

Առևտոհիմուն հեպատիտի կլինիկական ուղեցույց

Ամփոփում

Նպատակ

Տվյալ կլինիկական ուղեցույցի նպատակն է ցուցումներ տալ լյարդաբաններին և ընդհանուր պրակտիկայի բժշկներին առևտոհիմուն հեպատիտի (ԱԻՀ) ախտորոշման և բուժման, հիվանդներին վարումը և խնամքը բարելավելու համար:

Մեթոդներ

Ներկայացված կլինիկական ուղեցույցի նպատակն է տալ ցուցումներ լյարդաբաններին և ընդհանուր պրակտիկայի բժշկներին Առևտոհիմուն հեպատիտի ախտորոշման և բուժման առումով, հիվանդներին վարումը և խնամքը բարելավելու նպատակով: Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկներին հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Առևտոհիմուն հեպատիտի կլինիկական ուղեցույցը /Լյարդի ուսումնասիրման Եվրոպական Միություն/ (Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, EASL - European Association for the Study of the Liver, 2015): Սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումներին ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Ցուցումներին ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) ադապտացված տարբերակը: Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայությունը վերաբերյալ տեղեկատվությանը: Ուղեցույցի բոլոր դրոյթները քննարկվել են հավանության և արժանացել մանկական գաստրոէնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մեծահասակների և մանկական գաստրոէնտերոլոգներին, լյարդաբաններին, ընդհանուր մանկաբույժներին և ընտանեկան բժշկներին, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչներին համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Արդյունքներ.

Ձևակերպվել է ԱԻՀ տառապող մեծահասակ և մանկահասակ պացիենտների շրջանում 54 խորհուրդ, որոնցից 3-ին շնորհվել է “ուժեղ” կարգավիճակ: Մասնավորապես ներկայացվել են ախտորոշիչ և բուժման մեթոդներին հավաստիություն գնահատականը ապացուցողական բժշկության վերջին տվյալներին հիման վրա:

Եզրակացություն.

Բազմաբնագավառ մոտեցումը և ապացուցողական խորհուրդներին հետևելը համակցված կիրառվող միջամտություններին օգուտ / վնաս հարաբերություններին վերլուծության հետ մեկտեղ, հանդիսանում են մանկական տարիքում ԱԻՀ ճշգրիտ ախտորոշման և բուժման բարելավման բանալիները:

Բանալի բառեր

Ապացուցողական բժշկություն, ուղեցույցեր, ցուցումներին ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգ, առևտոհիմուն հեպատիտ, մեծահասակներ, դեռահասներ և երեխաներ:

Պատասխանատու համակարգող

- Ամարյան Գ.Գ.՝ Բ.Գ.Պ., Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական Բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի պրոֆեսոր, «Արաբկիր» ԲՀ - ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության ղեկավար, ՀՀ ԱՆ գլխավոր մանկական գաստրոէնտերոլոգ, Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և ներտրիցոլոգների (ESPGHAN) միության անդամ:

Աշխատանքային խմբի անդամներ

- Շահինյան Տ.Մ.՝ Մ. Հերացու անվան Երևանի Պետական Բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի սուիտենտ, «Արաբկիր» ԲՀ - ԵԴԱԻ մանկական գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության մանկական գաստրոէնտերոլոգ
- Բդոյան Հ.Կ.՝ «Սուրբ Աստվածամայր» ԲԿ գաստրոէնտերոլոգիական բաժանմունքի վարիչ
- Դավթյան Ռ.Յ.՝ «Արաբկիր» ԲՀ - ԵԴԱԻ ընդհանուր մանկաբուժական բաժանմունքի բժիշկ - մանկաբույժ
- Ղազինյան Հ.Լ., Բ.Գ.Թ.՝ «Նորք» ինֆեկցիոն հիվանդանոցի լյարդաբանական բաժանմունքի վարիչ, ՀՀ ԱՆ գլխավոր լյարդաբան:

Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ
 Չկան արձանագրված

Շնորհակալական խոսք մանկական գաստրոէնտերոլոգիական աշխատանքային խումբը իր երախտագիտությունն է հայտնում մասնավորապես ղեկավար թարգմանչական աշխատանքներին մասնակցելու համար ԵՊԲՀ Մանկաբուժության թ2 ամբիոնի կլինիկական օրդինատր Ս. Փաշինյանին:

Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները և դրանք ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և սովյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում

Բո վ ան դ ակ ու թյ ու ն

- Ամ փո փո ւ մ
- Նախաբ ան
- Տ ե դ ե կ ատվ ու թյ ան ո ր ո ն մ ան և գ ն սահ ատմ ան մ ե թ ո դ ար ան ու թյ ու ն
- Հ ամ աճ ար ակ ար ան ու թյ ու ն
- Ա ու տ ու ի մ ու ն հ ե պատի տի /Ա Ի Հ / կ լ ի ն ի կ ակ ան պատկ ե ր ը և առ ան ձ ն սահ ատկ ու թյ ու ն ն ե ր ը
- Ս պ ե ց ի Ֆ ի կ կ լ ի ն ի կ ակ ան դ ր ս և ո ր ու մ ն ե ր ը
- Ա Ի Հ տե ս ակ ն ե ր ի տար ք ե ր ակ ն ե ր ը և լ յ ար դ ի խ ո լ ե ս տատի կ հ ի վ ան դ ու թյ ու ն
- Ա ո աջ ն այ ի ն ք ի լ ի ար ց ի ո ո գ ի և Ա Ի Հ առ ան ձ ն սահ ատկ ու թյ ու ն ն ե ր ը
- IgG4 հ ամ ակ ց վ ած Ա Ի Հ
- DIL1` դ ե դ ո ր այ ք ո վ խթ ան ց վ ած լ յ ար դ ի վ ն սս ու մ ը և Ա Ի Հ
- Ա Ի Հ և հ դ ի ու թյ ու ն ը
- Վ ի ր ու ս այ ի ն հ ե պատի տն ե ր ը և Ա Ի Հ
- Denovo Ա Ի Հ լ յ ար դ փ ո խ պատվ սս տվ ած ո ե ց ի պ ի ե ն տն ե ր ի շ ր ջ ան ու մ
- Ու դ ե կ ց ո դ առ ո տ ո ի մ ու ն վ ի ճ ակ ն ե ր
- Ա Ի Հ ք ար դ ու թյ ու ն ն ե ր ը
- Ա Ի Հ Ա խ սո ո ր ո շ ի չ հ ե տազ ո տ ու թյ ու ն ն ե ր ը և չ ափ ո ր ո շ ի չ ն ե ր ը
- Լ ար ո ր առ ո ր փ ո փ ո խ ու թյ ու ն ն ե ր ը
- Ա ու տ ո հ ակ ամ ար մ ի ն ն ե ր ը
- Բ ու ժ ու մ ի ց դ ու ր ս ք ե ր ու մ ը
- Պ ա հ պ ան ո դ ակ ան ք ու ժ ու մ
- TPMT ան ք ա վ ար ար ու թյ ու ն ը
- Ա Ի Հ Հ ի վ ան դ ն ե ր ի հ առ ու կ ի ս մ ք ե ր
- Պ ա տ սս խ ան ի ք ա ց ակ այ ու թյ ու ն
- Ո չ լ ի ար ժ ե ք պատ սս խ ան
- Այ լ ը ն տր ան ք այ ի ն ք ու ժ ու մ ան ք ա վ ար ար պատ սս խ ան ի դ ե պք ու մ
- Այ լ ի մ ու ն ո խթ ան ի չ ք ու ժ ու մ
- Բ ու ժ մ ան ան հ ե տն ո դ ակ ան ու թյ ու ն

- Դեղորայքային անտանեղիությունը և կոդմանակի ազդեցությունները
- Համախտանիշները տարբերակներ
- Առաջնային սկզբնական խոլանգիտով և Աուտոիմուն հեպատիտով հիվանդները
- Արձևյարդի փոխադրված տուրմից հետո
- Արձևյարդի այլ ուղեկցող հիվանդությունները բուժումը Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային դիստրոֆիա (NAFLD)
- Քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ
- HIV ինֆեկցիա
- Հիվանդները վարման խնդիրները, կյանքի որակը և խնամքը
- Հիվանդների վարման/խնամքի գործնական ինտեգրում
- Ներդրման հնարավորությունները և աուդիտի ցուցանիշներ
- Հավելված 1. Ցուցումները ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի ադապտացված տարբերակ
- Գրականությունը ցանկ

Հասարակումներ`

- ALT - Alanine Aminotransferase- Ալանինամինոտրանսֆերազա
- GGT- ԳԳՏ - Gamma - Glutamyl Transferase - Գամմա - գլուտամիլային տրանսֆերազա
- ALP - Alkaline Phosphatase - Հիմնային ֆոսֆատազա
- AMA- Anti-mitochondrial antibody - Հակամիտոքոնդրիալ հակամարմիններ
- HLA Human Leukocyte Antigens – մարդու HLA համակարգի Լեյկոցիտային անտիգեն
- ANA-Antinuclear antibody - հակակերպային հակամարմիններ ,
- SMA- smooth muscle antibody – հարթ մկանային հակամարմիններ
- anti- SLA / LP-Anti-soluble liver antigen / liver-pancreas antibodies Լուծվող Լյարդի անտիգեն / Լյարդ պանկրեաս հակամարմիններ ,
- anti-LKM 1- Liver Kidney Microsome Type 1 Antibodies - Լյարդ / երիկամ միկրոսոմալ հակամարմիններ տիպ 1

anti-LKM 3, Liver Kidney Microsome Type 3 Antibodies լ յ ար դ / ե ր ի կ ամ
մ ի կ ր ն ո ս մ ւ լ հ ակ ամ ար մ ի ն ն ե ր տ ի ւ յ 3

anti-LC1 Antibody to liver cytosol- լ յ ար դ ի ց ի տ ո գ ո լ ւ յ ի ն ան տ ի գ է ն ի
հ ակ ամ ար մ ի ն ն ե ր :

AIH- Autoimmune hepatitis Ա ո լ տ ո ի մ ո լ ն հ ե պ ատ ի տ

PBC- Primary biliary cirrhosis Ա առ ա ջ ն յ յ ի ն բ ի լ ի ար ց ի ո ո գ

PSC- Primary sclerosing cholangitis Ա առ ա ջ ն յ յ ի ն ս կ լ ե ր ո գ ա գ ն ո ղ խ ո լ ան գ ի տ

AISC- Autoimmune sclerosing cholangitis- Ա ո լ տ ո ի մ ո լ ն ս կ լ ե ր ո գ ա գ ն ո ղ
խ ո լ ան գ ի տ

AIHG- International Society of Autoimmune Hepatitis- Ա ո լ տ ո ի մ ո լ ն
հ ե պ ատ ի տ ի Մ ի ջ ա գ գ յ յ ի ն Մ ի ո լ թ յ ո լ ն

DILI` drug-induced liver damage դ ե ղ ո ր յ ք ի ա գ ղ ց ո լ թ յ ան պ ատ ճ առ ո վ
գ ար գ ա գ ա ծ լ յ ար դ ի վ ն ս ս ո լ մ ,

TNF- Tumor necrosis factor հ յ ո լ ս վ ա ծ ք ը ն ե կ ր ո գ ա գ ն ո ղ գ ո ր ծ ո ն

ELISA- enzyme-linked immunosorbent assay Է ն գ ի մ կ աս վ ա ծ ի մ ո լ ն ո ս ո ր ք է ն տ
հ ե տ ա գ ո տ ո լ մ

APECED- Autoimmune Polyenucleotide-syndrome epithelial dystrophy syndrome –
Ա ո լ տ ո ի մ ո լ ն պ ո լ ի է ն ո լ կ լ ո տ ի դ -հ ամ ա խ ս ս ան ի շ - կ ան դ ի դ ի ա գ
է կ տ ո դ ե ր մ ա լ դ ի ս տ ր ո Ֆ ի յ յ ի հ ամ ա խ ս ս ան ի շ

APS-1 - Poliendocrinopatia autoimmune syndrome type 1 Ա ո լ տ ո ի մ ո լ ն
պ ո լ ի է ն դ ո կ ր ի ն ո պ ա թ ի յ յ ի հ ամ ա խ ս ս ան ի շ տ ի ւ յ 1

AIRE - autoimmunity regulator gene ա ո լ տ ո ի մ ո լ ն ի տ ե տ ը կ ար գ ա վ ո ր ո ղ
գ է ն

UDCA - Ursodooxic Acid Ո լ ր ս ո ղ ե ո ք ս ի խ ո լ ա թ թ ո լ

INR- international normalized ratio – մ ի ջ ա գ գ յ յ ի ն ն ո ր մ ա լ ա գ ն ո ղ
հ ար ա ք ե ր ա կ ց ո լ թ յ ո լ ն

MELD - Model for End-Stage Liver Disease – վ ե ր ջ ի ն փ ո լ լ ի լ յ ար դ ի
հ ի վ ան դ ո լ թ յ ան մ ո ղ է լ

UKELD/United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease Մ ի ա գ յ ա լ
Թ ա գ ա վ ո ր ո ղ թ յ ան վ ե ր ջ ի ն փ ո լ լ ի լ յ ար դ ի հ ի վ ան դ ո լ թ յ ան մ ո ղ է լ

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases /լ յ ար դ ի
հ ի վ ան դ ո լ թ յ ո լ ն ն ե ր ի ո լ ս ո լ մ ն ս ս ի ր մ ան Ա մ ե ր ի կ յ ան Մ ի ո լ թ յ ո լ ն

BSG - British Society of Gastroenterology – Բրիտանական Գաստրոնեոլոգիայի միություն

DEXA - Dual-energy X-ray absorptiometry – Երկակի էներգիայի ռենտգենային աբսորպցիոմետրիա

CNI - calcineurin inhibitor կալցինեյնի արգելակիչ /ինհիբիտոր/

MMF - mycophenolate mofetil միկոֆենոլատ մոֆետիլ

6-MP6 - mercaptopurine մերկապուրին

TPMT - Thiopurine methyltransferase - Թիոպուրինի մեթիլ տրանսֆերազա

p-ANNA - anti-neutrophilic nucleic antibodies - հարկա-նեյտրոֆիլային կոմպլեքսային հակամարմիններ

HAI - Liver activity index Լյարդի ակտիվություն ցուցանիշ

HCC hepatocellular carcinoma Լյարդաբջջային կարցինոմա

IAIHG - International Society of Autoimmune Hepatitis Միջազգային Անոտոիմուն շեպատիտի միություն

α-1AT - α1 antitriple deficiency; α1 - անտիտրիպսինի անբավարարություն

NASH - Nonalcoholic steatohepatitis ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատոզ

NAFLD - Nonalcoholic Fatty Liver Disease- Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդություն

EASL - European Association for the Study of the Liver- Լյարդի ուսումնասիրման Եվրոպական Միություն

HCV - Hepatitis C infection շեպատիտ C վարակ

HBV - Hepatitis B Infection շեպատիտ B վարակ

HIV - Human immunodeficiency infection Մարդու իմունային անբավարարության վարակ

Նախաբան

ԱԻՀ՝ Լյարդի առաջին հիվանդությունն է, որի համար վերահսկվող կլինիկական հետազոտություններում համոզիչ կերպով ցուցադրվել է բուժական միջամտության՝ կոմպլեքս ստերոիդային բուժման արդյունավետությունը: Սակայն, 50 տարի անց ԱԻՀ ախտորոշումը և բուժումը դեռևս մնում է կարևոր մարտահրավեր: Առկա են երկու հիմնական պատճառներ այսակնից տեսակետով: Առաջինը՝ ԱԻՀ համեմատաբար

հազվադեպ հանդիպող հիվանդությունն է, երկրորդը՝ այն բավականին հետերոգեն է: Ինչպես այլ հազվադեպ հանդիպող հիվանդություններին, այնպես էլ ԱԻՀ դեպքում կլինիկական հետազոտությունները դժվարացած են պայմանավորված նրանց մեջ ընդգրկված հիվանդներին քանակի սահմանափակումով: Ինչպես նաև նշանակություն ունի դեղագործական ընկերություններին շահագրգռվածությամբ աստիճանը, պայմանավորված հիվանդության հանդիպման ցածր հաճախականությամբ և արտադրված դեղորայքի սահմանափակ քանակի վաճառքով: Ախտահարված հիվանդներին կլինիկական դրսևորումներին լայն անհամասեռությունը և սահմանափակում են ախտորոշիչ և հետազոտությունները: ԱԻՀ-ի տարիքային միջակայքը մաքսիմալ լայն է, այն կարող է ախտահարել սկսած վաղ մանկական տարիքի երեխաներից և նրա առաջին դրսևորումը կարող է լինել նույնիսկ 80 տարեկանում: ԱԻՀ կարող է ընթանալ մեղմ ենթակլինիկական դրսևորումներով կամ շատ սուր, հազվադեպ բերելով ֆուլմինանատ լյարդային անբավարարության: ԱԻՀ երբեմն դրսևորում են և բավականին դրամատիկական ընթացք՝ ակնհայտ ինքնաբուխ ռեմիսիաներով, կամ սուր բռնկումներով, միացող ընթացքով: ԱԻՀ կարող է համակցված լինել ալյուրոլյարդային ախտահարումներին հետ, մասնավորապես լյարդի խոլեստատիկ հիվանդության՝ առաջնային բիլիարյան ցիռոզի կամ առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտի, երբեմն դեղորայքի ազդեցությամբ պայմանավորված լյարդի վնասման (DILI), սկոնոկլային կամ ոչ սկոնոկլային ստատիկ պատի տի կամ վիրուսային հեպատիտի հետ: Թվարկված յուրաքանչյուր վիճակ պահանջում է ախտորոշման և բուժման հատուկ մոտեցումներ: Չնայած այդ առանձնահատկություններին ԱԻՀ բուժման և ախտորոշման հարցում առկա է զգալի առաջընթաց և ներկայումս հիվանդները մասնագիտացված կենտրոններում ունեն լավ կանխատեսում կյանքի տևողություն և կյանքի որակի առումով:

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Մույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկներին հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Առևտրի ման հեպատիտի կլինիկական ուղեցույցը /Լյարդի ուսումնասիրման Եվրոպական Միություն/ (Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, EASL - European Association for the Study of the Liver, Journal of Hepatology 2015, vol. 63): Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բնական բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ նրոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Որոնման ժամանակահատվածն է՝ 2010 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում, ցանկացած խոհունդի վերաբերյալ հստակ հղումներին առկայություն, ապացույցների ուժի և նրակի գնահատականներ և այլն): Մկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում տեղեկատվության նրակը գնահատելիս և ցուցումներին ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել ցուցումներին ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) ադապտացված տարբերակը (մանրամասները տես՝ Հավելված 1):

Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայությունը վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանություն են արժանացել Մանկական գաստրոէնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգներին, մանկաբույժներին, ընտանեկան բժշկներին, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչներին համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումներին և/կամ խմբագրման

յ ու ր աք ան չ յ ու ր 5 տար ի ն մ ե կ կ ամ սվ ե լ ի հ աճ ախսակ ի՝ կ ախվ ած տվ յ ալ ո լ ո ր տ ու մ ն ո ր գ ի տ ա գ ո ր ծ ն ս կ ան տե ղ ե կ ստվ ու թ յ ան ի հ այ տ գ ալ ու ց :

Հ ամ աճ աք ալ աք ան ու թ յ ու ն

ԱԻ Հ լ յ աք դ ի ան ք ու ժ ե լ ի, ք ր ո ն ի կ հ ի վ ան դ ու թ յ ու ն է, ո ր ն ախտահ աք ու մ է գ ե ր ա գ ան ց ապե ս կ ան ան ց ն *բ ն ր ր շ վ ու մ է՝*

- հ ի պ ե ր գ ամ մ ա գ լ ո ք ու լ ի ն ե մ ի այ ո վ, ն ու յ ն ի ս կ ց ի ո ո գ ի ք ա ց ալ այ ու թ յ ան պ այ մ ան ն ե ր ու մ,
- շ ր ջ ան առ ո ղ հ ալ ամ աք մ ի ն ն ե ր ո վ, հ ամ ալ ց վ ած մ աք դ ու HLA հ ամ ալ աք գ ի DR3 կ ամ DR4 հ ե տ,
- հ յ ու ս վ ած ք աք ան ո ր ե ն ՝ ի ն տե ր Ֆ ե յ ս հ ե պ ա տ ի տ ի առ կ այ ու թ յ ամ ք *և*
- ի մ ու ն ո ս ու պ ր ե ս ի վ ք ու ժ մ ան ը դ ր ալ ան պ ա տ ս ս խ ս ան ո վ [2–5]:
- Ե թ ե հ ի վ ան դ ու թ յ ու ն ը չ ի ք ու ժ վ ու մ, ապա՝ հ աճ ախս ք ե ր ու մ է լ յ աք դ ի ց ի ո ո գ ի, լ յ աք դ այ ի ն ան ք ա վ աք աք ու թ յ ան գ աք գ ա ց մ ան ը ն մ ա հ վ ան :

ԱԻ Հ հ ամ ե մ ա տ աք աք հ ա գ վ ադ ե պ հ ի վ ան դ ու թ յ ու ն է, ո ր ի հ ան դ ի պ մ ան հ աճ ախսակ ան ու թ յ ու ն ը կ ա գ մ ու մ է 16-18 դ ե պք 100000 ք ն ս կ ի չ ն ե ր ի ն Ե վ ր ո պ այ ու մ [6–11]: Մ ի ն չ այ ժ մ ԱԻ Հ հ ան դ ի պ մ ան

հ աճ ախսակ ան ու թ յ ու ն ը, հ ի մ ն վ ած ք ն ս կ չ ու թ յ ան թ վ աք ան ս կ ի վ ր ա, գ ն ա հ ա տ վ ե լ է մ ի այ ն ե ր կ ու ու ս ու ն ս ս ի ր ու թ յ ու ն ն ե ր ու մ [6,9]:

Այ ն ու ամ ե ն այ ն ի վ հ ի վ ան դ ու յ ան հ ան դ ի պ մ ան ք աք ձ ր հ աճ ախսակ ան ու թ յ ու ն գ ր ան ց վ ե լ է ք ն ս կ չ ու թ յ ան կ այ ու ն թ վ աք ան ս կ ու ն ե ց ո ղ պ ո պ ու լ յ ա ց ի ան ե ր ու մ: Օ ր ի ն ս կ, տ աք ած վ ած ու թ յ ան

տե մ պ ե ր ը 42,9 դ ե պք 100,000 ն 24.5 դ ե պք 100.000 ք ն ս կ ի չ ն ե ր ի հ ա շ վ ո վ հ ամ ապ ա տ ս ս խ ս ան աք աք գ ր ան ց վ ե լ է Ա լ յ ս ս կ այ ի ք ն ի կ ն ե ր ի [12] եւ Ն ո ր Ջ ե լ ան դ ի այ ի [9] ք ն ս կ ի չ ն ե ր ի շ ր ջ ան ու մ: Բ ա ց ի այ դ Դ ան ի ս կ ան

հ ամ ա գ գ այ ի ն լ այ ն ած ա վ ալ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ը վ ե ր ջ ի ն 20 տ աք վ ա ը ն թ աք ու մ 1994-2012 թ թ. գ ն ա հ ա տ ե լ ե ն Ա ու տ ո ի մ ու ն հ ի վ ան դ ու թ յ ան տ աք ած վ ած ու թ յ ու ն ը ն հ աճ ախսակ ան ու թ յ ու ն ը Դ ան ի այ ու մ .

ն ե ր գ ր ա վ ե լ ո վ 1721 ԱԻ Հ հ ի վ ան դ [13]: Այ դ հ ե տ ա գ ո տ ու թ յ ու ն ն ե ր ու մ առ ա վ ե լ վ առ դ ի տ աք կ մ ան ը աք ժ ան ա ց ա վ այ ն վ ս ս տ ը, ո ր ԱԻ Հ հ ան դ ի պ մ ան հ աճ ախսակ ան ու թ յ ու ն ը ա վ ե լ ան ու մ է ժ ամ ան ս կ ի

ընթացքում, որը չի կարելի վերագրել դեպքերի քանակի տեմպի հարաբերական փոփոխությանը:

Փաստորեն, ԱԻՀ տարածվածությունը մակարդակը Դանիայում գրեթե կրկնապատկվել է 1994-2012թթ., հասնելով առավելագույն տարածվածություն կետի 2012 թ.-ին՝ 24/100000 (35/100000 կանանց համար)[13]: ԱԻՀ տարածվածությունը եւ կլինիկական արտահայտվածությունը, կարծես թե, կարող է տարբեր լինել ըստ էթնիկ պատկանելության: Այսպիսի բնիկներին մոտավորապես է հիվանդության անուրիկ տերիկ սկզբի հաճախականությունը, հիվանդությունը ավելի տարածված է նմանը ընթացքում չյուսիսամերիկյան բնիկներին մոտ /Առաջային ազգային բնակչության հետ համեմատ, հիմնականում Կովկասյաններին հետ, նույն առաջին ազգություն բնակիչներին[14]: Աֆրոամերիկացի հիվանդները ավելի հաճախ են զարգացնում լյարդի ցիրոզ, քաղցր երակային ճարձման ձախուղման հավանականությունը և համեմատաբար ավիտամոսի ամերիկացիների հետ քաղցր երակային մահացությունը[15,16]: Մեքսիկայի խառնարյուն բնակիչները սովորաբար զարգացնում են լյարդի ցիրոզ սկզբնական շրջանում, Իսպանախոսները բնութագրվում են հիվանդության ազդեցիկ դրսևորմամբ և հյուսվածքաբանորեն, և հյուսվածքաբանորեն, շատ քաղցր ցիրոզի զարգաման հաճախականությունը և խոլեստատիկ դրսևորումներով[18,19]: Ասիացիներին և նույն Եվրոպական բնակչության պոպուլյացիաներից տվյալները շատ անդեն[18,20]: Չնայած նրան, որ վերոնշյալ ուսումնասիրություններին մեծ մասը հետաքննված են և արդեն կիրառվել են երրորդային կենտրոններում, այդ դիտարկումները հանգեցրել են այն ենթադրության, որ ԱԻՀ ունի բազմազան կլինիկական ֆենոտիպեր եւ արդյունքները միերկրի էթնիկ խմբերին երսում և տարբեր երկրներին միջեւ տարբեր են: Այս տարբերությունները կարող են արտացոլել ժամանակակից և անխտորամայի վածությունը, էթնոկոգիական գործոնները, և/կամ ֆարմակոգենոմիկ մեխանիզմները, բայց դրանք առաջին հերթին կարող են կապված լինել սոցիալ-տնտեսական գործոններով, ինչպես, օրինակ

առողջ ապահանջան խնդիրները պատճառով պատրոշման ու շարունակման, ինչպես նաև մրցակից ռիսկի գործունեության առկայությունը [21]:

1. Առևտրի մոնիտինգի պատի տի /ԱԻՀ/ տարածվածությունը Եվրոպայում տատանվում է 15-25 դեպքեր 100.000 բնակիչներից եւ աճում է, ինչպես կանանց, այնպես էլ տղամարդկանց շրջանում (II-2):

ԱԻՀ կարող է ախտահարել բոլոր ազգերը/ պոպուլյացիաները եւ բոլոր տարիքային խմբերը (II-2)

**Առևտրի մոնիտինգի պատի կլինիկական պատկերը և
առանձնահատկությունները**

1980-ականներին Շվեդացի Բոլդը՝ Յան Վալդրեյսոնը [22], իսկ ավելի ուշ՝ Կունելը աշխատություններ կայացրին, որտեղ նկարագրված էր քրոնիկ հեպատիտի մի տեսակ հետևյալ առանձնահատկություններով՝ երիտասարդ կանանց հիվանդանալում ավելի մեծ հակում, պրոգրեսիվ ընթացք, բարձր մահացություն, գուցակցում արթնալ գիպի, էնդոկրին խանգարումներ, մաշկային ստրիաների, ակնէների հետևի մոնոնոկլոնալ ինների բարձր մակարդակով շիճուկում, որը համադրվում էր լյարդում պլազմային բջիջների բարձր մակարդակով:

1955 թ.-ին կարմիր գայլախտ բջջային ֆենոմենը ցույց տրվեց այդ հիվանդների մոտ նաև: Հետևաբար, այդ տերմինը "Լյուպոիդ հեպատիտ" ներկայացվել է Յան Մակեյի իմ քննարկումից 1956 թ. [24]: Մակեյն տասը տարի անց այդ տերմինը փոխարինվել է «Առևտրի մոնիտինգի պատի» [25] տերմինով, որը հետո տարբեր ժամկետներում հաստատվել է 1990-ականներին, միջազգային Առևտրի մոնիտինգի պատի ինտերնացիոնալ (IAIHG), որպես հիվանդության վերջնական անվանում և ախտորոշում [26]: Այժմ ԱԻՀ հստակ սահմանվում է, որպես առանձին համախտանիշ, բնորոշվելով լայն հետերոգեն, բազմազան կլինիկական, լաբորատոր և հյուսվածքաբանական դրսևորումներով (նկար 2): Հետևաբար ԱԻՀ պետք է ժխտվի այլ սուր և քրոնիկ լյարդի հիվանդություններից յուրաքանչյուր հիվանդի դեպքում, մասնավորապես, հիպերգամալոբուլինեմիայի

առկայությունն է պարունակում և այն պարունակում է բարձր մակարդակի վարակաբերողությունները և
առատությունը հիվանդություններին բնորոշ
առանձնահատկություններ (Աղու սյակ 3)[2–4,26–28]: Այս
հիվանդությունը կարող է ախտահարել նաև տղամարդկանց (տղամարդիկ կազմում են բոլոր առատություն հիվանդություններին 25–30%-ը),
ցանկացած տարիքային և էթնիկ խմբում [8–13,29–33]:
Ուսումնասիրությունները մեծամասնությունում, երկու տեսակի վիճակագրական հետազոտություն մաքսիմալ նկարագրությունը ըստ տարիքային խմբի հետևյալն է՝ հիվանդությունն արսենոզան առաջին պիկը գրանցվում է մանկության / դեռահաս տարիներին մեկ գագաթնակետին, իսկ մյուսը՝ միջին տարիքի, կյանքի 4-րդ և 6-րդ տասնամյակներին միջև [8,11,13,33,34]: Վերջին հետազոտությունները ցույց տվեցին մեծ տարիքով (65 տարեկանից բարձր) հիվանդություն քանակի ավելացում [30–32,35]: Վերջին տվյալները ցույց տվեցին նաև, որ անհրաժեշտ է պատշաճ ուղարկություններ կյանքի որակի բարձրացման վրա, քանի որ ԱԻՀ հիվանդությունը շրջանում բարձր է ախտորոշող հոգեկան խանգարումներին մակարդակը, ընկճախորդ, անհանգստությունն ախտանշանները [36]: Կլինիկական արսենոզան հիվանդություններին սպեկտրը շատ լայն է, այն կարող է արսենոզան վերջին սկզբնական ախտանշաններինց կամ նշաններինց մինչև սուր, երբեմն նույնիսկ ֆուլմինանտ վիրուսային հեպատիտներին դրվագներին նման դրվագներով (նկար 2) [3,4,37]: Իրոք, հիվանդություններին մոտավորապես 25%-ը արսենոզան վերջին սուր սկիզբ, ինչը ֆենոտիպորեն նման է այլ պատճառով առաջացած սուր հեպատիտներին [33,38]: Ինչնից է, սուր սկիզբ ունեցող ԱԻՀ ունի երկու բնույթ, առաջինը՝ քրոնիկ ԱԻՀ սրացում (ԱԻՀ չախտորոշված կամ բաց թողնված դեպքերի սրացում), երկրորդը՝ սուր ԱԻՀ քրոնիկ ախտահարման բնորոշ հյուսվածքաբանական փոփոխություններով (ԱԻՀ սուր ձև; նկար 2) [33,37–39]: Նշենք, որ որոշ հիվանդություններին մոտ ԱԻՀ սրացման համար հատուկ իմունոգլոբուլին G (IgG)-ի մակարդակը կարող է նորմալ լինել և հականուկլեար (ANA) հակամարմինները և/կամ հարթ մկանային հակամարմինները (SMA) առաջին ստուգման ժամանակ կարող են լինել բացասական և ԱԻՀ

կլիինիկոբեն կարող է չ ախտորոշվել [3,4,34,40,41]: Այդպիսի դեպքերում կարող է օգտակար լինել ավելի ընդարձակ և զգայուն ճարտանական քննությունը: Հետագայում, որոշ դեպքերում հիվանդության ընթացքում առտոհակարմարմինները կարող են դառնալ դրական միքանիամիսանց: Այս սուր ԱԻՀ դեպքերից որոշները կարող են պրոգրեսիվ են մինչև սուր լյարդային անբավարարություն, և այդ հանգամանքը պետք է միշտ հիշել: ԱԻՀ հաստատումը, որպես սուր հեպատիտի և/կամ ֆուլմինանտ լյարդային անբավարարության էթիոլոգիական գործոն, շատ կարևոր է քանի, որ ախտորոշումն և դեղորայքային բուժման ու շացումը կարող է բերել անբարենպաստելքի: Իմունոսուրբիվ դեղորայքի ճիշտ ժամանակին նշանակումով կարելի է խուսափել լյարդի փոխպատվաստումից [33,37–39, 41–43]:

Հիվանդների մոտավորապես մեկ երորորդը հաճախունիմեկկամավելի ոչ սպեցիֆիկ ախտանիշներ, ցանկը՝ նկար 2 [8,11,13,18,21,29,33,44,45]: Դաշտանային ցիկլի բացակայությունը հաճախ է հանդիպում, իսկ մակուլոպատվարմարմաշկային ցանրևանբացատրելի ցածրաստիճանի տենդը հազվադեպ հանդիպող ախտանիշներ են: Ֆիզիկալ զննումը կարող է լինել առանց շեղումների, բայց երբեմն շոշափելի սցավոտ հեպատոմեգալիան, սպլենոմեգալիան և բացահայտ լյարդի ցիռոզի առկայություն դեպքում, լյարդի քրոնիկ հիվանդության նշանները և ախտանշանները/ինչպիսին են պալմար էրիթեման, լյարդային սստդիկները կարող են առկա լինել/: Պրոգրեսիվման փուլում պորտալ հիպերտենզիայի կլինիկական պատկերում կարող է զարգանալ սուցիտ, կերակրափոդի վարիկոզ լայնացում, գաստրոպաթիա, հիպերսպլենիզմի առկայություն դեպքում՝ ցիտոպենիա, լյարդային էնցեֆալոպաթիա: Հիվանդների 1/3-ը ախտորոշման ժամանակ ունենում է հիվանդության գաղտնի սկիզբ և սստիճանական առաջընթաց առանց ակնհայտ ախտանիշների (սսիմպտոմատիկ) և վերջական ախտորոշումը բացահայտվում է շիճուկային տրանսամինազների մակարդակի անբացատրելի բարձրացման համար հետագոտման ժամանակ [8,11,13,29,31,32,44,45]:

Մակայն մեծահասակ հիվանդներին մոտավորապես 1/3-ը և երեխաներին մոտավորապես կեսի մոտ հիվանդությունն ախտորոշման ժամանակ ունի արդեն զարգացրած հիվանդություն, ցիռոզի առկայությունը, որը շատ հետազոտություններում կապված է քրոնիկ մահացություն հետ,անկախ ախանիշների առկայությունից կամ քրոնիկայությունից [8,13,29,44–47]: Հյուսվածքաբանական հետազոտությունն ավելի տվյալները վկայում են այն մասին, որ սուր դրսևորումներով որոշ հիվանդներին մոտևս հայտնաբերվել է լյարդի քրոնիկ հիվանդությանը բնորոշ հյուսվածքային փոփոխություններ, ինչը թույլ է տվել ենթադրել, որ այդ պացիենտներին մոտ հիվանդությունը երկար ժամանակ ունեցել է ենթաբկլինիկական ընթացք [37,38,42]: Մաիրականում հանդիսանում է կարևոր ախտորոշիչ խնդիր, որովհետև հիվանդության ենթակլինիկական ընթացքը հաճախ նախորդում է ախտանիշների սկզբին, իսկ ենթակլինիկական ընթացքի երկարատև շրջանը կարող է նաև լինել հիվանդության դրսևորումից հետո:

Համապատասխան հայտնաբերված սպեցիֆիկ աուտոհակամարմիններին տեսակի հիվանդությունը դասակարգվում է 2-րդ կամ 3-րդ ենթատիպերի: Իսկզբանե եղել են երկեւ ենթատիպ ԱԻՀ-1 առաջին տիպ /AIH-1/ և ԱԻՀ-2 երկրորդ տիպ /AIH-2/ (նկար 2): AIH-1-ը բնութագրվում է ANA և/կամ SMA աուտոհակամարմիններին առկայությունը [3,4,27,28,34,40]:

ԱԻՀ 2 բնութագրվում է սպեցիֆիկ հակա- լյարդային/երիկամային միկրոսոմալ 1 տիպի հակամարմիններին (anti-LKM1) հայտնաբերմամբ կամ հազվադեպ anti-LKM 3 տիպի (anti-LKM3) հակամարմիններին առկայությունը / կամ լյարդային ցիռոզոլի հանդեպ 1 տիպի հակամարմիններին հայտնաբերմամբ (anti-LC1)[3,4,27,28,34,40]: Այս դասակարգումը հիմնված էր միայն արյան մեջ շրջանառող հակամարմիններին մակարդակով, հետագայում հայտնաբերվեցին այլ տարբերություններ (նկար 2): Նմանատիպ կերպով հայտնաբերվեցին լյարդի լուծվող անտիգենի հանդեպ հակամարմիններ (anti-SLA), հետագայում պարզվեց, որ դրանք նույնանման են մինչ այդ նկարագրված լյարդի, ենթաստամոքսային

գեղձի հանդեպ հակամարմիններին (anti-LP) և այդ պատճառով անվանվեցին anti-SLA/LP հակամարմիններ, բերելով ԱԻՀ-3 նեթատիպի բնորոշմանը AIH-3 (Table 2) [48]: AIH-1 և AIH-3 միջև տարբերությունը ավելի քիչ է քան AIH-1 և AIH-2-ի, բայց որոշ հեղինակներ նշում են, որ AIH-3 նեթատիպի դեպքերի մեծամասնությունը/եթե ոչ բոլորը/ ունեն շատ ծանր ընթացք, որոնք պահանջում են ցմահ իմունոսուպրեսիվ թերապիա [48–50]: Այս նեթատիպերի դասակարգումը դեռ ապացուցված չէ և քննարկումները դեռ շարունակվում են [3]:

Աղուսյակ 2. Աուտոիմուն հեպատիտի կլինիկական ապեկտրը

Բնորոշումները

Հիվանդի ախտահարումը

Ցանկացած տարիք (բիմոդալ տարածումը հիմնականում երկու պիկեր ունի՝ առաջինը դեռահաս տարիքի շրջանում և 4-րդ, 6-րդ տասնյամյակներում, հիվանդների զգալի մասնաբաժինը 65 տարեկանից մեծ է:

- Երկուսեռերը (♀: ♂ 3:1)
- Բոլոր էթնիկ խմբերին

Հիվանդության և կզբնական դրսևորումը

- Բոլոր տեսակներով՝ անախտանիշային, սուր/ծանր կամ նույնիսկ ֆուլմինանտ
- Հիվանդության ամենատարածված (հիվանդների 2/3 մասը) կլինիկական տեսակը բնորոշվում է գաղտնի սկզբով, նույնիսկ առանց որևէ տեսանելի ախտանշանի կամ մեկ կամ ավելի ստորև նշված ոչ ապեցիֆիկ ախտանշաններով՝ ընդհանուր թուլություն, ընդհանուր հիվանդագիտական վիճակ, աջ թուլակողի ցավոտություն, լեթարգիա, թուլություն, անոռեքսիա, քաշի կորուստ, սրտխառնոց, քոր, անցողիկ դեղնուկ և մանր հոդերը ընդգրկող պոլիարթրալ գիա, առանց արթրիտի երբեմն անախորոնո տարիներին:
- Հիվանդների մոտավորապես 25%-ի մոտ առկա է ԱԻՀ սուր սկզբով դրսևորում, առկա երկու կլինիկական տեսակ՝ քրոնիկ ԱԻՀ սրացում և իրականում սուր ԱԻՀ, առանց քրոնիկ լյարդային հիվանդության հյուսվածքաբանական դրսևորումներին:

3 կենտրոնական բլթային շրջանի նեկրոզ (կենտրոնական հարերակաբոբ), սովորաբար առկա է սուր դրսևորման դեպքում հյուսվածքաբանորեն, հակամարմինները և այլ դասական դրսևորումները կարող են բացակայել և ոչ միշտ է, որ պատասխանում է հորմոնալ բուժմանը :

•Հինանդների 1/3-ը ախտորոշման պահին արդեն կարող է ունենալ լյարդի ցիռոզ, անկախ ախտանիշների առկայությունից, որով կարող է պայմանավորված լինել ախտորոշման ուղացումը :

Ղասակաբուժ

•AIH-1: ԱԻՀ ամենահաճախ հանդիպող տեսակն է AIH (ԱԻՀ դեպքերի 90%-ը); ANA, SMA կամ anti-SLA/LP- որոշում; համակցված HLA DR3, DR4 և DR13; ցանկացած տարիքում կլինիկական դրսևորման և հյուսվածքաբանական դրսևորման փոփոխականություն, հազվադեպ բուժման ձախողում, բայց դեղորայքը դադարեցնելուց հետո նեցիդիվների փոփոխական հաճախականություն և երկարատև դեղորայքային բուժման անհրաժեշտություն փոփոխականություն

•AIH-2: ԱԻՀ դեպքերի 10%; anti-LKM1, anti-LC1 և հազվադեպ anti-LKM3 - ի որոշում; համակցված HLA DR3 և DR7; սկիզբը սովորաբար փոքր տարիքի երեխաների, դեռահասների երիտասարդների մոտ; կլինիկական և հյուսվածքաբանական դրսևորումները սովորաբար սուր և պրոգրեսիվորեն, հաճախակի լինում է բուժման ձախողում, իսկ բուժումը դադարեցնելուց հետո նկատվում են նեցիդիվներ; առկա է երկարատև բուժման անհրաժեշտություն :

•AIH-3: SLA/LP դրական, բավականին մասն է AIH-1; հաճախ Ro52-antibody դրական : Հնարավոր է շատավելի ծանր ընթացքով :

Ֆիզիկալ քննության արդյունքները

•Կախված է հիվանդության կլինիկական վիճակից, լյարդի քրոնիկ հիվանդության և/կամ պորտալ հիպերտենզիայի նշանների և ախտանշանների դրսևորման աստիճանից :

Բարդություններ

•Լյարդաբջջային կարցինոման ավելի հազվադեպ է զարգանում ԱԻՀ դեպքում քան լյարդի այլ ախտահարումների ժամանակ, բայց

էրբեմն հանդիպում է համակցված Լյարդի ցիռոզի հետևյալ մանավորում է ԱԲՀ, ցիռոզով հիվանդների ապրելիությունը •Դեղորայքով պայմանավորված բարդությունները սովորաբար բավականին զգալի են՝ 25% հիվանդների մոտ, դրանք հաճախ կապված են երկարատև կորտիկոստերոիդները նդունման հետ կամ ազաթիոպրիմի տքսիկազդեցության հետևյալ/կամ դեղորայքային անտանելիություն հետ:

AIH-Առևտտիմուն հեպատիտի; HCC-հեպատոցելյուլար կարցինոմա, HLA-մարդու և էյկոցիտային անտիգեն, ANA-հակակոռիզային հակամարմիններ, SMA-հարթ մկանային հակամարմիններ, anti-SLA/LP-լուծվող Լյարդի անտիգեն/Լյարդ պանկրեաս հակամարմին, anti-LKM1-Լյարդ/երիկամ միկրոսոմալ հակամարմին տիպ 1, anti-LKM3, Լյարդ/երիկամ միկրոսոմալ հակամարմին տիպ 3; anti-LC1-Լյարդի ցիտոզոլային անտիգենի հակամարմիններ:

Առևտտիմուն հեպատիտների տարբերակիչ ախտորոշումը

Լյարդի այլ առևտտիմուն հիվանդություններ

- Առաջնային բիլիատցիռոզ
- Առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ (փոքր ծորանները ներառող առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ)
- IgG4- համակցված խոլանգիտ

Քրոնիկ վիրուսային հեպատիտներ

- Քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ B դելտա-հեպատիտի հետ համակցված կամ առանց դրա
- Քրոնիկ հեպատիտ C

ՄԻԱՎ-ի հետևանքով առաջացած Խոլանգիտայաթիա

Լյարդի ալկոհոլային հիվանդություն

Լյարդի եղորայքային վնասում

Գրանուլեմատոզ հեպատիտ

Հեմոքրոմատոզ

Ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտ

α1-անտիտրիպսինային անբավարարություն

Վիլսոնի հիվանդություն

Համակարգային կարմիր գայլ ախտ

Սպեցիֆիկ կլիներիկական դրսևորումները

Առևտրի մուներ հեպատիտի տեսակներին տարբերակները և լյարդի

խուլե տատիկ հիվանդությունները

Որոշ հիվանդություններում ԱԻՀ ընթացքում միաժամանակ կամ հաջորդաբար դրսևորում են PBC-ին կամ PSC-ին բնորոշ կլիներիկական, բիոքիմիական, շաբանակա, և/կամ հյուսվածքաբանական փոփոխությունները [51]: Հակառակը PBC կամ PSC ախտորոշված որոշ հիվանդություններում էլ կամ դրսևորվում է ԱԻՀ-ին բնորոշ պատկեր: Մինչ հիմա օգտագործվում են հետևյալ տերմինները, որպեսզի բնորոշ են այդ ֆենոմենը՝ մասնավորապես “Խաչման/overlap համախտանիշ” նաև “PBC-լյարդային ձև”, “Երկրորդային առևտրի մուներ հեպատիտ”, “Առևտրի մուներ խուլանգիտ”, “Առևտրի մուներ սկլերոզացնող խուլանգիտ” կամ “Կոմբինացված լյարդային/խուլե տատիկ համախտանիշ” [51–54]: Այս տերմիններից ավելի բնութագրական և համապատասխանողը հետևյալն տարբերակն է՝ PBC-ն ԱԻՀ նշաններով, հաշվի առնելով այս տարբերակների հստակ պաթոգենեզի անհասկանալիությունը: Այս տարբերակների միջազգայնորեն համաձայնեցված չափանիշների սահմանումը բացակայում է, հետևաբար այս բնորոշումները ըստ հետազոտություն արդյունքների տարբեր են, ինչը դժվարեցնում է ստանդարտացված առաջարկներին ձևակերպումը: Վերջերս՝ Համազգային ԱԻՀ Խումբի /IAIHG/ անունից աշխատանքային խումբը շտապ վերանայեց “Խաչման /overlap համախտանիշը՝ և հայտնաբերեց ցածր զգայնություն գնահատման համակարգի հանդեպ ԱԻՀ ախտորոշման համար (նույնիսկ վերանայվել կամ պարզեցվեցվել էր) կլիներիկորեն հաստատված “Խարման՝ համախտանիշով՝ հիվանդությունների համար [51], ինչը պահպանվում է նախորդ աշխատություններից (Ադուսյակ 4) [55]: Հետևաբար ԱԻՀ այս գնահատման համակարգը խորհուրդ չի տրվում օգտագործել, մասնավորապես, այս հիվանդությունների տարբերակման համար: Ինտերֆեյս հեպատիտը հիմնաբար բաղադրիչ է հեպատիտների համար և

հիստոլոգիան կենսական կարևորություն ունի է Խաչման համախտանիշի դրսևորումներով հիվանդներին համար: Ինտերֆեյս հեպատիտի աստիճանը կարելի է համարել ԱԻՀ նման հիվանդության ակտիվության աստիճանի գնահատման չափանիշան կախ զուգակցումից կամ հիմնական խոլեստատիկ հիվանդության առկայությունից [51]: Պաթոգենեզի այս տարբերակը դեռ քննարկվում է և պարզ չէ արդյոք այս համախտանիշը ձևավորում է կոնկրետ հիվանդություն թե հանդիսանում է PBC-ի, PSC-ի կամ A ԱԻՀ տարբերակ: Ենթադրվում է, որ ԱԻՀ հատկությունները դրսևորվում են իմուն-միջնորդաված լյարդի խոլեստատիկ հիվանդությամբ հիվանդներին մոտ և ժառանգական նախատրամադրվածությունը ԱԻՀ համար դրսևորվում է AIIH-զգայունությամբ HLA-զեների DR3-ի կամ DR4-ի հանդեպ PBC-ով և AIIH-ի դրսևորումներով հիվանդներին մոտ, ինչը բերում է “Երկրորդային AIIH” դրսևորման PBC-ով հիվանդներին շրջանում և ԱԻՀ խաչման պատկերի առաջացում: Այս առումով “Խաչման /overlap” համախտանիշ անվանումը հստակ ենթադրում է երկու առանձին հիվանդության առկայություն ինչը կարող է սխալ լինել: Պետք է մտքում միշտ պահել, որ ԱԻՀ տարբեր ձևերը չպետք է գերախտորոշվեն, որպեսզի PBC-ով և PSC-ով հիվանդները անտեղի չենթարկվեն հորմոնալ բուժման կողմնակի ազդեցություններին:

Աղյուսակ 4. Առատիմուն հեպատիտի հատուկ բնութագրեր և առանձնահատկությունները
Բնութագրերը
 Կլինիկական պատկերը հատուկ վիճակները
 •Առատիմուն հեպատիտով որոշ հիվանդներ ունեն կամ PBC-ի կամ PSC-ի բնորոշ նշաններ (խաչման /overlap կամ փոփոխական տարբերակ), չնայած այս վիճակները իրականում գոյություն ունեն ,ախտորոշումը սովորաբար դժվարացած է, քանի որ միջազգային համաձայնեցված չափարոշիչները բավարար չեն, զուգահեռ հայտնաբերված խոլեստատիկ փոփոխությունները պահանջում են լրացուցիչ հետազոտություններ՝ AMA-ի որոշում և

խոլան գիտագրաֆիա (մասնավորապես Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի գործունեությունը)
խոլան գիտությունը երեխաների դեպքում):

• Հղիներին մոտևավելի հաճախ ծննդաբերությունն ինքնուրույն կարող է առաջանալ Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի հիվանդությունները սովորաբար մեղմանում է հղիությունը ընթացքում, սակայն հղիությունն ինքնուրույն հաճախ են լինում սրացումներ: մայրական և պտղի մոտ քարոզությունները նույնն են ինչ ընդհանուր բնակչության նույնն է:

• Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի նման հիվանդությունները կարող են գլուխ քարձրացնեն հետո լյարդի այլ հիվանդությունների համար լյարդի փոխապատվաստումից (*de novo Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի տի*)

Հատուկ բնութագրեր

• Վերուսային ինֆեկցիաներից հետո Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի առաջացումը նկարագրված են (օր. Հեպատիտի A, Էպստեյն -Բար, Մարդու հերպես 6, Կարմրուկ) :Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի տրայեկտորիան պայման քննարկվի ,որպես ալտերնատիվ ախտորոշում վերուսային ինֆեկցիաներից հետո անբացատրելի ձգձգվող հեպատիտի առկայություն դեպքում:

•Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի տրայեկտորիան գարգացում դեղորայքի, հավելումներ, դեղաբույսերի ընդունումից հետո (դեղորայքի հետևանքով առաջացած Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի տրայեկտորիան DILI-ից): դեպքերի մեծ մասում ընդունում մասնակցում են են նիտրոֆուրան տրինները և մինոցիկլինը: Կենսաբանական ակտիվ ազենտերոլ բուժումը նույնպես նկարագրված է (TNF-բլոկերներ), ինչպես նաև ինտերֆերոնից հետո HCV-ի համար:

•Մրցակից առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի միջոցով կարող է հիվանդությունները Առևտրի մոնիտինգի կենտրոնի տրայեկտորիան կամ նրանց առաջին զոհի հարազատներին մոտ հաճախ են հանդիպում` Հաշիմոտո թիրոիդիտի-ի սկզբնական, Գրեյվի հիվանդություն, վիտիլիգո, ալոպեցիա, ռևմատոիդ արթրիտ, առաջին տիպի 2 ասքարային դիաբետ, ալիներին բորբոքային հիվանդություն, պսորիազ, համակարգային կարմիր գայախտ, Շյոգրենի հիվանդություն, ցելիակիա, պաննիկուլիտ, մոնոնուրիտ, պիգմենտային եղջացան,

Սվիտի համախտանիշ, իդիոպատիկ թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա, պուլիմիոզիտ, հեմոլիտիկ անեմիա, ուվերիտ:

•Առևտրի մոնիտինգի պատի տի անսովոր տեսակները հանդիպում են 10-18% հիվանդներին մոտ APS-1-ի հետ

AIH-ՄՌՀ, PBC-առաջնային բիլիարյան ցիռոզ, PSC-առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ, AMA- հակամարմինները հակամարմիններ, AIHG- Միջագային ՄՌՀ խումբ-ի, DILI դեղորայքով հարուցված լյարդի վնասում, TNF-ի նստվածքներն են կրոնոսնոզ գործուն, HCV հեպատիտ APECED - առտրի մոնիտինգի հետ կապված, էկտոպիկ պուլիզիանդուլյար համախտանիշ APS-1 Առաջնային բիլիարյան ցիռոզի և Առևտրի մոնիտինգի պատի տի առանձնահատկությունները

Առանց ամբողջական ախտորոշիչ մոտեցման ներկայացված ցուցանիշներին տարածվածությունը փոփոխական է, բայց ինչպես օրենքն է ենթադրում AIH-PBC տարբերակի տարածվածությունը կազմում է մեծահասակ հիվանդներին 8–10%, որոնք ունեն կամ ԱՌՀ կամ Առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտ [57,58]: Հիմնականում օգտագործվում են Փարիզյան չափորոշիչները, AIH-PBC-ի տարբերակի դեպքում որպես ախտորոշման միջոց, 2 կամ 3 հաստատված չափորոշիչներին առկայություն դեպքում յուրաքանչյուր հիվանդության համար :

Առաջնային բիլիարյան ցիռոզի համար, հաստատում են հիվանդության ախտորոշումը՝

- 1) Հիմնային ֆոսֆատազ (ALP) նորմայի վերին սահմանից երկու անգամ բարձր կամ ԳԳՏ-ն նորմայի վերին սահմանից 2 անգամ բարձր
- 2) Հակամարմինները հակամարմիններ (AMA) առկայություն
- 3) Լյարդի բիոպսիայով հայտնաբերված լեդուրդիների վարդակներին - նման ախտահարում:

ԱՌՀ համար

- 1) Ալ Ատ(ALT) նորմայի վերին սահմանից 5 անգամ բարձր
- 2) IgG-ի շիճուկում նորմայի վերին սահմանից 2 անգամ բարձր կամ SMA հակամարմիններին առկայություն
- 3) Լյարդի բիոպսիան ցույց է տալիս միջին կամ ծանրաստիճանի պերիպորտալ կամ պերիպորտալ լիմֆոցիտար նեկրոզ առանձին հատվածներով [57]. Իրոք վերջերս կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ այս չափորոշիչները արդեն հաստատված են եղել

Chazouilleres և մյուսները կողմից [57] և կարող են նույնակամացնել AIH-PBC տարբերակով կլինիկական ախտորոշում ունեցող հիվանդներին բարձր զգայունություն (92%) և սպեցիֆիկություն (97%): Բացի այդ 2009թ.-ի ն EASL-ի լյարդի խոլեստատիկ հիվանդություններին վարման ուղեցույցը հաստատեց այս ախտորոշիչ չափորոշիչները, բայց հստակեցրեց, որ լյարդի բիոպսիայով սպեցիֆիկ հյուսվածքաբանական ծանր լիմֆոցիտային փոփոխություններին առկայությունը՝ միջինից մինչև ծանր լիմֆոցիտար նեկրոզը առանձին հատվածներով (ինտերֆեյս հեպատիտը), պարտադիր պայման է: Նշված էր որ եթե ախտորոշված առաջնային բիլիար ցիռոզը ուռուցիկությամբ խոլեստատիկ վնասումներով, ապա դա պայմանավորված է պրոտեոգիալ թերապիայի բարդություններով (այսինքն իմունոսուպրեսիվ բուժման անհրաժեշտությունը) [60].

Միաժամանակ երկու հիվանդություններին դրսևորումը սովորական երևույթ է, բայց պերտք է նշվի որ ԱԻՀ և Առաջնային բիլիար ցիռոզի դրսևորման սկիզբնական ժամկետները տարբեր են, սովորաբար սկսվում է առաջնային բիլիար ցիռոզով: Հետաքրքիր է, որ դեպքերի մեծամասնությունում հնարավոր է տարբերակել, թե որ հիվանդությունն է առաջնային, դոմինանտ, սովորաբար դա Առաջնային բիլիար ցիռոզն է [51]:

Առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտի և Աուտոիմուն հեպատիտի առանձնահատկությունները

ԱԻՀ և Առաջնային բիլիար ցիռոզի զուգահեռ առկայությունը նկարագրվել է ինչպես մեծահասակների, այնպես էլ երեխաների մոտ; Ենթադրվում է որ ավելի հաճախ հանդիպում է երիտասարդ հասակի ԱԻՀ հիվանդներին մոտ [51–54,61]: Ցավոք ախտորոշիչ չափորոշիչները այս վիճակների համար ավելի վատ են հաստատված քան թե AIH-PBC տարբերակով դեպքերի համար: Ինչպես ցույց են տալիս արդյունքները տարածվածության մասին տվյալները շատ փոփոխական են, բայց մոտավոր կազմում են 7–14%[51]: Առաջնային բիլիար ցիռոզի դեպքում ախտորոշման համար պետք է հաստատվի խոշոր ծորանների ախտահարումը տիպիկ խոլանգիոգրաֆիկ

տվյալներով, հիշելով որ ներկայարդային բիլիար ծառի
 սկզբնական պատկեր կարող է լինել լյարդի ցանկացած
 հիվանդության ժամանակ, որն ուղեկցվում է արտահայտված
 ֆիբրոզով և նոդուլյար ռեգեներացիայով կամ ցիռոզի
 ժամանակ [62]: Ի հավելում նշենք որ ՄՌՏ
 խլանագիտական կրեատոգրաֆիան կարող է բերել կեղծ քաղցր
 ախտորոշման, պայմանավորված դրա սահմանափակ
 սպեցիֆիկությամբ: Որոշ դեպքերում PSC-AIH տարբերակի ժամանակ
 փոքր ծորաններին ներմալ խլանագիտագրաֆիա է գրանցվել քայց
 հաստատվել է, որ մոտ 10%-ը հիվանդներին տիպիկ ԱԻՀ, խոցային
 կոլիտի հետևանք դրա, կարող է ունենալ բիլիար ծորաններին
 վնասման հյուսվածքաբանական պատկեր, այսամենը փաստում է որ
 մոտավորապես ախտորոշումը անորոշ է [63]: Կլինիկայում ԱԻՀ-ը
 գուցե կարող է լինել սկզբնական խլանագիտի հետ
 ախտորոշումը հիմնված է սկնհայտ PSC-ի խլանագիտագրաֆիկ և
 հյուսվածքաբանական պատկերի վրա և ԱԻՀն քննորոշ
 երակարտն
 կայուն բիոքիմիական, շճաբանական և հյուսվածքաբանական
 փոփոխություններին վրա: Պարզվեց, որ AIH-ով և PSC-ով
 հիվանդները նույնպես կարիք ունեն իմունոսուպրեսիվ
 բուժման [64,65]: Հարկ է նշել, որ երեխաների մոտ ԱԻՀ-ի սպեցիֆիկ
 քննությունը նկարագրվել է հիվանդներին 50% մոտ, քննությամբ ԱԻՀ
 և Առաջնային սկզբնական խլանագիտին քննորոշ
 ախտահարումներով: Այսպիսով “Աուտոիմուն սկզբնական
 խլանագիտ (AISC)” տերմինը տրվել է Mieli-Vergani’s խմբի կողմից [52] և
 վկայում է այն փաստի մասին, որ ԱԻՀ ախտորոշված բոլոր
 երեխաների մոտ պետք է հետազոտվի բիլիար ծառը առնվազն ՄՌՏ
 խլանագիտագրաֆիայով (Աղուսյակ 4) [52,54]: Ներկա պահին այս
 մոտեցման տարբերակը երեխաների դեպքում լավագույնն է և
 մեծահասակների շրջանում կատարված հետազոտություններում
 ԱԻՀ մեծահասակ հիվանդներին մոտ կատարված սկրինինգը ՄՌՏ
 խլանագիտագրաֆիայով դրական արդյունք չտվեց [62]: Այդ պատճառով
 մեծահասակ ԱԻՀ հիվանդներին շրջանում խլանատագի նշաններին
 քաղցրային ժամանակ, MRCP չի արվում: Սակայն,

DILI-ի և ԱԻՀ միջև հարաբերությունը համակարգային է և վերջնականապես պարզաբանված չէ: Սկզբունքորեն հնարանավոր է 3 տարբերակ՝

1. DILI և ուժեղ իմունոալերգիկ կոմպոնենտով նմանվող ԱԻՀ:

2. ԱԻՀ նմանակող DILI- առաջացած վերջին շաբաթներում դեղորայք ընդունելուց հետո և սպունտան լավացած դեղորայք ընդունումը դադարեցնելուց հետո:

3. Վնասող դեղորայքով առաջացած/ինդուկցված ԱԻՀ՝ /DILI դեղորայքով հարուցված Լյարդի վնասում/:

4. Այդ երեք տարբերակներն էլ հանդիպում են: Քանի որ DILI և ԱԻՀն իմունոալերգիկ են, ենթադրաբար միջնորդավորված են սպեցիֆիկ իմունոռեակցիաներով հեպատոցիտների անտիգենների հանդեպ: Կլինիկորեն և հյուսվածքաբանորեն վերադրումը/overlap այս երկու վիճակների միջև զարմանալի չէ: Այնուամենայնիվ այս երկու վիճակների միջև տարբերակիչ ախտորոշումը կարևոր են ԱԻՀ պաթոգենեզի համար:

Դեղորայքային ԱԻՀ լավ նկարագրված է կարճատև օգտագործման նարկոտիկների համար ինչպիսին են Թիենիլիկաթնաթթու և Դիհիդրալազինը [71,72]: Լյարդում դեղորայքի մետաբոլիզմի հետևանքով առաջանում են ռեակտիվ մետաբոլիտներ, որոնք կապվում են բջջային սպիտակուցների հետ, ինչպիսին են օրինակ CYP450-ի քաղաղրիչները Թիենիլիկաթնաթնի դեպքում և CYP1A2-ի քաղաղրիչների հետ Դիհիդրալազինի դեպքում: Որոնք հետագայում կարող են ճանաչվել իմուն համակարգի կողմից որպես նեոանտիգեն [71,72]: Մինչ այժմ Լյարդ են օգտագործվող դեղորայքներից՝ Նիտրոֆուրանտիններից և մինոցիկլինից առաջացած դեղորայքային ԱԻՀ դեպքերի գրանցված բավականին լավ տվյալներ կան [73]: Երբ համեմատում ենք դեղորայքային ԱԻՀ և իսկական ԱԻՀ հիվանդներին, երկու խմբերում էլ նկատվում է նմանատիպ կլինիկան պատկեր և հյուսվածքաբանական նշաններ, սակայն նախորդը ունի ավելի ցածր հյուսվածքաբանական ակտիվություն և կարծես թե չի պահանջում երկարատև իմունոսուպրեսիվ թերապիա [74]: DILI-ի և ԱԻՀ-ի

հյուսվածքաբանական տարբերակումը հանդիսանում է դժվարին խնդիր: Վերջին հետազոտումները ցույց տվեցին նկատելի տարբերություններ առկայություն, ինչը որպես վնասման օրինակ կարող է օգտագործվել հյուսվածքաբանների կողմից շատ դեպքերում ճիշտ ախտորոշման համար [75]: Այնուամենայնիվ, տարբերակումը հաճախ շատ դժվար է, քանի որ բացակայում են հուսալի ախտորոշիչ տեստեր DILI-ի համար և ինչպես ԱԻՀ, ախտորոշումը դրվում է կլինիկորեն և ճաբանական հիմքերով [76]: Չնայած նրան, որ դժվար է գնահատել դեղորայքային ԱԻՀ նման խամախտանիշը, կարելի է հաշվել մոտավորապես 9–12% դեպք ԱԻՀ կլինիկական պատկերով [74,77]: Շատ կարևոր է ուշադրություն դարձնել հիվանդության անամնեզի վրա, վերջերս ընդունած դեղորայքի վրա, որը կարող է դրդել AIH-DILI [74]: Դեպքերի 30%-ը կարող է կապված լինել գերզգայունության պատկերի հետ՝ տենդ, ցան, էնզիմոֆիլիա [78]: Հիվանդության դրսևորման ժամանակ ցինոզի բացակայությունը խոսում է իօգուտ AIH-DILI -ի [78]: Ծանր AIH-DILI-ն սովորաբար պատասխանում է բարձր դեղաչափով հորմոնալ բուժմանը նույն կերպին ծանր ԱԻՀ, եթե բուժումը սկսվում է ժամանակին: Երբեմն միայն հետագա հսկողությունը կարող է տարբերակել ԱԻՀ DILI/դեղորայքով դրդված լյարդի վնասում/ -ից: Հորմոնալ բուժումը հնարավոր է դադարեցնել առանց հետագա ռեցիդիվի, այն դեպքում եթե իմունոսուպրեսիվ բուժումը դադարեցվի մի քանի ամսով և դիտվի համընդհանուր իրական ԱԻՀ ռեցիդիվը: Անորոշ դեպքերում խորհուրդ է տրվում Հորմոնալ բուժման հսկողություն, աստիճանական իջեցում և դեղորայքի դադարեցման ժամանակ հետորոշական հսկողություն (տես բուժման ալգորիթմը նկ. 1):

Աուտոիմուն հեպատիտը և հղիությունը

ԱԻՀ շատ հազվադեպ ախտորոշվում հղիության ընթացքում, բայց ինչպես այլ աուտոիմուն հիվանդությունները, այն կարող է դրսևորվել հղիությունից հետո: Հղիության ընթացքում հնարավոր է ախտորոշված ԱԻՀ հիվանդների լավացում կամ սպոնտան ռեմիսսիա, մինչև նույն ժամանակ հղիությունից հետո հաճախ են

բռնկումները [79–84]: Դա հավանաբար պայմանավորված է հղիությունից հետո դիմադրողականության վերականգնումով: Սյուպիսով ԱԻՀ առկայությունը պետք է քննարկվի, տարբերակիչ ախտորոշման դեպքում լյարդի դիսֆունկցիայի ժամանակ, մասնավորապես հիպեոսմազոնոբուլիմիայի և սելեկտիվ IgG-ի բարձր մակարդակի ժամանակ, նաև նույնիսկ հղիության ընթացքում, քանի որ հիվանդության բռնկումներ հնարավոր են նաև այդ ժամանակ: Էֆեկտիվ իմունոսուպրեսիան հնարավորություն տվեց Աուտոիմուն հեպատիտով հիվանդամենոնեյովերիտասարդ կանանց հղիանալ և իմունոսուպրեսիան պետք է միջտշարունակվի հղիության ընթացքում, ընդհանուր առմամբ հղիության լավ ելքով:

Վիրուսային հեպատիտները և Աուտոիմուն հեպատիտը

Հրապարակվել է, որ ընկալունակ անհատներ իմոտ Աուտոիմուն հեպատիտը կարող է դրդվել վիրուսային ինֆեկցիաներով և որոշ դեպքեր ներկայացվել են [3,4,85,86]: Մոլեկուլյար նմանակումը վիրուսային և աուտոանտիգենների էպիտոպների միջև աջակցում է վիրուսով դրդված Աուտոիմուն հեպատիտ հասկացությունը: Սյուսկոդմից հրապարակված քիչ դեպքերը կարող են իրենցից ներկայացնել ախտորոշիչ շեղումներ երկու ուղղությամբ: Առաջինը ենթակի ինիկական Աուտոիմուն հեպատիտով հիվանդները լինելու մինչև այդ ուշադրություն չդարձրած, կարող են ախտորոշվել սուր վիրուսային հեպատիտով հիվանդ լինելու ժամանակ: Երկրորդը՝ սուր Աուտոիմուն հեպատիտով և հաստատված հիպերոսմազոնոբուլիմիան կարող է արտացոլել վիրուսային ցուցանիշների կեղծ շճաբանական դրականարդյունքներ վիրուսային ցուցանիշների համար: Սյուսկոդմից Աուտոիմուն հեպատիտի զարգացումը կամ աուտոիմուն հեպատիտի դրսևորումները գրանցվել են հեպատիտ C-ով որոշ հիվանդների մոտ ու բուժումից հետո [87,88] և հազվադեպ սուր HCV ինֆեկցիայի ժամանակ, նույնիսկ վիրուսի քլիրենսից հետո [89]: Աուտոիմուն հեպատիտի և քրոնիկ HCV-ի տարբերակումը անցյալում դժվարին խնդիր էր, α-իմտերֆերոնի իմունոխթանիչ կոդմնակի ազդեցությամբ

պատճառով, բայց ի շնորհիվ ինտերֆերոն ազատ բուժման հայտնվելուն, այն իրենից էլ չի ներկայացնում կլինիկական դժվարին խնդիր: Առաջնահերթ պետք է բուժվի HCV ինֆեկցիան և թեև լյարդի բորբոքային հիվանդությունը պահպանվում է, Առևտրի մոնիտինգի պատիտը պետք է ժխտվի:

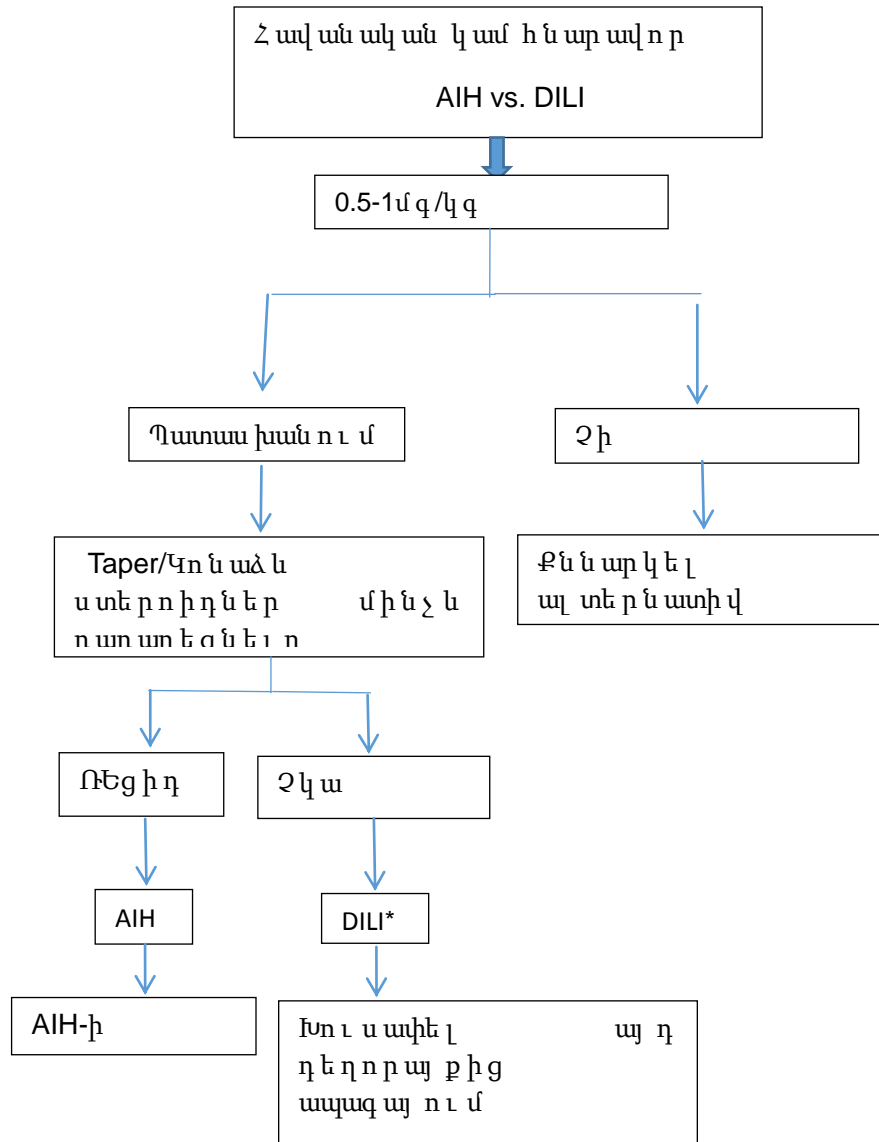
***De novo Առևտրի մոնիտինգի պատիտ լյարդի փոխպատվաստումը
նեցիպի ենտների մոնիտինգ***

ԱՌՀ կամ ԱՌՀ-ի նման համախտանիշը կարող է զարգանալ լյարդի այլ հիվանդությունների պատճառով լյարդի փոխպատվաստումից հետո թեմեծահասակների և թեերեխաների շրջանում: Այս վիճակը կոչվել է “de novo AIH” [90,91]: Չնայած որ առաջարկվել է բալտերնատիվ անվանակարգ, ինչպես օրինակ՝ “հետտրանսպլանտի մոնիտինգի պատիտ” կամ “զրաֆտի դիսֆունկցիան նմանակող ԱՌՀ կամ “պոստտրանսպլանտալ ազմոցիտ հեպատիտ”, որը շատ ավելի հարմար է քանի որ փոխպատվաստումը հեպատոցիտները խիստ սուսց “սեփական” բջիջները չեն և վիճակը իրականում “առևտրի մոնիտինգ” է [5,92]: Այնուամենայնիվ այս վիճակի ժամանակին ճանաչումը կարող է օգտակար լինել փոխպատվաստում լյարդի մերժման ժամանակին հայտնաբերմանը և կրկնակի փոխպատվաստման հրաժեշտության համար և կանքի որակի լավացման համար, քանի որ այս հիվանդությունը կշահեն իմունոսուսցիտային բարձրացումից, որն իր մեջ ներառում է հորմոններ և Ազաթիոպրին, ինչպես իրական ԱՌՀ դեպքում [90]:

Նկատար 1. *Առաջարկված ախտորոշիչ ալգորիթմը Առևտրի մոնիտինգի համար, օգտագործելով հակամարմինների նոնտի նորոշումը անուղղակի immunofluorescence (ՆՖՄ) եղանակով և էնզիմակայված իմունոսորբենտ հարցը (ELISA) որոշելով չորս տեսակի առևտրի հակամարմիններ:*

Լյարդի բիոպսիան միշտ ցուցված է բորբոքային հեպատիտը ցուցադրելու համար, ինչպես նաև լյարդի հիվանդությունը ըստ փուլի և ստիճանի դասակարգելու համար:*

Երկարատև հսկողությունը ցուցված է, որպեսզի բաց չթողնվի ԱՌՀ ու շնեցի դիվը (օրինակ 6 ամիսը մեկ անգամ 3 տարի ժամկետով):



Ուղեկցող աուտոիմուն վիճակներ

ԱհՀ կապված է լայն շարքի այլ աուտոիմուն կամ իմուն միջնորդավորված հիվանդությունների հետ (Ադուսյակ 4) [8,13,29,45,93–96]: Իրականում, համանման աուտոիմուն հիվանդությունների տարածված են ԱհՀ հիվանդների մոտև արտացոլում են հայտնի աուտոիմուն հիվանդությունների ամբողջական շարքը: Հետևաբար ընդլայնված ախտորոշիչ սկրինինգը այլ աուտոիմուն հիվանդությունների, մասնավորապես, Աուտոիմուն թիրոիդիտի, համարվում է տրամաբանական ԱհՀ հիվանդների դեպքում, և ախտորոշումը, և կանոնավոր պարբերականությունը հետագա հսկողությունը [95]:

ԱԻՀ հիվանդներին առաջին զօրի հարազատներին մոտ իմուն
միջնորդավորված հիվանդությունները ավելի հաճախ են
հանդիպում, հետևաբար պետք է ուշադիր լինել ընտանեկան
անամեզին:

Մանրամասն հավաքված հիվանդության և ընտանեկան
պատմությունը, կարող են անօգնել ԱԻՀ-ի հազվադեպ հանդիպող
դեպքերի հայտնաբերման համար, առաջացած աուտոսոմ-ռեցեսիվ
գենետիկական շեղումների հետևանքով, ինչպիսին են
Աոտոիմուն պոլիէնդոկրիկոպաթիա - կանդիդիազ էկտոդերմալ
դիստրոֆիայի համախտանիշը (APECED), հայտնի են ան ինչպես
Աուտոիմուն պոլիէնդոկրիկոպաթիա համախտանիշ տիպ 1 (APS-1), որն
առաջանում է աուտոիմուն կարգավորող գենի մուտացիայով (AIRE) և
բնորոշվում է քրոնիկ մաշկամուկոզ կանդիդոզով, էկտոդերմալ
դիստրոֆիայով և որոշ էնդոկրին օրգանների աուտոիմուն
ոչնչացմամբ, բերելով գերազանցապես հիպոպիտուիտարիզմի,
ադրենոկորտիկալ անբավարարություն և գոնադալ անբավարար
կանանց մոտ (Ադուսյակ 4) [8,13,29,45,93–96]:

Աուտոիմուն հեպատոիտի ֆարդությունները

Սկզբունքորեն ԱԻՀ ֆարդությունները նույնն են ինչ լյարդի
ցանկացած սուր կամ քրոնիկ պրոգրեսիվոզ հիվանդության
դեպքում: Սուր դրսևորման ժամանակ լյարդի անբավարար
ինֆեկցիոն ֆարդությունների ռիսկը ֆարձր են կարող
է ազրավացնել իմունոսուպրեսիվ թերապիայով:

Քրոնիկ հիվանդության ժամանակ, հատկապես չախտորոշված կամ ոչ
լիարժեք բուժված, առաջանում ցիռոզի ֆարդություններ:
Մասնավորապես, լյարդաբջջային կարցինոման (HCC) հայտնի է
որպես ԱԻՀ համակցված ցիռոզի հետևանք, չնայած ԱԻՀ հետ
համակցված դեպքերը շատ ավելի հազվադեպ են հանդիպում
համեմատած լյարդի ցիռոզի այլ պատճառների հետ (Ադուսյակ 2)
[3,11,13,97,98]: Բնակչության շրջանում կատարված վերջին
հետազոտությունները, ցույց տվեցին լյարդային և
արտալյարդային օնկոգենություն ֆարձրացում ԱԻՀ հիվանդներին
մոտ [99]: Դանիայի, Գերմանիայի, Նիդերլանդների, Անգլիայի,

Ամերիկայի և Ճապոնիայի հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ արական սեռը հստակ հանդիսանում է ռիսկի գործոն և ցիռոզի առկայությունը հանդիսանում է լյարդաբջջային կարցինոմայի զարգացման նախապայման: HCC-ն հանդիպում է տարեկան 1–2% հաճախականությամբ, ցիռոզի բարձր ռիսկով պոպուլյացիաներում [11, 13, 97, 98, 100–102]: ԱԻՀ և ցիռոզի համար հետազոտությունները ցարկոբոնոզի ներքին հաստատված չեն, բայց հաշվի առնելով HCC-ի առաջացման նշանակալի ռիսկը լյարդի ուղտառնոգրաֆիան յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ անգամ, ցիռոզով հիվանդներին դեպքում արդարացված է: Իրացում լյարդի հիվանդություններին բարդություններին, երկարատև իմունոսուպրեսիվ թերապիայի բարդությունները նույնպես պետք է քննարկվի և երկու ռիսկերը կարող են համակցվել: Պետք է նշել, որ արտալյարդային նշարոնակ տարբեր տիպի բջիջները անկանխատեսելի կերպով հանդիպում են հիվանդներին 5%-ի մոտ, ոչ մեկ անոմալային մաշկի քաղցկեղի հետ միասին, լինելով ամենահաճախ հանդիպողը [99, 103]: Ինչպես երևում է հիվանդներին մեծամասնությամբ մոտ ռիսկը առաջնահերթ պայմանավորված է երկարատև իմունոսուպրեսիայով: Թե ինչ աստիճանի է տարբերվում արտալյարդային օնկոգենությամբ ռիսկը նորմալ պոպուլյացիայից դեռ լավ հետազոտված չէ: Այնուամենայնիվ ինչ ամիտ է համարվում ԱԻՀ հիվանդներին առողջություն ակրիսինգ հետազոտումը այլ նշարոնակ գոյացություններին համար:

Ախտորոշիչ հետազոտությունները և չափորոշիչները

ԱԻՀ ախտորոշումը սովորաբար հիմնված է տիպիկ ֆենոտիպի վրա գուցահեն ժխտելով լյարդի քրոնիկ ախտահարման այլ պատճառները (Աղուսյակ 2 և 4): ԱԻՀ ախտորոշիչ չափորոշիչները և ախտորոշիչ բալային համակարգը կոդիֆիկացվել է IAIHG-ի մասնագետներին իմբիկոդիֆից դեռ 1993 թ.-ին, վերանայվել է 1999-ին և վերջերս ներկայացվել է պարզեցված տարբերակով ռոտին կլինիկական օգտագործման համար (Աղուսյակ 6) [28]: ԱԻՀ առաջացնելու ակնհայտ կասկածը և հրապարակված ախտորոշիչ չափորոշիչները (Աղուսյակ 5 և 6) առկայությունը

հնարավորություն է տալիս պատրաստի ախտորոշել ԱԻՀ: Ցավոք
 զգալի մեծամասնությունում ախտորոշումը դժվարացած է և
 ուղեգրումը հատուկ կլինիկական փորձ ունեցող լյարդաբաններին
 մոտ կարող է արդարացված լինել: Հիվանդությունն ենգակաբար և
 ստիճանակա առաջընթացի դեպքում, առանց ակնհայտ
 ախտանիշների, ախտորոշումը հիմնված է գերազանցապես
 լաբորատոր տվյալների վրա: Հետևաբար ախտորոշիչ
 հետազոտությունները հիմնված են այնպիսի կենտրոնական
 տարրերի վրա ինչպիսին են շրջանառող օրգանն չսպեցիֆիկ
 աուտոհակամարմինների վրա, համակցված պոլիկլոնալ
 հիպերգամմալոբուլինեմիայի հետևողիկ կամ համատեղ
 հյուսվածքաբանական փոփոխությունների վրա, վիրուսային
 հեպատիտների ցուցանիշների բացակայությունն պայմաններում:
 Հյուսվածքաբանական փոփոխությունները ախտորոշման համար
 անփոխարինելի են:

Լաբորատոր փոփոխությունները

Առավելապես հեպատիտի պատկեր, բիլիռուբինի կոնցենտրացիայի և
 ամինոտրանսֆերազների մակարդակի բարձրացումն որմայի վերին
 սահմանից ավելի քան 50 անգամ, սովորաբար նորմալ կամ չափավոր
 բարձրացած խոլեստատիկ էնզիմների մակարդակով, սա
 հիվանդությունն տիպիկ բիոքիմիական պատկերն է [4,26–28]: Սակայն
 ԱԼՏ-ի մակարդակի բարձրացումը չի արտացոլում ԱԻՀ ծանրության
 ստիճանի հյուսվածքաբանական մակարդակը: Վեջերս կատարված
 հետաքրքիր հետազոտումները ցույց տվեցին, որ
 ամինոտրանսֆերազների բարձրացմանը զուգահեռ բարձրում է
 ԳԳՏ-ի մակարդակը, բայց ոչ α-ֆետոպրոտեինի մակարդակը և
 հետագայում կարող է օգտագործվել որպես անկախ ցուցանիշ
 բուժման արդյունքի համար [29,45]: Հաշվի առնելով հիվանդության
 անկայուն, տատանվող բնույթը, ամինոտրանսֆերազների և ԳԳՏ-ի
 մակարդակները կարող են ինքնաբերաբար նորմալանալ (ինքնաբերաբար
 բիոքիմիական ռեմիսիա), չնայած հյուսվածքաբանական
 ապացույցների էկայուն, պահպանվող բորբոքային
 ակտիվությունը, երբեմն նույնիսկ ծանր բորբոքում: Նման տիպի

ակնհայտ ինքնաբերական բիոքիմիական ռեմիսիան կարևոր կլինի ակնհայտ ինքնաբերական ինդիք է, որը երբեմն կարող է հիվանդության ախտորոշման ուղացման, հետազոտման պատճառ հադիսանալ, քանի որ կրկնակի կլինիկական դրսևորումը կարող է լինել ամիսներ կամ տարիներ անց կամ նույնիսկ լինել ամբողջությամբ անախտանիշ: Հիվանդության այսպիսի վարքը կարող է երեւմն քաղատել հայտնաբերված ցիռոզը, հիվանդներին գրեթե 1/3-ի մոտ, հիվանդության ախտորոշման ժամանակ: Կզլոբուլիներին կամ IgG-ի մակարդակի բարձրացումը շիճուկում հադիպում է ԱԻՀվ հիվանդներին մոտավորապես 85%-ի մոտ, նույնիսկ ցիռոզի բացակայության դեպքում [29,104,105]: Հիվանդության սուր սկզբով հիվանդներին մոտ Կզլոբուլիներին կամ IgG-ի մակարդակը ավելի հակում ունեն ցածր լինելու, 25% - 39% հիվանդներին մոտ IgG-ի մակարդակի նորմալ արժեքներ է գրանցվել [106, 107]: IgG- բարձր մակարդակը հանդիսանում է շատ բնորոշ ԱԻՀն (IgA և IgM մակարդակները սովորաբար նորմալ են) [28]: IgA և IgM բարձր մակարդակները ենթադրում են այլ հիվանդություններ, համապատասխանաբար՝ է Ակոհոլային ստեատոհեպատիտ և Առաջնային բիլիար ցիռոզ: Կարևոր է ընդգծել, որ Կզլոբուլիներին և IgG-ի նորմալի սահմանները շատ լայն են: Սակարող է քաղատել հիվանդներին այն մասնաբաժինը, որոնց մոտ, ըստ երեւույթին կարող է ցույց տալ "նորմալ" IgG-ի մակարդակ ախտորոշման ժամանակ: Այս հիվանդներից շատերը ունեն IgG-ի նորմալի սահմանին համապատասխան մակարդակ, երբեմն նորմալի մակարդակից 2 անգամ ցածր մակարդակ: Այս հիվանդները ունեն IgG-ի մակարդակի հարաբերական բարձրացում, հաշվի առնելով նրա բնականից ցածր մակարդակը, բայց դեռ նորմալի սահմաններում գտնվող մակարդակ դժվարացնելով նախնական ախտորոշումը:

IgG-ի մակարդակը իջնում է բուժման ընթացքում, կարծես թե այս հիպոթեզը հաստատում են: Իսկապես, իմունոգլոբուլիներին մակարդակը շատ կարևոր և օգտագործվող ցուցանիշ է բուժման մոնիտորինգի, ռեմիսիայի հասնելու համար: Իմունոգլոբուլիներին նորմալ մակարդակին հասնելը, ինչպես

ցույց է տրվել, կորելացվում է բոբոբային ակտիվության լավացման, նույնիսկ երբեմն թույլ հակաբոբոբային ակտիվության (LJ արդի ակտիվության ցուցանիշը՝ HAI 5–6) կարող է գոյություն ունենալ IgG-ի նորմալ մակարդակի հետ[108]: Տրանսամինազներին և IgG-ի մակարդակի նորմալացումը, արդեն համաձայնեցված է, որ համարվում է լիարժեք բիոքիմիական նեմիսիայի ցուցանիշ: Վիրուսաբանական ցուցանիշներին բացակայությունը հանդիսանում է ԱԻՀ-ի պարզեցված ախտորոշիչ չափանիշներին 4 տարբերից մեկը [28]: Բացայն երկրներում, որտեղ վիրուսային հպատիտները բարձր տարածվածություն ունեն, հնարավոր է ԱԻՀ և վիրուսային հեպատիտների համակցություն [109–111]: Այդ դեպքերում ԱԻՀ ախտորոշումը կարող է բաց թողնվել և այն կարող է մնալ չբուժված, եթե վիրուսային հեպատիտի բացակայությունը համարվում է անհրաժեշտ պայման ԱԻՀ ախտորոշումը քննարկելու համար: Սովորաբար ԱԻՀ ունի ավելի ազդեցիկ ընթացք և ավելի ծանր կանխատեսում քան թե վիրուսային հեպատիտները՝ նույնիսկ B-ն կամ C-ն, և LJ արդի բիոպսիայի մանրամասն, ուշադիր գնահատումը, շտաբանական թեստերի հետմիասին կարող են օգնել հայտարարելու LJ արդի վնասման համակցված կրկնակի մեխանիզմը: HCV-ի բուժման համար ինտերֆերոն-ազատ նեոմիներին հայտնվելը հնարավորություն ստեղծեց բուժել երկուսն էլ շատավելի հեշտ: Թեթև դեպքերում առաջնահերթ բուժվում է HCV-ն, որից հետո վերագնահատվում է LJ արդի հիվանդությունը:

2. ԱԻՀ պեպտեին կառի ունենալ և դիտարկել յուրաքանչյուր սուր կամ քրոնիկ LJ արդի հիվանդությունը տառապող հիվանդի մոտ, մասնավորապես հիպերգամալոբուլինեմիայի առկայությունն առումով (II-2):
3. Ժամանակին և արագ ախտորոշումը չափազանց կարեւոր է, քանի որ չբուժված ԱԻՀ ունի մահացության բարձր ցուցանիշ (I)

4. ԱԻՀ հիվանդ մեծ անասակ պացիենտներին մոտավորապես $1/3$ եւ երեխաներին մոտավոր $1/2$ ունենցի՞րո՞ղ արդէն իսկ հիվանդութիւնը անդրսնորման սկզբում (II-2)
5. Սուր սկզբով ԱԻՀ կարող է առաջանալ նորսնորվել, որպէս մինչ այդ չախտորոշված, սակայն առկա ԱԻՀ-ի սրացում կամ նոր սկսվող սուր ԱԻՀ առանց քրոնիկ հիվանդութիւն համար հավանական հյուսվածքային փոփոխութիւն ունենալի (II-2)
6. ԱԻՀ համակցված է բազմաթիվ այլ սուր տիմուս հիվանդութիւն ունենալի հետ (II-2)
7. ԱԻՀ ախտորոշում ունեցող բոլոր երեխաներին պէտք է կատարվի ՄՌՏ-խոլանգիոգրաֆիա, որպէսզի ժխտվի Սուր տիմուս սկզբնորոշ խոլանգիտը (II-2)
8. ԱԻՀ նցի՞րո՞ղով բոլոր հիվանդներին պէտք է 6 ամիսը մեկ անգամ կատարել լիարդի ու լտրաձայնային հետազոտութիւն ու լիարդաբազային կարգի նմայի սկրինինգի առումով (II-2)
9. Իմունասուպրեսիվ բուժում ստացող հիվանդները պէտք է ենթարկվեն խորհրդատվութիւն ու լտրամանուշակազույն ճառագայթներին պաշտպանվելու համար: Երկարատև մաշկաբանի հսկողութիւն կազմակերպումը մաշկի ոչ-մեկանմային քաղցկեղի առումով (III)

Աղյուսակ 5. Սուր տիմուս հեպատիտների ախտորոշման չափանիշներին ամփոփում, որը վրահի մնված էր 1999 թ. Միջազգային Սուր տիմուս Հեպատիտ Խմբի (IAIHG) ախտորոշիչ սանդղակը [27]:

<i>Հաստատված AIH</i>	<i>Հավանական AIH</i>
Նորմալ α -1AT ֆենոտիպ	Մասնակի α -1AT անբավարարութիւն
Նորմալ ցեոնոլոպլազմինի մակարդակ	Ցեոնոլոպլազմինի/պրինձ ախտորոշիչ մակարդակ
Նորմալ երկաթ և ֆերիտինի մակարդակ	Երկաթի և ֆերիտինի ոչ ախտորոշիչ փոփոխութիւն ունենալ
Ոչ ակտիվ ինֆեկցիոն հեպատիտ	Ոչ ակտիվ ինֆեկցիոն հեպատիտ A,B,C

A,B,C	
Օրակ ան ալ կոհոնլը <25 գ/օրը	Օրակ ան ալ կոհոնլը <50 գ/օրը
Վերջերս չի քնդու նվել հեպատոքսիկ դեղեր	Վերջերս չի քնդու նվել հեպատոքսիկ դեղեր
Գերակշռում է AST/ALT ան նորմալ թյունը	Գերակշռում է AST/ALT ան նորմալ թյունը
Կ-գլոբուլինների կամ IgG-ի անգամ քառաձոր նորմայի վերին սահմանից >1.5	Հիպերգամա գլոբուլինեմիա ցանկացած մակարդակի
ANA, SMA anti-LKM1 >1:80, մեծերի մոտ >1:20 երեխաների մոտ	ANA, SMA, anti-LKM1 >1:40 մեծերի մոտ
AMA քացասական	Այլ սուտոհակամարմիններ
Լյարդի բիոպսիա	Լյարդի բիոպսիա
Չափավորից ծանր սուտիճանի Ինտերֆեյս հեպատիտ	Միջինից ծանր սուտիճանի Ինտերֆեյս հեպատիտ
Չկան բիլիար ախտահարում, գրանուլեմաներ, կամ նշանակալի փոփոխություններ այլ հիվանդություն համար	Չկան բիլիար ախտահարում, գրանուլեմաներ, կամ նշանակալի փոփոխություններ այլ հիվանդություն համար

Աղյուսակ 6. Միջազգային Առևտրի մոնիչնգ և Կլինիկալ Իմունոլոգիա (IAIHG)

սրբազգային ախտորոշիչ և ստիանիշները

Առանձնահատուկ ցուցանիշներ	Տարբերակիչ/Դիֆերի միտում	Ստանդարտ
ANA կամ SMA+	≥1:40	+1*
ANA կամ SMA+	≥1:80	+2*
Կամ LKM+	≥1:40	+2*
Կամ SLA/LP+	Ցանկացած տիտր	+2*

IgG Y-գլոբուլինների մակարդակ	կամ	>նորմայի սահմանից	վերին	+1
		>1.1x վերին սահմանից		+2
LJ արդի հիստոլոգիա (հեպատիտի հաստատումը անհրաժեշտ պայման է)		Համատեղելի է AIH-ի հետ		+1
		Բնորոշ է AIH-ին		+2
		Ատիպիկ է		0

Հստակ Աուտոիմուն հեպատիտ $\geq P7$; Հավանական Աուտոիմուն հեպատիտ $\geq P6$:

Միավորների գումարումը բոլոր աուտոակամարմինների համար հասնում է մաքսիմալը 2 միավոր:

ԱՌՀ համար բնորոշ հյուսվածքաբանական փոփոխությունները T= նշվածներին յուրաքանչյուրը պետք է ներկայ լինի անվանական 'ինտերֆեյս հեպատիտ, լիմֆոցիտային / լիմֆոցիտային ինֆիլտրացիա պորտալ ուղիների և անցում բլթակների վրա, էպիթելիալ էզիս (Ալտիվ թախանցում մի բջջից մյուսը և ավելի մեծ բջջի միջով) և LJ արդյունքի վարդազարդի ձևավորում: LJ արդի հիստոլոգիայի համատեղելիություն Աուտոիմուն հեպատիտի հետ = բրոնխի հեպատիտի լիմֆոցիտային ինֆիլտրացիա առանց քննարկված բնորոշ հատկանիշների: Ատիպիկ = արտահայտում է LJ արդիայի հիվանդությունն աննշաններ, ինչպիսին է Ստեատոհեպատիտը:

Աուտոակամարմիններ

Աուտոակամարմինները համարվում են ԱՌՀ տարբերակիչ հատկանիշ և հանդիսանում են ախտորոշիչ հետազոտությունների կարևոր մաս: Անուղակի իմունոֆլուրեսցենցիան /IFL/ հանդիսանում են առավել նախընտրելի մեթոդ և աուտոակամարմինների որոշման գլխավոր մեխանիզմը [112], բոլորի համար քաջի anti-SLA/LP հակամարմինները (Նկ. 2), դա պետք է իրականացվի թարմ ստեղծված քերված սուբստրատում, որը սովորաբար պարունակում է երիկամ, LJ արդ, ստամոքս: Այս գույակցումը թույլ է տալիս որոշել ANA, SMA,

anti-LKM1, ինչպես նաև anti-LC1 և anti-LKM3, եթե anti-LKM1-ը բացակայում է: Մինչև նույն ժամանակ AMA կարող է հայտնաբերվել IFL մեթոդով և դրանով կարող է օգնել AIH-PBC գույակցված տարբերակի հայտնաբերման համար: Դրական շիճուկը պետք է տիտրել մինչև վերջնական: Մեծահասակների մոտ, զգալի տիտր է P1:40 և ուժով IFL-ով: Երեխաների մոտ 1:20 ANA-ի կամ SMA-ի համար և 1:10 anti-LKM1-ի համար համարվում է ուժեղ հիմնավորում ԱՌՀ ախտորոշման համար, երբ գույակցվում են այլ ևլաբորատոր և կլինիկական հատկանիշների հետ, որոնք բնորոշ են ԱՌՀ [54]:

Այլ հիմնական քիմիական մեխանիզմներ, ինչպիսին են ELISA կամ իմունոբլոտինգ, հասանելի են աուտոհակամարմինների հայտնաբերման համար, ինչպիսին են anti-LKM1, anti-LKM3, anti-LC1 և միակ ախտորոշիչ մեթոդն է anti-SLA/LP-ի համար, որոնց ճշգրիտ թիրախային անտիգենները հայտնաբերվել են մոլեկուլյար մակարդակով և օգտագործվում են առանձին անալիզների փուլում [4,112,113]: ANA-ը և SMA-ը հանդիսանում են 1 տիպի ԱՌՀ մարկեր, որոնց բաժին է ընկնում հիվանդների 75%-ը, բայց չի հանդիսանում հիվանդության սպեցիֆիկ ցուցանիշ և անտիգեն սպեցիֆիկության տեսակետից ցույց է տալիս լայն սահմանով անհամասեռություն, տիտրերի լայն սպեկտրի հետմիասին: ANA-ի և ԱՌՀ ֆլուորոսցեն սպատկերը, սովորաբար համասեռ է Hep2 բջիջների օգտագործման հետ, բայց պայծառ պատկեր միջտի որ ստացվում է: Հակամարմիններ հայտնաբերվում է 1 տիպի ԱՌՀ 43% հիվանդների մոտ և կապված է անտիգենների տարբեր առանձնահատկությունների հետ, որոնք ներառում են հիստոնները, երկշղթա ԴՆԹ, քրոմատին և ռիբոնուկլեոպրոտեին կոմպլեքսներ: Ինչնից է չկա միայնակ օրինակ կամ կոմբինացիա, որ պաթոգնոմոնիկ է ԱՌՀ համար, իսկ ANA-ի տարբերներ կցված օրինակների հետազոտումները չունեն պրակտիկ կլինիկական և ախտորոշիչ նշանակություն և Hep2 բջիջների սկրինինգ փուլի որոշումը ԱՌՀ դեպքում խորհուրդ չի տրվում [112–114]: SMA-ը արձագանքում է հետևյալ ցիտոսկելետալ տարբերի, ներառելով F-actin գրանցված anti-actin հակամարմիններ 41% հիվանդների մոտ: Երբ երկակամների բաժիններ են օգտագործվել

որպես սուր փոփոխություններ SMAvg (անոթ / գլոմերուլ) և SMAvgt (անոթներ / գլոմերուլ / խոնավակներ) կարելի է գտնել օրինակ ափուրջում և ներքին, որոնք հաճախ կապված են, բաց չունենալով անոթային և ԱԻՀ համար: Դրանք կապված են F-actin անտիգենությամբ հետ [112]: ի ԱԻՀ ախտորոշիչ հետազոտություններում SMA/anti-actin հակամարմինները որոշումը տեղի է և սովորաբար կատարվում է ELISA մեթոդով [114,115]: Սակայն IFL վաղի վերեղասվում ELISA-ից և ապահովում է լավագույն սպեցիֆիկությունը / զգայունությունը SMA-ի տիտրման համար: Իրականում Ակտինը միակ թիրախային հակածինը չի ԱԻՀ-սպեցիֆիկ SMA-ի ռեակտիվացման համար և ELISA-ի մեթոդով մոտ 20% դեպքերի ախտորոշման բաց թողնում է գրանցվել [4,112,113,116–118]: Հաճախ միևնույն շիճուկում համատեղ առկա են ANA և SMA, ինչը լավացնում է ախտորոշման ճշգրտությունը: Anti-LKM1 և կամ anti-LC1 հանդիսանում են ԱԻՀ-2-ի ճարտանախան մարկերներ: Երկու հակամարմիններն էլ հաճախ համատեղում են և ԱԻՀ 2-ի դեպքերի 38 հիվանդների դեպքերում, գրանցվել է anti-LKM1-ի տարածվածություն 66% և 53% anti-LC1-ի համար, հետահայաց վերլուծության ժամանակ [29]: Ի տարբերություն ANA և SMA-ի նկատելի հակագենի անհամասեռությունը anti-LKM1-ի համար գլխավոր թիրախ առտոհակամարմինը հստակ առանձնացվել է՝ ցիտոքրոմ P4502D6 (CYP2D6) և Ֆոսֆոլիպիդն սֆերայի գիլոնդեամինայ (FTCD) anti-LC1-ի կամար: Չնայած լավ բնութագրված թիրախային հակագենի, ոչ anti-LKM1, ոչ anti-LC1 հիվանդությունները սպեցիֆիկ չեն, որովհետև նրանք նկարագրվում են փոքր համասեռություններ (5–10%) մեծահասակների մոտ և քրոնիկ HCV ինֆեկցիայով մանկական հիվանդների մոտ [87,88,119–123] : Հաջորդականություն հոմոլոգիայի առկայությունը CYP2D6 և HCV-ի միջև հիմքն է համարվում anti-LKM1 հակամարմիններին հայտնվելը HCV-ով այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն ժառանգական նախատրամադրվածություն Առտոիմուն հեպատիտի հանդեպ (հիմնականում DRB107 դրակային) Մոլեկուլային մանակաման մեխանիզմի միջոցով [124]: anti-LKM1 հակամարմիններին հանդեպ

թիրախային հակածինները հոմոլոգիան հայտնաբերվել է նաև այլ վիրուսային սպիտակուցները հետ [5]: Նաև anti-LKM1 հակամարմինները նկարագրվել են Վիլսոնի հիվանդության համար լյարդը փոխադարձությամբ նեոփիլեմոնոսերի մոտ rejection/մերժման դրվագները հետո [125]:

Anti-SLA/LP-ը համարվում է միակ սպեցիֆիկ հակամարմինը, հետևաբար ունի բարձր ախտորոշիչ արժեք: Թիրախ անտիգենը հայտնաբերվել է synthase (S) converting O-phosphoserine-tRNA, նկարագրվող նրապես (Sep), որի տերմինալ անոթային ճիշտ անվանումը SepSecS [126,127]: Սա հանգեցրել է anti-SLA/LP-ի հայտնաբերման համար հուսալի ֆինանսական առումով օգտակար մեթոդի (ELISA և dot-blot) գարգացման [126,128]. Anti-SLA/LP հայտնաբերվում է ԱԻՀ հիվանդներին մոտավորապես 30%-ի մոտ, ավելի հաճախ համակցված կոնվեկցիան ալ հակամարմինները հետ anti-

Ro52 հակամարմինները [128–132], բաց երբեմն այն միակ նեակտիվացման թայմի հայտնաբերվող աուտոանտիգենն է: Դրաներկայությունը կարող է նույնականացնել ավելի ծանր ընթացքով և վատ կանխատեսումով հիվանդներին [49,50,133,134], սխառտեսումային սոցացիանները հակասական են [129,132]: Հետագա աուտոհակամարմինները ստուգումը կարող է օգտակար լինել, մասնավորապես այն հիվանդներին համար, որոնց մոտ նախնական վերը նշված անալիզները բացասական են: Հականեյտրոֆիլային ցիտալ ագմատիկ հակամարմինները (ANCA) հայտնաբերվում են օգտագործելով Էթանոլ - ֆիքսված նեյտրոֆիլներ շիճուկի 1:20 նոսրացման դեպքում: Ատիպիկ pANCA հակամարմինները, որոնք ի սկզբանե դիտակվել են, որպես առաջնային բիլիար ցիռոզի և աղիները բորբոքային հիվանդության յուրահատուկ հակամարմիններ, նաև հաճախակի են երկա ԱԻՀ-1 հիվանդներին մոտ [135,136]. Վերջին տվյալները վկայում են, որ թիրախ անտիգենը տեղակայված է կորիզային մեմբրանայի վրա, ինչպես հարկորիզային հակա-նեյտրոֆիլային կորիզային հակամարմիններ (p-ANNA) [137,138]. Դրանց դրական լինելը կարող է լրացուցիչ տարր հանդիսանալ ԱԻՀ ախտորոշման համար ,

մասնավորապես եթե այլ հակամարմինները բացասական են [27,112]:
AMA-ը սպեցիֆիկ շճաբանական ցուցանիշ է PBC-ի ախտորոշման համար the specific serologic marker of diagnosis, կարող է սուցացաված հայտնաբերվել (8–12% դեպքերում), դասական ֆենոտիպ ունեցող ԱԻՀ հիվանդներին մոտ, առանց PBC-ի այլ ապացույցների նկարող է կնարկել զուգակցված կամ հիմքում ընկած Առաջնային բիլիարյան խոցիտոզի մասին: Այդուհանդերձ, այդ հիվանդները պետք է դասակարգվեն եւ բուժվեն ըստ իրենց կլինիկական ֆենոտիպի:

Առևտրի մոնիտորինգի մեթոդները և պրակտիկայի գարշապար ԱԻՀ ախտորոշման մեջ: Ի դեպ ՆՖՄ օգտագործելով քերված հյուսվածքի համար, որը արդեն նշված է հանձնաժողովի կողմից առևտրի մոնիտորինգի համար IAHG որպես լավագույն մեխանիզմ ախտորոշման համար, ժամանակատար է, պահանջում փորձառու մասնագետներին մասնակցություն և բավականաչափ ստանդարտացված է: Իրական կյանքում IFL-ը դժվար օգտագործելի է: Տնտեսական առումով այն մատչելի է, բայց որակական առումով փոփոխական է:

Նրանք մշակում են ֆիքսատորներով, որպեսզի երկարացնեն օգտագործման ժամկետները սակայն դա բերում է ֆոնային գունավորման ու ժեղացում, որը պոտենցիալ դժվարություններ է ստեղծում ֆլյուորոսկոպիայի տարբերակով վերծանման համար: Կան IFL-ը բացի այլ մեթոդներից, որոնք գնալով ավելի հայտնի են դառնում: Այստեղաշարժը հաստատված է հետազոտությունների ներմուծման վրա, որոնք հիմնված են ռեկոմբինանտ /մխարված թիրախանտիգենների վրա (CYP2D6, FTCD, SLA/LP, and F-actin): Սակայն ELISA մեթոդի օգտագործումը որպես միակ առաջնային սկրինինգ թեստ ԱԻՀ-կապված առևտրի հակամարմինների համար աննպաստաբար է, քանի որ չկա կիրառելի համակցում մոլեկուլյար առանձնահատկությունների ANA և SMA-ի հայտնաբերման հուսալիություն համար, իսկ արդյունքները կարող են փոխանակելի լինել IFL-ի հետ, որի համար առևտրի հակամարմինների (anti-LKM1, anti-LC1) թիրախանտիգենները արդեն հայտնաբերվել են մոլեկուլյար մակարդակով [141] : նկար 2

ց ու յ ց է տալ ի ս ԱԻՀ համար առտոհակամարմիններին ներքին ռոնշման
 ալ գործի թմբը: Առտոհակամարմիններին տիտրերը և
 սպեցիֆիկ ռեյոնը կարող է տարբեր լինել կախված
 հիվանդության պատճառից և ճարտասական անհատներին մոտ
 ախտորոշման ժամանակ առտոհակամարմինները կարող են
 արտահայտվել հետագայում հիվանդության ընթացքում [142,143];
 իրականում առտոհակամարմիններին կրկնակի ստուգումը կարող
 է թույլ տալ դրանց հայտնաբերման և դրանով իսկ ճիշտ
 ախտորոշման և դասակարգմանը [27,112,113]: Մեծահասակներին մոտ
 առտոհակամարմիններին տիտրը ստատանվում է միայն
 հիվանդության ակտիվ ռեյոնից, կլինիկական ընթացքից,
 բուժման պատասխանից կախված, այդ պատճառով անընդհատ
 մոնիտորինգի կարիք չկա, եթե միայն կլինիկական պատկերում
 զգալի փոփոխություններ են առաջացել: Մակայն երեխաներին
 մոտառտոհակամարմիններին տիտրը կարող է օգտակար կենսացունիշ
 լինել հիվանդության ակտիվ ռեյոնի համար և ակարող է
 օգտագործվել որպես բուժման պատասխանի մոնիտորինգի: [145]:
 Մասնավորապես, anti-LC1 հակամարմինները, ինչպես ցույց է տրվել,
 ավելի լավ են կորելացվում հիվանդության ակտիվ ռեյոնի հետև
 ունենում են տիտրի զգալի բարձրացում (>50%) կամ անհետանում
 են և բռնկվում են ռեցիդիվի ժամանակ:

Առտոհակամարմիններին հայտնաբերումը առանցքային դեր ունի
 ԱԻՀ ախտորոշման համար: Լարոնրատորիայի աշխատակիցները և
 կլինիցիստները կարիք ունեն բարձրացնել իրենց փորձը
 հիվանդության արտահայտման և լյարդի առտոհիմուն
 սեռոնոգիայի վերծանման համար, հիվանդներին մաքսիմալ
 օգտակար լինելու համար: Հետագորտությունները պետք է
 նշանակվեն հիմնվելով հավաստի կլինիկական ցուցանիշներին վրա
 և անալիզներին պատասխանները չպետք է վերծանվեն սպեցիֆիկ
 կլինիկական կոնտեքստից դուրս: Միայն այդ ժամանակ փաստացի
 սյալներին վրա հիմնված կարելի է որոշում կայացնել և այդ
 դեպքում միայն ճարտասական հետագորտությունները հիվանդին
 համար օգտակար կլինեն: Վերջապես առտոհիմուն ճարտասական

հետազոտությունները կարող են հասանելի չլինել բոլոր լաբորատորիաներում և շատ կարևոր է հիվանդներին ուղորդել այն կենտրոնները որտեղ հնարավոր է ամբողջական հետազոտություն իրականացնել, հատկապես այն դեպքերում երբ ախտորոշումը հստակ չէ:

Հյուսիսատլանտիկ շրջանում

Լյարդի բիոպսիան համարվում է պարտադիր պայման AIH-ի ախտորոշման համար [26–28]: Բացի ախտորոշումից, այն օգտագործվում է բուժման համար որոշում կայացնելու համար և պարտադիր պետք է իրականացվի մինչև բուժում սկսելը, հակացուցումների բացակայության դեպքում [27,28]: Եթե առկա է ծանր կոագուլոպատիա, տրանսյուզուլյար մոտեցումը կարող է օգտագործվել մասնավորապես հիվանդության սուր/ֆուլմինանտ սկզբնական դրսևորման դեպքում: Այլ կերպ, բիոպսիան կարելի է իրականացնել մինի - լասարոսկոպիայի միջոցով, որ ինչպես ցույց է տրվել ապահով է, նույնիսկ արտահայտված կոագուլոպատիայի դեպքում [148] և կարող է տալ լրացուցիչ տեղեկություններ [147,149]: Ինտերֆեյս հեպատիտ՝ հեպատիտ պոստալ - պարենքիմալ ինտերֆեյս, պլազմային բջիջների լիմֆոցիտար ակտիվ խիտ ինֆլիտրացիայով, լյարդաբջջային rosette ձևավորմամբ, էմպերիպուլեզ՝ մի բջջի ակտիվ ներթափանցում մյուսի մեջ ավելի մեծ բջջի միջով և հեպատոցիտների այտուց և/կամ պիկնոտիկ նեկրոզ, ԱԻՀ բնորոշ նշաններն են [28,150,151]: Պլազմատիկ բջիջները շատ են ինտերֆեյսի ժամանակ ներթափանցում են բլթակով, բաց նրանց քիչ քանակը բորբոքային ինֆիլտրատում (դեպքերի 34%) չի բացառում ախտորոշումը [150,152,153]: Ինչնից է չկա ԱԻՀ ն բնորոշ պաթոգնոմոնիկ մորֆոլոգիական փոփոխություններ: Ինտերֆեյս հեպատիտը հիվանդությանը սպեցիֆիկ չէ և կարող է դրսևորվել դեղորայքային վիրուսային կամ իմունմիջնորդավորված լյարդի ախտահարումների ժամանակահատվածում պատկերով:

Պաննոդուլյար հեպատիտը, որը բերում է նեկրոզի, համատարած նեկրոզը, համարվում են ծանր բորբոքային ակտիվության

նշան, ավելի հազվադեպ են հանդիպում, բայց հիշուված քաբանակն փոփոխություններին միմասն են կազմում և կարող են հանդիպել հիվանդության սուր սկզբին դեպքում: Բնութագրակն հիշուված քաբանակն պատկերն է պանացիկար հեպատիտը՝ պարենքիմալ կոլապս, հատկապես հիվանդության սուր սկզբին դեպքում կատարված բիոպսիայի դեպքում և շատ մոտենման է դեղորայքային հեպատիտին [154,155]: Այլ կերպ պարենքիմալ նեկրոզը կարող է առկալինել է, որը հաճախ հիշեցնում է տոքսիկ հեպատիտ [107,156,157]: Այս հիշուված քաբանակն ախտահարումները վերջերս ընդունվել են US NIH Acute Liver Failure Study Group-ի կողմից ԱԻՀ համար ախտորոշիչ չափորոշիչ սուր լյարդային անբավարարությունը դրսևորված [37]: ԱԻՀ հետևանքով սուր լյարդային անբավարարությանը բնորոշ լրացուցիչ փոփոխություններ են՝ պրոտալինիֆոնի ֆոլիկուլները, պլզմատիկ բջջային արտահայտված ինֆլիտրացիան և կենտրոնակն հարերակաբորբը [37,107]: Անցումը հարկենտրոնակն հեպատիտից ինտերֆեյս հեպատիտից ուցադրվել էր հիվանդության սուր սկզբով հիվանդի մոտ կատարված հաջորդակն բիոպսիաների դեպքում [158]: Այս դիտարկումները վկայում են այն մասին, որ հարերակային վնասման տեսակը կարող հանդիսանալ աուտոիմուն հեպատիտի վաղ հիշուված քաբանակն դրսևորում, որը բաց է թողնվում հիվանդության ընթացքում, հետագայում կատարված բիոպսիայի ժամանակ:

Այլ ախտահարումները, ինչպիսին են գրանուլեմաները, ստեատոզը կամ ստեատոհեպատիտը կարող են հանդիպել, բայց առկայության դեպքում քիչ հավանակն է աուտոիմուն հեպատիտ ախտորոշումը: Բիլիար ուղիների բորբոքային լիմֆոցիտար ինֆիլտրացիան կարող է նկարգրվել 10% դեպքերում բայց այսանհատներին մոտ ինչպես օրենքն է բացակայում են PBC-ի կլինիկակն, շաբանակն և իմունաբանակն պատկերը, լավ պատասխանում են հորմոնալ բուժմանը ինչպես դասակն ԱԻՀ [63,159]: Ախտորոշման ժամանակ առկա է տարբերաստիճանի ֆիբրոզ և մոտավորապես 1/3 հիվանդներին մոտակա է ցիռոզ [150,151,160]: Մինիլապարոսկոպիայի միջոցով

մակրոսկոպիկ գնահատումը փարձրացնում է ցիռոզի հանդիպման արագությունը 1/3 -ով, ԱԻՀ ցիռոզի մակրոնոդուլյար ֆունուլյոնը կարող է բերել բիոպսիայ կեղծ փացասական պատասխանի՝ փաց թոդնելով ռեգեներատիվ հանգույցների միջև ֆիբրոզի խտրոցները [147,161]:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում այն որ հյուսվածքաբանական պատկերը՝ նեկրոֆոբոբային ակտիվությունը և ծանրությունը, հաճախահամահունչ չէ հիվանդություն ֆոնոբիմիքական ակտիվության հետ: Հետևաբար լյարդի բիոպսիան տեղեկություն է տալիս պրոգնոզի և հիվանդության վարման համար՝ օրինակ ցիռոզի առկայությունը կարող է փոխել իմունոսուպրեսիվ դեղորայքի ընտրությունը և տևողությունը, ինչպես նաև հետագա հսկողության ժամանակ ցիռոզի փարդությունների վարման համար, ինչպիսին են էզոֆագեալ երակների վարիկոզ լայնացում և լյարդաբջջային կարցինոմա: Խիստ խորհուրդ է տրվում հյուսվածքաբանական փոփոխությունների վերանայում լյարդի փորձունեցող հիստոպաթոլոգի կողմից և փարդ դեպքերի քննարկում կլինիցիստի հետ: Պաթոլոգանատոմներն պետք է գնահատի ֆոբոբային ակտիվությունը ըստ HAI սանդղակի, որպես ի տա ֆոբոբային պրոցեսի քանակական գնահատականը բուժման և հետագա հսկողության ժամանակ մոնիտորինգի ենթարկելու համար: Չնայած ֆիբրոզի և ֆոբոբոման գնահատման ռիսկին վազիվ մեթոդների հանդեպ աճող հետաքրքրությունը, 2-ատ աշխատություններն այս մեթոդներով կիրառվել են վիրուսային հեպատիտ C-ի համար և 2-ատ քիչ տվյալներ կան ԱԻՀ համար: Այս մեթոդների կլինիկական օգտագործման ասիմանները ԱԻՀ համար, մասնավորապես Fibroscan-ը, օգտագործվում է կապված նեկրոֆոբոբային ակտիվության հետ հիվանդության ծաղկման փուլում և ֆիբրոզի հարակից փուլերի վերադարձի դեպքում [162]: Վերջերս առաջարկված ռիսկին վազիվ ախտորոշիչ սանդղակը, որը կանխատեսում է ֆոբոբոբային ակտիվությունը և ֆիբրոզի ծանրությունը հիմնված է ռոտին լարորատոր չափանիշների վրա

ԱԻՀ համար, օգտակար գործիք է հիվանդություն ակտիվություն հսկողություն համար բուժման ընթացքում, բաց չի կարող փոխարինել բիոպսիայի անհրաժեշտությունը, մասնավորապես ախտորոշման համար [163]:

Ախտորոշիչ և ախտորոշիչ ներքին հաշվարկում

Համափարփակ հաշվարկող համակարգը, որը դասակարգում է յուրաքանչյուր կլինիկական, լաբորատոր և հյուսվածքաբանական բնութագրերը ԱԻՀ համար, ներառում է կորտիկոստերոիդային բուժման պատասխանը, հրապարակվել է 1999-ին IAHG-ի կողմից [27]: Այս հաշվարկվող համակարգը իսկզբանե մշակվել է որպես զիստանվի ԱԻՀ հիվանդների հոմոգեն խմբերը կլինիկական աշխատանքային ներքին համար, այլ ոչ թե առանձին հիվանդների ախտորոշման համար: Այս հաշվարկող համակարգերը հաստատվել են միջարք աշխատանքային ներքին [164–166] և չնայած նրան, որ մշակվել էին որպես հետազոտման մեխանիզմ կլինիկական աշխատանքային ներքին պոպուլյացիաների համապատասխանություն ներքին գնահատման համար, այն լայնորեն օգտագործվում է կլինիկական պրակտիկայում հիվանդություն և որոշ կամ առիպիկ առանձնահատկություններ ունեցող հիվանդների գնահատման համար ոչ պատրաստակամ զբաղեցնել նկարագրական չափանիշները [167]: Տիպիկ պատկերը, որի վրա հիմնված է ախտորոշիչ անդակը ամբողջացվել է Ադուսյակ 5-ում: Այս համակարգի թերությունները որպես կլինիկական մեխանիզմ է որը ձախողում է նախաբավարար էստիմանակական տարբերակումը ԱԻՀ խոլեստատիկ համախտանիշից: 2008թ-ին պարզեցված համակարգը առաջարկվել է ամենօրյա կլինիկական պրակտիկայի համար IAHG-ի կողմից: Այն հիմնված է 4 չափանիշների վրա՝ առևտրական արմիններին առկայությունը և տիտրը, հայտնաբերված IFL կամ ELISA (anti-SLA/LP-ի համար), շիճուկային IgG կոնվեկտիվացիան, տիպիկ կամ համատեղելի հյուսվածքաբանական փոփոխություններին առկայությունը և վիրուսային հեպատիտների մարկերներին բացակայությունը (Ադուսյակ 6): Համեմատելով օրիգինալ տարբերակը վերանայված հաշվիչ համակարգի հետ,

պարզեցված տարբերակը ունի ցածր զգայունություն (95% 100%-ի փոխարեն), բայց բարձր սպեցիֆիկություն (90% 73%-ի դիմաց) և բարձր ճշգրտություն (92% 82%-ի դիմաց) [55,166,168,169]: Համաձայն որոշ հետազոտությունների, թվում է թե այն ավելի լավ է աշխատում AIH-PBC տարբերակով հիվանդների դեպքում [168,170]: Այն չի դասակարգում կորտիկոստերոիդային բուժումը, այդ պատճառով այն ներկայացվում է որպես առանձին չափորոշիչ, բայց այն իսկզբանե մշակված է եղել բուժման սկսման համար, որի ժամանակ տեղեկությունը բուժման պատասխանի մասն կարող է հասանելի չլինել: Այս պարզեցված ուղեցույցը օգտակար է ԱԻՀ այլ հիմունքով ճակնեքից տարբերակելու համար [166,170], բայց ավելի շուտ այն կբերի ասիպիկ ձևերի ժխտման: Այս կրիտերիաների պրոսպեկտիվ զարգացումը այդ հետազոտությունների հաստատման համար: Նորմալ IgG-ի մակարդակով հիվանդների մեծ տոկոսը կարող է բացատրվել բորբոքային պրոցեսի կարճատևությունամբ: Էյարդի բիոպսիան անփոխարինելի է, չնայած երբեմն ԱԻՀ բնորոշ փոփոխությունները կարող են բացակայել և հաճախ առկա է լինում միայն հարկենտրոնական նեկրոզ [37,156–158]: Մինչև հիմա քիչ են հասանելի հրատարակված հաշվարկման համակարգերը սուր սկզբով ԱԻՀ համար [169,174]: Ֆուլմինանտ էյարդային անբավարարությունամբ 70 հիվանդի մոտ վերանայված հաշվարկման համակարգով ԱԻՀ ախտորոշվել է 40% դեպքերում, որոնցից միայն 24% հայտնաբերվել պարզեցված հաշվարկման համակարգով [169]: Մեկ այլ աշխատությունամբ 55 հիվանդների, սուր/ֆուլմինանտ սկզբով, 91%-ը ունի վերանայված սանդղակով համատեղելի տվյալներ, որից հակառակ 40% պարզեցված սանդղակով [174]: Այս ախտորոշիչ միավորների հաշվարկման համակարգի օգտագործումը այս պարագայում հետազոտում պետք է գնահատվի պրոսպեկտիվ:

10. ԱԻՀ՝ կլինիկական ախտորոշում է: ԱԻՀ –ի ախտորոշումը հիմնվում է, մասնավորապես, առատ հակամարմինների առկայություն, հիպերգամագլոբուլինեմիայի և ասիպիկ/ համապատասխան հյուսվածքաբանական տվյալների վրա (II-2)

11. IgG -ի քայքայման արդյունքի ամօնացումը, մասնավորապես, ցինոզի քայքայումը անդեպքում, հանդիսանում է ԱԻՀ-ի տարբերակիչ առանձնահատկություն: IgG-ի ընտրողական /սելեկտիվ/ քայքայումը, մասնավորապես IgA-ի և IgM-ի արդյունքի քայքայումը քայքայումը անդեպքում թույլ է տալիս ենթադրել ԱԻՀ (II-3)

12. Նորմալ IgG-ի կամ V-զլոբուլինների մակարդակները չեն քայքայում ԱԻՀ ախտորոշումը: Այս հիվանդներին մեծամասնությամբ դրսևորում են IgG-ի մակարդակի անկումը բուժման ընթացքում (III)

13. Ոչ-օրգանապեղծիչ հակամարմինների շրջանում առկա է ԱԻՀ-ով հիվանդներին ճնշող մեծամասնությամբ:

Առատ հակամարմինների պրոֆիլը օգտագործվում է ԱԻՀ-ի ենթադրյալ արգելման համար՝

- AIH-1 (հակամասնակալ քայքայման հակամարմիններ /ANA/ և/կամ հարթակային հակամարմիններ /SMA/ հանդեպ դրական)

- AIH-2 (Լյարդ-Երիկամ Սիկրոնում 1_3 հակամարմիններ /LKM1, LKM3/ և/կամ Լյարդի ցիտոքոմալ ներ-1 հանդեպ հակամարմիններ /LC-1/ դրական)

- AIH-3 (SLA/LP դրական): Այս ենթադրյալ արգելման քիմիկատները ինիկական հավելումները հստակ չեն (II-2)

14. Անուղղակի իմունատեստները քայքայումը համարվում է ընտրություն մեթոդ ANA, SMA, LKM և LC-1 հակամարմիններին

հայտնաբերման համար: Իմունատեստներ (ELISA / Western blotting)

մեթոդները համարվում են ընտրություն մեթոդներ SLA/LP

հակամարմիններին հայտնաբերման համար: Մեթոդները և նրանց

հաստատումներին շանակությունը պետք է ներկայացվեն

լաբորատորիայի կողմից

15. Հե պատի տի դր ս ն ո ր մ ան հ յ ու ս վ ած ք աբ ան ակ ան փո փո խ ու թ յ ու ն ն եր ը պաբ տադ իր պայ մ ան ե ն ԱԻՀ -ի ախտո ր ո շ մ ան հ ամ աբ և պե տք է կ ազ մ ե ն ս կ զ բ ն ակ ան ախտո ր ո շ ի չ հ ե տազ ո տ ու թ յ ու ն ն եր թ ի մ սս ն աբ աժ ի ն ը (II-2)

16. Չ կ ան մ ո ր ֆ ո լ ո զ ի ակ ան փո փո խ ու թ յ ու ն ն եր , ո ր ո ն ք պաթ ո զ ն ո մ ո ն ի կ ե ն ԱԻՀ -ի հ ամ աբ , բ այ ց “ի ն տե ր ֆ եյ ս հ ե պատի տը ”, պե ր ի պո ր տալ ն ե կ ր ո զ ը , է մ պե ր ի պո լ ե զ ի ս ը և վ աբ դ ակ ն եր ի կ ազ մ ու մ ը հ ե պատո ց ի տ ն եր ի կ ո ղ մ ի ց ե ն թ ադ ր ու մ ե ն ԱԻՀ առ կ այ ու թ յ ու ն ը : Այ ս փո փո խ ու թ յ ու ն ն եր ը պե տք է ն կ աբ ազ ր վ ե ն հ յ ու ս վ ած ք աբ ան ի /պաթ ո լ ո զ ի/ կ ո ղ մ ի ց , ի հ ալ ե լ ու մ դ սս ակ աբ զ մ ան ը , հ ե պատի տի ակ տի վ ու թ յ ան ի ն դ ե ք ս ի ն և հ ի վ ան դ ու թ յ ան փ ու լ ի ն (II-2)

17. Հ աբ կ ե ն տր ո ն ակ ան ն ե կ ր ո զ ը կ աբ ո ղ է առ կ ալ ի ն ե լ ս ու ր ս կ զ բ ո վ ը ն թ աց ո ղ ԱԻՀ -ի ժ ա մ ան ակ և հ յ ու ս վ ած ք աբ ան ո ր ե ն չ տաբ ե ր ակ վ ե լ լ յ աբ դ ի դ ե ո ղ ո ր այ ք այ ի ն ախտահ աբ ու մ ի ց / DILI/ (II-3)

18. Հ ա մ ազ զ այ ի ն Առ ո տ ո ի մ ու ն հ ե պատի տի Խ ու մ ր ի / IAHG/ -ի կ ո ղ մ ի ց վ ե ր ան այ վ ած և պաբ զ ե ց վ ած մ ի ալ ո ր այ ի ն հ ամ ակ աբ զ ը (2008թ) ո զ տակ աբ բ ադ ադ թ ի չ է ա մ ե ն ո ր յ ա կ լ ի ն ի կ ակ ան պր ակ տի կ այ ի հ ամ աբ (II-2): Ի ն կ ատի ու ն ե ն ալ ո վ բ ու ժ մ ան հ ան դ ե պ պատաս ի սան ը , IAHG-ի կ ո ղ մ ի ց վ ե ր ան այ վ ած մ ի ալ ո ր այ ի ն հ ամ ակ աբ զ ը (1999թ.) կ աբ ո ղ է ո զ տակ աբ լ ի ն ե լ բ աբ դ դ ե պք եր ի ախտո ր ո շ մ ան հ ամ աբ (II-2)

19. ԱԻՀ և խ ո լ ե ս տազ ի ն բ ն ո ր ո շ լ աբ ո ր ատո ր փո փո խ ու թ յ ու ն ն եր ո վ մ ե ծ ահ սս ակ հ ի վ ան դ ն եր ը պե տք է ք ն ն աբ կ վ ե ն Մ Ո Տ խ ո լ ան զ ի ո զ ր աֆ ի ա ի ր ակ ան աց ն ե լ ու առ ու մ ո վ , ս կ լ ե ր ո զ աց ն ո ղ խ ո լ ան զ ի տի հ այ տ ն աբ ե ր մ ան ն պատակ ո վ (II-3)

20. Կ աբ ո ղ է դ ի տ վ ե լ ԱԻՀ - և լ յ աբ դ ի խ ո լ ե ս տառ ա ի կ հ ի վ ան դ ու թ յ ան կ լ ի ն ի կ ակ ան ն շ ան ն եր թ ի զ ու զ ահ ե ո առ կ այ ու թ յ ու ն թ ե ախտո ր ո շ մ ան և թ ե հ ե տազ ո տ մ ան ը ն թ աց ք ու մ : Առ աջ ն այ ի ն Բ ի լ ի աբ Յ ի ո ղ ո զ ի / PBC/ և Առ աջ ն այ ի ն Ս կ լ ե ր ո զ աց ն ո ղ Խ ո լ ան զ ի տի /PSC/ հ ամ աբ ախտո ր ո շ ի չ թ ե ս տե ր ը պե տք է կ առ աբ վ ե ն Խ ո լ ե ս տազ ի ն շ ան ն եր ու ն ե ց ո ղ բ ո լ ո ր հ ի վ ան դ ն եր թ ի շ ջ ան ու մ (II-2)

Առ ո տ ո ի մ ու ն հ ե պատի տի բ ու ժ ու մ ը

Բուժման հիմնականն պատակն է հասնել հիվանդության ամբողջական ռեմիսիայի և կանխարգելել լյարդի հիվանդության հետագա առաջընթացը: Դա հիմնականում պահանջում է 2 արունակական պահպանողական բուժում կամ բուժումը ընդհատելուց հետո կայուն ռեմիսիայի ինդուկցիա, որին հնարավոր է հասնել հիվանդների փոքրամասնության մոտ: Ժամանակակից իմունոսուպրեսիվ բուժման սխեմաները հիմնված են 1970-1980-ական թթ.-ին հրապարակված աշխատությունների մեծամասնության հիման վրա [175–179]: Այդ աշխատությունները ցույց տվեցին, որ չբուժված, չափավորից մինչև ծանր (լյարդի բիոպսիայով միաձուլվող նեկրոզ, AST-ի բարձր մակարդակ նորմայի վերին սահմանից 5 անգամ ավելի, Կ-գլոբուլին 2 անգամ բարձր նորմայի վերին սահմանից) ԱԻՀ ունի շատ վատ կանխատեսում և ցուցադրեց այն, որ իմունոսուպրեսիվ թերապիան լավացնում է լյարդի ֆունկցիոնալ թեստերը, պակասեցնում է գանգատները և երկարացնում կյանքի տևողությունը: Քանի որ այս աշխատությունները իրականացվել են մինչև HCV-ի հայտնաբերումը, հավանաբար ներառվել են նաև վիրուսային հեպատիտ C-ով հիվանդները: Իմունոսուպրեսիվ բուժման առավելությունները անախտանիշ, չափավոր նեկրոզոբոբոբայինակտիվություն ամբ` լյարդի բիոպսիայով, մեծահասակ հիվանդների մոտ, դեռ վերջնական բացահայտված չեն կլինիկական վերջնակետի տեսանկյունից և նրանց վարումն անտեցումները մնում են հակասական: (նկար. 3)

Բուժման հետ կապված կողմնակի ազդեցությունները պետք է հավասարակշռել հիվանդության սուբկլինիկական առաջընթացի և անախտանիշային հիվանդության զարգացման ռիսկի հետ, ինչպես նաև բուժման ամբողջական և կայուն պատասխանի հետ: 10 տարի ապրելիությունը հիվանդության մեղմ ընթացքի և առանց դեղորայքային բուժման կազմել է 67–90% [180,181] և չվերահսկված աշխատություններում նմանատիպ ապրելիությունն է գրանցվել անախտանիշ հիվանդների մոտ, որոնք ստացել են իմունոսուպրեսիվ բուժում [44]: Այսպիսով

չբուժելու որոշում կայացնելը երբեմն կարող է արդարացված լինել, հատկապես եթե կան հորմոնալ բուժման համար հակացուցումներ: Ի հավելում երբեմն հնարավոր է ԱԻՀ ինքնաբերիկ լավացում [182]: Ինչնից է հաճախ պետք է խստովանել, որ չբուժվող ԱԻՀ ունի անկայուն, անկանխատեսելի, տատանվող պահվածք և անախտանիշ հիվանդներին զգալի մասը դառնում անախտանիշային դիսպանսեր հսկողություն ընթացքում և հնարավոր է հիվանդություն անաջընթաց դեպի տերմինալ փուլ, լյարդային անբավարարություն և լյարդաբջջային կարցինոմայի առաջացում: [181] Քանի որ ԱԻՀ ամբողջ կյանքի հիվանդություն է և ֆիբրոզի առաջընթացը կարող է տևել շատ տարիներ, մինչև կլինիկորեն բացահայտ դառնալը, հրապարակված հետևողական աշխատությունները կարող են շատ կարճ լինել, ներառելով շատ քիչ թվով հիվանդներ, որպեսզի ներկայացնեն իմունոսուպրեսիվ բուժման առավելությունները մեղմ ընթացքով հիվանդություն դեպքում: Հիվանդություն տատանվող ընթացքը և սուբկլինիկական հիվանդություն առաջընթացի վտանգը դարձնում է այն ծայրահեղ վտանգավոր, քանի որ եթե մեղմ ընթացքով հիվանդները թողնվում են առանց բուժման, նրանք անպայման պետք է կանոնավոր հսկողություն մեջ լինեն, իր մեջ ներառելով լյարդի բիոպսիան, եթե ALT և/կամ IgG-ը մակարդակները տատանվում են (նկ. 3): Ախտանիշային հիվանդներին և արտահայտված ֆիբրոզով և ցիռոզով հիվանդներ դեպքում բուժումը պետք է անպայման սկսվի, քանի որ այն հանդիսանում է վատ կանխատեսումային նախապայման [44,104,160,184] նույնիսկ այն դեպքում երբ արդյունավետ բուժման արդյունքում արտահայտված ֆիբրոզը և ցիռոզը ունի զգալի հետզարգացում: Հաշվի առնելով ԱԻՀ առաջընթացող բնույթը և իմունոսուպրեսիվ բուժման էֆեկտիվությունը, կոնսենսուս խումբը խորհուրդ է տալիս, հիվանդություն ամբողջով հիվանդները պետք է ստանան բուժում:

21. ԱՌՀ ք ու ժ մ ան ն պատակ ը պե տք է լ ի ն ի հ սս ն ե լ հ ի վ ան դ ու թ յ ան սս ք ո ղ ջ ակ ան ` ք ի ո ք ի մ ի ակ ան և հ յ ու ս վ ած ք աք ան ակ ան լ սվ աց մ ան ը , ո ր պե ս գ ի կ ան խե լ լ յ աք դ ի հ ի վ ան դ ու թ յ ան հ ե տազ ա առ աջ ը ն թ աց ը (II-2)

22. ԱՌՀ հ ի վ ան դ ն եր ի վ աք ու մ ը ի ր մ ե ջ պե տք է ն ան ն եր առ ի աք տալ յ աք դ այ ի ն դ ր ս և ո ր ու մ ն եր ի և ախտան ի շ ն եր ի , և հ սս ակ գ վ ած սու տո ի մ ու ն հ ի վ ան դ ու թ յ ու ն ն եր ի վ աղ հ այ տն աք եր ու մ ը , ի ն չ պե ս ն ան հ ի վ ան դ ու թ յ ան հ սս աք ք ն ո ր ո շ և ք ու ժ մ ան հ ե տ հ սս ակ գ վ ած ք աք դ ու թ յ ու ն ն եր ի հ ս կ ո դ ու թ յ ու ն ը (III)

23. Ակ տի վ ԱՌՀ ք ու լ ո ր հ ի վ ան դ ն եր ը պե տք է ս տան ան ք ու ժ ու մ : (I)Թե ր ապի այ ի դ ե դ աչ ափ ը պե տք է աղ սպտաց վ ի հ ի վ ան դ ու թ յ ան ակ տի վ ու թ յ ան ը (III). Մի այ ն ս պո ն տան ո ե մ ի ս ի այ ի մ ե ջ գ տն վ ո դ հ ի վ ան դ ն եր ը կ աք ո դ ե ն չ պահ ան ջ ե ն ք ու ժ ու մ , ս ակ այ ն ն ր ան ք պե տք է ի ս ս տո ր ե ն հ ս կ վ ե ն / 3-6 սս ի ս ը մ ե կ / (III)

Ապր ե լ ի ու թ յ ան առ սվ ե լ ու թ յ ու ն ն եր ը կ ո ր տի կ ո ս տե ր ո ի դ այ ի ն ք ու ժ մ ան ազ աթ ի ո պր ի ն ի հ ե տ կ սս առ ան գ դ ր ա գ ու յ գ է տր վ ե լ մ ի շ աք ք վ ե ր ա հ ս կ վ ած ա շ ի ս ս տո ու թ յ ու ն ն եր ու մ 1960-1970թ [175–179]: 1971թ.-ի ն Ք ու ք ը և ու ր ի շ ն եր ը գ ու գ ադ ր ե գ ի ն սպր ե լ ի ու թ յ ու ն ը ի մ ու ն ո ս ու պր ե ս ի վ թե ր ապի այ ի առ սվ ե լ ու թ յ ու ն ն եր ը Պր ե դ ն ի գ ալ ո ն ի մ ո ն ո թե ր ապի ան (15 մ գ / ո ր ը) հ սս ե մ ստած ալ աց ե ր ո ի հ ե տ: Մահ աց ու թ յ ան գ ու գ ան ի շ ն եր ը զ գ ալ ի տաք ք եր վ ու մ է ի ն (14% 56%-ի դ ի մ աց) [175]: Ար դ յ ու ն ք ն եր ը հ սս տառ վ ե լ է ի ն Mayo Clinic ա շ ի ս ս տո ու թ յ ու ն ն եր ու մ մ ե կ տաք ի ան գ : Այ ս ա շ ի ս ս տո ու թ յ ու ն ն եր ու մ հ սս ե մ ստվ ու մ է ր Պր ե դ ն ի գ ալ ո ն ի մ ո ն ո թե ր ապի ան (ս կ ս ե լ ո վ 60 մ գ / ո ր ը դ ե դ աչ ափ ի գ և ի ջ ե գ ն ե լ ո վ մ ի ն չ և 20 մ գ 4 շ աք աթ վ ա ը ն թ աց ք ու մ), Ազ աթ ի ո պր ի ն ի մ ո ն ո թե ր ապի ա (100 մ գ / ո ր ը), կ ո մ ք ի ն աց վ ած թե ր ապի ա (Պր ե դ ն ի գ ալ ո ն ը ս կ ս ե լ ո վ 30 մ գ / ո ր ը , ի ջ ե գ ն ե լ ո վ մ ի ն չ և 10 մ գ / ո ր ը , պահ պան ե լ ո վ զ ու զ ակ գ վ ած Ազ աթ ի ո պր ի ն 50 մ հ / ո ր ը) և ալ աց ե ր ո , սպր ե լ ի ու թ յ ան վ ր ա ք աք ե ն պաս տ մ ի ան մ ան ազ դ ե գ ու թ յ ու ն է ու ն ե գ ե լ Պր ե դ ն ի գ ալ ո ն ի մ ո ն ո թե ր ապի ան և Պր ե դ ն ի գ ալ ո ն / Ազ աթ ի ո պր ի ն զ ու զ ակ գ վ ած թե ր ապի ան (մ ահ աց ու թ յ ան սս տի ճ ան ը) : 6% 7%-ի դ ի մ աց 41%-ի դ ի մ աց ալ աց ե ր ո ի ս ս ք ու մ) [179]: Մակ այ ն կ ո մ ք ի ն աց վ ած ո ե ժ ի մ ը կ սս վ ած է ր սվ ե լ ի ք ի չ կ ո դ մ ն ակ ի

ազդեցությունները հետ (10% 44%-ի դիմաց) [185].
 Հյուսիսամերիկյան 2000-2001 թվականների համաճարակաբանական հետազոտությունը ցույց է տալիս, որ 75%
 մոտ 18 ամիս անց ակտիվ Պրեդնիզոկոլոնի թերապիայի
 արդյունքում, բաց կլինիկական և բիոքիմիական ռեմիսիան հետ
 երմնում մի քանի ամիս: Այս հետազոտությունը հետազոտում
 ցույց տվեց, որ Ազաթիոպրինի մոնոթերապիան, օգտագործվում է
 որպես ինդուկցիոն թերապիա, բերել է բարձր մահացություն
 (36%). Murray-Lyon նույնպես փաստեց, որ բարձր է մահացությունը
 Ազաթիոպրինի մոնոթերապիան, որպես ինդուկցիոն թերապիա
 Պրեդնիզոկոլոնի հետ համեմատած (24-ը. 5%-ի դիմաց) [177]:
 Համեմատելով մեկ այլ մոտեցում՝ Պրեդնիզոկոլոնի տիտրված
 դեղաչափերը (սկսելով 60 մգ/օրը) պահում են շիճուկային
 տրանսամինազների ակտիվությունը ամենաքիչը նորմալի
 վերին սահմանից 2 անգամ ավելի բարձր, Summerskill նշում է որ
 դա բերում է ավելի քիչ կողմնակի ազդեցություններին քան թե
 ֆիքսված դեղաչափով ռեժիմը (սկսելով 60 մգ/օրը և իջեցնելով
 մինչև 20 մգ 4 շաբաթ անց) համեմատելի ազդեցությամբ
 կլինիկական բիոքիմիական ցուցանիշները հետ: ԻՆՆ և իջեց
 հյուսիսամերիկյան ռեմիսիայի հասել են 25% և 30%
 համապատասխանաբար 24 և 36 շաբաթ հետո: [186] 1982թ.-ին
 Tage-Jensen-ը ցուցադրեց ևս մեկ առավելություն Պրեդնիզոկոլոնի
 մոնոթերապիան Ազաթիոպրինի մոնոթերապիայի հետ համեմատած
 ինդուկցիոն ռեմիսիայում [187]: Չնայած այս վաղ
 հետազոտությունները սահմանափակ լինելուն (HCV-ի համար
 հասանելի հետազոտման մեթոդի բացակայություն, նրանք տալիս
 են համոզիչ ապացույցներ, որ Պրեդնիզոկոլոն/Ազաթիոպրին
 օգտագործումը կնմբի նացված սխեմայով ունեցել է ավագ ու
 պատկերը, զուգակցելով բարձր էֆեկտիվությամբ և մինիմալ
 կողմնակի ազդեցություններով:

Աղյուսակ 7 Մեծ աստիկները Առևտրի մոնիտինգի պատիվները

Շաբաթ	Prednisolone (mg/day)	Prednisolone (mg/day)
-------	-----------------------	-----------------------

1	60(=1մգ/կգ	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100*
7+8	15	100*
8+9	12.5	100*
Շաբաթվա համար 10	10	100*

Prednisolone-ի դեչն նաչ ափի իջեցումը մին 7.5մգ/օրը եթե ամինոտրանսֆերազները ասնում են նորմալ մակարդակին 3 ամիս անց 5մգ/օրը, աստիճանաբար հանել դեղորայքը 3 ամիսը նորմալ մակարդակ, որը կախված է հիվանդների ռիսկի գործունեությունից և բուժման հանդեպ պատասխանից:

**Azathioprine 1–2 մգ/կգ դեղաչափ, համաձայն մարմնի քաշի:*

Առաջին զծի գուգակցված թերապիան Ազաթիոպրինի օգտագործմամբ կարող է ավելի նախընտրելի լինել, մասնավորապես կողմնակի ազդեցությունների մեծ թվով, ինչպես ինքնաբերական պոստ-մեդիկամենտալ կանայք, էմոցիոնալ անկայուն անհատները, նախորդող օստեոպորոզի առկայությունը, փխրուն դիաբետիկները, անկայուն հիպերտենզիա կամ ճարպակալումը: Նմանապես երիտասարդ կանայք հաճախ մտահոգված են քաշի ավելացման, կոսմետիկ կողմնակի ազդեցություններով, որոնք առաջացնում է հորմոնալ բուժումը, որը կարող է բացասական ազդեցություն ունենալ ռեժիմի պահպանման և արդյունքի վրա: Այս հարցին պրագմատիկ մոտեցումը անհրաժեշտ է լավագույն երկարատև արդյունքի հասնելու համար: Առաջարկվող դեղաչափերը պատկերված են Աղուսյակ 7-ում: Չգուշություն Ազաթիոպրինի օգտագործման հանդեպ անհրաժեշտ է օնկոլոգիական ինդիքներ ունեցող հիվանդներին, ցիտոպենիայով և հաստատված Թիոպուրին Մեթիլ տրանսֆերազային անբավարարություն (TPMT), ինչպես նաև

նորմալ ացում և IgG-ի նորմալ սահմաններում հսկողություն ընթացքում լյարդի բիոպսիայի անհրաժեշտություն չկա, քանի որ բարձր բորբոքային ակտիվությունը, որը պահանջում է իմունոսուպրեսիվ թերապիայի բարձրացում, շատ ցածր է: Հսկողություն ընթացքում լյարդի բիոպսիան, որպես ինվազիվ միջամտություն խորհուրդ է տրվում, եթե հիվանդությունն վարման փոփոխությունները կախված են դրանից, մասնավորապես այն հիվանդներին դեպքում, որոնք ունեն ենթաօպտիմալ պատասխան իմունոսուպրեսիային և բուժման կողմնակի ազդեցություններ ունեցողները: Այդ դեպքերում պետք է գնահատվի անհատական ռիսկը հիվանդությունն առջընթացի, կշռադատելով բուժման կողմնակի ազդեցությունները և հիվանդության դասակարգումը ըստ ստիճանների կարող է օգնել այս պարագայում: Ընթացիկ հետազոտությունները վկայում են, որ ֆիբրոսկանը կարելի է օգտագործել հսկման ժամանակ: Լյարդի պնդացումը կարող է լինել հիվանդությունն ակտիվացման և բորբոքային ինֆլիտրացիայի, այսուհի հետևանք կամ պրոգրեսիվ Ֆիբրոզի հետևանք կամ երկուսը միասին: Վերջին պրոսպեկտիվ, կրկնակի կույր ռաբդոմիոցված ուսումնասիրությունները, փուլ IIb առանց ցիտոզի հիվանդների շրջանում կատարված տրվել է budesonide (9 մգ/օրը) և azathioprine (1–2 մգ/կգ/օրը) 6 ամիս և համեմատվել է պայմանական prednisone և azathioprine - հիմնված իմունոսուպրեսիա: Budesonide/azathioprine զուգակցման դեպքում նկատվել է տրանսամինազների նորմալ ացում ավելի հաճախ և նեցել է ավելի քիչ կողմնակի ազդեցություններ համեմատած prednisone (40 մգ/օրը իջեցնելով մինչև 10մգ/օրը)/azathioprine (1–2 մգ/կգ/օրը) զուգակցման դեպքում և եղել է բարձր զուգակցված վերջնական տուրմ: Ամբողջական բիոպսիական ռեմիսիան առանց հորմոնալ բուժման կողմնակի ազդեցությունների հասել են 47% հիվանդների մոտում տվել են budesonide և 18.4% prednisolone դեպքում: Մակայն հյուսվածքաբանական փոփոխությունները հսկողությունը և երկարատև հետազոտությունները հասանելի չեն: Այս հսկվող խմբում ռեմիսիայի ստիճանը շատ ցածր է, քան թե ավելի վաղ

կատարված աշխատություններում, հավանաբար prednisone-ի հաստատված դեղաչափի իջեցման սխեմայով և բավականին ցածր դեղաչափով: Մինչ budesonide-ը ուսումնասիրություններում տրվում էր քարձր դեղաչափով, մինչև պատասխանի լինելը կատարվող աշխատություններում ոչ մի տեղադրություն չտվեց: Այդուհանդերձ այս ուսումնասիրությունում դրսևորվեց budesonide-ի արդյունավետությունը ԱԻՀ համար: Նույնը գրանցվել է նաև այլ ավելի փոքր հետազոտություններում [194–196], բայց անբավարար ազդեցություն նույնպես գրանցվել է այլ դեպքերում: Յուրախանչյուր հիվանդին budesonide նշանակելու որոշում կայացնելուց առաջ պետք է հավասարակշռեն թաղանթի կողմակի ազդեցությունը, երկարատև էֆեկտիվություն անորոշության հետ: Budesonide-ի 90% քլիրենսի է ենթարկվում լյարդով, հետևաբար չպետք է օգտագործվի ցիրոզով հիվանդներին դեպքում կամ հարկյարդային շունամորթում, կողմակի ազդեցությունները քարձր ռիսկի պատճառով այս հիվանդները պաշտմանված չեն էֆեկտիվ առաջնային մետաբոլիզմի ժամանակ: Բացի այդ որոշումը պետք է ազդի նաև արտալյարդային իմուն միջնորդաված հիվանդություններին առկայություն վրա, քանի որ հնարավոր են բարդություններին առաջացում [197, 200]: Budesonide (9 մգ/օրը) և azathioprine զուգակցումը կարող է դիտարկվել, որպես միամիտություններում բուժման տեսանկյունից առանց ցիրոզի, հիվանդությունն վաղ փուլով հիվանդներին դեպքում և այն հիվանդներին, որոնց մոտ քարձր է հավանականությունը հորմոնալ բուժման կողմակի ազդեցություններին զարգացման: Ինչևիցե ներկա պահին քիչ տեղեկություններ կան budesonide-ի բուժման դեղաչափի իջեցման մոտեցումների վերաբերյալ: Քանի որ budesonide-ը ունի կարճ կիսատրոհման ժամանակ, հստակ չի օրական 2 մգ (6 mg), թե օրական մեկ անգամ (3 mg) իջեցումն է նպատակահարմար, անհատական իջեցում 3 մգ-ից 2 մգ և 1 մգ:

24. Պրեդնիզոնը որպես սկզբնական թերապիա և հետագայում` 2 շաբաթ անց Ազաթիոպրինի-ի ավելացումը համարվում է ԱԻՀ

առաջին գծի թերապիա (I): Պրեդնիզոնի սկզբնական դեղաչափը պետք է լինի 0.5 - 1մգ/կգ/օրը միջև: Ավելի բարձր սկզբնական դոզան կարող է ավելի արագ բերել ռեմիսիայի, սակայն՝ հաշիվ հորմոնալ բուժման կողմնակի ազդեցությունները կարգավորվում են (II-2)

25. Ազաթիոպրին կարելի է նշանակել, եթե բիլիռուբինի մակարդակը ցածր է 6 mg/dl (100 μmol/L), իդեալականը՝ հորմոնալ բուժումը սկսելուց հետո 2 շաբաթ անց: Սկզբնական դեղաչափը պետք է լինի 50 մգ/օրը և դեղաչափը բարձրացվում է հասցնելով մինչև 1-2 մգ/կգ պահպանողական դեղաչափի, կախված թերապիայի պատասխանից և դեղի տքսիկազդեցությունից (II-2)

26. ԱԻՀ բուժումը պետք է համապատասխանի ուղեցույցին և բուժման սխեմաները պետք է լինեն անհատականացված (III)

Ամբողջական կլինիկական, բիոքիմիական և հյուսվածքաբանական ռեմիսիան կայուն վերջնական պատասխանը բուժումը դադարեցնելուց հետո բուժման ամենացանկալի վերջնական է: Սակայն այս հասանելի չէ հիվանդներին մեծամասնությամբ համար: 80- 90% հիվանդներին մոտ տրանսամինազները արագ լավանում են իմունոսուպրեսիվ բուժման արդյունքում: Մոտավորապես 20% հիվանդներին դեպքում ռեմիսիան պահպանվում է իմունոսուպրեսիվ բուժումը դադարեցնելուց հետո, բուժմանը կարելի է հասնել բուժման վերջնական վերամշակման արդյունքում (հսկելով միջինը 6 ամիս), որը հնարավոր է բարելավել վերը հստակ չափորոշիչներին կիրառման դեպքում, բուժումը ընդհատելուց առաջ: Իմունոսուպրեսիվ բուժմանը առաջնային պատասխանի բացակայությամբ ԱԻՀ հիվանդներին մոտ հանդիպում է շատ քիչ դեպքերում: Պատասխանի բացակայությամբ կամ շատ դանդաղ պատասխանի դեպքում պետք է զգուշավորություն ցուցաբերել՝ ախտորոշման վերանայում և/կամ բուժման խիստ հսկողությամբ վերագնահատում: Մասնավորապես, երիտասարդ, ոչ կովկասյան հիվանդները սուր և ֆուլմինանտ դրսևորմամբ և լյարդի հյուսվածքի նեկրոտիկ փոփոխություններով ավելի բարձր ռիսկ

բուժման ձևերը [20,202–205] : Լյարդային անբավարարության հիվանդները և շճային բիլիռնոբիտի մակարդակի լավացման բացակայության և MELD սանդղակով միավորներին որոշում և հիվանդը պետք է ուղեգրվի Լյարդի փոխպատվաստման կենտրոն և Լյարդի փոխպատվաստումը պետք է քննարկվի, քանի որ հիվանդության այդպիսի ընթացքը ունի բարձր մահացության և առանց Լյարդի տրանսպլանտացիայի: [42,202–206] Առանց Լյարդային անբավարարության և առաջնային բուժման պատասխանի բացակայության հիվանդների դեպքում պետք է քննարկվի դեղաչափի բարձրացումը կամ ալտերնատիվ բուժման տարբերակները (մանրամասն քննարկվել է ‘Հատուկ հիվանդների պոպուլյացիաներ’-ում):

27. Բուժման ադեկվատ պատասխանի բացակայության դեպքում պետք է վերանայել ախտորոշումը կամ իրականացնել բուժման վերագնահատում (II-2)

28. Սուր - օպտիմալ պատասխանով հիվանդների մոտ չնայած ախտորոշման վերհաստատմանը և բուժման խիստ հսկողությանը, Prednisolone-ի և Azathioprine-ի դեղաչափերը պետք է բարձրացվեն կամ պետք է օգտագործվի այլ ընտրանքային դեղորայք (նայեք «Դժվար բուժվող հիվանդներ» բաժինը) (II-2)

29. Սուր և ծանր ընթացքի ԱԻՀ-ով հիվանդները պետք է բուժվեն ներերակային կորտիկոստերոիդների բարձր դեղաչափով ($\geq 1\text{mg/kg}$), որքան հնարավոր է շուտ: 7 օրվա ընթացքում դրական դինամիկայի բացակայության դեպքում հիվանդին պետք է հերթագրել Լյարդի շտապ փոխպատվաստման համար (III)

Բուժումից դուրս երումը

ԱԻՀ հիվանդներից մեծամասնությունը լավ են պատասխանում հորմոնների վրա հիմնված իմունոսուպրեսիվ բուժմանը և արյան շիճուկում տրանսամինազների մակարդակը նորմալացվում է: [190,208–210] Տրանսամինազների ամբողջական նորմալացումը, ինչպես նաև IgG մակարդակի լավացումը ԱԻՀ

հիվանդներին բուժման հիմնական նպատակն է: Տրանսամիսազներին քարձր մակարդակի պահպանումը թույլ է տալիս կանխատեսել

(i) Ռեցիդիվ բուժումը դադարեցնելուց հետո

(ii) Լյարդի բիոպսիայով ակտիվումը թյուն

(iii) Ցինոզի պրոգրեսիվում

(iv) Վարելք

Հյուսվածքաբանական և ակտիվումը որպես կանոն հետ է մնում բիոպսիական և ակտիվումից: Չկան ապացույցներ բուժման օպտիմալ տևողության վերաբերյալ: Ինչնից է բուժումը պետք է շարունակվի այնան երկար մինչև հասնի հյուսվածքաբանական ռեմիսիայի իսկ մնացորդային ինտերֆեյս հեպատիտը դեռ հայնաբերվում է ԱԼՏ-ինոբմալացված մակարդակով հիվանդներին մոտև դահիվանդության ռեցիդիվի նախապայման է: Տրանսամիսազներին և շիճուկային IgG-ի մակարդակներին նոբմալացումը միասին հյուսվածքաբանական և ակտիվումն նախապայման է: Բուժումը պետք է շարունակվի նվազագույնը 3 տարի և տրանսամիսազներին և շիճուկային IgG-ի մակարդակներին նոբմալացումից 24 ամիս հետո (բիոպսիական ռեմիսիա): Ավելի երկարատև բուժումը կարող է իջեցնել ռեցիդիվների հաճախականությունը և հետևաբար կարող է քննարկվել: Հիվանդության ծանր դրսևնոբմալ և նշակված բուժման հանդեպ ցածր տոլերանություն խորհուրդ է, քանի որ հյուսվածքաբանական փոփոխությունները թույլ են տալիս կանխատեսել ֆիբրոզի առաջընթացը և ռեցիդիվի հավանականությունը: Շարունակական հյուսվածքաբանական ակտիվությունը հիվանդության դեպքում (HAI >3), իմունոսուպրեսիվ բուժումը չպետք է դադարեցվի, քանի որ ռեցիդիվը գրեթե հաստատ տեղի կունենա: Վերջին աշխատությունները ցույց տվեցին ԱԼՏ-ի մակարդակը նոբմալ վերին սահմանից կիսով ցածր գուգակցված IgG- մակարդակը ցածր 12 գ/Լ-ից և ակ կանխատեսումային նշան են հանդիսանում բուժման դադարեցման համար: Բուժման դուբբերումը պետք է կատարվի սստիճանական:

Բուժման հետագոտումը՝ իջեցնելով իմունոսուպրեսիվ ազենությաները և հիվանդներին հանդեպ սահանել խիստ հսկողություն: ԱհՀ ակտիվությունը բնականում պահպանողական բուժման ընթացքում կամ բուժման իջեցման ընթացքում, պահանջում է իմունոսուպրեսիայի դեղաչափի փոփոխում և փոխարինում է դեղորայքի ամբողջական դուրսերումը (նկ. 5): Հիվանդության ռեցիդիվը հաճախ է հանդիպում (50–90%) դեղորայքի դուրսերումից հետո և սովորաբար լինում է բուժումը դադարեցնելուց 12 ամիս անց: Ինչնից է ավելի ուշ ռեցիդիվն ունյալեւ հնարավոր է և կանոնավոր հսկողությունը ամբողջ կյանքի ընթացքում անհրաժեշտ է, նույնիսկ առանց իմունոսուպրեսիվ բուժման: Ռեցիդիվը փոքրոշվում է, որպես նոր դրսերվող ALT փոփոխում >3 նորմայի վերին սահմանից համաձայն IAHG չափանիշներին, ֆայց հաճախ կարող է դրսերվել ԱԼՏ-ի չափավոր փոփոխումով և/կամ IgG-ի մակարդակի փոփոխում: Լյարդի ֆիռոսիան սովորաբար անհրաժեշտ չէ ռեցիդիվը հաստատելու համար, քանի որ ԱԼՏ-ի փոփոխումը համարվում է փակակնի կանխատեսումային: Ռեցիդիվներին փոփոխ հաճախականությունը դիտվել է կապված՝

- (i) Իմունոսուպրեսիվ բուժմանը դանդաղ պատասխան
- (ii) Տրանսամիտազներին, գլոբուլիններին և IgG-ի կայուն փոփոխում
- (iii) Լյարդի ֆիռոսիայով մնացորդային փոփոխում
- (iv) Բուժման կարճատևություն

Այն հիվանդներին, որոնց մոտ նախնական դրսերման տրիգերները ճանաչելի են, ռեցիդիվները ավելի հազվադեպ են հանդիպում: Ռեցիդիվներին բուժումը համապատասխանում է առաջնային սոփոսակն փոխի բուժմանը՝ prednis(ol)one և azathioprine, և այն հավասարապես է ֆեկտիվ է ինչպես առաջնային թերապիայի դեպքում, քերելով ռեմիսիայի զարգացման: Մակայն սերտ հսկողությունը բուժման դուրսերումից հետո, վաղ հայտնաբերված ռեցիդիվի դեպքում իմունոսուպրեսիվ բուժման ավելի ցածր դեղաչափեր է թույլ տրվում ամբողջական ռեմիսիայի

համար: Կարևոր է նշել, որ տարբեր տիպի ռեցիդիվներ ունեցող հիվանդներին դեպքում ավելի հաճախ են հանդիպում կոդմնակի ազդեցություններ և անբարենպաստ ելք: Ռեցիդիվից հետո անհրաժեշտ է երկարատև, հավանաբար պերմանենտ, պահպանողակ բուժում:

30. Բիոքիմիական ռեմիսիան բնորոշվում է տրանսամինազներին և

IgG-ի մակարդակի նորմալացումով: Հյուսվածքաբանական ռեմիսիան բնորոշվում է նորմալ հիստոլոգիական պատկերով կամ մինիմալ հեպատիտով (HAI < 4 կամ էկվիվալենտ) (II-2)

31. Իմունասիայի բուժումը պետք է շարունակվի նվազագույնը

3 տարի և անհրաժեշտ է սահմանել առնվազն 2 տարվա հսկողություն տրանսամինազներին և IgG-ի մակարդակի ամբողջական նորմալացումից հետո (II-2)

32. Բիոքիմիական ռեմիսիայի բացակայության դեպքում հիվանդներին բուժումը չպետք է դադարեցվի: Ավելի քան 2 տարի բիոքիմիական ռեմիսիայի մեջ գտնվող հիվանդներին մոտ պետք է քննարկվի լյարդի բիոպսիայի կատարումը մինչև բուժման դադարեցնելը:

Շարունակվող հյուսվածքաբանական Շարունակվող հյուսվածքաբանական ակտիվություն ունեցող հիվանդներին (HAI >3) մոտ բուժումը նույնպես չպետք է դադարեցվի (II-2)

33. Հիվանդներին միայն փոքր մասն է մնում ռեմիսիայի մեջ առանց պահպանողակ բուժման: Բուժման դադարեցումը պահանջում է սերտ համագործակցություն հիվանդի և բժշկի միջև: Ռեցիդիվը հաճախ սկսվում է բուժումը դադարեցնելուց 12 ամիս անց: Այնուամենայնիվ այն կարող է զարգանալ նույնիսկ շատ տարիներ անց: Ուստի հիվանդները պետք է գտնվեն սերտ հսկողության տակ բուժումը դադարեցնելուց հետո և ամբողջ կյանքի ընթացքում: Ռեցիդիվի ժամանակ IgG-ի մակարդակի բարձրացումը կարող է նախորդել տրանսամինազներին մակարդակի բարձրացմանը (II-2)

34. Ռեցիդիվի կամ սրացման բուժումը կարող է իրականացվի ստերոիդներին նույն դեղաչափով, ինչ սկզբնական բուժման սխեմայում: Ռեցիդիվի վաղ հայտնաբերումը թույլ է տալիս հասնել ամբողջական ռեմիսիայի իմունոսուպրեսսաների ավելի ցածր դեղաչափերով (II-2)

35. Այն հիվանդները, որոնք ունեցել են ադեկվատ իմունասուպրեսիա քայքայող գարգացրել են ռեցիդիվ դեղորայքի ընդհատման ժամանակ կամ ունեցել են հիվանդություն սրացում ադեկվատ պահպանողական թերապիայի ընթացքում, պետք է պահվեն անընդհատ իմունասուպրեսիայի տակ (II-2)

Պահպանողական բուժում

Բուժման վերսկսումից հետո և կլինիկական և լաբորատոր լավացման հասնելուց հետո azathioprine-ի դեղաչափը պետք է բարձրացվի մինչև 2 մգ/կգ/օրը, քանի որ predniso(lo)ne-ի դեղաչափը սստիճաբար իջեցվում է: Azathioprine-ը պետք է հետագայում շարունակվի, որպես պահպանողական բուժում: azathioprine-ի պահպանողական 2մգ/կգ/օրը մոնոթերապիային վերաբերվող տվյալները դեղաչափով հուսադրող են, հորմոնալ բուժման կողմնակի ադեցություններին կանխարգելման և ռեցիդիվների տեսանկյունից, azathioprine-ի պահպանողական թերապիայի ժամանակ ռեցիդիվի քայքայություն մեկ տարի անց և 83% ռեմիսիա ավելի քան 67 ամիս հսկողություն ընթացքում: azathioprine-ի պահպանողական բուժման ընթացքում հիվանդները պետք է հսկվեն ցիտոպենիայի համար: Մալիգնիզացիայի ռիսկը հնարավոր է բարձրանա, սակայն կարծիքները հակասական են: Շատ քիչ թվով դեպքերում azathioprine-ի ընդունման դադարեցումը միջինը 5 տարի անց, 50% հիվանդները ունեցել են ռեցիդիվ: azathioprine-ով սխեմայի հիմնական առավելությունը կորտիկոստերոիդներին ցիտոստատիկներին համեմատման

է և նրանց հնարավոր երկարատև կողմնակի ազդեցությունները: Այլընտրանքային մոտեցում է համարվում prednisolone-ի նշանակումը հնարավոր շատ ցարժ դեղաչափով, պահելով տրանսամիներալի մակարդակը նորմալի սահմաններում: prednisolone-ի ցածր դեղաչափի ամենամեծ առավելությունը համարվում է, azathioprine-ի երկարատև ընդունումից խուսափումն է պտղաբերերի տասարդ մեծահասակների մոտև տեսականորեն օնկո-և տերատոգեն ռիսկի էլիմինացիա: Առավելությունները և պոտենցիալ ռիսկը երկարատև, կյանքի ընթացքում azathioprine կամ prednisolone պահպանողական բուժումը պետք է քննարկվի հիվանդների հետևաբար նեմիսիայի հասած հիվանդների դեպքում բուժման մարտավարության ընտրությունը պետք է կատարվի անհատական: Քննարկման ժամանակ հաշվի առնվող գործոններն են՝ լյարդի հիվանդությունն փուլը և սկզբնական դրսևորման ծանրությունն աստիճանը, նշանակված բուժման տանելիությունը, ոսկրերի խտությունը չափումները, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը, ռիսկի գործոնները ինչպիսին են՝ հիվանդի տարիքը:

36. Հիվանդությունն մեղմ ընթացքի դեպքում և Azathioprine-ի անտանելիություն դեպքում, կարող է քննարկվել Prednisolone-ի մոնոթերապիան (II-2)

37. Մնացած բոլոր այլ հիվանդների մոտ Azathioprine-ով (կամ միկոֆենոլատ մոֆետիլ –ով MMF) մոնոթերապիան /առանց ստերոիդների/ պետք է լինի պահպանողական բուժման հիմնական նպատակը: Պահպանողական բուժումը դեղաչափի առումով պետք է ադապտացվի, որպեսզի պահպանվեն կայուն նեմիսիան և տրանսամիներալի և IgG-ի նորմալ մակարդակները: Prednisolone-ով բուժումը դադարեցնելուց հետո նեցիդիվների հաճախականությունը հնարավոր է նվազեցնել նշանակելով Azathioprine-ի 2 մգ/կգ/օրը դեղաչափը (II-2)

Հսկողությունը բուժման ընթացքում

Հիվանդներին, որոնց նշանակված է prednisolone/azathioprine-ի կոմբինացիա, պետք է իրականացվի հիմնական կլինիկական և լաբորատոր ցուցանիշներին հսկողությունն առաջին 4 շաբաթվա ընթացքում: Քանի որ հորմոնների դեղաչափերը կոնսադեն, հսկողության ինտերվալները կարելի է հետաձգել 3 ամիսը մեկ անգամ: Առևտրի մոնիտինգի պատիտով հիվանդները պետք է գտնվեն հսկողության մեջ ամբողջ կյանքի ընթացքում, քանի որ հիվանդության բնական մեղմումը և սրացումները հաճախակի են նույնիսկ լրիվ ռեմիսիայից հետո: Ռեցիդիվը բուժման դուրսբերումից հետո հանդիպում է հաճախ 12 ամսվա ընթացքում: Հետևաբար հիվանդները պետք է խիստ հսկվեն բուժման դուրսբերումից հետո: Պահպանողական բուժման ընթացքում, հիվանդները պետք է դիտվեն 3-6 ամիսը մեկ անգամ:

TPMT անբավարարությունը

TPMT-ի էնզիմ է, որը ներառված է azathioprine-ի մետաբոլիզմի մեջ: Azathioprine-ը վերափոխվում է 6-mercaptopurine (6-MP) և այս միջանկյալ մետաբոլիտը վերափոխվում է լյարդում կամ 6-thioguanine, 6-thiouric acid or 6-methy mercaptopurine-ի: TPMT էնզիմի գենոտիպավորումը կամ ակտիվության որոշումը, որը կատարվում է 6-mercaptopurine-ի կոնվերսիան ինակտիվ նյութերի, կարող է որոշ չափով կանխատեսել azathioprine-ի տքսիկ ազդեցությունը: The 6-thioguanine nucleotides (6-TGN)-ը, որոնք պատասխանատու են azathioprine-ի մոնոնուսուպրեսիվ և հակաբորբոքային հատկությունները կարող են առաջացնել միելոսուպրեսիվ տքսիկություն: 6-MP-ի վերածման անբավարարությունը 6-thiouric acid-ի կարող է բարձրացնել 6-MP-ի վերափոխումը 6-TGN-ի և դրանով իսկ կարող է բարձրացնել azathioprine-ի ֆիքսված դեղաչափի տքսիկությունը: Յածր TPMT-ի ակտիվությունը կապված է բազմաթիվ տարբերալիներին հետ, որոնցից ամենատարածվածը ալել 3A-ն է: Հոմոզիգոտ լրիվ TPMT-ի անբավարարությունը հազվադեպ է հանդիպում (0.3%) և կապված է էնզիմի շատ ցածր ակտիվության հետ, լնրջ տքսիկություն կարող է առաջանալ 6-MP-ի ակտիվ մետաբոլիտների կուտակման հետևանքով, չնայած TPMT գենոտիպավորումը ցույց տվեց զգալի

տաք քեթոն թյուններ տոքսիկոթյան կանխատեսման արդյունքներում: Դա հավանաբար պայմանավորված է մետաքոլիզմի պատերաստիվ ուղիներով, փոփոխական պենետրանտությամբ և հնարավոր TPMT ակտիվություն սուբստրատի ինդուկցիան: Այդ պատճառով, որոնց մոտ զարգանում է azathioprine-ի հետկապված կողմնակի ազդեցություններ, չեն կարող հավաստի կերպով հայտնաբերվել TPMT ակտիվություն որոշումով կամ գենոտիպավորումով և այն հիվանդները, որոնց մոտ առկա է azathioprine-ի անտանելիություն ունեցել են նորմալ կամ նորմալի մոտ TPMT ակտիվություն: Ի վրացում, Ադիների բորբոքային հիվանդություն ունեցող հիվանդներին մոտ ցույց է տրվել, որ տոքսիկոթյունից կարելի է խուսափել օգտագործելով ցածր դեղաչափ և զգուշություն մոնիտորինգի ենթարկելով մետաքոլիտները արյան մեջ: Ցածր ակտիվությամբ պելի հետերոզիգոտությունը ենթիմներին ինտերմիտենտ ակտիվությամբ հայտնաբերվել է հիվանդներին մոտավորապես 10%-ի մոտ: ԱՌՀ հիվանդներին մոտ ոչ հետերոզիգոտությունը, ոչ 6-MP-ի մետաքոլիտի մակարդակը ինչպես ցույց է տրվել չի հանդիսանում հավաստի կանխատեսող ցուցանիշ azathioprine-ի էֆեկտիվության կամ տոքսիկոթյան համար և ցիտոպենիան հաճախ հանդիպում է ցիտոզի ժամանակ: Սակայն հաշվի առնելով azathioprine-ով բուժման պոտենցիալ լուրջ հետևանքները TPMT-ի դեֆիցիտ ունեցող հիվանդներին մոտ, առավելությունները անվտանգության վստահության տեսանկյունից կարող են գերակշռել ունիվերսալ հետազոտությունները, հետևաբար եթե հնարավոր է TPMT-ի որոշումը իրականացվում է azathioprine-ով բուժումը սկսելուց առաջ ԱՌՀ հիվանդներին մոտ: TPMT-ի դեֆիցիտ ունեցող հիվանդներին մոտ, prednisolone-ի մոնոթերապիայի սխեման կամ ցածր դեղաչափով prednisolone-ը կոմբինացված mycophenolate mofetil (MMF)-ի հետկարող է օգտագործել: Սակայն, քանի որ azathioprine-ի տոքսիկոթյունը ավելի աճախ է հանդիպում TPMT դեֆիցիտի բացակայության ժամանակ, հետևաբար azathioprine-ով բուժում սկսված բոլոր հիվանդներին

անհրաժեշտ է մանրամասն հսկողություն, նույնիսկ TPMT ակտիվությունը անորոշումից հետո:

38. TGN - որոշումը կարող է օգնել **Azathioprine**-ի դոզավորումը հսկելու համար և հայտնաբերել հնարավոր խախտումները դեղորայքով բուժման ընթացքում: **TGN** - մակարդակի որոշման հնարի նույնը կարող է պայմանավորված լինել մետաբոլիզմի փոփոխություններով կամ դեղորայքի ընդունման ընթացքում տեղի ունեցած խախտումներով: Բարձր **TGN** - մակարդակը թույլ է տալիս ենթադրել դեղորայքի հնարավոր տքսիկազդեցությունը (II-2)

Հիվանդների հատուկ խմբեր

Հղիություն

ԱՌՀ կայուն հիվանդների համար բեղմնավորման և հղիության հարցեր հաճախ են առաջանում: Ներկա պահին ձևավորվում է գրականություն, որի վրա հիմնված են առկա խորհուրդները: հիվանդների մի մեծ խումբ, որոնք ընդունվել են King's College Hospital 1983-1998թթ., 18 հիվանդները ունեցել են 35 հղիություն, որոնցից 31 կենդանի ծնվածներ ից միայն երկուսի մոտ է եղել բնածին արատներ: հիվանդության ակտիվության բնկումները առաջացել են 4 հղիության ընթացքում և չորսն էլ եղել են հղիության երրորդ ամսում: Ավելի ընդլայնված դեպքերում, միևնույն կենտրոնի, գրանցված 81 հիվանդներից հղիացել են 53-ը, որոնց 41% -ը ունեցել է ցիռոզ: Բեղմնավորման պահին՝ 61 (75%) հղիները եղել են ԱՌՀ բուժման մեջ և հիվանդների 75%-ը ստանալուց է եղել դեղորայքային բուժում: Այս հիվանդներից, 27-ը եղել են prednisolone-ի մոնոթերապիայի վրա (դեղաչափը 10 մգ/օրը, 2.5 մգ-40 մգ), 7-ը azathioprine-ի մոնոթերապիայի վրա (միջակայք 1-2 մգ/կգ/օրը) և 25 հիանդկումբի նացված թերապիայի վրա՝ azathioprine (միջակայք 1-2 մգ/կգ/օրը) և prednisolone (հիմնական դեղաչափը 5 մգ/օրը, միջակայք 2.5-20 մգ): Ի լրացում 1 հիվանդ ստացել է tacrolimus (2 մգ/օրը) prednisolone-ի հետ զուգակցած: Այս

հիվանդները դեղորայքային բուժման ռեժիմի վրա մինչև
 բեղմնավորումը եղել են կայուն:Կենդանածնություն աստիճանը
 կազմում է 73% (59/81). Վաղածամ ծննդաբերությունը կազմում է 12/59
 (20%) և 6 նորածին 11%) գտնվել են հատուկ խնամքի
 բաժանմունքում: Այն մայրերը որոնք բեղմնավորման պահին
 ժամանակ ունեցել է ցիռոզ ,կենդանածնություն տոկոսը ցածր է և
 նորածիններին հատուկ խնամքի բաժանմունքում գտնվելու
 հավանականությունը շատ քիչ է :Ընդհանուր առմամբ մայրական
 քրոնիկ թրոնի տոկոսը կազմում է 31/81 (38%): Հիվանդության
 ակտիվության բնկումները հղիության ժամանակ կազմում է 26/81
 (33%):Լ ուրջ քրոնիկ թրոններ (մահ կամ լյարդի փոխպատկաստման
 անհրաժեշտություն) հղիության 12 ամսում կամ լյարդային
 դեկոմպենսացիա հղիության եռամսյակի ընթացքում հանդիպել է 9
 հղիներին մոտ(11%) և շատ ավելի հաճախ ցիռոզով հիվանդների մոտ:
 Մայրական թերապիան ոչ մի զգալի ազդեցություն չի թողնում
 կենդանածնության տոկոսի,վիժումների ,հղիության
 ընդհատումների կամ գեստացիոն շրջանի վրա:Հիվանդության
 բնկումներ ավելի հաճախ հանդիպում են բուժում չստացող
 հիվանդների մոտ կամ նրանց մոտ ովքեր ունեցել են
 հիվանդության սրացումներ մինչև բեղմնավորումը : Այն
 հիվանդները ,որոնք ունեցել են սրացում կապված հղիության հետ ,
 ավելի հավանական է որ ունեցել են դեկոմպենսացիա լյարդի
 կոդմից: Կարևոր է նշել ,որ հետագայում չի նշվել բնածին
 անոմալիաներ, քրոնիկ մինչև այժմ գրանցվածները: Գերմանիայում
 գրանցված դեպքերից 42 հղիներ ԱԻՀ,11-ից 4-ի մոտ գրանցվել է
 լ ուրջ մայրական քրոնիկ թրոններ: Անբացատրելի քրոնիկ
 ելքերը կապված են եղել anti-SLA/LP և anti-Ro/SSA հակամարմինների
 առկայության հետ:Սրացում հղիության ընթացքում գրանցվել է
 21% հիվանդների մոտ, 52%-ը հետծննդյան սրացում: ԱԻՀ 63 հղի
 հիվանդների շրջանում հետագոտման ժամանակ ,կեսարյան հատումը
 կազմում է մեծ տոկոս, քայց ոչ նորածնային մահացության կամ
 բնածին արատների տոկոսը:Բոլոր այս մեծ խմբերում, չկան հստակ
 կապ azathioprine-ի և հղիության ընթացքի ,անբարենպաստ ելքի միջև:

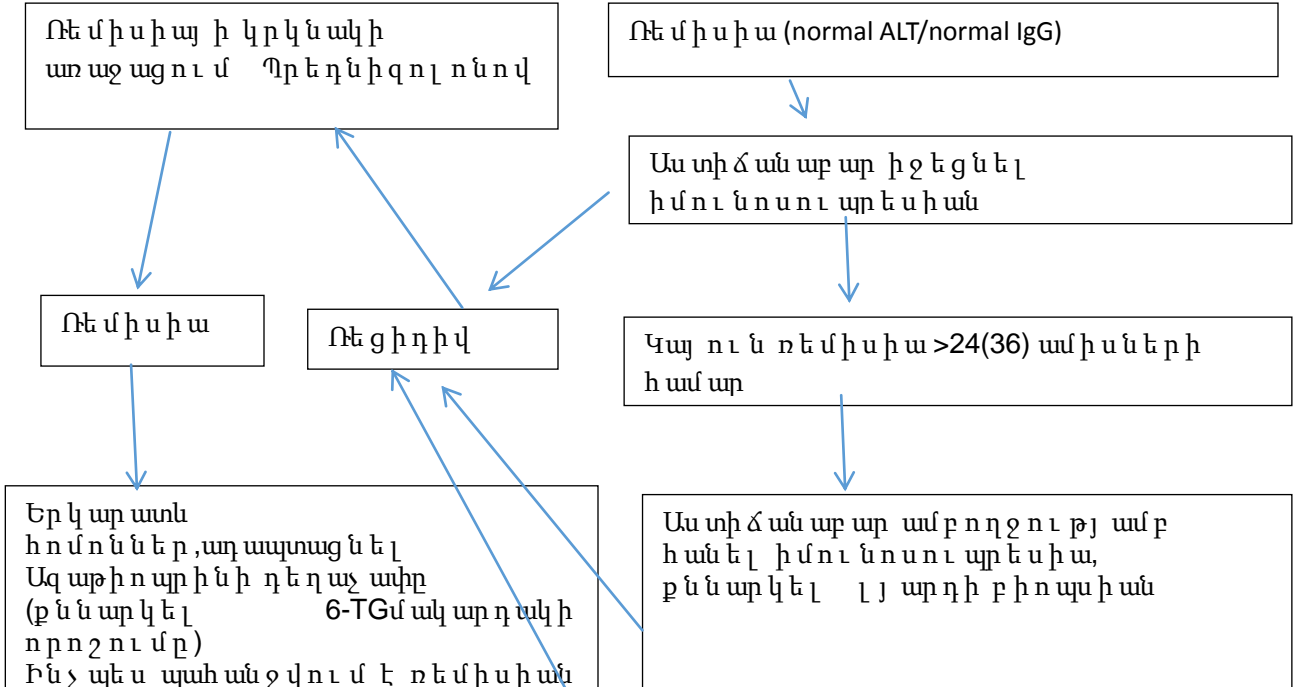
Մեծ աշխատություններում ադիների բորբոքային հիվանդությունը ամբողջականորեն մոտ իրականացված azathioprine-ի կամ 6-MP հարաբերական անվտանգությունը հաստատվել էր: Իսկապես, գնահատելով Ադիների բորբոքային հիվանդությունը ամբողջականությամբ թիրոպրիներին ազդեցությունը ենթարկվող մետասնայիզիարդյունքներին, հնարավոր տոկոսը որ կարգանացածը քաշով, վաղաժամ ծննդաբերությունը և բնածին անոմալիաներ կազմում է համապատասխանաբար 1.01 (95% CI (confidence interval) 0.96, 1.06), 1.67 (95% CI 1.26, 2.20) և 1.45 (95% CI 0.99, 2.13): Տղամարդկանց մոտ համակցված կամ բնածին ասթատներ կազմում են 1.87 (95% CI 0.67, 5.25): Այդ պատճառով հղիությունը նթացքում այդ դեղորայքի օգտագործումը արդարացված է: Ավելին, քիչ դեպքերում 14 հիվանդներին, հղիությունը նթացքում իմունոսուպրեսիայի իջեցմանը հաջորդել է (մահացությունը մեկ հիվանդի մոտ), իսկ 12/14 հիանդներին մոտ արագ արացում է դիտվել: ԱՌՀ կարող է առաջին անգամ դրսևորվել հղիությունը նթացքում կամ ավելի հաճախ անմիջապես ծննդաբերությունից հետո: Դրսևորման ինդեքսը պետք է դիտվի ինչպես ոչ հղի հիվանդներին դեպքում:

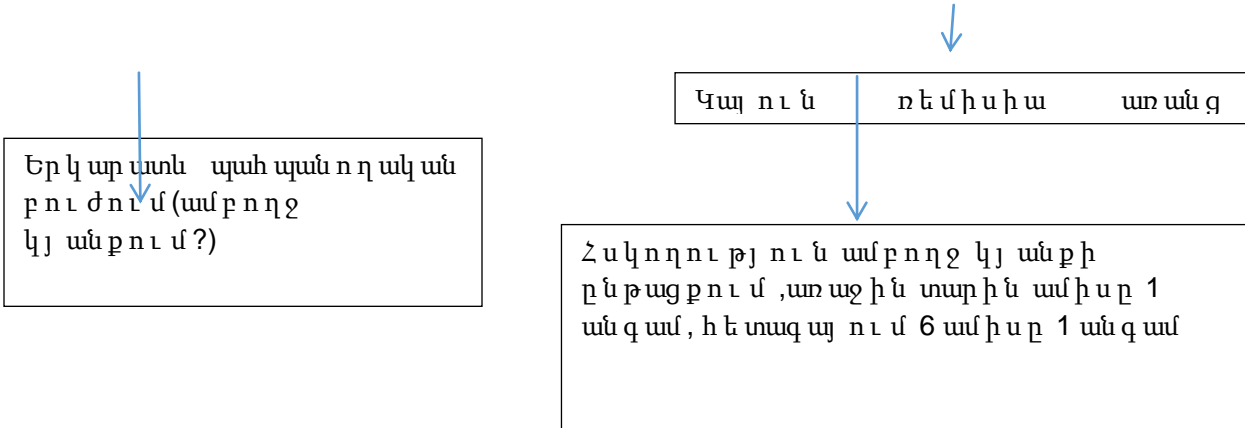
Ընդհանուր առմամբ, կան շատ պահպանողական մոտեցումներ մինիմալ շտկումներով ստանդարտ իմունոսուպրեսիայի (prednisolone/azathioprine) համար, հղիությունը նթացքում, ախդ պատճառով արացման ռիսկը կարող է հասցրվել մինիմալի հղիությունը նթացքում և ծննդաբերությունից հետո: Նմանատիպ քննարկման պետք է տրվի calcineurin inhibitor (CNI)-ներին թերապիայի վերաբերյալ, սակայն սվյալները միայն լյարդի տրանսպլանտացիայի դեպքերի սվյալներին է վերցրված: Վերջնական որոշումը իմունոսուպրեսիայի մոդիֆիկացիան նույնիսկ մինչքեղմնավորումը և հղիությունը նթացքում, պետք է հիմնված լինի հիվանդի և հղիություն, ռիսկի գիտակցման վրա: Անկասկած, ախտորոշված ցիռոզով հիվանդները բարձր ռիսկի խմբում են հղիություն և ծննդաբերությունից հետո առաջին տարվա ընթացքում, անբարենպաստ ելքի առումով, այդ պատճառով այս խումբը պետք է օգտնվի խիստ հսկողություն վրա: Չնայած նրան որ

azathioprine-ը US Food and Drug Administration-ի կողմից համարվում է D կատեգորիայի դեղորայք, azathioprine and 6-MP-ը համարվում են ապահով հղիության ժամանակ օգտագործվող դեղորայք: Հակառակ դրան, MMF-ը հանդիսանում է նույն կատեգորիայի դեղորայք, ունի զգալի տերատոգեն ազդեցության ռիսկ և պետք է դադարեցվի մինչև հղիության պլանավորումը և խուսափել օգտագործումից: Ինչ վերաբերվում է կրծքով սնուցմանը, Առատիմուն հեպատիտի և իմունոսուպրեսիայի կոտեքստում կան շատ քիչ տվյալներ: Հասանելի տվյալները վերցրված են այլ վիճակներից են, ինչպիսին են Աղիների բորբոքային հիվանդություն կամ ումատոլոգիական խանգարումներից: Ընդհանուր առմամբ azathioprine-ը կամ 6-MP-ը անվտանգ է կրծքով սնուցման համար, շատ փոքր քանակի մետաբոլիտներ կարող են հայտնաբերվել կրծքի կաթում: Սակայն սաչի կարող հանդիսանալ բարդություն կրծքով սնուցման համար:

39. Վերահսկվող ԱԲՀ չի համարվում հակացուցում ոչ հղիության, ոչ կրծքով կերակրման համար (II-2): Պահպանողական բուժումը Azathioprine +/-Predniso(lo)ne պետք է շարունակվի (II-2):

Մեղմ սրացումներ կարող են հանդիպել հղիության առաջին եռամսյակում և, մասնավորապես, ծննդաբերությունից հետո և կարող են պահանջել իմունա սուպրեսիայի անցողիկ բարձրացում (II-2): MMF հակացուցված է հղիության ժամանակ (II-2)





Նկար .5.

ԱԻՀ հսկողությունն այն հիվանդներին համար, որոնք հասել են ռեմիսիայի

Նշենք որ առանց դեղորայքի ռեմիսիայի հասնել ԱԻՀ դեպքում 2 աստիճանով աղտոտված է հանդիպում և հիվանդներին մեծամասնությամբ համարան հնար է

Երեխաներ

Ինչպես քննարկվել էր ‘Աուտոիմուն հեպատիտի’ բաժնում, ԱԻՀ հանդիպում է բոլոր տարիքային խմբերում և քննարկվող հիվանդներին խմբերը ավելի ու ավելի հաճախ վերձրվում են անցումային կամ դեռահասներին կլինիկականերից: Մանկական հասակում դրսևորվող Աուտոիմուն հեպատիտի վարման ընդհանուր մոտեցումները, ընդհանուր առմամբ նույնն են ինչ մեծահասակներին մոտ, որոշ առանձնահատկություններով: Բուժման ցուցումները նույն են: Բազմատիպային հետագոտությունները ցույց տվեցին, որ հիվանդության սկզբնական դրսևորումը 2 աստիճանով աղտոտված է քան մեծահասակներին մոտ: Արդյոք կապված է այդպիսի աուտոիմուն հիվանդություններին առկայություն թե ախտորոշման ու շարժման կամ ժամանակակից նախատրամադրվածություն հետ պարզ չէ: Նմանապես, պոտենցիալ խաչվելը պոտենցիալ

հիվանդությունն հետ, հարակապես Առևտրի մասին սկզբնական խոսքի հետ, դժվարացնելով ախտորոշումը: Քանի որ ախտորոշման պահին, երեխաների ավելի քան 50%-ը ունեցել են ցիռոզի դրսևորումներ և հիվանդության մեղմ տեսակ դրսևորվում է ոչ հաճախ, որը արդարացում է հիվանդության նախնական փուլում բուժման սկսումը: Հիվանդության ազդեցիվ ընթացքը և սովորական ռիսկերը, որ ախտորոշումը ուղացել է կարող են ազդել էլքի վրա և օրինակապես վաղ սկսվող բուժումը: Ինչպես մեծահասակ ԱԻՀ հիվանդներին այնպես էլ երեխաներին դեպքում բուժումը կարող է հետաձգվել միայն եզակի դեպքերում, ավելի կոնկրետ լյարդի բնակված ցիռոզի դեպքում առանց բորբոքային ակտիվության և միայն մասնագիտացված լյարդաբանի խորհրդատվությամբ:

Երեխաների Առևտրի մասին հեպատիտի բուժման սխեմաները

Համեմատելով մեծահասակ ԱԻՀ հիվանդներին հետ. երեխաների բուժման սխեմաները մշակվել են օգտակար խոշոր կենտրոններին փորձը: Մինչ վերջերս, չկան երեխաների մոտ ԱԻՀ վարման նախնական հարցված աշխատություններ: Չնայած վերահսկված աշխատություններին և ակտիվությանը երեխաների մոտ ԱԻՀ համար, բազմաթիվ աշխատություններ փաստում են ինդուկցիոն թերապիայի սխեմաների արդյունավետությունը, որոնք ներկայումս մասնաշաղկապ հիվանդներին դեպքում, և որոնք ունեն լյարդի ենզիմներին նորմալ մակարդակ, ավելի քան 90% հիվանդներին մոտ 6-9 ամիս բուժումից հետո:

40. ԱԻՀ հիվանդ երեխաների բուժման սկզբում պահանջվում են ստերոիդների ավելի բարձր դեղաչափեր /դոզաներ/: Սյուս առումներով ԱԻՀ հիվանդ երեխաների վարման սկզբունքները

Ուղեկցող հիվանդությունները և մեծ տարիքը

Բուժման անհատականացումը կարող լինել նպատակահարմար հիվանդներին կոնկրետ խմբերի համար: Հիվանդության վարման մարտավարության ընտրության ժամանակ պետք հաշվի առնել ուղեկցող հիվանդության առկայությունը, գուցակցելով հիվանդության ծանրության աստիճանի և բուժման հիմնական նպատակի հետ: Կապված դրա հետ, հնարավոր է դառնում

առանձնացնել հիվանդներին առանձին խմբեր, օրինակ հիվանդությունը դրսևորման սկզբում օստեոպորոզի նշաններ ունեցող հիվանդներ, փստորոշված շաքարային դիաբետ ունեցող հիվանդներ և մետաբոլիկ համախտանիշ առանցող հիվանդներ, ուղեկցող վիրուսային հեպատիտ ունեցող հիվանդներ՝ HBV կամ HCV : Նույն ձևով անհրաժեշտ է խորհրդակցել ծեր հիվանդներին բուժման մարտավարության համար, ովքեր ունեն ավելի ենթարկվող հիվանդություն և ընթացք և սովորաբար հիվանդություն սկզբնական դրսևորման ժամանակ ավելի քիչ փստանիշներ :

Ծեր տարիքը

Ծեր տարիքի հիվանդները ավելի քիչ փստանիշային են հիվանդություն դրսևորման ժամանակ և ավելի լավ են պտասանում բուժանը բիոքիմիոքեն : Բացի այդ գենետիկական գործոնները, մասնավորապես այս խմբում ավելի հաճախ է հանդիպում HLA DR4 ավելները, որոնք կարծես թե Հարավային պոպուլյացիաներում իրենց ներդրումն են ունեցել այս կլինիկական ֆենոտիպերի դրսևորմամբ, որոնք ավելի ընկալունակ են : ԱՄՆ-ի Մեծ միայնակ - կենտրոնացված ուսումնասիրությունները արդյունքները ցույց տվեցին, ցիռոզի տարածվածությունը, որը միացել է >60 տարեկանից մեծ հիվանդներին մոտ կազմում է 33% , համեմատած հիվանդներին հետ , որոնք եղել են 30 տարեկանից փոքր հիվանդության առաջին դրսևորման ժամանակ կազմում են 10% : Նմանատիպ տվյալներ գրանցվել են ցիռոզի կամ արտահայտված ֆիբրոզի (F3) տարածվածություն վերաբերյալ , ճապոնիայից : Այս հիվանդները սովորաբար ունեն մրցակցող այլ առնոտիմուն հիվանդություններին բարձր տարածվածություն : Այս աշխատություններում 60 տարեկանից մեծ հիվանդները, բուժումը բուժվել են ստանդարտ սխեմայով corticosteroids և azathioprine տարբերություն ավելի ծեր հիվանդներին, որոնց մոտ հաստատվել է ցիռոզ կամ ընդգծված բորբոքային ակտիվությունը , անլուծելի հարց մնաց , մասնավորապես ավելի ծեր հիվանդներին համար, դա առկա մեղմ ինտերֆեյս ակտիվությունն է , լյարդի բիոպսիայով ցածր նեկրոբորբոքային ցուցանիշներով :

Կոնտեքստը, այս անհասկանալի հարցի շուրջ, արդյոք այս հիվանդները պետք է բուժվեն, թե ոչ, մասնավորապես եթե առկա է ուղեկցող հիվանդություն: 1970-ականներին, հիվանդների 10 տարվա ապրելիությունը կազմում էր, չնայած վերջին հետազոտություններով Mayo Clinic-ից նկարագրում են պրոգրեսիվ ու լյարդային անբավարարության, ասցիտի և լյարդաբջջային կարցինոմայի 10 տի հսկողությունը ընթացքում/2.7-19.9 տարի/: Այս շրջված հիվանդները հիվանդության մեղմ ընթացքով, ավելի քիչ հավանական էր, որ կարգացնեին վերը նշված բարդությունները (12%. 63%-ի դիմաց) և 10 տարվա ապրելիությունը կազմում էր 67%, համեմատած բուժում ստացող խմբի հետ, որտեղ ապրելիությունը կազմում: Կարևոր է նշել, որ այս արդյունքները արտացոլում են շատ քիչ քանակությամբ հիվանդներին: Կանադական հետազոտություններում ախտանիշներին բացակայությունը հիվանդության դրսևորման ժամանակ չի բնութագրվում որպես վատ ելք, համեմատած բուժում ստացող հիվանդները, սակայն հսկողություն ժամանակ հիվանդներին 25%-ը կարգացրել է ախտանիշներ: Գործնական տեսանկյունից, կլինիական եզրակացությունը պարտադիր է, եթե իրականացվում է սպասողական մարտավարություն: Այս հիվանդների խիստ հսկողությունը պարտադիր է, քանի որ հիվանդության ակտիվացումը և ռեցիդիվը կարող է հանդիպել ցանկացած պահին, հիվանդության դրսևորումից ցանկացած ժամանակահատված հետո: Եթե լյարդի ֆունկցիան բնորոշող թեստերը նորմալ չեն կամ վատացել են, լյարդի կրկնակի բիոպսիան նպատակահարմար է և պետք է սկսվի դեղորայքային բուժումը: Ավելի մեծ հասակի հիվանդները կամ ուղեկցող հիվանդություններ ունեցող հիվանդների համար հորմոնալ բուժման ընտրությունը պետք է շատ զգուշացնի իրականացնել: Ցիռոզ չունեցող հիվանդների համար, երբ հորմոնալ ծանր կողմնակի ազդեցությունները կարող են վատացնել դժվար կառավարվող շաքարային դիաբետը, օստեոպորոզը և փսիխոզը budesonide 99մգ/օրը + azathioprine 1–2մգ/կգ/օրը կարող է լինել նպատակահարմար ընտրության

տարբերակ: Չնայած նրան, որ այս վերջնական արդյունքները չեն գնահատվել որպես երկարատև բուժում, ներկայավարման մոտեցումը խոսում է այս մոտեցման օգտին: Հասկանալի է, որ պետք է անցկացվի վաղ հորմոնալ բուժում:

Օստեոպեոնիայի և օստեոպորոզի առկայություն

Դասական վաղ իմունուսպրեսիայի աշխատություններում ԱԲՀ դեպքում, կողմնակի ազդեցությունները խնդրահարույց են մասնավորապես միայն հորմոնալ բուժամ սխեմաների դեպքում: Կուշինգոիդ դեմքի և գոմեշի սպաստի առկայությունը գրանցվել են հիվանդներին 50%-ի մոտ, շաքարային դիաբետը կազմում է 15–20% հիվանդներին: Հիպերտենզիայի, փսիխոզի, կատարակտայի զարգացումը, օստեոպորոզը և վերտեբրալ կոլապսը կապված են օստեոպորոզի հետևիջինը 5 և 10% ավելի հազվադեպ հանդիպում է կոմբինացված սխեմաներով բուժման դեպքում, այս կողմնակի ազդեցություններին զուգակցումը հանդիպում է մոտ 5%-ի դեպքում:

Ամբողջ աշխարհում ընդհանուր առմամբ ավելի քան 200 միլիոն մարդ տառապում է օստեոպորոզով և նրա հիմնական բարդություններ՝ ոսկրերի փխրունություններում, հետագայում կայնքի որակի իջեցումով, հիվանդացություններում և մահացություններում: Չնայած հորմոնալ բուժամբ պայմանավորված օստեոպորոզը կազմում է օստեոպորոզով հիվանդ բնակչության միայն մի մասը, դրա ազդեցությունը կարևոր նշանակություն ունի բարդություններին տեսանկյունից: Օրինակ, ԱԲՀ հիվանդները, որոնք ստանում են հորմոնների բարձր դոզաները (օրական դեղաչափը P15 մգ և կուրմուլյատիվ ազդեցությունը >1գ), ունեն զգալի բարձր հավանականություն կոտրվածքներ ունենալու: այստեղ մեծ հնարավորություն կամ իջամտելու օստեոպորոզի հանդեպ զգայուն հիվանդներին համար պրոֆիլակտիկ չափումների միջոցով: Ավելին, չնայած բազում հասանելի տվյալների ոսկրային առողջության ինտերվենցիայի վերաբերյալ, ըստ գնահատման միայն գլյուկոկորտիկոիդային բուժում ստացող հիվանդներին 5-ից մինչև 62%-ն է ստանում համապատասխան կանխարգելիչ բուժում Եվրոպայում և ԱՄՆ-ում:

2003թ.-ին Ամերիկայի Գաստրոէնտերոլոգիայի Քոլեջը և Ամերիկյան Գաստրոէնտերոլոգիական Ասոցացիան համատեղ մշակել են ուղեցույց նոր տեղ հրապարակված են խորհուրդներ կենսակերպի մոդիֆիկացիաների և դեղորայքային բուժման, որը ներառում է կալցիումի պաշարների լրացում, vitamin D և բիֆուսիլատներ, որպեսզի կանխարգելել կամ բուժել ոսկրային հյուսվածքի կորուստը երկարատև հորմոնալ բուժում ստացող հիվանդների համար: Իրականում այս հիվանդների համատեղ ուսումնասիրումը Ադիների բորբոքային հիվանդությունը հիանդների հետքերեց նրան, որ օստեոպենիան և օստեոպորոզը հայտնաբերվեց սպեցիֆիկ բուժում սկսված հիվանդները, հիմնականում գաստրոէնտերոլոգիական կլինիկաների հիվանդներն էին, որոնք վարվել էին համապատասխան ուղեցույցի՝ կրկնակի X-ray արտոբոսիոմետրիայի սկանավորման (DEXA) չափորոշների: Հետաքրքիր է, նմանատիպ մոտեցման զարգացումը ԱՄՆ-ի Գաստրոէնտերոլոգիայի և լյարդաբանության երրորդային կենտրոններում հաստատված է, որ ընդհանուր պրակտիկայի բժշկները պետք է խորհուրդ տան ոսկրային առողջությունը լավացնող դեղորայք կենսակերպի փոփոխումներ կամ DEXA սկանային հիվանդություն, որոնք ունեն AIH, IBD/UCZ-ադիների բորբոքային հիվանդություն/ կամ ծխում են, ունեն լյարդի հիվանդություն կամ օստեոպորոզի կամ օստեոպենիայի անամեզ: Նշակալի է, այս հետազոտություններում չի նախորդող կոտրվածքների առկայությունը, ծեր հասակը, հորմոնների օգտագործումը, մարմնի քաշի ինդեքսի բարձր արժեք գուցակցված չեն եղել թերապևտի նշանակումների հետ ոսկրային առողջության համար: Պրակտիկ տեսանկյունից համապատասխան նախորդող նշանակումների կապված լյարդի խոլեստատիկ հիվանդության և մասնավորապես առաջնային բիլիարյան գիռոզի հետ ԱԻՀ վ հիվանդների համար ոսկրերի միներալների խտության որոշումը օգտակար է բուժման ուղղորդման համար և պետք է բուժումը սկսվի, եթե հնարավոր է բոլոր հիվանդների դրսևորման ժամանակ, երկարատև հսկողություն

ընթացքում գնահատելով մեկից մինչև 5 տարի կախված ելքից և ընդհանուր օստեոպորոզի ռիսկից, չնայած ոչ սպեցիֆիկ հետազոտությունները կարող են օգտագործվել այս մոտեցումը պահպանելու համար: Կալցիումի և vitamin D-ի հավելումների օգտագործումը ըստ էպիդեմիոլոգիական տվյալների բերում է ոսկրային հյուսվածքի հաստատված լավացումով կամ պրոցեսի հետզարգացումով, բայց չկան ապացուցողական տվյալներ ԱԻՀ համար, միևնույն ժամանակ որպես ընդհանուր մոտեցում, պոստմենոպաուզալ շրջանում, կանանց համար էֆեկտիվ է հորմոն փոխարինող թերապիան: Կան փորձնական տվյալներ, որոնք աջակցում են բիֆոսֆատների օգտագործումը (մասնավորապես alendronate) օստեոպորոզի առկայության դեպքում:

41. Ոսկրային խտության որոշումը խորհուրդ է տրվում հորմոնալ բուժման սկզբում: **Vitamin D-ի հավելումը և կալցիումի ադեկվատ ընդունումը պետք է խորհուրդ տրվի հորմոնալ բուժում ստացող բոլոր հիվանդներին (II-2)**

Դժվար բուժելի հիվանդներ

Մեծամասնությամբ, բայց ոչ բոլոր հիվանդներն են լավ պատասխանում պայմանական բուժմանը և նրանք ովքեր, որ պատասխանում են կարող են ունենալ դեղորայքի կողմնակի ազդեցություններ: Կախված ռեմիսիայի չափորոշիչների օգտագործումից (ամբողջական պատասխան, նորմալ ամինոտրանսֆերազների մակարդակով, նորմալ իմունոգլոբուլինի կոնցենտրացիայով և նորմալ հյուսվածքաբանական պատկերով կամ միայն հյուսվածքաբանական նորմալացումով) ամենաքիչը 10–15% հիվանդներն են եղել ռեֆրակտեր ստանդարտ բուժմանը, որպես հետևանք պատասխանի բացակայության, մասնակի պատասխանի կամ պատասխանի իրական բացակայություն: Բացի այդ որոշ հիվանդներ կարող են ունենալ ախտանիշների տարբերակներ Առաջնային բիլիար ցիռոզի կամ Առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտի պատկերով, որոնք խոչնդոտում են լյարդային էնզիմների ամբողջական լավացումը: Վերջապես ուղեկցող

հիվանդությունները կարող են սահմանափակել թերապևտիկ հնարավորությունները, դրանով իսկ փոխելով հետագա վարումը: Մտանդարտ իմունոսուպրեսիայի և ֆիռոքիմիական պատասխանը համարվում է օրենքն դիտվում է որպես լրացուցիչ ախտորոշիչ չափանիշ: Եթե որպես արդյունք առկա է բուժման հանդեպ պատասխանի բացակայություն, պետք է քննարկվի դիագնոզը և բուժման հսկողությունը: Պատասխանի բացակայությունը Աուտոիմուն հեպատիտի դեպքում լավ բնորոշված չէ: Տրանսամինազներին մակարդակի իջեցման անբավարարությունը ավելի քան 25% 2 շաբաթանոց բուժումից գնահատվում է որպես բուժման հանդեպ պատասխանի բացակայություն: Բազմաթիվ հիվանդություններ կարող են ճանաչվել որպես ԱԻՀ՝ Վիլսոնի հիվանդություն, NASH, DILI և PSC կամ PBC-ի ատիպիկ ձևեր: Այս հիվանդությունները կարող են չախտորոշվել հիվանդության դրսևորման սկզբում և պետք է վերանայվեն բուժման հանդեպ պատասխանի բացակայության դեպքում: Ավելի ԱԻՀ կարող է ենթարկվել անցումներին հիվանդության ընթացքում, խոլեստատիկ համախտանիշի զարգացումով, որը կարող է ռեֆրակտեր լինել հիմնական բուժմանը բերելով երկրորդային բուժման հանդեպ պատասխանի բացակայությանը: Վերջապես մեկ այլ իրավիճակ կարող է լինել պայմանավորված ԱԻՀ ժամանակվի բուսային ինֆեկցիայի, դեղորայքային տոքսիկ ախտահարման կամ լյարդի ճարպային ախտահարման դեպքում:

Պատասխանի բացակայություն

Տարբերաստիճանի պատասխանի բացակայություն է հնարավոր՝ Ջերոն պատասխան (բուժման անբավարարություն)+/- անմիջական ծանրության հետմիասին: Մասնակի պատասխան պահանջում է անհատական բուժական մոտեցում: Ենթաօպտիմալ պատասխանով հիվանդներին դեպքում, չնայած ախտորոշման վերանայման և բուժման հսկողություն, prednisolone azathioprine դեղաչափը պետք է բարձրացվի կամ այլ այլ ընտրանքային դեղորայք պետք է նշանակվի:

A) Ֆուլմինանտ ընթացքով /անհասպտղ ծանրություն/

Առավել բարդ տարատեսակ է սուր և ծանր դրսևոբոմը: Իսկապես բուժման ձևադրույթը ավելի հավանական է, որ կդիտվի ֆուլմինանտ ընթացքով հիվանդության դրսևոբոման դեպքում: Ցավոք առկա է հրապարակված տվյալների պակաս՝ սուր, ծանր ընթացքով աուտոիմուն հեպատիտի դրսևոբոմամբ հիվանդների վերաբերյալ, բաղկացած ոչ լուրջ դեպքերի ներկայացումից կամ փոքր դեպքերից տարբեր տեսակի չափորոշիչների կիրառումներով: Այդ պատճառով մնում է անհայտ, արդյոք հիվանդներին պետք է տրվեն փորձնական կորտիկոստերոիդներ կամ լյարդի փոխպատվաստման համար նախապայման լինել կամ երկուսը միասին և թե կորտիկոստերոիդները արդեն սկսվել են ինչպես նորքան ժամանակ պետք է անցնի որեսզի գնահատվի բուժման պատասխանի անբավարարությունը: Սակայն, բացասական կանխատեսում ընդհանուր մահացությունամբ տատանվում է 19%-ից 45% և լյարդի փոխպատվաստման անհրաժեշտության տրկուսը կազմում է 9% մինչև 81%: Ամենամեծ ուսումնասիրությունները եկել են Անգլիայից և ներառում են 32 հիվանդ սուր ծանր Աուտոիմուն հեպատիտով, որպես սուր դրսևոբոմ $INR \geq 1.5$, ցանկացած ժամանակ առանց ցիռոզի հյուսվածքաբանական նշանների: 32 հիվանդ բուժվել է կորտիկոստերոիդներով (640 մգ/օրը), որոնցից 48%-ը կարիք են ունեցել լյարդի փոխպատվաստման, մինչդեռ բոլոր 9 չբուժված հիվանդները ունեցել են լյարդի փոխպատվաստման անհրաժեշտություն ($p = 0.01$): Չբուժված հիվանդները ունեցել են MELD բարձր միավորներ դրսևոբոման ժամանակ և սեպսիսի էպիզոդների աննշան քչացում, բայց առանց տարբերության բուժում ստացող և չստացող հիվանդների մոտ սեպսիսի կամ մահացության ստիճանի միջև: Բուժում ստացող հիվանդների մեջ MELD-ի սանդղակով տարբերություն չկա բուժմանը պատասխանող և չպատասխանող հիվանդների միջև և 2 հիվանդ արդեն ունեցել են լյարդային էնցեֆալոպաթիա, որոնք կորտիկոիդներ շնորհիվ փրկվել են լյարդի փոխպատվաստումից: 9 մահ (19%), բոլորը հետ-տրանսպլանտ: Միասին վերցրված առկա տվյալները՝ շատ ցածր ապացուցողական մակարդակով, որ բոլոր հիվանդները պետք է

քննարկվեն կորտիկոստերոիդները փորձնական նշանակման համար առաջին իսկ հնարավորության դեպքում բարձր դեղաչափով (≥ 1 mg/kg), ավելի նպատակահարմար է ներերակային, բաց ինֆեկցիայի ռիսկը լյարդային անբավարարության դեպքում պետք է և արդարացված է պրոֆիլակտիկ հակաբիոտիկները և հակասնկային դեղորայքի նշանումը: Լյարդի փոխպատվաստումը պետք է քննարկվի, որպես այլընտրանքային տարբերակ, բացօթյհիմալ ժամանակի ընտրությունը անահայտ է: Քանի դեռ չկա ընդհանուր շեմք, հնարավոր չէ անպողոթյունը հայտնաբերել, ցույց է տրվել, որ շիճուկային բիլիռուբինի մակարդակի MELD-Na-ի կամ UKELD/United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease- Միացյալ Թագավորության վերջին փուլի լյարդի հիվանդության մոդել /-ի լավացման անհնարիությունը 7 օրվա ընթացքում ԱԻՀ հիվանդներին մոտիկ տերիկ դրսևորմամբ, ունի ուժեղ բացասական կանխատեսումային մակարդակ և բերում է այլընտրանքային բուժման մոտեցման ընտրության վաղ քննարկման, ներառյալ լյարդի տրանսպլանտացիան:

B) Առանց անհսպաղ ծանրության

Այլ հիվանդները կարող են ունենալ բուժման ձախողում, առանց կամ մինիմալ կլինիկական և լաբորատոր լավացման պատկերի, որոշ շաբաթներ բուժումից հետո առանձ լյարդային անբավարարության: Դա հազվադեպ դեպք է (ավելի քիչ քան 5%) երբ առաջնային ախտորոշումը հաստատված է և բուժման հսկողությունը հաստատված է: Երբ սպասվում է azathioprine-ի պատասխանի բացակայություն կամ մետաբոլիզմի փոփոխություն, ակտիվ TGN մետաբոլիտները որոշումը կարող է օգտակար լինել, նույնիսկ եթե AIH-ի համար նշանային միջակայքը ամբողջությամբ չի որոշվել: Սովորաբար 235-450 pmol, $8 \cdot 10^8$ արյան կարմիր բջիջներին այմաններում, համապատասխան են Կրոնի հիվանդությանը: Վերջերս ԱԻՀ ռեմիսիայի հետ: Այս բուժմանը չպատասխանող կամ շատ դանդաղ պատասխանող հիվանդները, սովորական խորհուրդներով, հիմնված սահմանափակ տվյալներով, դա predniso(lo)ne-ի դեղաչափի բարձրացումն է մոտ 60 mg/day (ամենաքիչը 1 ամիս) և azathioprine 2

մգ/կգ/օրը եթե տանելի է, որը հաստատված է AASLD և BSG
նախնական ընդունումով: Կլինիկական և լաբորատոր լավացումը կարող է
զարգանալ սակայն հիվանդներին մեծ մասը ունեննող դեղորայքի
կողմնակի ադդեցություն և/կամ հիվանդություն առաջընթացի վտանգ
:Բուժաման հանդեպ իրական պատասխանի
բացակայություն դեպքում այլ ընտրանքային իմունոսուպրեսիան
պետք է իրականացվի և մասնագետներին խորհրդատվությունը պետք է
վաղ կիրառվի:

Ոչ լիարժեք պատասխան

Ոչ լիարժեք պատասխանը բնորոշվում է որոշակի լավացումներով՝
կլինիկական, բիոքիմիական և հյուսվածքաբանական
ցուցանիշներին, բայց ոչ լիարժեք լավացումով: Այն ներառում է
լյարդային էնզիմների ոչ նորմալ արժեքներ կամ ինտերֆեյս
հեպատիտի առկայություն՝ նորմալ լյարդային թեստերով
հիվանդներին կատարված լյարդի բիոպսիայով: Այն բանից հետո,
երբ հնարավոր ընկալունակությունը կրկնակի անգամ քննարկվել
է, օպտիմալ մարտավարությունը մնում է անհասկանալի: Նույն
հիվանդները, որոնք բուժվել են budesonid-ի վրա հիմնված
սխեմաներով, budesonide (9 մգ/օրը) բավարարչե առաջացնելու և/կամ
պահպանելու նեմիսիան և budesonide-ի փոխարինումը predniso(lo)ne
(>20 մգ/օրը սկզբնական փուլում) պետք է քննարկվի: Այն
հիվանդները, որոնք բուժվել են predniso(lo)ne սխեմայի վրա
հիմնված նեմիզով, բարձրացնելով դեղաչափը predniso(lo)ne մինչև >10
մգ/օրը, ընդհանուր առմամբ երկարատև բուժման համար խորհուրդ
չի տրվում, կողմնակի ադդեցություններ
պատճառով: Բարձրացնելով azathioprine մինչև 2 մգ/կգ/օրը դեղաչափի
նեցիդիվը կանխելու նպատակով, առանց կորտիկոստերոիդների,
5–10 մգ/օրը դեղաչափով predniso(lo)ne հետզուհե կարգակցելով, առավել
զրավիչ տարբերակ է համարվում: Այլ ընտրանքային
իմունոսուպրեսիվ դեղորայքները կարող են քննարկվել (նայիր
ստորև): Ինչ սխեմա էլ օգտագործվի, հետագայում լյարդի կրկնակի
բիոպսիան խորհուրդ է տրվում 18-24 ամիս անց: Իդեալական
վերջնական տրվում ամբողջական բիոքիմիական և

հյուսվածքաբանական և ակուզոնոլոգիաները են չդիտվել ուղղ
 հիվանդներին մոտև հիմնական նպատակը պետք է լինի, հասնել
 նվազագույն բիոքիմիական ակտիվության, մինիմալ կոդմնակի
 ազդեցություններով: Չնայած տրանսամինազներին հստակ
 մակարդակ չի նշվում, ենթադրվում է բուժման ժամանակ այն պետք է
 պահպանվի մինիմալը նորմայի վերին սահմանից 3ամգամ մեծ
 մակարդակից ցածր, նպաստել իջեցվի վտանգը ազրեսիվ ինտերֆեյս
 հետադիմադարձացման և հիվանդության առաջընթացը:
 Հիվանդության ակտիվության հյուսվածքաբանական չափումները
 (օր. HAI <5/18), կարող է ավելի ապահով գուցանի չլինել դժվար
 կառավարվող դեպքերում:

Այլընտրանքային բուժման անբավարար պատասխանի դեպքում

Ներկայումս տրությունը երկրորդ զոնի մոնոնուոնոպրեսիվ թերապիան
 ներառում են MMF և CNI (cyclosporin կամ tacrolimus).
 Տարբեր ազենտներ պետք է օգտագործեն տարբեր մոտեցումներ,
 տարբեր արդյունքներով, բայց դրանցից ոչ մեկը չի ենթարկվել
 նախնական վերահսկվող հետազոտությունների: Դրանց
 օգտագործումը հիմնականում վերցրված է լյարդի
 տրանսպլանտացայի փորձից: Դրանց գլխավոր առավելությունը
 հզոր մոնոնուոնոպրեսիվ ակտիվություն է, առաջագուցությունը,
 բայց այս ազենտները ունեն իրենց կոդմնակի ազդեցությունը՝
 հիպերտենզիա, երիկամային ֆունկցիայի խանգարումը, շաքարային
 դիաբետը, հիպերլիպիդեմիան և նյարդաբանական խանգարումները
 CNIs-ի համար: Լեյկոպենիա և տերատոգենությունը MMF-ի համար և
 եկարատ և օգտագործման դեպքում մալիգնիզացիայի ռիսկի
 բարձրացում երկուսի համար: Յավոք հասանելի տվյալները
 Առատի մոնոնուոնոպրեսիվ հետևյալ դեդոնալի օգտագործման
 վերաբերյալ շատ սահմանափակ են և հիմնված են փոքր
 հետազոտությունների հիման վրա:

MMF

MMF-ը Ինոզին մոնոֆոսֆատին հիբիտորն է հակա-T և հակա-B
 քլորացիայի պրոլիֆերացիոն ազդեցությամբ: Պրոնապեկտիվ բայց
 անվերահսկելի հետազոտությունները քննել են MMF-ի (1.5–2 g/day)

դեղաչափով զուգակցումը prednisolone-ի հետ որպես առաջին զծի թերապիա 59 բուժվող Աուտոիմուն հեպատիտով հիվանդներին մոտ և ցույց տրվեց, որ 88%-ը պատասխանել են բուժմանը՝ տրանսամինազների և Կ-գլոբուլինների մակարդակի նորմալացումով: 37%-ը հասել են ռեմիսիայի առանց prednisolone և միայն 2 հիվանդ ստիպված են եղել դադարեցնել MMF կողմնակի ազդեցություն պատճառով: Նույնիսկ եթե այս արդյունքները խստումնալից են, հետագա սվյալները, ներառելով հյուսվածքաբանական արդյունքները անհրաժեշտ են MMF-ով բուժումը նշանակելուց առաջ, որպես այլընտրանքային առաջին զծի դեղորայք: Միջարք դեպքեր հրապարակվել են MMF-ով բուժման փորձի վերաբերյալ, azathioprine-ի հանդեպ անտանելիություն ունեցող կամ բուժման հանդեպ ոչ լիարժեք պատասխան տվող հիվանդներին մոտ: Հետագոտությունների մեծամասնությունում օգտագործվել են 2գ/օրը դեղաչափով բաժանված 2 ընդունման և չնայած մեծամասնությունը ունեն լավ տանելիություն, ավելիքան 1/3-ը ընդհատել դեղորայքը կողմնակի ազդեցությունների պատճառով: azathioprine-ի հանդեպ անտանելիություն ունեցող հիվանդներին դեպքում, MMF-ը թվում է, որպես էֆեկտիվ այլընտրանք, բուժման հանդեպ պատասխանը տատանվել է 43% (12/28) մինչև 88%(8/9) : Բուժման հանդեպ ռեֆրակտեր մեծահասակ հիվանդներին մոտ էֆեկտիվությունը շատ ավելի ցածր է գրանցվել՝ 0% (0/12) մինչև 25% (2/8)-ը հիվանդներին մտել են բիոքիմիական ռեմիսիայի մեջ, սակայն բիոքիմիական լավացումն կատվել է մեծամասնության մոտ նաև հորմոնների ընդունումը ստիճանաբար իջեցվել է: Երեխաների մոտ փորձը շատ ավելի բարենպաստ՝ 67%(14/20) պատասխան բուժմանը: Պետք է մտապահել, որ MMF-ը հակացուցված է հղիներին և պոտենցիալ պոդարեր տարիքի կանանց համար ավելի նպատակահարմար է այլ դեղորայք:

CNI

CNI-ի էֆեկտիվությունը ցույց է տրվել բազմաթիվ դեպքերի հետագոտություններում բուժման հանդեպ ռեֆրակտեր

հիվանդներին մոտ: Ինչնից է, ինչպես երևում է եթե մեկ անգամ
սկսվում է CNI, համարյա միշտ անհնար է այն հանել կրկին:

a) Cyclosporin

ԱԻՀ ժամանակ Ցիկլոսպորինի փորձը մանկական պոպուլյացիայում,
հիմնականում օգտագործվել է որպես առաջնային թերապիա ծանր
ընթացքով հիվանդությունների դեպքում կամ հորմոնալ կոդմանակի
ազդեցությունները կանխարգելելու նպատակով: Հիմնականում
գրանցվել են բարձր էֆեկտիվությունով դեպքերը, բիոքիմիական
պատասխանի հետևյալ միջակայքով՝ 84 մինչև 100% հավաստի
տվյալները Ցիկլոսպորինի վերաբերյալ բուժմանը տուրանտ ԱԻՀ
մեծահասակ հիվանդներին շրջանում շատ ավելի սակավ են սակայն
կրկին բարձր բիոքիմիական ($\geq 80\%$) պատասխանով 2-3մգ/կգ/օրը
դեղաչափի ստացող քիչ դեպքերում, առավելագույնը 6 ամիս
ժամկետում: Ինչնից է հիվանդներին թիվը սահմանափակ է նշկան
երկարատև տվյալներ:

b) Tacrolimus

Պատկերը նմանատիպ է Տակրոլիմուսի դեպքում, այն օգտագործվել
է հիմնականում շատ քիչ դեպքերում 13 հիվանդներին մոտ՝ 1-6 մգ/օրը
դեղաչափով: Մեծ միայնակ կենտրոններում Աուտոիմուն
հեպատիտով ռեֆրակտեր դեպքերի կամ անտանելիություն ալյ
իմունոսուպրեսիվ դեղորայքի հանդեպ, 13-ից 12-ը ունեցել են
լյարդի թեստերի նորմալացում Տակրոլիմուսի 6 մգ/մլ դեղաչափի
դեպքում: Հտագայում բուժմանը չպատասխանող 9 հիվանդից 7-ը
ունեցել են լավ արդյունք Տակրոլիմուսի ազդեցությամբ, մեկ
այլ կենտրոնում կատարված հետազոտությամբ: Ամփոփելով առկա
տվյալները, Տակրոլիմուսը երևում է խստումնալից բուժմանը
չպատասխանող ԱԻՀ հիվանդներին դեպքում և այն հավանաբար
անվտանգ է, սակայն հսկողությունը այս դեղորայքի դեպքում
կարճատև կետ է:

Այլ իմունոսպորանիչ բուժում

Այլ դեղորայքները օգտագործվել են էֆեկտիվություն ոչ լուրջ
ապացուցողական տվյալների հիման վրա, որոնցից են
Ցիկլոնոֆոսֆամիդը (1-1.5 մգ/կգ/օրը դեղաչափով), մետոտրեքսատ (7.5

մգ/շաբաթ), նիտրոքսիմաթ (1000 մգ 2 շաբաթվա ընթացքում) և Ինֆլիքսիմաթ (5 մգ/կգօրը 0, շաբաթներ 2 և 6, որից հետո յուրաքանչյուր 8 շաբաթը մեկ անգամ կախված լաբորատոր և բինոքսիմաթի ան ընթացքից): Միբուլիմուսի էֆեկտիվությունը հաստատվել է պոստ-տրանսպլանտ ԱԻՀ դեպքում և վերջերս նեֆրակտեր ԱԻՀ դեպքում ոչ-տրանսպլանտ (միջին մակարդակը 12.5 նգ/մլ), ԱԼՏ-ի կայուն >50% իջեցում գրանցել է 5-ից 4 հիվանդներին մոտ .որից 2-ի մոտ նորմալացում: Միբուլիմուսի գլխավոր կողմնակի ազդեցությունները ներառում են՝ հիպերլիպիդեմիա, պրոտեինուրիա և այտուց, բայց նրա հարաբերականորեն անվտանգ լինելը, դարձնում է նրան հետաքրքիր տարբերակ: Չկա խիստ նեկամենդացիաներ, այս կարգի քիչ օրինակների համար և այնպես է մտապահել, որ ուժեղ իմունոսուպրեսիան հղի է ծանր ինֆեկցիոն բարդություններով, հատկապես ցիտոգոլ հիվանդների համար: Որոշումը կայացվել է տեղային փորձերի հիման վրա, ԱԻՀ ծանրության և հիվանդի հանգամանքներով: Հասանելի ապաուցված սոլյալները թույլ չեն տալիս ասել թե որն է հնարավոր դեղորայքից, որը պետք է խորհուրդ տալ, որպես երկրորդ գծի թերապիայի դեղորայք առանձնահատուկ հիվանդների դեպքում: Մասնագետների կարծիքը միշտ պետք է հաշվի առնվի այս չհաստատված երկրորդ գծի դեղորայքի օգտագործումից հետո: Ընդհանուր առմամբ, եթե սկսվում է ոչ ստանդարտ դեղորայքի ընդունումը, հիմնական իմունոսուպրեսիվ դեղորայքի դեղաչափը մնում է անփոփոկ սկզբնական շրջանում, հետո աստիճանական իջեցվում է բուժման հանդեպ պատասխանի առկայություն դեպքում (azathioprin-ի վերափոխումը MMF-ի սպասելի է):

42. Երկարատև և բարձր դեղաչափով (>20մգ/օրը) հորմոնալ բուժում մպահանջող հիվանդների շրջանում ընթացիք բուժումը պետք է օպտիմիզացվի՝ **Predniso(lo)ne-ի** բարձր դեղաչափը համակցվում է **Azathioprine-ի** 2մգ/կգ/օրը դեղաչափի հետ: Այլ ընտրանքային՝ **CNIs (Ciclosporine կամ Tacrolimus), infliximab, Methotrexate** կամ **Cyclophosphamide-** ով բուժումը ևս կարող է

նշանակվել : Երկրորդ գծի թերապիայի հարաբերական արդյունավետությունը չի ուսումնասիրվել կլինիկական հետազոտություններում : Այդ պատճառով այս դեղորայքները պետք է օգտագործվեն հատուկ մասնագիտական խորհրդատվությունից հետո (II-3)

43. Budesonide դեղորայքի վրա հիմնված սխեմայով բուժման հանդեպ ոչ լիաժեք պատասխան տվող հիվանդներին շրջանում պետք է քննարկվի **Budesonide**-ի փոխարինումը **Predniso(lo)ne**-ով (>20 մգ/օրը սկզբնական դեղաչափով) (III)

44. Azathioprine - Predniso(lo)ne սխեմայով բուժման հանդեպ ոչ լիաժեք պատասխան տվող հիվանդներին մոտ կարելի է փոխել **Azathioprine**-ի դեղաչափը բարձրացնել մինչև 2 մգ/կգ/օրը գուցե **Predniso(lo)ne**-ի հետ / 5-10 mg/օրը / , կրկնելով լյարդի բիոպսիան 12-18 ամիսանոց (II-3)

45. Որոշ հիվանդներին մոտ հնարավոր է, որ բուժման հանդեպ չի լինում ստանալ լիաժեք պատասխան և հիմնական նպատակը այդ դեպքում պետք է դառնա՝ մինիմալ բիոքիմիական ակտիվությունը հասնելը, մինիմալ կողմնակի երեւոյթների պայմաններում : Բուժման արդյունավետության և / կամ հիվանդության առաջընթացի / գնահատման նպատակով կարող է անհրաժեշտ լինի հյուսվածքաբանական հսկողություն (II-3)

Բուժման անհետևողականություն

Ինչպես ցանկացած քրոնիկ հիվանդություն, հետևողականությունը կարող է խնդիր լինել երկարատև հսկողություն համար ,հատկապես մակական հասակից հիվանդներին դեպի պուբերտատի անցումը : Հատկապես դեռահասներին մոտ շատ դժվար է հսկողություն կազմակերպումը և դեղորայքային հսկողությունը : Այս ամենը կարող է բարդանալ նաև կոսմետիկ կողմնակի ազդեցություններով : Ինքնահաստատման ձգտումը

կարող է դառնալ հիվանդություններից հրաժարվելու պատճառ: Այդ է պատճառը, որ այս տարիքային խմբում հսկողություն քաղցրացրած շաքարախառնությունը համարվում է սրացման հիմնական պատճառ: Այդ պատճառով ցուցված է կանոնավոր հսկողություններում նույնպես պրեսկրիպցիայի և 2 անակման դեպքում: Անհետևողականությունը հսկողությունը համարվում է խրդին և պահանջում է առանձնահատուկ մոտեցում: Ջանքերը ուղղված են՝ ինքնակրթման, սոցիալական և վարքագծային մարտավարության, խրախուսելով ինքնամոտիվացիան, որին ավելի հեշտությամբ կարելի է հասնել մոլորություններից ինքնաբերական միջոցով, ներգրավելով հոգեբաններին, երիտասարդ աշխատակիցներին, նրբանկատ բուժքույրերին, որոնք կարող են ապահովել կրթումը և աջակցությունը այս բարդ շրջանում և անցումը դեպի մեծահասակներին խնամքի տարիք: Այս տարիքային խմբում պետք է ներգրավված լինեն և մեծահասակներին և մանկական լյարդաբանները:

46. Պահպանողական բուժման հսկողությունը հատկապես կարևոր է դեռահասներին և երիտասարդ հիվանդներին համար (II-2):

Անցումը մեծահասակներին տարիքային խմբի հսկողության տակ ավելի լավ է իրականացնել մասնագիտացված անցումային ծառայություններին, ցուցաբերելով բազմադիսցիպլինար մոտեցում (II-3)

Դեղորայքային անտանելիություն և կողմնակի ազդեցությունները

Դեղորայքային թունավորումը ստիպում է իջեցնել կամ դադարեցնել դեղորայքի ընդունումը: Prednisone կամ prednisolone Աուտոիմուն հեպատիտի ժամանակ ունի հետևյալ կողմնակի ազդեցությունները (ավելի քան 80% 2 տարուց հետո), ներառյալ կոսմետիկ փոփոխությունները՝ քաշի ավելացում, դեմքի շրջագծի և հիրսուտիզմի առաջացում, շաքարային դիաբետ, էմոցիոնալ անկայությունները և կամ փսիխոզ, հիպերտենզիա և օստեոպորոզ:

Ծանր կողմնակի ազդեցություններ առաջանում են գերազանցապես >20 մգ/օրը դեղաչափի և ավելի քան 18 ամիս տևողությամբ դեպքում և բերում է բուժման դադարեցման մոտ 15% հիվանդների մոտ: azathioprine-ի հետզուհե ցված բուժման սխեմայի դեպքում կողմնակի ազդեցություններ դրսևորումները, կապված կորտիկոստերոիդների հետ, շատ ավելի քիչ են: Մեծ ռանդոմիզացված ուսումնասիրությունները Մանսսի կողմից իրականացված (207 առանց ցիտոզի հիվանդների մոտ կատարված) համեմատելով prednisone և budesonide (9 մգ/օրը), մեծամասնությամբ մոտայա երկու խմբում 6 ամիս հետևելու ընթացքում, կողմնակի ազդեցությունները budesonide-ի խմբում (51.5%-ը 26.0%-ի, համապատասխանաբար): 6 ամիս փորձաշրջանից հետո prednisone ստացած խումբը անցավ budesonide (6 մգ/օրը) ստացող խմբին և 40%-ով կողմնակի ազդեցությունների իջեցում գրանցվեց: Արդյունքում predniso(lo)ne-ով բուժմանը պատասխանող հիվանդները դրսևորելով կողմնակի ազդեցություններ, անցումը budesonide-ով բուժմանը 6 մգ/օրը դեղաչափով կարող է քննարկվել, որպես այլընտրանքային տարբերակ բարձր դեղաչափով azathioprine 2 մգ/կգ դեղաչափով պետք է նշանակվի, բացի այդ հետագայում azathioprine-ի փոխարկումը MMF-ի (2 g/day) դեղաչափով, predniso(lo)ne-ի դեղաչափի աստիճանական իջեցմամբ կարելի է փորձել, եթե azathioprine-ի դեղաչափը սահմանափակված է դեղորայքի տքսիկոթյան կամ կողմնակի ազդեցության պատճառով: ԱհՀ հիվանդների ավելի քան 25%-ի մոտ զարգացել է azathioprine-ից կողմնակի ազդեցություններ, որը ստիպել է դադարեցնել դեղորայքի ընդունումը 10% դեպքերում: Կողմնակի ազդեցությունները ավելի հաճախ են հանդիպում ցիտոզով հիվանդների մոտ: Մոտավորապես 5%-ը հիվանդների մոտ զարգանում է վաղ ռեակցիա արթրալգիաներով, տենդով, մաշկային ցանով կամ պանկրեատիտով մի քանի օրից կամ շաբաթից ինչը անհագստացնող է և անհասպող դադարեցվում է դեղորայքը: Ախտանիշների հետ զարգացումը սովորաբար տևում է մի քանի օր: Վերևում արդեն քննարկված է, որ azathioprine-ի հանդեպ անտանելիություն ունեցող հիվանդների համար MMF (2 g/day)

դեղաչափով համարվում է Լավայ Լընտրանք : 6-MPazathioprine-ի կարելի է փորձել նույնիսկ տեսանելի անտանելի ինոթյան դեպքում, քանի որ որոշ հիվանդներ, քանի որ որոշ հիվանդներ կարող են դիմանալ այսակտիվ մետաբոլիտներին: Կան այլ տարբերակներ հորմոնալ մոնոթերապիայի, հիվանդության մեղմ ընթացքով և փոքր հորմոնալ ռիսկի գործունեությունով/բավարար ոսկրային խտություն/ դեպքում, կամ այն դեպքերը որոնք սովորաբար օգտագործվում են բուժման պատասխանի բացակայության դեպքում: budesonide-ով երկարատև մոնոթերապիայի էֆեկտիվությունը և տանելիությունը հաստատված չէ:

47. Առանց ցիտոզի հիվանդների մոտ Budesonide + Azathioprine սխեման հնարավոր է օգտագործել որպես ինդուկցիայի բուժում և այն կարող է քննարկվել ուղեկցող հիվանդություններ ունեցող հիվանդների համար, և որոնց մոտ հիվանդությունը կարող է սրվել Predniso(lo)ne-ով բուժման ընթացքում (II-2): ԱՌՀ ժամանակ Budesonide-ի անվտանգ և արդյունավետ երկարատև կիրառման գիտական տվյալները բացակայում են (I)

48. Եթե Azathioprine-ի ադեկվատ դեղաչափով բուժումը դառնում է անբավարար Predniso(lo)ne-ին բավարար պատասխանող, բաց ծանր հորմոն-կախյալ կողմնակի երևույթներ ունեցող հիվանդների մոտ, ապա ռեմիսիան պահպանելու համար, հնարավոր է քննարկել Predniso(lo)ne-ի փոխարինումը Budesonide-ով (II-3)

49. Հիվանդների մոտ Azathioprine-ի անտանելի ինոթյան դեպքում, կարող է քննարկվել Mycophenolate-ը /MMF/, որպես երկրորդ գծի ընտրություն (II MMF-ի հարաբերական արդյունավետությունը տանելիությունը այլ հիվանդների մոտ համեմատած Azathioprine-ի հետ դեռ չի բացահայտվել (II-2): Փորձնական 6-MP կամ 6-TG նշանակումը Azathioprine-ի անտանելի ինոթյան դեպքում համարվում է այլ ընտրանքային տարբերակ (III):

Համախոսանիչ ներքին տարբերակներ

Համախոսանիչ ներքին տարբերակները հանդիպման ցածր հաճախականությունը, ինչպես նաև դրանց բնորոշման համընդհանուր համաձայնությունը քաղցրահամությամբ աննպաստակա արմարեմի և դարձրել նախնական մեծամասնությունը:

ԱՐՀ և Առաջնային բիլիարյան ցիռոզի պատկերով հիվանդները

ԱՐՀ և Առաջնային բիլիարյան ցիռոզի պատկերով հիվանդները թվում է թեպետև նույնն են, սակայն ծանր հիվանդության ընթացք, սովորական PBC-ի հետ համեմատած դրսևորվելով բարձրակտիվությամբ արտահայտված ֆիբրոզով հիվանդության մանիֆեստացիայի ժամանակ չնայած երիտասարդ տարիքին: Որոշ գեոլոյցներում, դեպքերի մեծամասնությունում հաստատվում է վատ կանխատեսում անբավարար UDCA-բիոքիմիական պատասխանի, ֆիբրոզի առաջընթացի և լյարդի հետ կապված մահացության առումով: Չնայած վերահսկված հետազոտություններին, EASL ուղեցույցը հիմնված է քիչ դեպքերի տվյալների վրա և խորհուրդ է տալիս ավելացնել հորմոնալ բուժումը (prednisolone կամ budesonide) նույնիսկ հենց ախտորոշման պահին կամ UDCA-ին 3 ամիսանոց ադեկվատ բիոքիմիական պատասխանի դեպքում: Մեծ կենտրոնացված աշխատությունները (88 հիվանդներ) վերջերս հրատարակված՝ նրապես առաջին զԺԻԹԵՐ ապիա 30 հիվանդ ընդունել է միայն UDCA և 58՝ զուգակցված UDCA+ իմունոսուպրեսիա՝ prednisone և azathioprine: Չափավոր ինտերֆեյս հեպատիտով հիվանդները, որոնք ստացել են միայն UDCA և կոմբինացված բուժում, ունեն միևնույն էֆեկտիվությունը (80%)՝ բիոքիմիական պատասխանի տեսանկյունից, այն ժամանակ երբ ծանր հեպատիտով հիվանդների մոտ միայն UDCA-ի ընդունման էֆեկտիվությունը շատ ցածր է (14-ը 71%):

Տարածուն ֆիբրոզի առկայությունը համակցված է կոմբինացված թերապիայի հանդեպ պատասխանի անբավարարությամբ, քայքայում միայն UDCA-ով, երկրորդ զԺԻԹԵՐ նուսուպրեսիան տները (cyclosporine, tacrolimus և MMF) բերում են բիոքիմիական նեմիսիայի

հիվանդներին պահանջներ են դրվում, որոնք չեն պատահանել սկզբնական իմունոսուպրեսիային: Այս տվյալները հաստատուն կերպով աջակցում են կոմբինացված UDCA/Ursodeoxycholicacid/ և իմունոսուպրեսիա բուժման սխեմային, որպես առաջին զոնա թերապիա Առաջնային բիլիար ցիռոզով և ծանր ինտերֆեյս հեպատիտով հիվանդներին շրջանում: Հետաքրքիր է, որ բուժմանը լավ պատահանողներին մոտ երկարատև իմունոսուպրեսիայի դեղաչափը կարող է լինել ավելի ցածր և հետագայում դեղորայքից հեռանալուց հետո հաջողությամբ ներկայանալ հավանական է քան թե դասական ԱԻՀ դեպքում:

UDCA-ով բուժվող Առաջնային բիլիար ցիռոզի ժամանակ, որից հետագայում հաջորդաբար կարող է զարգանալ ԱԻՀ՝ համախտանիշի տարբերակը, իմունոսուպրեսոններին նշանակումը պարտադիր է:

Առաջնային սկլերոզացնող խոլանգիտով և ԱԻՀ հիվանդները Բուժման բազմաթիվ տարբերակներ, սովորաբար՝ prednisolone և azathioprine+/- UDCA: Ուսումնասիրվել են PSC և AIH- ի պատկերով հիվանդներին մոտ: Դժվար է եզրափակել այդ ոլորտի հասնել քիչ թվով հիվանդներին պատճառով: Առտոհիմուն սկլերոզացնող խոլանգիտի դեպքում իմունոսուպրեսանտերով բուժելիս, լյարդի բիոպսիան կարող է ցույց տալ բորբոքման լավացում, բայց խոլանգիոգրաֆիկ արտահայտությունները կարող են պրոգրեսիվել և առանց փոխադասուման 10 տարվա ապրելիությունը ավելի ցածր է քան ԱԻՀ (100%) դեպքում: UDCA և իմունոսուպրեսանտերի զուգակցումը կարող է բարելավել լյարդի բիոքիմիան և այս մոտեցումը հայտարարվել է EASL-ի ուղեցույցում: Ամենատարածված դեպքերում հիմնական հոմոգեն զուգակցումներն են (UDCA, prednisolone և azathioprine)՝ 7 հիվանդներին երառելով հսկողության մեջ միջինը 8 տարի, զգալի իջեցում է նկատվել տրանսամինազների բացոչ հիմնային ֆոսֆատազի և ավելի հետաքրքրականն այն է Mayo Ռիսկի սանդղակով փոփոխությունն չի դիտվել և առանց փոխադասուման ապրելիությունը 2 ատավելի բարձր է (100%), քան թե դասական PSC (43%) միևնույն հսկողության և UDCA -ով բուժումը: Ինչևիցե երկարատև (>10 տարիներ),

հիվանդներին մեծամասնությամբ մոտակա տվում է հիվանդության առաջընթաց դեպքի ռոգ: Մեկ այլ հետազոտում ցույց է տվել մանատիպ հիվանդներին հարաբերակցությունն AIH-PSC“ տարբերակային համախտանիշ” (հիմնականում երիտասարդներին մոտ) և ԱԻՀ հասավ բիոքիմիական պատահանի 1 տարի թերապիայի (չնայած հստակ կոմբինացիայի azathioprine, prednisone և UDCA), տարբերակներին առանձին դեպքերում, բացերկարատև հիվանդներին կանխատեսումը PSC-AIH “տարբերակային համախտանիշի” ավելի վատ է քան թե ԱԻՀ դեպքում առանց PSC-ի պատկերի: Միասին վերցրած, բոլոր այս մոտեցումները՝ UDCA-ն գուցակցած իմունոսուպրեսիվ սխեմաները, թույլ են տալիս օգտագործել PSC և ԱԻՀ ով հիվանդներին մեծ մասի մոտ, չնայած ադեկվատ հետազոտումներին պակասին:

50. Առաջնային բիլիարյա ցիռոզի /ԱԲՑ/ նշաններ ունեցող ԱԻՀ-ով հիվանդներին (“ ԱԻՀ-ԱԲՑ տարբերակ- համախտանիշ ”) խորհուրդ է տրվում *նրսնդենքսիլիտիլաթթվի /UDCA/* և իմունա սուպրեսանտներին կոմբինացված բուժում (III): ԱԻՀ-ով հիվանդ և Առաջնային Մկլերոզացնող Խոլանգիտի/ԱՄԽ/ նշաններ ունեցող հիվանդներին (“ԱԻՀ-ԱՄԽ տարբերակ- համախտանիշ”) ի հավելում իմունոսուպրեսանտներին կարող է քննարկվել UDCA նշանակումը (III): ԱԻՀ-ի գերակշռող նշաններ ունեցող հիվանդներին համարապատեքնատիվ մոտեցում է հանդիսանում միայն իմունա սուպրեսանտներով բուժումը սկսելը և հետագայում՝ UDCA ավելացումը, եթե բուժման հանդեպ պատասխանը բավարար չէ (III):

ԱԻՀ 11 արդի փոխպատվաստումից հետո

Կրկնվող և “denovo” ԱԻՀ կարող է առաջանալ փոխպատվաստումից տարիներանց և պետք է տարբերակել սուր մերժումից, քրոնիկ մերժումից, վիրուսային ինֆեկցիայից և դեղորայքային տոքսիկ վնասումից: Ախտորոշումը հաճախ խնդրահարույց է, սպեցիֆիկ ցուցանիշներին պակասի պատճառով, կրկնվող ԱԻՀ գրանցվել է 20–25% դեպքերում և սովորաբար հաղթահարվել է

կոռոտի կոսթրոնի դնեքի դեղաչափի քարձրացումով կամ նրանց կրկնակի վերանշնակումով +/- azathioprine կամ MMF: Բուժմանը պատասխան չտվող դնեքի մոտ azathioprine/MMF-ը վերափոխումը sirolimus-ի կարող է լինել հաջող: Azathioprine-ի կանխարգելիչ օգտագործումը փոխադրված ԱԻՀ հիվանդների մոտ սիստեմատիկոռոտն չի գնահատվել, քայց համարվում է խելամիտ: “Denovo” ԱԻՀ նկարագրվել է Լյարդի տրանսպլանտացիայի ենթարկված հիվանդների 2–7%-ի մոտ: չկան տվյալներ մասնավորապես մանկական աուտոիմուն վիճակի հետ կապի մասին: Վարման մոտեցումը նմանատիպ է կրկնվող ԱԻՀ վարման հետ: Վերջապես վերափոխադրված աուտոիմուն պեոք է քննարկվի կրկնվող կամ “denovo” ԱԻՀ դեպքում և հաշվի առնել այն, որ առաջընացը քերում է գրաֆտի կոռոտին, հազվադեպ դեպքերում թերապիկ բուժումը կանխարգելել է վիրաբուժականը:

51. ԱԻՀ-ի բուժումը Լյարդի փոխադրված աուտոիմուն հետո (կրկնվող կամ de novo), պեոք է իրականացվի ԱԻՀ վարման սուանդարտ սկզբունքներով (II-3):

Աուտոտիմուն հեպատոտիտով և Լյարդի այլ ուղեկցող հիվանդություններով հիվանդների բուժումը: Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային դիստրոֆիա (NAFLD)

NAFLD-ը Լայն տարածված մետաբոլիկ համախտանիշի Լյարդաին դրսևոռումն է, որը իր մեջ ներառում է ճարպակալումը և ինսուլին ռեզիստենտականությունը, որոնք հայտնի են որպես Լյարդի այլ հիվանդությունների առաջընթացի ոիսկը քարձրացնող գործոններ, հատկապես քրոնիկ HCV վարակի հանդեպ: ԱԻՀ և NAFLD կարող են առաջացնել կայուն տրանսամինազների մակարդակի քարձրացում և աուտոտիմուն հեպատոտիտի աուկայություն, այստեղ կարևոր է ունենալ հստակ պատկեր, թե որը ինչպես պեոք է բուժվի: Լյարդի բիոպսիան այս դեպքում շատ օգտակար է և հաճախան փոխարինելի է տարքերակման համար: ԱԻՀ հիվանդների մոտ մետաբոլիկ համախտանիշի տարածվածությունը կամ ազդեցությունը ելքի վրա անհայտ է, քայց հիմքեր կան

ենթադրելու որ ստեատոհեպատիտի առկայությունը հիվանդության
առաջընթացի ռիսկը քարձրացնում է: Մեթաբոլիկ համախտանիշի
պատկերը՝ ներառում է դիաբետը, հիպերտենզիան և ճարպակալումը,
այն քարդանում են կոտիկոստերոիդների օգտագործումով:
Այսպիսով համակցված NAFLD-ը պետք է բուժել համաձայն վերջին
ուղեցույցների՝ ապրելակերպի փոփոխության և դեղորայքային
բուժման անհրաժեշտության դեպքում: Այս խմբում, արվում է ամեն
ինչ որպեսզի կիրառվեն կոտիկոստերոիդների ցածր դեղաչափեր:

Քրոնիկ վիրուսային հեպատիտ

Չնայած B և C հեպատիտները պետք է ժխտվեն Աուտոիմուն
հեպատիտի ախտորոշումից առաջ, AIH-ը կարող է երբեմն զարգանալ
HBV կամ HCV հիվանդների մոտ նույնիսկ սպունտան կամ
ինտերֆերոնային բուժման ժամանակ: Պատվաստումը A հեպատիտի
դիմաց և HBV պետք է կատարվի բոլոր Աուտոիմուն հեպատիտով
հիվանդներին, երբ ցույց չի տալիս նախորդող վակցինացիան կամ
վիրուսի ազդեցությունը: B կամ C հեպատիտի վիրուսի
ռեպլիկացիան և AIH-ի պատկերը ախտորոշման պահին
հակավիրուսահին (HBV կամ HCV) առանց ինտերֆերոնի սխեման
պետք է օգտագործվի առաջին հերթին և իմունոսուպրեսիվ
թերապիայի անհրաժեշտության վերանայվի վիրուսի
էռադիկացիայից կամ սուպրեսիայից հետո: HBV ռեակտիվացիա
զրանցվել է Աուտոիմուն հեպատիտի բուժման ընթացքում և HBV-ի
ջճաբանական պատսխանը անհրաժեշտ է բոլոր իմունոսուպրեսիվ
դեղորայք ստացող հիվանդներին: Համաձայն EASL-ի
ռեկոմենդացիաներին HBSAg-դրական հիվանդները պետք է որոշեն
HBV DNA մակարդակը և պետք է ստանան կանխարգելիչ
nucleoside/nucleotide անալոգներ իմունոսուպրեսիվ թերապիայի
ընթացքում (անկախ HBV DNA մակարդակից) 12 ամիս բուժումը
դադարեցնելուց հետո: Երկարատև իմունոսուպրեսիա ակնկալվող
հիվանդներին ծորհուրդ է տրվում entecavir կամ tenofovir
օգտագործումը:

52. Հեպատիտ A և B վակցինացիան, ինչպես նաև գրիպի /influenza/ վակցինացիան պետք է իրականացվի բոլոր ԱԻՀ հիվանդներին (III):

HIV ինֆեկցիա

De novo ԱԻՀ, որպես իմուն համակարգի վերականգնումն կարագրվել է HIV -ով հիվանդներին մոտ, որոնք ստացել էին ֆարմաքոտիվոնի անհակալիրուսային բուժում: Լյարդի բիոպսիաների տվյալները անհրաժեշտ են ԱԻՀ ախտորոշման համար և լյարդային թեստերի շեղումները տարբերակման համար: ԱԻՀ համար ստանդարտ իմունոսուպրեսիան կարող է արդյունավետ լինել, բայց երբեմն այն կապված է կյանքին վտանգ սպառնացող ինֆեկցիաների առկայության և ԱԻՀ բուժումը HIV ինֆեկցված հիվանդների համար պետք է անհատականացվի պոտենցիալ ռիսկերը և հաջողությունները մանրամասն քննարկելուց հետո:

Հիվանդների վարման խնդիրները, կյանքի որակը և խնամքը:

Խնամքի/վարման մատուցումը

ԱԻՀ հազվադեպ հանդիպող հիվանդությունն է և հիվանդները կարիք ունեն ԱԻՀ վարման փորձ ունեցող մասնագիտացված բուժաշխատողներին խնամքի, համաձայն գարգացող լավագույն ապացուցողական փորձի: Ներկայումս ԱԻՀ հիվանդներին խնամքը կազմակերպված չէ, ինչը բերել է բուժանձնակազմի աշխատանքի անհավասարաչափ բաշխմանը: Այս խնդիրը հաղթահարելու համար Գերմանիայի հազվադեպ հանդիպող հիվանդություններին պլանը, համաձայն EU-ի ուղեցույցի, առաջարկում է օգնության մի բազմափուլային տարբերակ, որն իր մեջ է ներառում մեծ փորձ ունեցող կլինիկական խնամքի երեք տեսակի կենտրոններ: Համաձայն այս տիպի մոտեցման հիվանդներին համար պետք է հասանելի լինեն ռեֆերալ և մասնագիտացված կենտրոնները: Ռեֆերալ կենտրոնները խորհուրդ են տրվում այնպիսի դեպքերում, երբ առկա են ախտորոշման անճշտություններ, անհրաժեշտ է կանխատեսում գնահատում և հիվանդության բուժման օպտիմալ մոտեցում և լյարդի հետ կապված ֆարդություններին հետազոտում:

Կախված կլի նի ակական խնդիրները կոմպլեքսից հիվանդը խնամքի
սանդուխտով կարող է շարժվել վեր կամ վար: Այսպիսի
հսկողություն/խնամքի/ հասանելի կախված կլինի տեղական,
շրջանային կամ ազգային առողջապահական համակարգից, բայց
կբարձացնի նաև բժշկական ծառայությունների
արդյունավետությունը: Համակարգված հսկողությունը,
հավանաբար կնավագեցնի ոչ անհրաժեշտ հետազոտությունների
քանակը, կհեշտացնի նպատակային ախտորոշիչ և բուժական
միջամտությունները, կնպաստի սպասվելիք դրական
արդյունքներին, կստեղծի հիմք հիվանդներին բուժման լավ
արդյունքներին համար: Մասնագիտացված բուժօգնություն
հասանելիությունը նաև պետք է բարելավի լաբորատոր
հետազոտություններին, մասնավորապես, իմունաշճաբանական
քննություններին որակը: Առկա են տվյալներ ինտեգրացիայի
առավելություն և հավաքակցության հանդիպող հիվանդություններով
հիվանդներին վարման համար միջոցների զգալի խնայողություն
վերաբերյալ:

Հիվանդերի վարման/խնամքի գործնական ինտեգրում

Հիվանդի և բժշկի միջև առաջին կոնտակտը ախտորոշման ժամանակ
ունի մեծ կարևորություն: Անհանգստությունը և խուճապի
զգացումը կարող են մեղմացվել, եթե բժիշկը հսկանա հիվանդի
հոգեւոցիակական կարիքները և իր առաջին խորհրդատվության
ժամանակ ավելի մեծ վստահություն հաղորդի հիվանդին: Ինչնիցե
չկան ապացուցված հետազոտումներ, թե ինչպես հաղորդակցվել նոր
ախտորոշված ԱԻՀ հիվանդի հետ և ինչպես են հիվանդները
արձագանքում իրենց ախտորոշմանը: Կան տվյալներ, որոնք
վկայում են այն մասին, որ ԱԻՀ մասնագետները առողջապահական
համակարգում անհավասարաչափ են բաշխված, ինչը կարող է բերել
սխալ հետևանքներին: Առկա են հատուկ ծրագրեր և գործիքներ
հիվանդներին լյարդի հիվանդության համար տեղեկացնելու/
սովորեցնելու համար, սակայն դրանց իրականացման համար շատ
քիչ տվյալներ կան հավաստիություն արդյունավետության և
ակտուալություն առումով:

53. ԱԻՀ հետեւորդ եւ նուազ յաջողակ ընտրողները և համալրում յաջողակ ընտրողները պահանջում են մասնագիտացված ախտորոշիչ և բուժական /թերապևտիկ/ ծառայությունները ընդգրկում: Հիվանդները պետք է ապահովված լինեն հասանելի մասնագիտական հսկողությունով, որպեսզի բարելավվի հիվանդության ելքը, կյանքի տևողությունը, կյանքի որակը, ինչը կարելի է իրականացնել թե մասնագիտացված կենտրոններին և թե կլինիկական բժշկության միջոցով (II-3)

54. ԱԻՀ հիվանդներին կյանքի ցածր որակի վերաբերյալ գիտելիքները և իմացությունը ավելի բարելավվել է: Ուստի ԱԻՀ վարումը կարիք ունի նաև հոգեւոցիալական ուղորդի մասնագետի մասնակցությունը (II-2):

Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և սուղիտի ցուցանիշներ

ԱԻՀ ախտորոշման և վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժօգնությունում ներդրելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումներ ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System),
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Սուղիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառումը
- Տիմանակա մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժօգնությունում պայմաններում ԱԻՀ պացիենտների համալիր ախտորոշման և վարման որակի բարադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում

հանդիսանում է հիմնավորումներին և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումներին հիմք:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներին ցուցանիշների չափերի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվել են հետևյալ գնահատման ցուցանիշները բազմապրոֆիլ մեծահասակներին և մանկաբուժական կենտրոններում **ԱԻՀ** ախտորոշման և վարման **աուդիտի** իրականացման համար .

- ԱԻՀ կասկածով պացիենտներին քանակ, որոնց շրջանում վերջնական ԱԻՀ ախտորոշումը հիմնվել է սպեցիֆիկ աուտոհակամարմիններին, հիպերգամմազոնոլինեմիայի, IgG -ի բարձր մակարդակի առկայության և տիպիկ/ համապատասխան հյուսվածքաբանական տվյալների վրա:
- ԱԻՀ կասկածով պացիենտներին քանակ, որոնց մոտ որոշվել է Աուտոհակամարմիններին պրոֆիլը ԱԻՀ-ի ենթադասակարգման համար
 - AIH-1 (հականւկլէար հակամարմիններ /ANA/ և/կամ հարթմկանային հակամարմիններին /SMA/ հանդեպ դրական)
 - AIH-2 (Լյարդ_Երիկամ _ Միկրոսոմ 1 հակամարմիններ /LKM1/
- ԱԻՀ կասկածով պացիենտներին քանակ, որոնց մոտ ԱԻՀ-ի ախտորոշման համար կատարվել է բինոպիա և հյուսվածքաբանական հետազոտում, որտեղ հյուսվածքաբանի կողմից նկարագրված են “ինտերֆեյս հեպատիտը”, պերիպորտալ նեկրոզը և վարդակներին կազմումը հեպատոցիտներին կողմից / ենթադրում են ԱԻՀ առկայությունը /:

- ԱԻՀ -ն վ և խոլ է ստագ ի ն ք ն ո թ ո շ և ար ո թ ատո թ փո փո խո լ թ յ ո լ ն ն է թ ո վ / մ է ծ ա հ ս ս ա կ / հ ի վ ա ն դ ն է թ ի ք ա ն ա կ , ո թ ո ն ց մ ո տ ք ն ն ար կ վ է լ Մ Ո Տ խո լ ա ն գ ի ո գ թ ա ֆ ի ա ի թ ա կ ա ն ա ց ն է լ ո լ հ ար ց ը ս կ լ է թ ո գ ա ց ն ո ղ խո լ ա ն գ ի տ ի հ ա յ տ ն ար է թ մ ա ն ն պ ա տ ա կ ո վ
- ԱԻՀ հ ի վ ա ն դ է թ է խ ա ն է թ ի ք ա ն ա կ , ո թ ո ն ց մ ո տ կ ա տ ար վ է լ է Մ Ո Տ -խո լ ա ն գ ի ո գ թ ա ֆ ի ա , Ա ո լ տ ո ի մ ո լ ն ս կ լ է թ ո գ ա ց ն ո ղ խո լ ա ն գ ի տ ը ժ խ ա է լ ո լ հ ա մ ար
- ԱԻՀ պ ա ց ի է ն տ ն է թ ի ք ա ն ա կ , ո թ ո ն ց ն շ ա ն ա կ վ է լ է Պ թ է դ ն ի գ ո լ ո ն ը / 0.5 - 1 մ գ /կ գ /օ թ ը , ի ս կ է թ է խ ա ն է թ ի մ ո տ ` 1.5-2 մ գ /կ գ /օ թ ը / ո թ պ է ս ս կ գ թ ն ա կ ա ն թ է թ ա պ ի ա և հ է տ ա գ ա յ ո լ մ ` 2 շ ա ք ա ֆ ա ն ց ա վ է լ ա ց վ է լ է Ա գ ա ֆ ի ո պ թ ի ն / ԱԻՀ ա ո ա ջ ի ն գ ծ ի թ է թ ա պ ի ա /:
- ԱԻՀ պ ա ց ի է ն տ ն է թ ի ք ա ն ա կ , ո թ ո ն ց ն շ ա ն ա կ վ է լ է Ա գ ա ֆ ի ո պ թ ի ն դ է դ ը 2 շ ա ք ա ֆ ա ն ց հ ո թ մ ո ն ա կ թ ո լ ժ ո լ մ ը ս կ ս է լ ո լ ց հ է տ ո ` ս կ գ թ ն ա կ ա ն դ է դ ա չ ա փ ը է դ է լ է 50 մ գ /օ թ ը և ս ս տ ի ճ ա ն ար ար ա յ ն թ ար ձ թ ա ց վ է լ է հ ս ս ց ն է լ ո վ մ ի ն չ և 1-2 մ գ /կ գ պ ա հ պ ա ն ո ղ ա կ ա ն դ է դ ա չ ա փ ի :
- ԱԻՀ պ ա ց ի է ն տ ն է թ ի , հ ա տ կ ա պ է ս դ է ո ա հ ս ս ն է թ ի և է թ ի տ ա ս ար դ հ ի վ ա ն դ ն է թ ի ք ա ն ա կ , ո թ ո ն ց հ ա ն դ է պ ի թ ա կ ա ն ա ց վ ո լ մ է պ ա հ պ ա ն ո ղ ա կ ա ն թ ո լ ժ մ ա ն մ ս ս ն ա գ ի տ ա կ ա ն հ ս կ ո ղ ո լ թ յ ո լ ն մ ս ս ն ա գ ի տ ա ց վ ա ծ կ է ն տ թ ո ն ն է թ ի և կ ա մ կ լ ի ն ի կ ա ն է թ ի մ ի ջ ո ց ո վ
- ԱԻՀ պ ա ց ի է ն տ ն է թ ի ք ա ն ա կ , ո թ ո ն ք ո լ ն է ց է լ է ն ա ղ է կ վ ա տ ի մ ո լ ն ս ս լ պ թ է ս ի ա թ ա յ ց գ ար գ ա ց թ է լ է ն ո է ց ի դ ի վ դ է դ ո թ ա յ ք ի ը ն դ հ ա տ մ ա ն ժ ա մ ա ն ա կ կ ա մ ո լ ն է ց է լ է ն հ ի վ ա ն դ ո լ թ յ ա ն ս թ ա ց ո լ մ ա ղ է կ վ ա տ պ ա հ պ ա ն ո ղ ա կ ա ն թ է թ ա պ ի ա յ ի ը ն թ ա ց ք ո լ մ չ ա յ ս ս տ ա ն ո լ մ ս ո լ յ ն ո լ դ է ց ո լ յ ց ի ն է թ դ թ մ ա ն հ ն ար ա վ ո թ խո չ ը ն դ ո տ ն է թ ը կ ար է լ ի է թ ա ժ ա ն է լ 2 խ մ թ է թ ի ` ն է թ ք ի ն (ս ո լ թ յ է կ տ ի վ) և ար տ ա ք ի ն (օ թ յ է կ տ ի վ) պ ա տ ճ ա ո ն է թ : Պ ա հ ա ն ջ վ ո ղ մ ս ս ն ա գ ի տ ա կ ա ն վ ար ք ի փ ո փ ո խ ո լ թ յ ո լ ն ն է թ ը , ո թ ո ն ք ա ն խ ո լ ս ա փ է լ ի ո թ է ն թ խ ո լ մ է ն ն ո թ կ ար գ է թ ի ց , հ ն ար ա վ ո թ է հ ա ն դ ի պ է ն կ ա յ ո լ ն դ ի ա մ դ թ ո լ թ յ ա ն , ո թ ի հ ի մ թ ո լ մ ը ն կ ա ծ է ն ա յ ն պ ի ս ի ն է թ ք ի ն խո չ ը ն դ ո տ ն է թ ի ն չ պ ի ս ի ք է ն ա ն հ ա տ թ ժ ի շ կ ն է թ ի գ ի տ է լ ի ք ն է թ ի և հ մ տ ո լ թ յ ո լ ն ն է թ ի թ է թ ո լ թ յ ո լ ն ն է թ ը հ ա մ ա կ ց վ ա ծ

մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Հայաստանում ուղեցույցի ներդրման արտաքին խոչընդոտները կարելի է նշել .

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլիինիկական համաճարակաբանություն» և «սպացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը
- գործող բժիշկներին և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակներին դեկավարներին տեղեկատվական զրագիտություն ցածր մակարդակը ,
- Ուղեցույցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդներին անբավարար առկայությունը Հայաստանում
- բուժքննչական շահառուներին ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- որակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բուժքննչական խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականություն, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և **ԱԻՀ** պացիենտներին շահերի գերակայություն որդեգրման պայմաններում:

Հավելված 1

Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի (GRADE) սոստացված տարբերակ

Մակարդակ	Հիմքում ընկած սպացույցներ
I	ՊԲՎՓ-եր
II-1	Վերահսկվող հետազոտություններ առանց պատահական բաշխման սկզբնաճիճի արտման
II-2	Կոհորտային կամ դեպք ստուգիչ վերլուծական հետազոտություններ
II-3	Բազմաթիվ դեպքերի շարքեր կամ ազդեցիկ չվերահսկվող փորձարկումներ
III	Հեղինակությունները կարծիքները կամ

Գր ալ ան ու թ յ ան ց ան կ .

[1] Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281:1900–1905.

[2] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54–66.

[3] Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171–182.

[4] Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:887–913.

[5] Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol* 2015;62:S1–S186.

[6] 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.

[7] Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1118–1128.

[8] 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.

[9] Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, et al. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1681–1686.

[10] Delgado J-S, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, et al. Autoimmune hepatitis in south Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;14:611–618.

[11] van Gerven NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, et al. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1245–1254.

[12] Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives. *Am J Gastroent* 2002;97:2402–2407.

- [13] Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612–617.
- [14] 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.
- [15] Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2007;46:1828–1835.
- [16] 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.
- [17] Munoz-Espinosa L, Alarcon G, Mercado-Moreira A, Cordero P, Caballero E, Avalos V, et al. Performance of the international classifications criteria for autoimmune hepatitis diagnosis in Mexican patients. *Autoimmunity* 2011;44:543–548.
- [18] Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:155–161.
- [19] Levy C, Naik J, Giordano C, Mandalia A, O'Brien C, Bhamidimarri KR, et al. Hispanics with primary biliary cirrhosis are more likely to have features of autoimmune hepatitis and reduced response to ursodeoxycholic acid than non-Hispanics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1398–1405.
- [20] Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European Caucasian ethnic origin. *Gut* 2002;50:713–717.
- [21] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:365–385.
- [22] Leber Waldenström J. Blutproteine und Nahrungseiweiss. *Deutsch Z VerdauStoffwechselkr* 1950;15:113–119.
- [23] Kunkel HG, Ahrens Jr EH, Eigenmenger WJ, Bougiovanni AM, Slater RJ. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951;30:654, [abstract].
- [24] Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;271:1323–1326.
- [25] Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimm hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;124:767–780.

- [26] Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Muratori P, Granito A, Quarneti C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009;50:1210–1218.
- [30] Schramm C, Kanzler S, zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1587–1591.
- [31] Peng M, Li Y, Zhang M, Jiang Y, Xu Y, Tian Y, et al. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis. *Exp Ther Med* 2014;7:145–148.
- [32] Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:117–124.
- [33] Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1136–1141.
- [34] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–2213.
- [35] 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.
- [36] Schramm C, Wahl I, Weiler-Normann C, Voigt K, Wiegand C, Glaubke C, et al. Health-related quality of life, depression, and anxiety in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;60:618–624.
- [37] Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011;53:517–526.
- [38] Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011;41:498–504.

- [39] Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the 'acute' type. *QJM* 2004;97:407–412.
- [40] Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611–1629.
- [41] Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in special patient populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:689–700.
- [42] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1347–1353.
- [43] Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612–621.
- [44] 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.
- [45] Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. 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;55:636–646.
- [46] Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Alvarez E, Caglio P, et al. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2012;11:100–106.
- [47] Ngu JH, Geary RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399–2406.
- [48] Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292–294.
- [49] Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635–640.

- [50] Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liverpancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413–419.
- [51] Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–385.
- [52] 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.
- [53] Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol* 2014;33:202–209.
- [54] Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang MH, Fujisawa T, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:158–164.
- [55] Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, 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;42:807–812.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:17–25.
- [59] Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:530–534.
- [60] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.

- [61] Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996;24:699–705.
- [62] Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, Lemoine M, Wendum D, Paradis V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009;50:528–537.
- [63] Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001;34:659–665.
- [64] Luth S, Kanzler S, Frenzel C, Kasper HU, Dienes HP, Schramm C, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:75–80.
- [65] Zenouzi R, Lohse AW. Long-term outcome in PSC/AIH “overlap syndrome”: does immunosuppression also treat the PSC component? *J Hepatol* 2014;61:1189–1191.
- [66] Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010;30:222–231.
- [67] Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011;46:48–55.
- [68] Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:517–533.
- [69] Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6:160–168.
- [70] Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:747–749.
- [71] Beaune P, Dansette PM, Mansuy D, Kiffel L, Finck M, Amar C, et al. Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome P-450 that hydroxylates the drug. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:551–555.
- [72] Bourdi M, Larrey D, Nataf J, Bernuau J, Pessayre D, Iwasaki M, et al. Anti-liver endoplasmic reticulum autoantibodies are directed against human cytochrome P-450IA2. A specific marker of dihydralazine-induced hepatitis. *J Clin Invest* 1990;85:1967–1973.

- [73] Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010;4:311.
- [74] Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040–2048.
- [75] Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011;54:931–939.
- [76] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730–742.
- [77] Heurgué A, Bernard-Chabert B, Diebold M, Vitry F, Louvet H, Geoffroy P. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder. *Gut* 2007;56:A271.
- [78] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–1934, 1934, e1921–e1924.
- [79] 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.
- [80] Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:622–624.
- [81] Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:J239–44.
- [82] Heneghan MA, Norris SM, O’Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97–102.
- [83] Muratori P, Loffreda S, Muratori L, Ferrari R, Afandi K, Cassani F, et al. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis* 2002;34:608–609.
- [84] Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350–356.

- [85] Vento S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmun Rev* 2004;3:61–69.
- [86] Zellos A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, Karentzou O, Dalekos GN, Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: art of facts or an artifact? *Ann Hepatol* 2013;12:147–151.
- [87] 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.
- [88] Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, et al. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994;21:199–203.
- [89] Vento S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997;350:1298–1299.
- [90] Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40:3–7.
- [91] Montano-Loza AJ, Vargas-Vorackova F, Ma M, Bain VG, Burak K, Kumar T, et al. Incidence and risk factors associated with de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Int* 2012;32:1426–1433.
- [92] Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de-novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:287–292.
- [93] Rigopoulou EI, Dalekos G, Bogdanos DP. How common are connective tissue disorders in patients with autoimmune hepatitis? *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:332, [author reply 333].
- [94] Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferretti F, Alterio A, et al. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management. *Paediatr Drugs* 2012;14:35–41.
- [95] Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Worns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroent* 2010;44:208–213.
- [96] 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.

- [97] Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:578–582.
- [98] Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863–870.
- [99] Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk of malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012;55:522–529.
- [100] Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 2012;32:837–844.
- [101] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1944–1951.
- [102] Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012;47:569–576.
- [103] Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma and other malignancies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:1459–1476.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:951–958.
- [107] Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroent* 2011;46:378–390.

- [108] 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.
- [109] Georgiadou SP, Zachou K, Liaskos C, Gabeta S, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Occult hepatitis B virus infection in pts with autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2009;29:434–442.
- [110] Azhar A, Niazi MA, Tufail K, Malek AH, Balasubramanian M, Araya V. A new approach for treatment of hepatitis C in hepatitis C-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010;6:233–236.
- [111] Rigopoulou EI, Zachou K, Gatselis N, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. *Ann Hepatol* 2013;13:127–135.
- [112] Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, 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.
- [113] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;14:3374–3387.
- [114] Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:239–249.
- [115] Frenzel C, Herkel J, Luth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2731–2736.
- [116] Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E. Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. *Autoimmunity* 2008;41:105–110.
- [117] Granito A, Muratori L, Muratori P, Pappas G, Guidi M, Cassani F, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:280–284.
- [118] Liaskos C, Bogdanos DP, Davies ET, Dalekos GN. Diagnostic relevance of anti-filamentous actin antibodies in autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2007;60:107–108.
- [119] Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997;26:561–566.

- [120] Bortolotti F, Vajro P, Balli F, Giacchino R, Crivellaro C, Barbera C, et al. Nonorgan specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol*1996;25:614–620.
- [121] Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, et al. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995;36:749–754.
- [122] Dalekos GN, Makri E, Loges S, Obermayer-Straub P, Zachou K, Tsikrikas T, et al. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of hepatitis C patients from central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:35–42.
- [123] Ferri S, Muratori L, Quarneri C, Muratori P, Menichella R, Pappas G, et al. Clinical features and effect of antiviral therapy on anti-liver/kidney microsomal antibody type 1 positive chronic hepatitis C. *J Hepatol*2009;50:1093–1101.
- [124] Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, et al. Cytochrome P450 2D6(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;170:1481–1489.
- [125] Lohse AW, Obermayer-Straub P, Gerken G, Brunner S, Altes U, Dienes HP, et al. Development of cytochrome P450 2D6-specific LKM-autoantibodies following liver transplantation for Wilson's disease – Possible association with a steroid-resistant transplant rejection episode. *J Hepatol*1999;31:149–155.
- [126] Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510–1515.
- [127] Palioura S, Sherrer RL, Steitz TA, Soll D, Simonovic M. The human SepSecStRNA^{Sec} complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science* 2009;325:321–325.
- [128] 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.
- [129] Zachou K, Gampeta S, Gatselis NK, Oikonomou K, Goulis J, Manoussakis MN, et al. Anti-SLA/LP alone or in combination with anti-Ro52 and fine specificity of anti-Ro52 antibodies in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2015;35:660–672.
- [130] Liaskos C, Bogdanos PP, Rigopoulou EI, Norman GL, Shurns Z, Al-Chalabi T,

- et al. Antibody responses specific for soluble liver antigen co-occur with RO-52 autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2007;46:S250.
- [131] Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009;29:857–864.
- [132] Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012;32:85–92.
- [133] 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.
- [134] Czaja AJ, Shums Z, Norman GL. Nonstandard antibodies as prognostic markers in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2004;37:195–201.
- [135] Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1159–1166.
- [136] Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105–1107.
- [137] 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. *Gastroenterology* 2000;119:310–322.
- [138] Terjung B, Worman HJ, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol* 2001;126:37–46.
- [139] 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.
- [140] 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.

- [141] Kerkar N, Ma Y, Davies ET, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Detection of liver kidney microsomal type 1 antibody using molecularly based immunoassays. *J Clin Pathol* 2002;55:906–909.
- [142] 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.
- [143] 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.
- [144] Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394–401.
- [145] 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.
- [146] Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:721–726.
- [147] Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Prospective randomized comparison of mini-laparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:103–110.
- [148] Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, Lohse AW. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:893–900.
- [149] Helmreich-Becker I, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Safety and feasibility of a new minimally invasive diagnostic laparoscopy technique. *Endoscopy* 1998;30:756–762.
- [150] Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1824–1832.
- [151] Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:898–907.
- [152] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
- [153] Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse A. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002;6:349–362, vi.

- [154] 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.
- [155] 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.
- [156] Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246–249.
- [157] 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.
- [158] Okano N, Yamamoto K, Sakaguchi K, Miyake Y, Shimada N, Hakoda T, et al. Clinicopathological features of acute-onset autoimmune hepatitis. *HepatRes* 2003;25:263–270.
- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] Helmreich-Becker I, Lohse AW. Minilaparoskopie in der Leberdiagnostik – ein Vorteil? *Z Gastroenterol* 2001;39:7–9.
- [162] Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:474–480.
- [163] Gutkowski K, Hartleb M, Kacpersek-Hartleb T, Kajor M, Mazur W, Zych W, et al. Laboratory-based scoring system for prediction of hepatic inflammatory activity in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2013;33:1370–1377.
- [164] 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.

- [165] 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.
- [166] Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:1540–1548.
- [167] Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996;41:305–314.
- [168] Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011;54:340–347.
- [169] 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.
- [170] Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:345–353.
- [171] Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneri C, Cicola R, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1420–1425.
- [172] Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011;54:193–194.
- [173] Yamamoto K, Miyake Y, Ohira H, Suzuki Y, Zeniya M, Onji M, et al. Prognosis of autoimmune hepatitis showing acute presentation. *HepatoRes* 2013;43:630–638.
- [174] Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011;31:1013–1020.
- [175] Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;40:159–185.
- [176] 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.

- [177] Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735–737.
- [178] 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.
- [179] Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191–198.
- [180] De Groote J, Fevery J, Lepoutre L. Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut* 1978;19:510–513.
- [181] Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;29:816–823.
- [182] Dufour JF, Zimmermann M, Reichen J. Severe autoimmune hepatitis in patients with previous spontaneous recovery of a flare. *J Hepatol* 2002;37:748–752.
- [183] 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.
- [184] Keating JJ, O'Brien CJ, Stellon AJ, Portmann BC, Johnson RD, Johnson PJ, et al. Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis: an analysis of 204 patients. *Q J Med* 1987;62:59–66.
- [185] 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.
- [186] Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876–883.
- [187] Tage-Jensen U, Schlichting P, Aldershvile J, Andersen P, Dietrichson O, Hardt F, et al. Azathioprine versus prednisone in non-alcoholic chronic liver disease (CLD). Relation to a serological classification. *Liver* 1982;2:95–103.
- [188] Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Müller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;52:2247–2248.
- [189] Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457–467.

- [190] Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, 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;24:1197–1205.
- [191] Verma S, Gunawan 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.
- [192] Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. 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.
- [193] Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–1206.
- [194] Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:585–590.
- [195] 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.
- [196] Csepregi A, Rocken C, Treiber G, Malfertheiner P. Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:1362–1366.
- [197] Czaja AJ, Lindor KD. Failure of budesonide in a pilot study of treatment-dependent autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1312–1316.
- [198] Geier A, Gartung C, Dietrich CG, Wasmuth HE, Reinartz P, Matern S. Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunt on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;9:2681–2685.
- [199] Efe C, Ozaslan E, Kav T, Purnak T, Shorbagi A, Ozkayar O, et al. Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11:330–334.
- [200] Czaja AJ. Drug choices in autoimmune hepatitis: part A-Steroids. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:603–615.

- [201] Czaja AJ, Menon KV, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890–897.
- [202] 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.
- [203] 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.
- [204] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Maninchedda P, Portmann BC, Devlin J, et al. Early predictors of corticosteroid treatment failure in icteric presentations of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011;53:926–934.
- [205] Czaja AJ, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448–453.
- [206] 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.
- [207] 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.
- [208] Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980–1989.
- [209] 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.
- [210] Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009;51:161–167.
- [211] 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.
- [212] 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.
- [213] Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;62:642–646.
- [214] 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.
- [215] 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.
- [216] Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. *Gastroent* 1987;92:215–219.
- [217] Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7–13.
- [218] Czaja AJ, Davis GL, Ludwig J, Taswell HF. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622–627.
- [219] Al-Chalabi T, Heneghan MA. Remission in autoimmune hepatitis: what is it, and can it ever be achieved? *Am J Gastroenterol* 2007;102:1013–1015.
- [220] Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2007;27:507–515.
- [221] Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781–784.
- [222] Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958–963.
- [223] Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:1004–1005.
- [224] Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, Matas AJ, Canafax DM. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1990;30:358–363.

- [225] Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329–339.
- [226] Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731–743.
- [227] Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63–83.
- [228] 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.
- [229] 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.
- [230] Langley PG, Underhill J, Tredger JM, Norris S, McFarlane IG. Thiopurine methyltransferase phenotype and genotype in relation to azathioprine therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002;37:441–447.
- [231] 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.
- [232] Czaja AJ. Review article: the management of autoimmune hepatitis beyond consensus guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:343–364.
- [233] Czaja AJ, Carpenter HA. Thiopurine methyltransferase deficiency and azathioprine intolerance in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:968–975.
- [234] 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.
- [235] 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.
- [236] Szumlanski CL, Honchel R, Scott MC, Weinshilboum RM. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics* 1992;2:148–159.

- [237] Hindorf U, Jahed K, Bergquist A, Verbaan H, Prytz H, Wallerstedt S, et al. Characterisation and utility of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2010;52:106–111.
- [238] 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.
- [239] 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.
- [240] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17.
- [241] Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:15–22.
- [242] Adamowicz R, Trzeciak-Supel E, Smolarczyk R, Przybylkowska M, Marianowska S. Subsequent pregnancy (twin) in woman with autoimmune hepatitis. *Ginekol Pol* 2005;76:742–746.
- [243] Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138–1143.
- [244] Rosenkrantz JG, Githens JH, Cox SM, Kellum DL. Azathioprine (Imuran) and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967;97:387–394.
- [245] Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One* 2014;9:e89151.
- [246] Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011;5:95–100.
- [247] Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1209–1213.
- [248] Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541–547.

- [249] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1993;105:1502–1507.
- [250] 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.
- [251] 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.
- [252] 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.
- [253] Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009;51:156–160.
- [254] Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111–114.
- [255] Alvarez F, Ciocca M, Canero-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.
- [256] Malekzadeh R, Nasser-Moghadam S, Kaviani MJ, Taheri H, Kamalian N, Sotoudeh M. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321–1327.
- [257] 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.
- [258] Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, et al. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 2013;163:e1.
- [259] 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.
- [260] Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006;43:532–538.

- [261] Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Clinical features of Japanese elderly patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2007;46:1945–1949.
- [262] 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.
- [263] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696–699.
- [264] Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006;38:S4–S9.
- [265] De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208–214.
- [266] Curtis JR, Saag KG. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:14–21.
- [267] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroent* 2003;125:937–940.
- [268] Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtiger S, et al. Do guidelines matter? Implementation of the ACG and AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1546–1550.
- [269] Long MD, Thiny MT, Sandler RS, Gangarosa LM. Bone health in a tertiary care gastroenterology and hepatology population. *Dig Dis Sci* 2010;55:2263–2269.
- [270] Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007;46:1271–1278.
- [271] Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006;45:445–453.
- [272] Yeoman AD, Westbrook RH, Zen Y, Bernal W, Al-Chalabi T, Wendon JA, et al. Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH): The role of corticosteroids in modifying outcome. *J Hepatol* 2014;61:876–882.
- [273] Verma S, Maheshwari A, Thuluvath P. Liver failure as initial presentation of autoimmune hepatitis: clinical characteristics, predictors of response to steroid therapy, and outcomes. *Hepatology* 2009;49:1396–1397.

- [274] Potts JR, Verma S. Optimizing management in autoimmune hepatitis with liver failure at initial presentation. *World J Gastroenterol* 2011;17:2070–2075.
- [275] Weiler-Normann C, Lohse AW. Acute autoimmune hepatitis: many open questions. *J Hepatol* 2014;61:727–729.
- [276] Rumbo C, Emerick KM, Emre S, Shneider BL. Azathioprine metabolite measurements in the treatment of autoimmune hepatitis in pediatric patients: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:391–398.
- [277] Wusk B, Kullak-Ublick GA, Rammert C, von Eckardstein A, Fried M, Rentsch KM. Therapeutic drug monitoring of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease or autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1407–1413.
- [278] Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, Schneider S, McFarlane E, Gleeson D, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012;56:1401–1408.
- [279] Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol* 2011;54:837–839.
- [280] Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:691–707.
- [281] Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:771–787.
- [282] 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.
- [283] 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.
- [284] Sharzehi K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010;24:588–592.
- [285] Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of ciclosporin as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:209–217.

- [286] Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:1040–1047.
- [287] Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporin therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241–248.
- [288] 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.
- [289] 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.
- [290] Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, Farooq I, Bharara A, Kappus M, et al. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single center experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:405–407.
- [291] 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.
- [292] Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;29:990–993.
- [293] Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2013;27:273–280.
- [294] Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegand C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58:529–534.
- [295] Borman MA, Urbanski S, Swain MG. Anti-TNF-induced autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2014;61:169–170.
- [296] Weiler-Normann C, Herkel J, Schramm C, Lohse AW. Reply to: “anti-TNF induced autoimmune hepatitis”. *J Hepatol* 2014;61:170–171.
- [297] 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.

- [298] Chatrath H, Allen L, Boyer TD. Use of sirolimus in the treatment of refractory autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2014;127:1128–1131.
- [299] Floreani A, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: contrasts and comparisons in children and adults – A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;46:7–16.
- [300] 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.
- [301] Soanes C, Timmons S. Improving transition: a qualitative study examining the attitudes of young people with chronic illness transferring to adult care. *J Child Health Care* 2004;8:102–112.
- [302] Kelly D. Theory to reality: the role of the transition nurse coordinator. *Br J Nurs* 2014;23:888–894.
- [303] Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;110:271–274.
- [304] 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.
- [305] 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.
- [306] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368–3373.
- [307] Ozaslan E, Efe C, Heurgue-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:863–869.
- [308] Poupon R, Chazouilleres O, Corpechot C, Chretien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:85–90.
- [309] 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.

- [310] 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.
- [311] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2006;12:1813–1824.
- [312] Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210–223.
- [313] Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, Carpenter HA, Roberts SK, Charlton MR, Porayko MK, et al. Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:302–310.
- [314] 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.
- [315] Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–2414.
- [316] Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Million Women Study C. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010;340:c912.
- [317] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [318] O’Leary JG, Zachary K, Misdraji J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:e12–e14.
- [319] Puius YA, Dove LM, Brust DG, Shah DP, Lefkowitz JH. Three cases of autoimmune hepatitis in HIV-infected patients. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:425–429.
- [320] Wan DW, Marks K, Yantiss RK, Talal AH. Autoimmune hepatitis in the HIV-infected patient: a therapeutic dilemma. *AIDS Patient Care STDS* 2009;23:407–413.
- [321] Dyson JK, Webb G, Hirschfield GM, Lohse A, Beuers U, Lindor K, et al. Unmet clinical need in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2015;62:208–218.
- [322] Héon-Klin V, Halbach A, Schlangen M, Schnieders B. Developing a national plan for rare diseases in Germany through concerted action: the national action league for people with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:A9–A9.
- [323] Olauson A. The Agrenska centre: a socioeconomic case study of rare diseases. *Pharmacoeconomics* 2002;20:73–75.

- [324] Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, McDonnell K, Somerfield MR. Can 40seconds of compassion reduce patient anxiety? *J Clin Oncol*1999;17:371–379.
- [325] Talwalkar JA, Kim WR. Medical and economic impact of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:649–667.
- [326] van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, et al. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: a survey. *Qual Life Res* 2007;16:375–388.
- [327] Gulati R, Radhakrishnan KR, Hupertz V, Wyllie R, Alkhouri N, Worley S, et al. Health-related quality of life in children with autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:444–450.

