus infection. *Ann Pharmacother* 2007;41:880e4.
47. Shalev O, Mosseri M, Ariel I, et al. Methyldopa-induced immune hemolytic anemia and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1983;143:592e3.
48. Luparini RL, Rotundo A, Mattace R, et al. [Possibly ranitidine-induced autoimmune hepatitis]. *Ann Ital Med Int* 2000;15:214e17.
49. Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, et al. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003;12:409e12.
50. Castiella A, Fernandez J, Zapata E. Autoimmune hepatitis after treatment with fluvastatin. *Liver Int* 2007;27:592.
51. Ganne-Carrie N, de Leusse A, Guettier C, et al. [Autoimmune hepatitis induced by fibrates]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:525e9.
52. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, et al. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e20e2.
53. Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:2238e9.
54. Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, et al. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 1997;92:703e4.
55. Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of ma huang. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1654e5.
56. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040e8.
57. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos DP, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:727e37.
58. Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3306e12.
59. Bogdanos DP, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoantibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:241e53.
60. Donaldson PT. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut* 2004;53:599e608.
61. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48:140e7.
62. Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009;50:1210e18.
63. Hay JE, Czaja AJ, Rakela J, et al. The nature of unexplained chronic aminotransferase elevations of a mild to moderate degree in asymptomatic patients. *Hepatology* 1989;9:193e7.
64. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, et al. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;42:53e62.
65. Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75e81.
66. Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol* 1994;21:866e71.
67. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, et al. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1389e95; quiz 1287.

68. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457e67.
69. Herzog D, Rasquin-Weber AM, Debray D, et al. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J Hepatol* 1997;27:578e82.
70. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, et al. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625e31.
71. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1347e53.
72. Ichai P, Duclos-Vallee JC, Guettier C, et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;13:996e1003.
73. Lohse A, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171e82.
74. Bernal W, Ma Y, Smith HM, et al. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study. *J Hepatol* 2007;47:664e70.
75. Iwai M, Jo M, Ishii M, et al. Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2008;38:784e9.
76. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374e85.
77. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009;50:528e37.
78. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008;47:949e57.
79. Perdigo R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;14:325e31.
80. Anagnostopoulos GK, Margantinis G, Tsiakos S, et al. Postinfantile giant-cell hepatitis associated with ulcerative colitis and autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1863e4.
81. Seibold F, Weber P, Jenss H, et al. Autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease: report of two unusual cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:29e32.
82. Thevenot T, Mathurin P, Di Martino V, et al. [Celiac disease and liver involvement]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:28e42.
83. McFarlane IG. Lessons about antibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1475e6.
84. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881e8.
85. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19:6e10.
86. Nobili V, Devito R, Comparcola D, et al. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune hepatitis type 2. *Ann Rheum Dis* 2005;64:157e8.
87. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathol Int* 2005;55:70e6.
88. Irving KS, Sen D, Tahir H, et al. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus: a retrospective review of cases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1171e3.
89. Paul K, Wille L, Feist D, et al. [Fibrosing alveolitis in a 7-year-old girl with autoimmune hemolytic anemia and autoimmune hepatitis]. *Pneumologie* 1991;45:928e31.
90. Takahashi K, Takasaki S, Morita C, et al. Autoimmune hepatitis with membranous glomerulonephritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:356e9.

91. Yamaike N, Saigo K, Imoto S, et al. Autoimmune hepatitis accompanied by idiopathic thrombocytopenic purpura and Sjogren's syndrome. *Intern Med* 2002;41:72.
92. Gurudu SR, Mittal SK, Shaber M, et al. Autoimmune hepatitis associated with autoimmune hemolytic anemia and anticardiolipin antibody syndrome. *Dig Dis Sci* 2000;45:1878e80.
93. Sacher M, Blumel P, Thaler H, et al. Chronic active hepatitis associated with vitiligo, nail dystrophy, alopecia and a new variant of LKM antibodies. *J Hepatol* 1990;10:364e9.
94. Romanelli RG, La Villa G, Almerigogna F, et al. Uveitis in autoimmune hepatitis: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:1637e40.
95. Ko KF, Ho T, Chan KW. Autoimmune chronic active hepatitis and polymyositis in a patient with myasthenia gravis and thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:558e9.
96. Nunez O, de Andres C, Alvarez E, et al. [Autoimmune hepatitis in patients with a diagnosis of multiple sclerosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:521e4.
97. Luth S, Birklein F, Schramm C, et al. Multiplex neuritis in a patient with autoimmune hepatitis: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:5396e8.
98. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1641e7.
99. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol* 2002;37:302e8.
100. Seki T, Ota M, Furuta S, et al. HLA class II molecules and autoimmune hepatitis susceptibility in Japanese patients. *Gastroenterology* 1992;103:1041e7.
101. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:490e5.
102. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993;18:998e1005.
103. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929e38.
104. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169e76.
105. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009;50:538e45.
106. McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6:605e21.
107. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1051e7.
108. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, et al. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14:3374e87.
109. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1688e96.
110. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394e401.
111. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88:1370e8.
112. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, et al. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003;170:1481e9.
113. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635e40.
114. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, et al. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292e4.
115. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002;35:658e64.

116. Wies I, Brunner S, Henninger J, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510e15.
117. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:208e15.
118. Targan SR, Landers C, Vidrich A, et al. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159e66. 1626 *Gut* 2011;60:1611e1629. doi:10.1136/gut.2010.235259
119. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105e7.
120. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677e83.
121. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:550e6.
122. Farias AQ, Goncalves LL, Bittencourt PL, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:887e93.
123. Czaja AJ, Hay JE, Rakela J. Clinical features and prognostic implications of severe corticosteroid-treated cryptogenic chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1990;65:23e30.
124. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1993;104:1755e61.
125. Johnson PJ, McFarlane IG, McFarlane BM, et al. Auto-immune features in patients with idiopathic chronic active hepatitis who are seronegative for conventional autoantibodies. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:244e51.
126. Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, Demir K, et al. Is severe cryptogenic chronic hepatitis similar to autoimmune hepatitis? *J Hepatol* 1998;28:78e83.
127. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, et al. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433e7.
128. Heringlake S, Schutte A, Flemming P, et al. Presumed cryptogenic liver disease in Germany: high prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology. *Z Gastroenterol* 2009;47:417e23.
129. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Genetic predispositions for immunological features in chronic liver diseases other than autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1996;24:52e9.
130. McFarlane IG. Autoantibodies in alcoholic liver disease. *Addiction Biol* 2000;5:141e51.
131. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1316e20.
132. Czaja AJ, Beaver SJ, Wood JR, et al. Frequency and significance of serum alpha-fetoprotein elevation in severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;93:687e92.
133. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824e32.
134. Boyer JL. Chronic hepatitis: a perspective on classification and determinants of prognosis. *Gastroenterology* 1976;70:1161e71.
135. Paronetto F, Rubin E, Popper H. Local formation of gamma-globulin in the diseased liver and its relation to hepatic necrosis. *Lab Invest* 1962;11:150e8.
136. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513e20.
137. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696e9.
138. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, et al. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246e9.

139. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003;23:116e23.
140. Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, et al. A novel histological lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113:664e8.
141. Singh R, Nair S, Farr G, et al. Acute autoimmune hepatitis presenting with centrilobular liver disease: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2670e3.
142. Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2003;37:263e70.
143. Phillips MJ, Blendis LM, Poucell S, et al. Syncytial giant-cell hepatitis. Sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course, and paramyxoviral features. *N Engl J Med* 1991;324:455e60.
144. Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Postinfantile giant-cell transformation in hepatitis. *Hepatology* 1992;16:327e33.
145. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:231e40.
146. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001;34:659e65.
147. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, et al. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2004;24:322e9.
148. Baggenstoss AH, Soloway RD, Summerskill WH, et al. Chronic active liver disease. The range of histologic lesions, their response to treatment, and evolution. *Hum Pathol* 1972;3:183e98.
149. Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, et al. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis* 1977;22:973e80.
150. Cooksley WG, Bradbear RA, Robinson W, et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. *Hepatology* 1986;6:345e8.
151. Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448e53.
152. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000;33:537e42.
153. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97(5):1191e7.
154. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540e8.
155. Hørdt B, McFarlane E, Dube A, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 140:1980e9.
156. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011;140:1472e80.
157. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010;42:807e12.
158. Qiu D, Wang Q, Wang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011;54:340e7.
159. Keating JJ, O'Brien CJ, Stellan AJ, et al. Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. *Q J Med* 1987;62:59e66.
160. De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. Long term follow up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978;19:510e13.
161. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816e23.
162. Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748e52.
163. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159e85.

164. Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78e83.
165. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735e7.
166. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820e33.
167. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, et al. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876e83.
168. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe autoimmune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993;18:342e52.
169. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198e206.
170. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, et al. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247e8.
171. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1197e205.
172. Verma S, Gunuwan B, Mendler M, et al. Factors predicting relapse and poor outcome in type I autoimmune hepatitis: role of cirrhosis development, patterns of transaminases during remission and plasma cell activity in the liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1510e16.
173. Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, et al. Application of the 2010 American Association for the study of liver diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:1857.
174. Tan P, Marotta P, Ghent C, et al. Early treatment response predicts the need for liver transplantation in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:728e33.
175. McFarlane IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:599e602.
176. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51:259e64.
177. Kanzler S, Gerken G, Lohr H, et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:354e5.
178. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):1005e12.
179. Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, et al. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622e7.
180. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;110:848e57.
181. Davis GL, Czaja AJ, Ludwig J. Development and prognosis of histologic cirrhosis in corticosteroid-treated hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1984;87:1222e7.
182. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009;51:161e7.
183. Czaja AJ, Carpenter HA. Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1631e8.
184. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507e15.

185. Cattan P, Berney T, Conti F, et al. Outcome of orthotopic liver transplantation in autoimmune hepatitis according to subtypes. *Transpl Int* 2002;15:34e8.
186. Czaja AJ, Wang KK, Shiels MT, et al. Oral pulse prednisone therapy after relapse of severe autoimmune chronic active hepatitis. A prospective randomized treatment trial evaluating clinical, biochemical, and lymphocyte subset responses. *J Hepatol* 1993;17:180e6.
187. Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, et al. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781e4.
188. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958e63.
189. Heneghan MA, Allan ML, Bornstein JD, et al. Utility of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping, and measurement of azathioprine metabolites in the management of patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:584e91.
190. Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968e75.
191. Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, et al. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune hepatitis: a tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1121e5.
192. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, et al. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2417e22.
193. DePinho RA, Goldberg CS, Lefkowitz JH. Azathioprine and the liver. Evidence favouring idiosyncratic mixed cholestatic-hepatocellular injury in humans. *Gastroenterology* 1984;86:162e5.
194. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329e39.
195. Kaskas BA, Louis E, Hindorf U, et al. Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003;52:140e2.
196. Hindorf U, Jahed K, Bergquist A, et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2010;52:106e11.
197. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, van Hoek B, et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992;15:215e21.
198. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of endstage liver disease. *Hepatology* 2007;46:1138e45.
199. Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926e34.
200. Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;8:221e7.
201. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687e92.
202. Luth S, Herkel J, Kanzler S, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:926e30.
203. Hoeroldt B, Dube A, McFarlane E, et al. Persistent histological inflammation in autoimmune hepatitis despite biochemical remission. Frequency and prognostic significance. *Gut* 2009;59:A18.
204. Dhaliwal H, Hoeroldt B, Dube A, et al. What is the optimal histological endpoint of treatment in autoimmune hepatitis? *Gut* 2011;60:A229.
205. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:904e15.

206. Gardiner SJ, Geary RB, Burt MJ, et al. Severe hepatotoxicity with high 6-methylmercaptapurine nucleotide concentrations after thiopurine dose escalation due to low 6-thioguanine nucleotides. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1238e42.
207. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, et al. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008;103:3063e70.
208. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;3:685e9.
209. Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, et al. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission: uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981;304:5e9.
210. Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890e7.
211. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:215e19.
212. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7e13.
213. Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1013e15.
214. Stellon AJ, Hegarty JE, Portmann B, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1985;1:668e70.
215. Marcen R, Pascual J, Tato AM, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1714e16.
216. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, et al. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:988e92.
217. Wang KK, Czaja AJ, Beaver SJ, et al. Extrahepatic malignancy following long-term immunosuppressive therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1989;10:39e43.
218. Hoeroldt B, Farquharson N, Shepherd K, et al. Cancer in autoimmune hepatitis. *Gut* 2008;52:A79.
219. Werner M, Almer S, Prytz H, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long-term follow-up in 473 Swedish patients. *J Hepatol* 2009;50:388e93.
220. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990;11:1044e9.
221. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, et al. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001;39:339e41, 344e8.
222. Poulsen LO, Thulstrup AM, Mellekjær L, et al. Mortality and causes of death in patients with "lupoid hepatitis". A long-term follow-up study in Denmark. *Dan Med Bull* 2002;49:263e5.
223. Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:646e52.
224. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent normalization of serum alanine aminotransferase levels improves the prognosis of type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2005;43:951e7.
225. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1944e8.
226. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944e51.
227. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863e70.
228. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271e8.
229. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;45:445e53.

230. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125:941e66.
231. Royal College of Physicians. *Glucocorticoid Induced Osteoporosis: Guidelines for Prevention and Treatment*. London: Royal College of Physicians, 2002.
232. Person JL, McHutchison JG, Fong TL, et al. A case of cyclosporine-sensitive, steroid-resistant, autoimmune chronic active hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:317e20.
233. Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040e7.
234. Jackson LD, Song E. Cyclosporin in the treatment of corticosteroid resistant autoimmune chronic active hepatitis. *Gut* 1995;36:459e61.
235. Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Kaviani MJ, et al. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321e7.
236. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999;30:222e7.
237. Cuarterolo M, Ciocca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:635e9.
238. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, et al. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111e14.
239. Sciveres M, Caprai S, Palla G, et al. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209e17.
240. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995;90:771e6.
241. Heneghan MA, Rizzi P, McFarlane IG, et al. Low dose tacrolimus as threatment of severe autoimmune hepatitis: potential role in remission induction. *Gut* 1999;44 (Suppl 1):A61.
242. Duchini A, McHutchison JG, Pockros PJ. LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3238e41.
243. Aqel BA, Machicao V, Rosser B, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:805e9.
244. Chatur N, Ramji A, Bain VG, et al. Transplant immunosuppressive agents in nontransplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liver Int* 2005;25:723e7.
245. Larsen FS, Vainer B, Eefsen M, et al. Low-dose tacrolimus ameliorates liver inflammation and fibrosis in steroid refractory autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232e6.
246. Geier A, Gartung C, Dietrich CG, et al. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681e5.
247. Csepregi A, Rocken C, Treiber G, et al. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362e6.
248. Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585e90.
249. Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312e16.
250. Zandieh I, Krygier D, Wong V, et al. The use of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis in Canada. *Can J Gastroenterol* 2008;22:388e92.
251. Wiegand J, Schuler A, Kanzler S, et al. Budesonide in previously untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2005;25:927e34.
252. Rebollo Bernardez J, Cifuentes Mimoso C, Pinar Moreno A, et al. Deflazacort for long-term maintenance of remission in type I autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:630e8.
253. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371e5.

254. Devlin SM, Swain MG, Urbanski SJ, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004;18:321e6.
255. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:819e25.
256. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. A single center review of the use of mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1036e40.
257. Inductivo-Yu I, Adams A, Gish RG, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:799e802.
258. Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588e92.
259. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011;55:636e46.
260. Buell C, Koo J. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: a review. *J Drugs Dermatol* 2008;7:741e8.
261. Brunt EM, Di Bisceglie AM. Histological changes after the use of mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis. *Hum Pathol* 2004;35:509e12.
262. Dasgupta N, Gelber AC, Racke F, et al. Central nervous system lymphoma associated with mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:910e13.
263. Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, et al. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 2005;65:639e41.
264. Finelli PF, Naik K, DiGiuseppe JA, et al. Primary lymphoma of CNS, mycophenolate mofetil and lupus. *Lupus* 2006;15:886e8.
265. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. *Hepatology* 1999;30:1381e6.
266. Kanzler S, Gerken G, Dienes HP, et al. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis: report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;35:571e8.
267. Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990e3.
268. Weiler-Normann C, Wiegand C, Schramm C. A case of difficult-to-treat autoimmune hepatitis successfully managed by TNF-alpha blockade. *Am J Gastroenterol* 2010;104:2877e8.
269. Barth E, Clawson J. A case of autoimmune hepatitis treated with rituximab. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4:502e9.
270. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97e102.
271. Samuel D, Riordan S, Strasser S, et al. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:622e4.
272. Schramm C, Herkel J, Beuers U, et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556e60.
273. Werner M, Bjornsson E, Prytz H, et al. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:986e91.
274. Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9e17.
275. Buchel E, Van Steenberg W, Nevens F, et al. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3160e5.

276. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138e43.
277. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217e31.
278. Ahmed M, Mutimer D, Hathaway M, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a 12-year experience. *Transplant Proc* 1997;29:496.
279. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, et al. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl* 2004;10:886e97.
280. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004;18:62e9.
281. Khalaf H, Mourad W, El-Sheikh Y, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007;39:1166e70.
282. Schramm C MB, O'Grady JG, Buckles J, et al. Long-term outcome of patients transplanted for autoimmune hepatitis: analysis of the European Liver Transplant Registry. *J Hepatol* 2008;48:S47.
283. Neuberger J, Portmann B, Calne R, et al. Recurrence of autoimmune chronic active hepatitis following orthotopic liver grafting. *Transplantation* 1984;37:363e5.
284. Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813e24.
285. Ratziu V, Samuel D, Sebah M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999;30:131e41.
286. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:253e6.
287. Prados E, Cuervas-Mons V, de la Mata M, et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1645e50.
288. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;32:693e700.
289. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638e45.
290. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006;44:489e501.
291. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998;351:409e13.
292. Jones DE, James OF, Portmann B, et al. Development of autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:53e7.
293. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology* 2001;34:464e70.
294. Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM, et al. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2001;126:535e9.
295. Spada M, Bertani A, Sonzogni A, et al. A cause of late graft dysfunction after liver transplantation in children: de-novo autoimmune hepatitis. *Transplant Proc* 2001;33:1747e8.
296. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296e301.
297. Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, et al. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85e90.
298. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400e6.
299. Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078e84.

300. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2002;35:409e13.
301. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1244e50.
302. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:209e20.
303. van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543e8.
304. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;23:1369e76.
305. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, et al. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210e17.
306. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544e53.
307. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, et al. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology* 2002;36:1393e9.
308. Luth S, Kanzler S, Frenzel C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:75e80.

