

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. КЛЕТочНАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 616.36-002:616.4

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598

ГРНТИ 76.29.34+76.29.37

Специальность ВАК 3.3.2

Научная статья

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Румянцев Е. Е., Стриканов И. А.

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)

Аннотация В статье рассматриваются вопросы диагностики аутоиммунного гепатита и важности своевременного проведения биопсии печени с гистологическим исследованием. Из-за отсутствия специфических диагностических маркеров и большой гетерогенности клинических, лабораторных и гистологических признаков, а также учитывая сравнительную редкость заболевания, диагностика аутоиммунного гепатита может быть затруднена. Поэтому в данном обзоре обобщаются сведения о этиопатогенезе, клинических, серологических и гистологических проявлениях аутоиммунного гепатита. Особое внимание уделено различной специфичности морфологических признаков, таких как портальный гепатит, центрилобулярные некрозы, розеткообразование, эмпериполез и их значимости в зависимости от присутствия лабораторных признаков аутоиммунного гепатита. Приведены визуальные примеры морфологических проявлений. Также в статье подчеркивается важность комплексного подхода к признакам и симптомам для выявления аутоиммунного гепатита и дифференциальной диагностики с другими патологиями печени: вирусными гепатитами, лекарственными повреждениями печени, первичными холангитами, болезнью Вильсона-Коновалова. Учёт всех доступных данных критически важен в постановке диагноза аутоиммунного гепатита.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, гистология, портальный гепатит, гепатоцеллюлярные розетки, эмпериполез

Для цитирования: Румянцев Е. Е., Стриканов И. А. Роль морфологического исследования и лабораторных методов в диагностике аутоиммунного гепатита // Вестник НовГУ. 2023. 4(133). 587-598. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598

Research Article

THE ROLE OF MORPHOLOGICAL EXAMINATION AND LABORATORY METHODS IN THE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A.

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract The article discusses the issues of diagnosing autoimmune hepatitis and the importance of timely liver biopsy with histological examination. Due to the lack of specific diagnostic markers and vast heterogeneity of clinical, laboratory and histological features, and also considering relatively rare incidence of the disease, the diagnosis of autoimmune hepatitis can be difficult. Therefore, this review summarises the etiopathogenesis, clinical, serological and histological manifestations of autoimmune hepatitis. Special attention is paid to the different specificity of morphological features such as portal hepatitis, centrilobular necroses, rosette formation, emperipolesis and their significance depending on the presence of laboratory signs of autoimmune hepatitis. Visual examples of morphological manifestations are presented. The article also emphasises the importance of a comprehensive approach to signs and symptoms for the detection of autoimmune hepatitis and differential diagnosis with other liver pathologies: viral hepatitis, drug-induced liver

injury, primary cholangitis, and Wilson's disease. Consideration of all available data is crucial in the diagnosis of autoimmune hepatitis.

Keywords: autoimmune hepatitis, autoantibodies, histology, portal hepatitis, hepatocellular rosettes, emperipolesis

For citation: Rumyantsev Ye. Ye., Strikanov I. A. The role of morphological examination and laboratory methods in the diagnosis of autoimmune hepatitis // Vestnik NovSU. 2023. 4(133). 587-598. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.4(133).587-598

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое воспалительное заболевание печени с прогрессирующим перипортальным воспалением. Его этиология до конца не изучена. Для него типично увеличение таких биохимических показателей как аминотрансферазы, IgG, гипергаммаглобулинемия и появление аутоантител в сыворотке крови.

АИГ встречается достаточно редко: заболеваемость оценивается в 10-25 человек на 100000 населения. Болезнь обычно поражает женщин среднего возраста, но встречаются случаи заболевания в детском или подростковом возрасте. Пик приходится на возраст 50-60 лет, менее выраженный подъём заболеваемости наблюдается в 14-24 года. Как и при других аутоиммунных заболеваниях, при АИГ наблюдается преобладание женщин, соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:4 - 1:6 [1].

Диагностика заболевания вызывает определенные сложности, в том числе учитывая невысокую его распространенность, что приводит к несвоевременной диагностике и ухудшению прогноза.

Этиология и патогенез

Этиология АИГ неизвестна. Высказываются предположения о первичном повреждении гепатоцитов неспецифическими факторами, например экологическими (пусть даже недостаточными для того, чтобы назвать процесс вторичным), которое открывает иммунным клеткам доступ к внутриклеточным структурам гепатоцитов, провоцируя иммунный ответ на собственные белки. В случае генетической предрасположенности к гиперэргическому иммунному ответу на эти белки может формироваться выраженный аутоиммунитет [2].

Патогенез АИГ также малоизучен. Показано как участие клеточного звена иммунитета в аутоиммунном повреждении через активацию CD8+ цитотоксических лимфоцитов [3], так и участие в процессе многих специфических антител к антигенам гепатоцитов, преимущественно класса IgG [4].

Классификация

По этиологии различают первичные и вторичные (возникшие на фоне предшествовавшего повреждения печени, иммунного или неиммунного генеза) АИГ.

Серологически принято выделять два типа АИГ. АИГ первого типа определяется наличием антинуклеарных антител (ANA) и/или антигладкомышечных антител (ASMA). АИГ 2-го типа встречается реже и в основном у пациентов детского возраста. Он характеризуется наличием антител против микросом печени/почек (LKM1) и/или антигена цитозоля печени (LC1). Иногда выделяют третий тип, для которого характерны anti-SLA/LP антитела, часто выявляются ASMA, ревматоидный фактор, антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к антигенам печеночной мембраны (LMA). Клинически третий тип схож с первым и рассматривается как его подтип [2].

Клиническая картина АИГ I типа обычно характеризуется более легким течением и возникновением длительных стойких рецидивов после курса иммуносупрессии, тогда как тип II протекает тяжелее, чаще с необходимостью пожизненной терапии глюкокортикоидными средствами для замедления процесса. В плане диагностики и лечения сложившееся разделение АИГ на I и II типы подвергается сомнению, на практике высказываются предложения основываться на чувствительности или резистентности к глюкокортикоидной терапии (которая не всегда совпадает с традиционным серологическим или клиническим типом) [5].

Лабораторные и клинических признаки

АИГ может проявляться как случайно выявляемым бессимптомным повышением уровня печеночных ферментов в крови, так и более тяжелым течением, вплоть до фульминантного гепатита. Во многих случаях клиническая картина характеризуется стертым началом и медленным прогрессированием заболевания с неспецифическими проявлениями, такими как усталость и недомогание, вследствие чего примерно у трети пациентов на момент постановки диагноза АИГ находится на поздних стадиях фиброза. Ещё примерно у трети пациентов заболевание начинается с острых симптомов – таких как вторичный аутоиммунный гепатит, развивающийся на фоне других rozpoznанных повреждений печени (лекарственных, токсических, метаболических и др.) или истинно первичный острый АИГ. При остром начале болезни АИГ клинически неотличим от острого гепатита, вызванного другими причинами [6]. Более того, отмечаются случаи серонегативного дебюта, когда уровень IgG может быть в пределах нормы, а антинуклеарные (ANA) и/или антигладкомышечные антитела (SMA) не определяться при первом обследовании [7], что ещё больше затрудняет диагностику.

Обычными симптомами при обследовании являются признаки повреждения паренхимы печени и повышение сывороточного уровня аминотрансфераз, от незначительного до 50-кратного. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) обычно повышается более значительно, чем уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ). Повышение уровня холестатических ферментов не характерно, за исключением случаев с сочетанным первичным билиарным холангитом (ПБХ) или первичным

склерозирующим холангитом (ПСХ) [7]. Повышение уровня сывороточных глобулинов (сывороточного γ -глобулина или IgG) наблюдается у 90% пациентов. Интересно отметить, что среди пациентов с острым, симптоматичным началом заболевания, нормальный уровень IgG может встречаться в 25-39% случаев [8]. Уровни IgA и IgM при АИГ обычно не превышают нормальных значений, при их повышении проводить дифференциальную диагностику с повреждениями печени другой этиологии, например при алкогольной болезни печени или ПБХ [9].

Циркулирующие аутоантитела считаются отличительным признаком АИГ и, как было сказано ранее, используются в иммунологической классификации, согласно которой выделяют АИГ I типа (ANA/ASMA) и II типа (LKM1/ LC1). У взрослых значимыми считаются титры антител более 1:40 [2]. Аутоантитела могут не обнаруживаться, особенно в случаях тяжелого течения заболевания (аутоантителонегативный АИГ) [10]. Следует отметить, что аутоантитела могут обнаруживаться в крови как у здоровых пациентов, так и при других, неаутоиммунных, гепатопатиях. Согласно различным источникам, у бессимптомных доноров крови выявляемость ANA в любом титре колеблется от 4% до 26%, причем почти 15% случаев положительны при разведении 1:40, а до 10% беременных женщин также являются ANA-положительными. ANA обнаруживаются примерно у 5% лиц с гепатитом С, при этом их титры превышают 1:100. Наличие аутоантител отмечено у 21% взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), при этом наблюдения не коррелировали с тяжестью поражения по гистологическим признакам и наличием стеатогепатита [11].

Морфологические признаки

Гистологическое исследование является обязательным условием для подтверждения диагноза АИГ и для оценки прогрессирования, степени тяжести процесса. Биопсия печени должна проводиться во всех случаях после постановки диагноза АИГ, при отсутствии абсолютных противопоказаний [2]. Биопсия печени особенно важна для дифференциальной диагностики АИГ, так как возможно обнаружить признаки других специфических повреждений печени. Кроме того, биопсия позволяет выявить возможные сопутствующие заболевания, особенно алкогольное повреждение печени и НАЖБП (учитывая их распространенность). Также важно обнаружить признаки так называемого «синдрома аутоиммунного перекреста» – сочетания паренхиматозного АИГ и аутоиммунных заболеваний желчевыводящих путей. Важным моментом является получение образца до начала лечения, поскольку иммуносупрессия может ослабить воспалительные признаки, приводя к ложноотрицательному диагнозу – и наоборот, сохраняющиеся на фоне лечения признаки воспаления, особенно портальный гепатит, и наличие плазматических клеток в биоптатах, можно расценивать как предикторы высокого риска рецидива АИГ при прекращении иммуносупрессии.

АИГ проявляется тяжелым хроническим гепатитом с интенсивным портальным воспалением и значительным повреждением гепатоцитов долек. Портальное воспаление представлено мононуклеарными клетками, в основном лимфоцитами, с переменным количеством плазматических клеток (рисунки 1, 2). Могут встречаться эозинофилы и нейтрофилы. Плазматические клетки считаются типичными для АИГ, но их наличие не является ни достаточным, ни необходимым для постановки диагноза, поскольку они встречаются редко или отсутствуют примерно в трети случаев. Однако обнаружение плазматических клеток в виде скоплений (кластеров) в значительной степени указывает на АИГ (рисунок 2). В недавнем критическом обзоре гистологических особенностей АИГ [12] наличие скоплений плазматических клеток (определяемых как скопление 5 и более плазматических клеток) в дольке было наиболее распространенным диагностическим признаком. Для более точного определения плазматических клеток можно использовать иммуногистохимическое окрашивание на MUM-1 или CD38.

В печеночных дольках обнаруживается некротическое воспалительное поражение – от очаговых до сливных междольковых некрозов. Часто встречаются апоптотические тельца. Множественные очаги некроза могут сопровождаться баллонной дистрофией гепатоцитов и воспалением синусоидов, что может напоминать острый вирусный гепатит. Однако для АИГ типична картина, когда на ранних этапах у пациента наблюдаются изолированные центрилобулярные некрозы с сохранением портальных трактов, пусть и с воспалительной инфильтрацией (рисунок 1). Считается, что это ранний признак, который предшествует открытому портально-доминантному (классическому) АИГ. Действительно, подобная картина некроза часто встречается у пациентов с острым началом заболевания [13]. В редких случаях может развиваться массивный панлобулярный некроз, приводящий к печеночной недостаточности.

Большое внимание уделяется наличию гепатоцеллюлярных розеток и эмпериполеза как классическим изменениям при АИГ [5, 11]. Розетки определяются как гепатоциты, расположенные вокруг узкого центрального просвета, и представляют собой регенеративную реакцию на повреждение (рисунок 3). Формирование фиброзных перегородок изолирует группы печеночных клеток, объединяющихся в группы в виде розеток. Жировая дистрофия гепатоцитов при АИГ отсутствует. Кроме розеткообразования может обнаруживаться гигантоклеточная трансформация гепатоцитов – она встречается при заболеваниях печени у новорожденных, может крайне редко наблюдаться у взрослых с диагнозом АИГ. Эмпериполез характеризуется наличием мононуклеарной воспалительной клетки (лимфоцита или плазматической клетки), внедрившейся в цитоплазму гепатоцита и встречается в 65-78% случаев АИГ. Эмпериполез и розеткообразование считаются более точными признаками АИГ по сравнению с плазматическими клетками и портальным гепатитом. Однако было показано, что эмпериполез связан

с выраженностью активности деструктивного процесса, а не с этиологией. Важно отметить, что как и при других заболеваниях печени, выраженность клинических проявлений и лабораторных изменений часто не совпадает с выраженностью морфологических изменений [10]. Кроме того, эмпериполез трудно надежно оценить в рутинной практике с помощью световой микроскопии, и лучше всего он оценивается с помощью электронной микроскопии.

Холестаз не характерен для АИГ, но легкая степень может наблюдаться в случаях с выраженным лобулярным воспалением. Поражение желчных протоков выявляется у 83% больных АИГ и часто напоминает признаки ПБХ, даже после исключения синдрома аутоиммунного перекреста. Наличие той или иной степени поражения желчевыводящих путей при АИГ не обязательно означает изменение диагноза. Желчные протоки не являются мишенью при АИГ, и, вероятно, их повреждение представляет собой «сопутствующий ущерб» при выраженном воспалительном процессе, о чём свидетельствует регресс изменений при иммуносупрессивной терапии [14]. Таким образом, выраженная деструкция желчных протоков (дуктопения) не является признаком АИГ и дает основание заподозрить первичный билиарный холангит. Следует отметить, что при наличии выраженного фиброза или цирроза печени эти признаки хронического холестаза уже не имеют диагностической ценности.

Приводим конкретный пример гистологии печени у больной АИГ 15 лет, умершей на 7-й день болезни, по результатам патологоанатомического исследования (рисунки 1-3). Гистологическое исследование было проведено посмертно, биопсия печени не проводилась вследствие тяжести состояния. Из лабораторных показателей характерными были уровни АЛТ и АСТ, увеличенные в 25 и 7 раз соответственно, а также присутствие аутоантител в плазме крови.

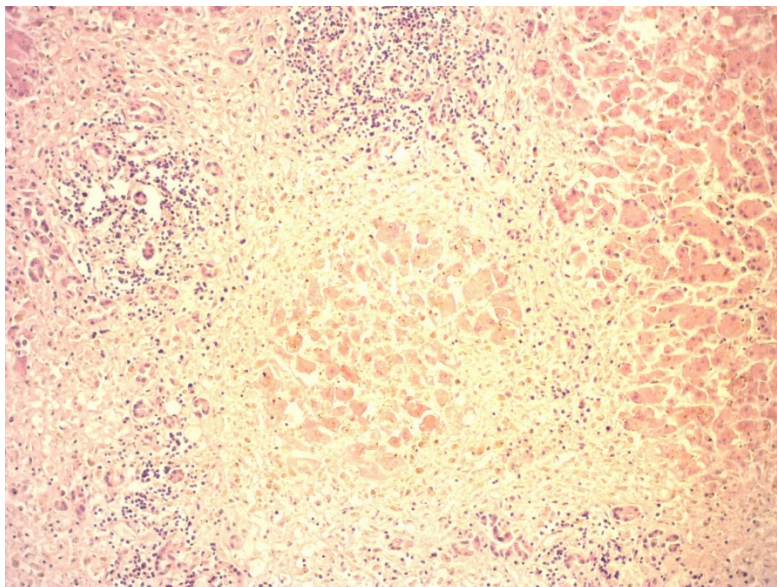


Рисунок 1. Центрилобулярный некроз с портальными трактами, менее затронутыми некротическим процессом. Гематоксилин-эозин, оригинальное увеличение x100

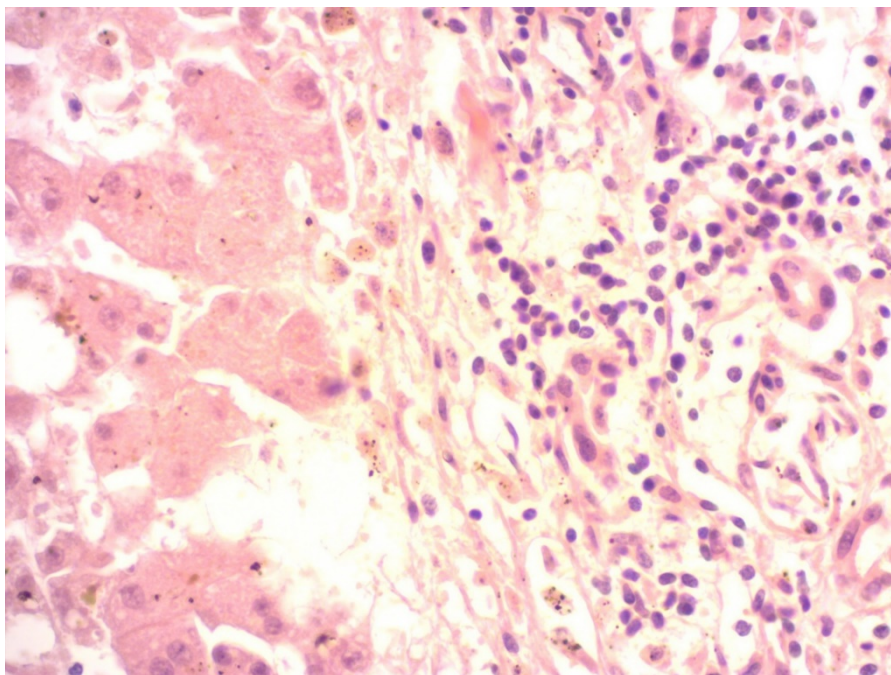


Рисунок 2. Портальное воспаление – лимфо- и плазмоцитарная инфильтрация. Гематоксилин-эозин, оригинальное увеличение x400

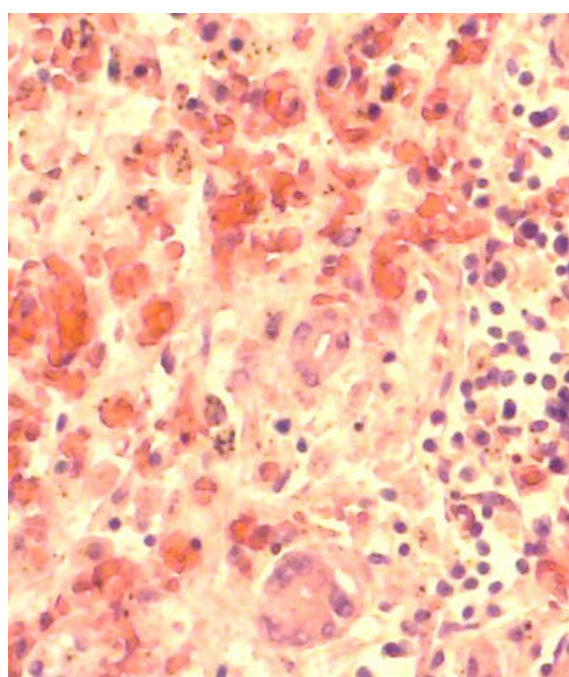
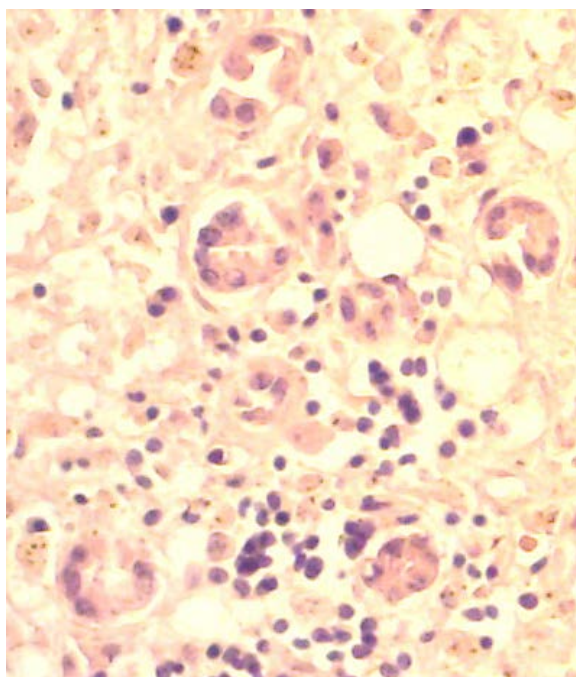


Рисунок 3. Гепатоцеллюлярные розетки, формирующиеся регенерирующими гепатоцитами. Гематоксилин-эозин, оригинальное увеличение x400

Дифференциальный диагноз АИГ

Лекарственное повреждение печени (ЛПП) сложнее всего отличить от АИГ не только потому, что оно может имитировать клинические, биохимические, серологические и морфологические признаки АИГ (АИГ-подобное ЛПП), но и потому, что ЛПП может осложниться вторичным АИГ. Отличить ЛПП от АИГ по

гистологическим данным бывает крайне сложно (иногда невозможно) из-за отсутствия гистологических признаков, патогномоничных как для ЛПП, так и для АИГ. В качестве признаков, свидетельствующих в пользу диагноза АИГ, были предложены тяжелое портальное воспаление, богатое плазматическими клетками, выраженные интралобулярные плазматические клетки и эозинофилы, розеткообразование, отсутствие холестаза и наличие фиброза [15]. Отсутствие цирроза или прогрессирующего фиброза на момент постановки диагноза в основном указывает на АИГ-подобное ЛПП. Очень важна подробная клиническая информация, и при сборе анамнеза следует обратить внимание на недавнее воздействие лекарственных препаратов, которые могут обладать гепатотоксичностью. При ЛПП обычно наблюдается позитивный эффект от высоких доз стероидов, как и при тяжелом АИГ. Ещё одним признаком может быть ситуация после завершения курса лечения: в отличие от истинного АИГ, который часто рецидивирует при отмене иммуносупрессии, лечение ЛПП стероидами может быть прекращено без рецидива [9].

Вирусный гепатит. Морфологически острые и хронические вирусные гепатиты могут напоминать АИГ, и никакие гистологические признаки не являются достаточно чувствительными или специфичными для дифференциального диагноза. Здесь на помощь клиницисту приходят специфические серологические тесты, которые обязательно проводятся для пациентов с подозрением на АИГ. Особое внимание следует уделить вирусу гепатита Е (HEV), поскольку при острой HEV-инфекции часто обнаруживаются неспецифические аутоантитела – один из признаков АИГ. Необходимо всегда исключать HEV-инфекцию до начала лечения АИГ, поскольку иммуносупрессия может привести к хронизации течения вирусного гепатита Е [16].

Первичный билиарный холангит. Дифференциальная диагностика между АИГ и классическим ПБК не представляет трудностей. При ПБК хронический холестатический синдром с характерным серологическим профилем (антимитохондриальные антитела – АМА), часто сопровождающийся жалобами на интенсивный зуд кожи. На ранних стадиях обычно наблюдается повышение уровня IgM и щелочной фосфатазы в сыворотке крови при нормальном или слегка повышенном уровне билирубина и лишь незначительном повышении АЛТ. При ПБК может наблюдаться умеренный или тяжелый портальный воспалительный инфильтрат с большим количеством плазматических клеток и даже проникновение инфильтрации в дольки, но при характерным является первичное поражение желчных протоков и выраженная дуктопения (что не характерно для АИГ). Кроме того, при ПБК отсутствует характерный для АИГ гепатитный паттерн лобулярного поражения. АМА-отрицательный ПБК может встречаться примерно в 10% случаев, но гистологический сценарий не отличается от типичного АМА-позитивного ПБК. Для распознавания признаков хронического холестаза на ранних стадиях заболевания рекомендуется окрашивание на медь-связывающие белки и/или CK7 [17]. В более

сложных случаях может наблюдаться комбинированное состояние, так называемый «синдром аутоиммунного перекреста», сочетающий черты АИГ и билиарных патологий.

Болезнь Вильсона-Коновалова может иметь сходные с АИГ до полной неотличимости гистологические проявления и всегда должна рассматриваться в числе дифференциальных диагнозов, особенно у детей. В большинстве случаев ее можно исключить на основании отсутствия повышенного уровня церулоплазмينا в сыворотке крови и медь в суточной моче [18].

Выводы

Клиническая диагностика аутоиммунного гепатита затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов. Низкая настороженность врачей вследствие сравнительной редкости заболевания также усложняет его выявление и приводит к поздней постановке диагноза. Сочетание данных клинических и лабораторных методов позволяет заподозрить аутоиммунный гепатит у пациента, после чего показана биопсия печени, не только для уточнения диагноза, но и для оценки активности и стадии процесса. Морфологические критерии и типичные признаки описаны (наличие портального гепатита, наличие кластеров плазматических клеток в портальном воспалительном инфильтрате, гепатоцеллюлярные розетки и эмпериполез), однако следует помнить, что данные признаки могут определяться в разных сочетаниях и при других заболеваниях печени: вирусных гепатитах, лекарственных, токсических и метаболических повреждениях печени, первичных холангитах, болезни Вильсона-Коновалова. Залогом правильного и своевременного диагноза является синтез клинических, биохимических, серологических данных с результатами морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала.

Список литературы

1. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update // Gut and Liver. 2020. 14(4). 430-438. DOI: 10.5009/gnl19261
2. Диагностика и лечение аутоиммунного гепатита в условиях стационарных и поликлинических учреждений / составители: Ю. Г. Сандлер, Е. В. Винницкая, Е. Н. Александрова, С. Г. Хомерики, К. Г. Салиев. Москва, 2022. 37 с.
3. You Z., Li Y., Wang Q., Zhao Z., Li Y., Qian Q., Li B., Zhang J., Huang B., Liang J., Chen R., Lyu Z., Chen Y., Lian M., Xiao X., Miao Q., Fang J., Lian Z., Gershwin M. E., Tang R., Ma X. The clinical significance of hepatic CD69+ CD103+ CD8+ resident-memory T cells in autoimmune hepatitis // Hepatology. 2021. 74(2). 847-863. DOI: 10.1002/hep.3 1739
4. Floreani A., Restrepo-Jiménez P., Secchi M. F., De Martin S., Leung P. S. C., Krawitt E., Bowlus C. L., Gershwin M. E., Anaya J.-M. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis // Journal of autoimmunity. 2018. 95. 133-143. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.020
5. Цыркунов В. М., Прокопчик Н. И., Андреев В. П. Аутоиммунный гепатит: морфологические аспекты // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. 5(1). 5-16. DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-5-16

6. Takahashi H., Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review // *Hepatology Research*. 2011. 41(6). 498-504. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00808.x
7. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., Dalekos G. N., Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis—current management and challenges // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. 38(8). 887-913. DOI: 10.1111/apt.12470
8. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis // *Journal of gastroenterology*. 2011. 46(3). 378-390. DOI: 10.1007/s00535-010-0316-3
9. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. European Association for the Study of The Liver // *Journal of hepatology*. 2015. 63(4). 971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
10. Gatselis N. K., Zachou K., Koukoulis G. K., Dalekos G. N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics // *World journal of gastroenterology*. 2015. 21(1). 60-83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60
11. Covelli C., Sacchi D., Sarcognato S., Cazzagon N., Grillo F., Bacciorri F., Fanni D., Cacciatore M., Maffei V., Guido M. Pathology of autoimmune hepatitis // *Pathologica*. 2021. 113(3). 185-193. DOI: 10.32074/1591-951X-241
12. Gurung A., Assis D. N., McCarty T. R., Mitchell K. A., Boyer J. L., Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal // *Human Pathology*. 2018. 82. 51-60. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.014
13. Hofer H., Oesterreicher C., Wrba F., Ferenci P., Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation // *Journal of clinical pathology*. 2006. 59(3). 246-249. DOI: 10.1136/jcp.2005.029348
14. Verdonk R. S., Lozano M. F., van den Berg A. P., Gouw A. S. H. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis // *Liver International*. 2016. 36(9). 1362-1369. DOI: 10.1111/liv.13083
15. Suzuki A., Brunt E. M., Kleiner D. E., Miquel R., Smyrk T. C., Andrade R. J., Lucena M. I., Castiella A., Lindor K., Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. 2011. 54(3). 931-939. DOI: 10.1002/hep.24481
16. Kamar N., Rostaing L., Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy // *Seminars in liver disease*. 2013. 33(1). 62-07. DOI: 10.1055/s-0033-1338115
17. Balitzer D., Shafizadeh N., Peters M. G., Ferrell L. D., Alshak N., Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria // *Modern Pathology*. 2017. 30(5). 773-783. DOI: 10.1038/modpathol.2016.267
18. Huster D. Wilson disease // *Der Gastroenterologe*. 2018. 13(3). 199-214.

References

1. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update // *Gut and Liver*. 2020. 14(4). 430-438. DOI: 10.5009/gnl19261
2. Sandler Yu. G., Vinnitskaya E. V., Alexandrova E. N., Homeriki S. G., Saliev K. G. Diagnostika i lecheniye autoimmunogo gepatita v usloviyakh statsionarnykh i

poliklinicheskikh uchrezhdeniy [Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in inpatient and polyclinic institutions]. Moscow, 2022. 37 p.

3. You Z., Li Y., Wang Q., Zhao Z., Li Y., Qian Q., Li B., Zhang J., Huang B., Liang J., Chen R., Lyu Z., Chen Y., Lian M., Xiao X., Miao Q., Fang J., Lian Z., Gershwin M. E., Tang R., Ma X. The clinical significance of hepatic CD69+ CD103+ CD8+ resident-memory T cells in autoimmune hepatitis // *Hepatology*. 2021. 74(2). 847-863. DOI: 10.1002/hep.31739

4. Floreani A., Restrepo-Jiménez P., Secchi M. F., Martin S. De, Leung P. S. C., Krawitt E., Bowlus C. L., Gershwin M. E., Anaya J.-M. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis // *Journal of autoimmunity*. 2018. 95. 133-143. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.020

5. Tsyркunov V. M., Prokopchik N. I., Andreev V. P. Autoimmunyy gepatit: morfologicheskiye aspekty [Autoimmune hepatitis: morphological aspects] // *Hepatology and gastroenterology*. 2021. 5(1). 5-16. DOI: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-5-16

6. Takahashi H., Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review // *Hepatology Research*. 2011. 41(6). 498-504. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00808.x

7. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G. K., Granito A., Gatselis N., Fabbri A., Dalekos G. N., Muratori L. Review article: autoimmune hepatitis—current management and challenges // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013. 38(8). 887-913. DOI: 10.1111/apt.12470

8. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., Oda S., Nakano M., Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis // *Journal of gastroenterology*. 2011. 46(3). 378-390. DOI: 10.1007/s00535-010-0316-3

9. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. European Association for the Study of The Liver // *Journal of hepatology*. 2015. 63(4). 971-1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030

10. Gatselis N. K., Zachou K., Koukoulis G. K., Dalekos G. N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics // *World journal of gastroenterology*. 2015. 21(1). 60-83. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.60

11. Covelli C., Sacchi D., Sarcognato S., Cazzagon N., Grillo F., Bacciorri F., Fanni D., Cacciatore M., Maffei V., Guido M. Pathology of autoimmune hepatitis // *Pathologica*. 2021. 113(3). 185-193. DOI: 10.32074/1591-951X-241

12. Gurung A., Assis D. N., McCarty T. R., Mitchell K. A., Boyer J. L., Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal // *Human Pathology*. 2018. 82. 51-60. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.07.014

13. Hofer H., Oesterreicher C., Wrba F., Ferenci P., Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation // *Journal of clinical pathology*. 2006. 59(3). 246-249. DOI: 10.1136/jcp.2005.029348

14. Verdonk R. S., Lozano M. F., van den Berg A. P., Gouw A. S. H. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis // *Liver International*. 2016. 36(9). 1362-1369. DOI: 10.1111/liv.13083

15. Suzuki A., Brunt E. M., Kleiner D. E., Miquel R., Smyrk T. C., Andrade R. J., Lucena M. I., Castiella A., Lindor K., Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. 2011. 54(3). 931-939. DOI: 10.1002/hep.24481

16. Kamar N., Rostaing L., Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy // *Seminars in liver disease*. 2013. 33(1). 62-07. DOI: 10.1055/s-0033-1338115
17. Balitzer D., Shafizadeh N., Peters M. G., Ferrell L. D., Alshak N., Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria // *Modern Pathology*. 2017. 30(5). 773-783. DOI: 10.1038/modpathol.2016.267
18. Huster D. Wilson disease // *Der Gastroenterologe*. 2018. 13(3). 199-214.

Информация об авторах

Румянцев Егор Евгеньевич – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0000-0003-4350-5503, egor.rumyantsev@novsu.ru

Стриканов Игорь Александрович – студент, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород Россия), ORCID: 0009-0003-2190-3188, s248215@std.novsu.ru