

БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ
«ХАНТЫ-МАНСИЙСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

На правах рукописи

Косаренко Екатерина Сергеевна

**КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ
ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ**

3.1.18 - Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Зуевская Татьяна Валерьевна

г. Москва, 2024г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4 - 10
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ, ТЕЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКУ АУТОИММУННОЙ И ПАРАЗИТАРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11 - 29
1.1. Современные представления об аутоиммунных заболеваниях печени.....	11 -21
1.1.1. Определение и эпидемиология аутоиммунных заболеваний печени.....	11
1.1.2. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний печени...	15
1.1.3. Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями.....	18
1.1.4. Лабораторные проявления аутоиммунных заболеваний печени.	19
1.2. Актуальные вопросы эпидемиологии и диагностики описторхоза	21 - 33
1.2.1. Представления о заболеваемости и патогенезе описторхоза.....	21
1.2.2. Клинические признаки и классификация описторхоза.....	25
1.2.3. Лабораторная диагностика описторхозной инвазии.....	28
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30 - 48
2.1. Общая характеристика групп пациентов и дизайн исследования.....	30
2.2. Методологические подходы и методы	40
2.3. Лабораторно-инструментальные методы исследования.....	41
2.4. Методы статистического анализа.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49 - 88
3.1 Анализ нормальности распределения переменных.....	49
3.2. Клиническая характеристика аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией.....	52

3.3. Сопутствующая патология при аутоиммунных заболеваниях печени.....	60
3.4. Лабораторные особенности аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозом.....	63
3.5. Анализ результатов основных параметров ультразвукового исследования органов брюшной полости.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101
ПРИЛОЖЕНИЯ	117

ВВЕДЕНИЕ

К аутоиммунным заболеваниям печени (АИЗП) относят аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), перекрестные синдромы и IgG4-ассоциированный холангит. Распространенность АИЗП по разным данным варьирует от 50 до 200 случаев на 1 миллион населения, причем в ряде стран отмечается тенденция к неуклонному росту [6, 87, 102, 113, 125, 154, 155]. Реальную заболеваемость оценить и сравнивать сложно, поскольку во многих из них, в том числе Российской Федерации отсутствует должный статистический учет и зачастую лечебные учреждения не обладают достаточными диагностическими возможностями для точной верификации диагноза [19].

Разнообразие клинических дебютов АИЗП, отсутствие специфических патогномоничных проявлений, длительное латентное течение, значительно затрудняют диагностику. Несмотря на наличие диагностических критериев, часто они диагностируются спустя месяцы или годы от начала первых проявлений. Поздняя диагностика и отсутствие своевременного лечения, приводят к быстрому прогрессированию заболевания, формированию цирроза печени и развитию необратимых осложнений [7, 59].

Долгое время аутоиммунные заболевания печени рассматривались как диагноз исключения, но с течением времени стало очевидным, что они зачастую протекают сочетано с вирусным, токсическим, алкогольным поражением печени, неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), а также паразитарной инвазией. Что в Западно-Сибирском регионе является особенно актуальным, поскольку, что Обь-Иртышский бассейн (Ханты-Мансийский, Коми-Пермяцкий, Ямало-Ненецкий автономные округа, Кемеровская (Юргинский район) Томская, Новосибирская, Тюменская, области) является самым крупным ареалом *Opistorhis felineus* в мире. А Ямало-Ненецкий и Ханты-Мансийский автономные округа — это лидеры по заболеваемости описторхозом [35, 42, 46]. Инвазия описторхисов возникает в результате употребления в пищу не обеззараженной от личинок

гельминтов рыбы семейства карповых: карась, чебак (язь), карп, линь, плотва, вобла и др. [2, 9, 38].

Паразитарная инвазия с различными нарушениями местного и системного иммунитета оказывается преморбидным фоном для различных заболеваний [13, 67].

С момента поступления личинок, в организме активируется иммунологический процесс, протекающий по общим механизмам с включением гуморальных и клеточных механизмов иммунитета.

Под действием паразитарных антигенов происходит образование различных классов антител - иммуноглобулинов М, G, и особенно характерно, значительное повышение уровня Ig E. Дальнейшее поступление антигенов *Opistorhis felineus* в системный кровоток приводит к образованию комплексов антиген-антитело, выделению высокоактивных медиаторов аллергии.

Наряду с реакцией гиперчувствительности немедленного типа, развиваются и реакции замедленного типа. Антигены паразитов вызывают сенсибилизацию Т-лимфоцитов, что при дальнейшем воздействии антигенов приводит к повреждению Т-лимфоцитов и нарушению активности иммунного ответа.

У инвазированных лиц иммунологические реакции часто приобретают патологический характер. В связи с развитием иммунопатологических реакций мишенью становятся уже все тканевые клетки. В них развивается цитотоксическая дистрофия. На распавшиеся элементы клеток синтезируются аутоантитела, которые могут оказывать влияние и на нормальные клетки. Наблюдается возникновение аутоагрессии [32, 34]. Учитывая данные иммунопатологические реакции, логично предположить, что описторхоз может являться потенциальным триггером развития АИЗП, а также оказывать влияние на их течение, т.к. происходит сочетанное поражение гепатобилиарной системы.

В зарубежной и отечественной литературе не найдено исследований, посвящённых изучению данного вопроса, доподлинно не известно какое влияние оказывает описторхоз на дальнейшее течение АИЗП, нет сведений об особенностях диагностики и лечения микст патологии.

Отсутствие специфических патогномичных диагностических признаков, сходство клинических, лабораторных и патогистологических проявлений аутоиммунных заболеваний печени между собой и с другими видами гепатобилиарной патологии, затрудняет их дифференциальную диагностику. Наличие описторхоза еще сильнее усложняет задачу, пациенты в течении длительного времени наблюдаются с диагнозом «Описторхоз, хронический гепатит паразитарной этиологии», не получают своевременной патогенетической терапии, что приводит к развитию необратимых осложнений и неблагоприятных исходов (приложение 1).

Учитывая постоянно растущее число людей, страдающих аутоиммунными заболеваниями печени, и сохранение напряженной эпизоотической ситуации по описторхозу в Западно-Сибирском регионе, сочетание аутоиммунного и паразитарного поражения печени становится серьезной и крайне актуальной проблемой.

Цель исследования. Оценить влияние описторхозной инвазии на течение аутоиммунных заболеваний печени, определить клинические и лабораторные особенности при сочетанном аутоиммунном и паразитарном поражении печени.

Задачи исследования.

1. Оценить влияние описторхозной инвазии на диагностику аутоиммунных заболеваний печени.
2. Провести сравнительный анализ клинических проявлений аутоиммунных заболеваний печени при наличии описторхозной инвазии и без таковой.
3. Выявить особенности клинического течения, сочетанного аутоиммунного и паразитарного поражения печени.
4. Определить особенности лабораторных показателей у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, ассоциированными с описторхозом.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное обследование, анализ клинического течения и лабораторных показателей пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным холангитом и перекрестным синдромом - АИГ/ПБХ), протекающими на фоне с

описторхозной инвазии. Получены новые сведения о лабораторных особенностях микст – патологии. Определено, что паразитарная инвазия не оказывает влияния на клинические проявления при АИЗП. Установлено, что наличие описторхозной инвазии существенно затрудняет диагностику аутоиммунных заболеваний печени, увеличивает время постановки диагноза.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы.

По результатам исследования проведена оценка влияния описторхоза на течение АИЗП. Расширены представления о взаимоотношающемся влиянии описторхоза и аутоиммунных заболеваний печени. Определено, что при сочетанном аутоиммунно-паразитарном поражении печени отсутствуют специфические патогномоничные клинические проявления, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Выявлены лабораторные особенности при АИЗП сочетанных с описторхозной инвазией, что подтверждает коморбидность заболеваний. Разработана и зарегистрирована база данных «Клинико-лабораторные показатели при аутоиммунных заболеваниях печени у жителей ХМАО - Югры» (Свидетельство о государственной регистрации № 2023622436, дата регистрации - 17 июля 2023 года), позволяющая оценить клинико-диагностические и анамнестические данные пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, которые в будущем возможно использовать при проведении крупных, мультицентровых и лонгитюдных исследований, с целью изучения распространенности, оценки течения, скорости развития осложнений и выбора оптимальной терапии.

Внедрение. Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия». Материалы диссертационной работы использованы для подготовки программы повышения квалификации (36 ч.) «Аутоиммунные заболевания печени в практике врача терапевта/врача общей практики», для врачей терапевтов, врачей общей практики, с целью улучшения диагностики, повышения осведомленности и качества оказания медицинской помощи врачами первичного звена при аутоиммунных заболеваниях печени. Дополнительная профессиональная программа утверждена Минздравом и

внедрена в учебный процесс кафедры последипломного образования БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (акты внедрения от 30.05.2023 г.).

Внедрение в практическое здравоохранение Ханты-Мансийского автономного округа - Югры в рамках диагностики аутоиммунных заболеваний печени и описторхоза у населения, проживающего на территории округа (Акт внедрения утвержден директором департамента здравоохранения ХМАО - Югры от 20.10.2023 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие описторхозной инвазии увеличивает сроки верификации аутоиммунных заболеваний печени, что ведет к несвоевременному началу терапии. При АИЗП, ассоциированных с описторхозом, наиболее часто наблюдается латентный дебют.

2. Клинические проявления сочетанного аутоиммунного и паразитарного поражения печени не имеют отличий по сравнению с изолированным аутоиммунным поражением печени. Однако при перекрестном синдроме, ассоциированном с описторхозом, чаще наблюдаются проявления остеопороза.

3. Описторхозная инвазия оказывает негативное влияние на лабораторные показатели при АИЗП. Для аутоиммунного гепатита, сочетанного с хроническим описторхозом по сравнению с АИГ без описторхоза характерно более низкое содержание альбумина, увеличение уровня СОЭ, СРБ и общего холестерина. Для первичного билиарного холангита с хроническим описторхозом - более высокий уровень активности АЛТ. При перекрестном синдроме и описторхозной инвазии выявляется более низкий уровень альбумина по сравнению с показателями пациентов с АИГ/ПБХ без описторхоза.

Легитимность исследования. Диссертационная работа подтверждена решением независимого локального этического комитета (протокол № 143 от 21.10.2019 г.), БУ ВО «Ханты-Мансийской государственной медицинской академии» в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации. Соответствует паспорту специальности: 3.1.18. - «Внутренние

болезни» по областям исследований:

п.2 - Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований;

п.3 - Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.

Апробация работы. Полученные результаты исследования доложены и обсуждены на V Всероссийской научно-практической конференции «Сложные клинические случаи: методы диагностики, лечения и профилактики» 22 мая 2021 года, на межрегиональной научно-практической конференции «Гастроэнтерология Югры - 2022» 22 апреля 2022 года, межрегиональной научно-практической конференции «Гастроэнтерология Югры - 2023» 24 марта 2023 года, 29 Объединённой Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва) 27 сентября 2023 года. Результаты исследования рассмотрены на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (протокол № 5/23 от 20 октября 2023 г.).

Личное участие автора. Автор принимала непосредственное участие в реализации работы на всех ее этапах. Проводила разработку программы исследования, литературный поиск, оценку научной информации, анализ историй болезней и амбулаторных карт пациентов, отбор и клиническое обследование пациентов, интерпретацию результатов компьютерной томографии, ультразвукового исследования, специальных лабораторных показателей, статистическую обработку полученных данных, публикацию статей по теме исследования в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией РФ, разработку базы данных и программы повышения квалификации по теме диссертации. Автором сформулированы основные положения, выносимые на защиту, заключение, выводы и практические рекомендации.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 137 страницах печатного текста. Состоит из введения, главы обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и дальнейших перспектив изучения темы, списка литературы, приложения с описанием показательных клинических случаев аутоиммунных заболеваний печени, сочетанных с описторхозом. В диссертации содержится 21 рисунок и 33 таблицы. Список литературы включает 156 источников, из которых 86 - зарубежные.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ, ТЕЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКУ АУТОИММУННОЙ И ПАРАЗИТАРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Успех в лечении пациентов с гепатобилиарной патологией во многом определяется своевременной и точной верификацией этиологии заболевания. Но зачастую поражение печени носит сочетанный генез, что значительно усложняет процесс проведения дифференциальной диагностики и лечения.

1.1. Современные представления об аутоиммунных заболеваниях печени

В последние годы наблюдается значительный успех в изучении аутоиммунных заболеваний печени, тем не менее многие вопросы так и остаются не решенными и требуют проведения дальнейших исследований.

1.1.1. Определение и эпидемиология аутоиммунных заболеваний печени

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) — группа заболеваний, характеризующихся нарушением иммунологической толерантности у генетически предрасположенных лиц и иммуноопосредованным повреждением печени различной степени выраженности [31].

Этиология АИЗП остается неизвестной. Несмотря на обширные исследования, точный патогенез АИЗП сложен и остается до конца неясным. Общая доминирующая гипотеза заключается в иммунном воспалении, вызванном потерей толерантности к собственным антигенам у генетически предрасположенных лиц, у которых развивается аберрантный и гиперактивный иммунный ответ с преимущественным повреждением гепатоцитов (АИГ) или желчных протоков (ПБХ, ПСХ). Аутоиммунитет, опосредованный как Т-клетками, так и В-клетками и иммунная дисрегуляция являются ключевыми механизмами АИЗП.

Аутоиммунный гепатит представляет собой иммуноопосредованное прогрессирующее заболевание печени у генетически предрасположенных лиц, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений, повышенным уровнем сывороточных трансаминаз и иммуноглобулина G (IgG), циркулирующими аутоантителами, наличием лимфоплазмочитарной инфильтрации и интерфейсного/пограничного гепатита, а также преимущественно положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [25, 79, 126].

В последние годы различают два типа аутоиммунного гепатита. Серологическими маркерами АИГ 1 типа являются антинуклеарные (ANA), и/или антигладкомышечные антитела (SMA). Этот тип может наблюдаться как у взрослых, так и у детей. Аутоиммунным гепатитом 2 типа, чаще страдают в детском возрасте, определяются положительные антитела к микросомальной фракции печени и почек 1 (анти - LKM-1), антитела к печеночному цитозольному антигену типа 1 (анти - LC1). Ранее также выделяли третий тип аутоиммунного гепатита, при котором образуются антитела к растворимому антигену печени (анти - SLA) или печеночно-панкреатическому антигену (анти - LP) [151]. Однако в последующем было обнаружено, что антитела SLA и/или LP могут обнаруживаться при АИГ 1 типа или при криптогенном циррозе печени. Аутоиммунный гепатит, ассоциированный с наличием иммуноглобулина G4 (IgG4), был признан новым аутоиммунным заболеванием, поражающим гепатобилиарную систему [21, 117]. Также встречаются серонегативные формы. Отрицательный результат при однократном тестировании не позволяет исключить АИГ, поэтому необходимо проведение повторных исследований для обнаружения антител (АТ) [83, 156]. Это связано с тем, что титры антител могут изменяться в ходе заболевания, и поэтому низкие титры АТ не исключают диагноз аутоиммунного гепатита, а высокие (в отсутствие других подтверждающих данных) не позволяют с точностью установить диагноз и не являются предикторами тяжелого течения заболевания [143].

В Российской Федерации, как и в других странах, отсутствует должный статистический учет аутоиммунных заболеваний печени [18]. Поэтому оценивать

и сравнивать заболеваемость сложно. Однако, во всем мире отмечается тенденция к неуклонному росту их распространенности [90, 113, 152]. Так за последние несколько десятилетий заболеваемость аутоиммунными заболеваниями в Испании, Дании, Швеции, Нидерландах и США увеличилась почти на 50% [76, 88, 102, 104, 135, 139].

АИГ имеет более высокую общую заболеваемость по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями печени. В Европейских странах по данным различных источников она колеблется от 16 до 20 случаев на 100 000 населения [95, 111, 128]. Эпидемиологические исследования демонстрируют активный рост распространенности и заболеваемости аутоиммунным гепатитом. [125, 149]. Заболевание выявляется у представителей всех рас, этнических групп и возрастов. Первоначально считавшийся болезнью молодых женщин, АИГ встречается у детей и пожилых людей (около 30% случаев пациенты старше 60 лет), наблюдается тенденция к увеличению распространенности среди мужчин [110, 137].

Первичный билиарный холангит - холестатическое заболевание печени, характеризующееся хроническим прогрессирующим течением, негнойным деструктивным гранулематозным лимфоцитарным холангитом с постепенным разрушением мелких внутрипеченочных желчных протоков (междольковых и септальных), приводящее к формированию цирроза и печеночной недостаточности [6, 140, 147]. Ранее его именовали первичным билиарным циррозом, однако от этого термина отказались в пользу «первичного билиарного холангита», поскольку не у всех пациентов есть признаки цирроза.

Заболевание может возникать у представителей любой расы и национальности. Обычно диагностируется у пациентов от 40 до 60 лет. Большинство заболевших — женщины (90%) [93, 110, 126]. Причина этого до сих пор остается неуточненной. Однако, в некоторых современных исследованиях отмечена тенденция к росту заболеваемости среди мужчин [100, 106, 110, 124, 150]. Данные о глобальной распространенности первичного билиарного холангита ограничены из-за отсутствия крупных лонгитюдных популяционных исследований. По данным различных европейских исследований заболеваемость

колеблется в довольно широких пределах от 0,3 до 5,8 на 100 000, а распространенность составляет от 1,9 до 40,2 на 100 000 населения в год [87, 90, 120, 152].

Антимитохондриальные антитела (АМА) в отношении Е2-субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса патогномичны для первичного билиарного холангита. Известно девять типов антигенов АМА (М1-М9), высокоспецифичными для ПБХ являются АМА типа М2. Они определяются более чем в 90 % случаев заболевания [74, 77, 104]. У 30% пациентов могут обнаруживаться также ПБХ-специфические АНА (антитела к антигенам gp 210 и sp100), чаще при тяжелом течении [64, 73, 89, 90, 97, 107]. Определение которых в сочетании с высоким уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) позволяет верифицировать диагноз у АМА-негативных пациентов. По результатам исследований не выявлено корреляционной зависимости между активностью заболевания и уровнем антител [96, 136, 144].

Первичный склерозирующий холангит - холестатическое заболевание печени, характеризующееся хроническим, медленно прогрессирующим течением с развитием воспаления и фиброза, внутри- и внепеченочных желчных протоков, с формированием мультифокальных билиарных стриктур и развитием цирроза печени [121, 131]. Отмечается частая ассоциация ПСХ с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Истинная распространенность и заболеваемость в Российской Федерации не установлены. В США приблизительная частота ПСХ составляет 2 - 7 случаев на 100 000 населения. По результатам шведского исследования, среднее значение этого показателя 6,3 на 100 000. Вероятно, эти данные недооценивают истинную заболеваемость ПСХ, учитывая возможность его длительного бессимптомного течения и отсутствие ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника по крайней мере у 20-30% больных [72]. Наиболее часто первичный склерозирующий холангит диагностируется в возрасте 30-40 лет, хотя возможно выявление в детском и пожилом возрасте. Мужчины страдают ПСХ несколько чаще, по сравнению с женщинами. [27, 85, 91].

Перекрестные синдромы (ПС) или overlap - синдромы характеризуются

сочетанием двух различных аутоиммунных заболеваний печени у одного пациента [10, 33].

Выделяют два основных варианта ПС — это сочетание аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита (АИГ/ПБХ) или аутоиммунного гепатита с первичным склерозирующим холангитом (АИГ/ПСХ). АИГ/ПБХ, как правило, наблюдается в двух вариантах [61].

Первый из них характеризуется наличием патогистологических признаков аутоиммунного гепатита с серологическими маркерами ПБХ (антимитохондриальные антитела AMA - M2) и возрастанием лабораторных маркеров холестаза. Для второго варианта overlap - синдрома (АИГ/ПБХ) характерно сочетание гистологической картины первичного билиарного цирроза и серологических маркеров АИГ (ANA, SMA) [134].

Распространенность варианта АИГ/ПБХ около 8-10% среди взрослых с диагнозом первичный билиарный холангит или аутоиммунный гепатит [31]. У 1,4 - 17% пациентов с аутоиммунным гепатитом определяется перекрест АИГ/ПСХ. Описываются единичные случаи перекрестного синдрома ПСХ/ПБХ [99, 120].

При перекрестном синдроме АИГ/ПСХ определяют сочетание «интерфейс гепатита» по данным гистологического исследования и типичных холангиографических проявлений первичного склерозирующего холангита [99].

В настоящее время нет единого мнения, является ли overlap - синдром самостоятельным заболеванием или же это вариант течения аутоиммунного гепатита.

1.1.2. Клинические проявления аутоиммунных заболеваний печени

Клиническое течение аутоиммунных заболеваний печени очень вариативно и не имеет специфических патогномоничных признаков. Длительное время они могут протекать бессимптомно или с проявлениями астенического синдрома, на симптомы которого пациенты, как правило не обращают внимания. Зачастую диагноз устанавливают в связи со случайным обнаружением лабораторных

отклонений при прохождении профилактических медицинских осмотров или же уже на поздних стадиях при появлении симптомов цирроза.

Аутоиммунный гепатит имеет различные варианты дебюта. У четверти пациентов начало заболевания сходно с картиной острого вирусного гепатита: боли в правом подреберье, слабость, снижение аппетита, тошнота, желтушность кожных покровов и слизистых, повышение температуры тела. Возможно, фульминантное течение с быстрым развитием печеночноклеточной недостаточности. Также заболевание может протекать под маской других системных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, системных васкулитов и т.д.), при этом на первый план могут выходить внепеченочные проявления. Однако чаще всего АИГ имеет латентное или хроническое течение, с постепенным развитием неспецифических симптомов - слабости, снижения работоспособности, боли в правом подреберье. При этом диагноз устанавливают случайно при лабораторном обследовании или на стадии выраженного поражения печени, в 10-20 % уже на стадии цирроза, когда появляются признаки портальной гипертензии (голова медузы, асцит, варикозное расширение вен пищевода, гепатоспленомегалия с развитием гиперспленизма) и печеночно - клеточной недостаточности (проявления печеночной энцефалопатии, геморрагического синдрома) [101, 103, 105, 111, 143]. Для хронического АИГ характерно непрерывное прогрессивное или часто рецидивирующее течение, с постепенным формированием цирроза печени.

При первичном билиарном холангите одним из основных симптомов является повышенная утомляемость. Она встречается у 50 - 78% пациентов, постепенно прогрессирует и значительно снижает качество их жизни [103]. В некоторых случаях может быть ассоциирована с сонливостью, ортостатической гипотензией, когнитивными нарушениями. Второй по частоте симптом - интенсивный кожный зуд, он встречается по разным данным от 20 до 70% случаев. Может развиваться на любой стадии заболевания и не коррелирует с его тяжестью, бывает локальным или диффузным, возникает периодически, обычно усиливается в вечернее и ночное время, после принятия теплой ванны или душа. Мучительный

кожный зуд значительно снижает качество жизни пациентов, вызывает нарушения сна и психологическую дезадаптацию [21, 98, 118, 145]. Почесывание практически не приносит облегчения, но может привести к серьезному повреждению и инфицированию кожи [71]. Причина развития прурита при ПБХ до сих пор точно не установлена. В его возникновении указывают на роль желчных кислот, опиоидов и лизофосфатидиновой кислоты. Однако не выявлено корреляционной зависимости между уровнем желчных кислот и степенью выраженности зуда. Возможно, существует неизвестный компонент желчи, влияющий на его развитие.

К симптомам первичного билиарного холангита также относят: гиперпигментацию, сухость и лихенизацию кожи, сухость слизистых, развитие ксантом и ксантелазм, желтухи, диспепсических расстройств, проявлений дефицита жирорастворимых витаминов (А, Е, Д, К) и кальция, остеопороза (боль в костях, патологические переломы позвонков и ребер) [6, 90, 96, 136].

М.К. Прашнова с соавт. (2018 год) провели обследование 97 женщин с первичным билиарным холангитом. По результатам исследования у 48,9% пациентов выявлены проявления остеопороза, а у 30,0% - остеопении. По мнению авторов, независимыми предикторами развития остеопороза при ПБХ являются возраст и длительность менопаузы, а патологические переломы в постменопаузе ассоциированы с низким содержанием белка в рационе [55].

Первичный склерозирующий холангит длительное время может протекать бессимптомно. Реже наблюдаются такие неспецифические признаки, как общая слабость, утомляемость, боль или дискомфорт в правом подреберье, немотивированная лихорадка. Длительное латентное течение приводит к поздней диагностике и, как следствие, ухудшает прогноз [27, 57, 72, 99, 119]. Появление клинической симптоматики и выраженных изменений при проведении объективного осмотра обычно связано с развитием осложнений или поздних стадий заболевания.

К осложнениям первичного склерозирующего холангита относят: стриктуры или стеноз внутри и внепеченочных желчных протоков, которые приводят к

развитию выраженного холестаза и механической желтухи. Развитие стеатореи, дефицита жирорастворимых витаминов (А, Е, Д, К), остеопороза, белково-энергетической недостаточности, которые являются следствием стойкого холестаза. Инфекционные осложнения - бактериальные холангиты (обычно при формировании доминирующей стриктуры), спонтанный бактериальный перитонит. А также развитие холангиоцеллюлярной карциномы. [141, 142]

Многообразие клинических проявлений, отсутствие специфичных симптомов значительно затрудняют диагностику аутоиммунных заболеваний печени.

1.1.3. Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями

По данным различных исследований, аутоиммунные заболевания печени часто сопряжены с другими иммуноопосредованными или аутоиммунными заболеваниями, такими как диффузный токсический зоб, витилиго, алопеция, полимиозит, ревматоидный артрит, аутоиммунный панкреатит, гемолитическая анемия, псориаз, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа, целиакия. У 10 - 18 % пациентов с аутоиммунной полиэндокринопатией – кандидоз-эктодермальной дистрофией (АРЕСЕД), известной как аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) наблюдается аутоиммунный гепатит [89, 130].

Поражение щитовидной железы встречается у 40 - 60 % пациентов с АИГ и 5,6 - 23,6% пациентов с ПБХ. Чаще всего наблюдается гипотиреоз, причиной которого является аутоиммунный тиреоидит.

Синдром Шегрена наиболее часто ассоциирован с первичным билиарным холангитом. Это связано с общими этиопатогенетическими механизмами, развитием хронического деструктивного иммуноопосредованного эпителиита, развивающегося в желчных протоках и в слюнных/слезных железах. Снижение экзокринной секреции проявляется ксерофтальмией и поражением ротовой полости (сухость во рту, дисгевзия, гингивит, стоматит и кариес зубов).

Склеродермия также чаще всего встречается у пациентов с ПБХ (1,4 - 12,3% случаев) [6, 107, 108].

У 60-80 % пациентов с первичным склерозирующим холангитом отмечается ассоциация с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника, чаще с неспецифическим язвенным колитом (в 75-80% случаев) [52, 97, 141, 146].

Склонность АИЗП к ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями требует тщательного и всестороннего обследования пациентов с привлечением врачей различных специальностей.

Внепеченочные проявления, могут быть первыми признаками аутоиммунных заболеваний печени и оказывают значительное влияние состояние пациентов и качество их жизни [6, 95, 107, 108, 119].

1.1.4. Лабораторные проявления аутоиммунных заболеваний печени

АИГ характеризуется повышением активности печеночных aminotransфераз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), органоспецифическими аутоантителами, повышенным уровнем иммуноглобулина G (IgG) и/или гаммаглобулина. Выявляют следующие лабораторные изменения:

- преобладает синдром цитолиза - повышение уровня АЛТ, АСТ (от 3 - х до более чем 50 - кратного превышения верхней границы нормы);
- активность ферментов, характерных для синдрома холестаза (гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы) в норме или умеренно повышена;
- общий билирубин - повышается при остром или тяжелом течении АИГ;
- МНО >1,5 - при остром и тяжелом течении АИГ;
- мезенхимально - воспалительный синдром: гипергаммаглобулинемия >1,1 ВГН; повышение уровня IgG >1,1 ВГН; нарастание СОЭ, реже СРБ.

Общее повышение сывороточных гамма - глобулинов, особенно IgG (при нормальных IgM и IgA), является характерным признаком АИГ. Однако, у пациентов с острым началом заболевания в 25 — 39 % случаев и в 15 % с

хроническим течением АИГ, также уровень IgG может оставаться в пределах нормальных значений [95, 128].

У пациентов с первичным билиарным холангитом, напротив лабораторно преобладает синдром холестаза. Причем в ряде случаев повышение уровня ГГТ, предшествует возрастанию ЩФ. Холестаз оказывает воздействие на липидный обмен, способствует развитию гиперхолестеринемии. При этом не опубликовано значимых доказательств повышения кардиоваскулярных рисков при ПБХ [114, 116, 148], однако это может приводить к появлению ксантом и ксантелазм. Также может незначительно повышаться активность печеночных трансаминаз, что отражает воспаление и некроз печеночной паренхимы. Возможно повышение уровня иммуноглобулинов, особенно Ig M. Гипербилирубинемия обычно свидетельствует о прогрессировании заболевания и является неблагоприятным прогностическим признаком. При развитии цирроза печени, определяются лабораторные признаки печеночно-клеточной недостаточности — тромбоцитопения, гипоальбуминемия, гипопропротеинемия, коагулопатия. [6, 78, 100, 155].

Для первичного склерозирующего холангита, также характерно преобладание холестатического синдрома. Однако у 10% пациентов с ПСХ уровень ЩФ остается в пределах референсных значений. Активность печеночных аминотрансфераз может не повышаться, но у большинства пациентов в 2 - 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН). Цитолиз свыше 5 от ВГН рассматривается как вероятность перекреста с АИГ. Примерно у 60% пациентов повышено содержание Ig G, у 45-50% определяется повышение уровня Ig M [142]. В отличие от других аутоиммунных заболеваний печени при первичном склерозирующем холангите не выявлено специфических аутоантител и согласно рекомендациям, ведущих гепатологических ассоциаций для установления диагноза первичного склерозирующего холангита рутинный скрининг антител не требуется. Тем не менее при ПСХ могут определяться различные антитела (в 26 - 94% антинейтрофильные цитоплазматические антитела p-ANCA, в 8 - 77% ANA, в 0 - 73% SMA). Наличие антимитохондриальных антител (АМА) не характерно, но их

определение необходимо с целью дифференциальной диагностики с ПБХ [27, 56, 99, 141]. Отметим, что, согласно консенсусу IAHG, для диагностики аутоиммунных заболеваний печени рекомендовано определение основных антител с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) [3, 16, 134].

Таким образом лабораторные проявления аутоиммунных заболеваний печени весьма неспецифичны.

1.2. Актуальные вопросы эпидемиологии и диагностики описторхоза

Не смотря на активное проведение противоэпидемических мероприятий на протяжении многих лет описторхоз остается одной из важнейших экологических, медико-социальных и экономических проблем Западно-Сибирского региона.

1.2.1. Представления о заболеваемости и патогенезе описторхоза

Описторхоз - паразитарное природно-очаговое заболевание, вызываемое трематодами семейства *Opistorchiidae*, включающего *Opistorchis felinus* (двуустка кошачья или двуустка сибирская), *Opistorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*. Последние два возбудителя широко распространены в Таиланде, Камбодже (в бассейне реки Меконг), Лаосе, Вьетнаме [14, 62, 132].

В России существует несколько эндемических очагов описторхоза. Обь-Иртышский бассейн считается самым крупным, напряжённым, обширным и интенсивным природным очагом в мире [9, 38, 42, 43, 50, 65].

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно - эпидемиологического благополучия населения в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре в 2022 году» описторхоз остается наиболее актуальной и социально - значимой паразитарной патологией населения ХМАО - Югры. [43] На его долю приходится 30,7 % в структуре всех гельминтозов, регистрируемых в округе и 94,1 % всех зарегистрированных биогельминтозов. Однако в многолетней динамике наблюдается тенденция к снижению регистрируемой заболеваемости (средняя

скорость 3,3 % в год). За последние 15 лет она снизилась в 2 раза (рис. 1).



Рисунок 1 - Годовая динамика заболеваемости описторхозом в ХМАО-Югре за 20 лет.

В 2022 году зарегистрировано 1580 случаев описторхоза (94,31 на 100 000 населения). Показатель несколько выше по сравнению с предшествующим 2021 годом - 1541 случай описторхоза (89,43 на 100 тыс. населения). Темп прироста составил 1,03. Но ниже относительно 2020 года - 1870 случаев и значительно ниже 2019 года - 4194 случая, но по-прежнему более чем в 18 раз превышает средний по России показатель.

Необходимо отметить, что истинная заболеваемость гельминтозами всегда значительно превышает данные официальной статистики [60]. Причиной уменьшения регистрируемой заболеваемости описторхозом прежде всего являются дефекты диагностики, учета и регистрации случаев, связанные со снижением внимания к этой проблеме. Кроме того, на некоторых канализационных очистных сооружениях округа внедрены методы дезинвазии сточных вод [43, 64]. Усилен контроль паразитологического мониторинга в торговой сети и на складах

рыбодобывающих предприятий. Наибольшее снижение регистрации описторхоза в 2022 году произошло в г. Когалым в 2,5 раза, г. Урай в 2,3 раза, г. Покачи в 2,2 раза, г. Нижневартовск в 1,45 раз.

Самые высокие показатели заболеваемости описторхозом наблюдаются в Белоярском и Советском районах 337,6 и 297,7 на 100 тыс. населения.

По возрастной структуре в Ханты-Мансийском автономном округе среди заболевших описторхозом в 2021 году на взрослое население приходится — 89,9%, показатель заболеваемости — 108,3 на 100 000 населения (в 2020г. взрослое население — 93,7%, показатель заболеваемости — 132,9 на 100 000 населения). Дети занимают второе место по заболеваемости описторхозом — 44.51 на 100 тысяч населения. (в 2020 г - 38.8 на 100 тысяч). В 2022 году выявлено 4 случая описторхоза у детей 1-2 лет, показатель заболеваемости 10,2 на 100 тысяч. (2021 г. 5 случаев, показатель 11,3 на 100 тысяч.). Летальных случаев от описторхоза за 2022 год зарегистрирован не было.

Основной причиной глистной инвазии является употребление в пищу термически необработанной зараженной рыбы семейства карповых. [32, 46, 47]

Яйца *Opisthorchis felineus* с уже сформированными личинками выделяются с фекалиями в окружающую среду, при попадании в воду они сохраняют жизнеспособность до года. Путём заглатывания яйца описторха происходит заражение первых промежуточных хозяев - пресноводных моллюсков *Codiella inflata*, *Codiella troscheli* и *Vithynia tentaculata*. В них из мирацидий формируется спороциста, редия и хвостатая личинка - церкария. Эта стадия развития гельминта продолжается около двух месяцев. Затем цекарии покидают тело моллюска и проникают в тело второго промежуточного хозяина - рыбы семейства карповых. После проникновения в мышечную и соединительную ткань рыбы церкарии инцистируются и превращаются в метацеркарий. Через 5-6 недель они достигают инвазионной стадии. При употреблении плохо обработанной инвазированной рыбы может произойти заражение человека и хищных млекопитающих. В желудке и начальном отделе тонкого кишечника происходит освобождение метацеркариев из цисты, после чего описторхисы мигрируют через

большой дуоденальный сосочек в желчевыводящие протоки и желчный пузырь. Здесь через 10 — 12 дней они достигают половозрелости и начинают выделять яйца [66, 67].

Полный цикл развития *Opisthorchis felinus* от яйца до половозрелого гельминта в организме человека в среднем 4 - 4,5 месяца. Инкубационный период заболевания составляет от 2 до 4 недель. Взрослые особи имеют ланцетовидную форму, длину от 4 до 20 мм и ширину 1 - 4 мм. Описторхисы гермафродиты и за сутки могут выделять до тысячи яиц. Они паразитируют во внутривенных желчных протоках (в 100 % инвазий), жёлчном пузыре (в 60 %), поджелудочной железе (в 35 - 40 %). Продолжительность жизни гельминта составляет от 10 - 20 лет до всей жизни конечного хозяина [14, 40, 48].

Выделяют две стадии течения описторхоза. Острая или ранняя стадия кратковременная (до 1,5 - 2 мес.) и по длительности соответствует времени развития личинки до половозрелой особи, затем следует хроническая или поздняя стадия заболевания.

Влияние описторхисов на организм хозяина в основном связано с механическим, сенсibiliзирующим и токсическим воздействиями, со способом их питания и с отрицательным воздействием на микробиом кишечника.

Ключевыми факторами патогенеза являются:

1) механическое повреждение желчных и панкреатических протоков, стенок желчного пузыря присосками и шипиками паразита. Что ведет к развитию хронического пролиферативного холангита, холангиоэктазов, перидуктальному воспалению, холангиофиброзу и образованию гранул вокруг яиц гельминта [67].

2) скопление описторхисов в жёлчных протоках, изменение реологических свойств желчи, с последующим нарушением выделения желчи и секрета поджелудочной железы, что приводит к кистозному расширению протоков;

3) присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием гнойного холангита;

4) нейро - рефлекторное воздействие, оказывающее влияние на функциональное состояние гастродуоденальной зоны;

- 5) токсико - аллергическое влияние продуктов обмена веществ паразитов;
- 6) изменение иммунологической реактивности организма, снижение напряженности неспецифического и специфического иммунитета [13].

Таким образом описторхоз ускоряет прогрессирование морфологических изменений в гепатобилиарной системе и оказывает системное воздействие на организм хозяина.

1.2.2. Клинические признаки и классификация описторхоза

Клинические проявления описторхоза полиморфны, зависят от продолжительности и интенсивности инвазии, могут варьировать от бессимптомных до тяжелых форм, обусловленных развитием осложнений, таких как: гнойный холангит, абсцесс печени, перитонит, малигнизация (холангиокарцинома, рак поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка, желчного пузыря).

Острая форма описторхоза у коренных жителей эндемичных очагов обычно протекает бессимптомно и выявляется при случайном обнаружении эозинофилии в общем анализе крови. Тогда как у людей, проживавших в благополучных по описторхозу регионах при употреблении в пищу зараженной, плохо термически обработанной или сырой рыбы, развиваются клинически выраженная форма острого описторхоза.

Клиническая картина острого описторхоза варьируют от стертых до тяжелых форм. Может протекать в нескольких вариантах - тифоподобном, гепатохонангитическом или гастроэнтероколитическим. Характеризуется развитием интоксикационного синдрома, с лихорадкой различной выраженности от субфебрильной до фебрильной, болей в правом подреберье, различного характера, иррадиирующими в правую подлопаточную область, гепатомегалии, диспепсии, желтухи, различной степени выраженности, часто сопровождаемой кожным зудом. В некоторых случаях выявляются положительные пузырьные симптомы - Ортнера, Мюсси, Кера, мигрирующие боли в суставах, возможны

катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей. Редко встречается хроническая обструктивная болезнь легких, бронхит, экссудативные плевриты и эозинофильные инфильтраты в легких, которые появляются на 2 -14 день болезни и исчезают через 6 -10 дней. При исследовании мокроты определяется до 20 - 30% эозинофилов [68].

Возможно появление полиморфной экзантемы (мелкоточечной, уртикарной, макулопапулезной, розеолезной). Как правило, сыпь появляется в начале заболевания, сохраняется от 3 до 10 дней и затем бесследно исчезает. Имеет различную локализацию.

В острую фазу описторхоза могут развиваться тяжелые генерализованные токсико - аллергические проявления, такие как острый эпидермальный некролиз (синдром Лайела), синдром Стивена-Джонсона, отек Квинке, крапивница, острый миокардит [5].

Хронический описторхоз протекает как правило бессимптомно или же проявления неспецифичны, полиморфны и не укладываются в какой-либо определенный синдром. Они зависят от интенсивности и длительности инвазии. Доказано системное действие *Opisthorchis felinus* на организм, ключевую роль в котором играет сенсбилизация организма паразитарными антигенами [37, 48].

К наиболее распространенным проявлениям описторхоза относятся холангит и холецистит (80-87 %), в связи с тем, что паразит оказывает повреждающее действие на стенки внутрипеченочных жёлчных протоков и стимулирует бурную регенеративно - гиперпластическую реакцию эпителия. С током жёлчи описторхисы попадают в жёлчный пузырь и способны вызывать воспаление. Кроме того, они оказывают влияние на литогенные свойства жёлчи, приводят к перенасыщению жёлчи холестерином, снижению содержания жёлчных кислот. На фоне нарушения оттока жёлчи запускается процесс нуклеации и преципитации кристаллов моногидрата холестерина и образования камней жёлчного пузыря [28, 36]. Хотя не все авторы признают влияние описторхоза на развитие жёлчнокаменной болезни [14]. Пациентов беспокоят тяжесть или боли в правом подреберье, различного характера: ноющие, давящие или же коликообразные.

Часто наблюдаются симптомы диспепсии - отрыжка, тошнота, рвота после погрешности в диете.

У 13 - 17 % пациентов развивается паразитарный гепатит, различной степени активности, обусловленный иммунологическими и иммунопатологическими механизмами.

В следствии внутрипротоковой гипертензии, обусловленной паразитированием описторхисов в главном панкреатическом протоке, развитием дисфункции сфинктера Одди возможно развитие панкреатита. Наиболее часто он протекает в болевой форме, характеризуется волнообразным течением с частой сменой периодов обострений и ремиссий. Реже наблюдается хроническая псевдотуморозная форма панкреатита и образование кист поджелудочной железы [24, 30].

У 45 - 50 % больных описторхозом выявляются различные формы гастродуоденальной патологии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденогастральный рефлюкс, гастриты, дуодениты). Особенностью их течения является отсутствие сезонности обострений, кратковременность эффекта от проводимой терапии. Довольно часто отмечается поражение кишечника с развитием симптомов кишечной диспепсии, таких как метеоризм, чередование запоров и диареи, мигрирующие боли по ходу кишечника [8, 23, 54]. Однако имеются также сведения, что при некоторых заболеваниях, таких как болезнь Крона, напротив обнаруживается более легкое течение и снижение частоты рецидивов [11, 67].

Продукты метаболизма описторхисов оказывают сенсibiliзирующее и токсическое действие на организм. Характерны генерализованные аллергические реакции, которые могут проявляться кожным зудом, крапивницей, рецидивирующим отеком Квинке, пищевой аллергией, дерматитом.

Механическое раздражение стенок протоков при описторхозе, вызывает возникновение патологических висцеро - висцеральных рефлексов и может приводить к нарушению деятельности центральной и вегетативной нервной системы, проявляющиеся астеновегетативным синдромом, вегетососудистыми

кризами, нервно - психическими нарушениями [1].

Таким образом, клиническая картина описторхоза чрезвычайно разнообразна и неспецифична, в симптоматике отсутствуют отличительные признаки, типичные именно для этого заболевания, кроме того, длительная паразитарная инвазия оказывает системное действие на организм и приводит к патологическим изменениям во многих органах и системах.

1.2.3. Лабораторная диагностика описторхозной инвазии

Наиболее характерным лабораторным проявлением описторхоза является эозинофилия, особенно в первые 2 - 6 недель инфекции. В острой фазе описторхоза возможно развитие лейкомоидной реакции, с выраженным лейкоцитозом и эозинофилией (достигающей 80 - 90 %). При длительном течении паразитарной инвазии содержание эозинофилов часто находится в пределах референсных значений или повышается умеренно (10 - 20 %), хотя при суперинвазии может значительно повышаться. В биохимическом анализе крови более чем у 80 % пациентов с острым описторхозом выявляются синдромы цитолиза, холестаза, гипербилирубинемия, мезенхимально - воспалительный печеночный синдром, характеризующийся диспротеинемией (снижение количества альбуминов и повышение глобулинов, главным образом у - глобулинов, а также возможно повышение уровня Ig E) [15, 47, 63].

Специфическое влияние *Opisthorchis felinus* на обмен липидов точно не установлено. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о гиперхолестеринемии и повышении липопротеинов низкой плотности при сохранении нормальных значений липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Такие изменения объясняются изменениями в жёлчных протоках, ведущими к холестазу и повреждению гепатоцитов с изменением их синтетической функции [12].

Учитывая не специфичность клинических и лабораторных проявлений описторхоза, проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями гепатобилиарной зоны вызывает затруднения. Развитие

осложнений, поражение других органов пищеварения при данном паразитозе служит основанием для проведения дегельминтизации. Однако, в литературе не освещен вопрос об эффективности антигельминтной терапии у больных хроническим описторхозом, сочетанным с патологией печени иной этиологии, в том числе аутоиммунной, а также отсутствуют сведения о влиянии антигельминтных препаратов на течение аутоиммунных заболеваний печени.

Несмотря на то, что течение и аутоиммунных заболеваний печени и описторхоза давно и широко изучается, вопросы о сочетанном поражении печени ранее не исследовались. Данные о клинико - лабораторных особенностях, иммунологических аспектах течения сочетанной патологии отсутствуют, в связи с этим недостаточно разработаны и принципы терапии пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, протекающими на фоне описторхозной инвазии. Требуется решения вопрос о возможности, необходимости и специфике проведения дегельминтизации описторхоза пациентам с АИЗП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика группы пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и дизайн исследования

Исследование представляет собой неинтервенционный, проспективный анализ результатов обследования пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени - аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным холангитом и перекрестным синдромом (АИГ/ПБХ), находившихся на обследовании и лечении в «Окружном центре вирусных гепатитов» и консультативно - диагностической поликлинике Окружной клинической больницы (ОКБ) г. Ханты-Мансийска в период с 2019 по 2023 год. Протокол исследования был одобрен независимым локальным Комитетом по этике Ханты-Мансийской государственной медицинской академии № 143 от 24.10.2019 год.

Диагноз устанавливали в соответствии с международными рекомендациями ведущих гепатологических ассоциаций, на основании комплексного анализа данных анамнеза, физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также гистологического исследования биоптата печени при обязательном исключении иной этиологии гепатита (вирусной, лекарственной, токсической, алкогольной). Для исключения алкогольного поражения печени использовали опросник Alcohol Use Disorders Identification (AUDIT) (приложение 2).

Для определения **перекрестного синдрома (АИГ/ПБХ)** использованы Парижские критерии, одобренные Европейской ассоциацией по исследованию печени (EASL). Согласно им, диагноз правомерен при соответствии хотя бы двум из следующих критериев:

- 1) наличие антимитохондриальных антител;
- 2) уровень щелочной фосфатазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, или уровень γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), превышающий верхнюю границу нормы более чем в 5 раз;

3) выраженные изменения желчных протоков по данным гистологического исследования.

И двум из следующих трех критериев:

- 1) уровень сывороточных иммуноглобулинов G, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, или наличие анти-гладкомышечных аутоантител SMA;
- 2) активность аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 5 раз;
- 3) гистологическая картина умеренного или выраженного «интерфейс» гепатита или перисептальный лимфоцитарный мелкоочаговый ступенчатый некроз в биоптате.

Диагноз АИГ устанавливали на основании Международной системы оценки аутоиммунного гепатита The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIGH, 1999) и в некоторых случаях с помощью упрощенных критериев IAIGH (табл. 1, 2) [112].

Таблица 1 - Упрощенные диагностические критерии The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIGH).

Признак/показатель	Дискриминатор	Оценка
ANA или SMA+	> 1:40	+ 1*
ANA или SMA+	> 1:80	+2*
или LKM+	> 1:40	+2*
или SLA/LP+	Любой титр	+2*
Уровень IgG или Y-глобулинов	> ВГН	+1
	> 1,1 x ВГН	+2
Гистология печени (наличие гепатита—необходимый признак)	Соответствует АИГ	+1
	Типична для АИГ	+2
	Нетипична	0
Отсутствие вирусного гепатита	Нет	0
	Да	+2

Интерпретация: Аутоиммунный гепатит > 7. Вероятно аутоиммунный гепатит > 6.

Примечание: *Добавление баллов для каждого из определяемых антител (максимум 2 балла).

**Таблица 2 - Диагностические критерии аутоиммунного гепатита
(Международная система оценки The International Autoimmune Hepatitis
Group (IAIGH, 1999))**

Признак/показатель	Дискриминатор	Баллы
Пол	Женский	+2
	Мужской	0
ЩФ/АЛТ (количество норм)	>3	-2
	<1.5	+2
γ-глобулин/IgG (количество норм)	>2,0	+3
	Выше в 1,5-2,0	+2
	Выше до 1,5	+1
	<1,0	0
Титры ANA, SMA/LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
АМА	+	-4
Маркеры активной инфекции вирусного гепатита	+	-3
	-	+3
Прием гепатотоксичных ЛС	+	-4
	-	+1
Прием алкоголя	<25 г/сутки	+2
	>60 г/сутки	-2
Сопутствующие АИЗ	Любое внепеченочное АИЗ	+2
Другие ауто-АТ	Anti-SLA/LP, анти-Ld, pANCA	+2
Гистологические особенности	Межуточный (перипортальный) гепатит	+3
	Лимфоплазмацитарная инфильтрация со значительным количеством плазматических клеток розетки	+1
	ничего из указанного	-5
	билиарные изменения	-3
	Другие изменения	-3
	HLA	DR3/DR4
Ответ на терапию	полный	+2
	рецидив	+3

Интерпретация: Оценка перед лечением, баллы: Диагноз точен >15; Диагноз вероятен -10-15 баллов. Оценка после лечения, баллы: Диагноз точен >17; Диагноз вероятен -12-17 баллов.

Диагноз **первичного билиарного холангита (ПБХ)** устанавливали на основании рекомендаций Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD 2009).

При наличии не менее двух из 3х следующих критериев:

- 1) Биохимические данные за холестаз на основании повышения щелочной фосфатазы;
- 2) Наличие антимитохондриальных антител, либо других ПБХ - специфичных аутоантител, включая sp100 или gp210 если антимитохондриальные антитела отрицательны;
- 3) Гистологические данные за негнойный деструктивный холангит и разрушение межлобулярных желчных протоков.

Наличие **описторхозной инвазии** определяли на основании эпидемиологического анамнеза, выявления яиц описторхисов при гельминтоооскопии в дуоденальном содержимом и/или по результатам копрологического исследования и в дополнение проводили исследование уровня антител классов Ig G и IgM к *Opistorchis felinus* методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины от 18 до 75 лет.
2. Получение от пациента до участия в исследовании письменного информированного согласия, подписанного с указанием даты.
3. Верифицированный диагноз аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит и их сочетание (т.н. перекрестный синдром), а также сочетанное аутоиммунное и паразитарное поражение печени.

Критерии исключения из исследования:

1. Наличие патологии печени иной этиологии - алкогольного, вирусного,

лекарственного, токсического поражения печени, болезни Вильсона — Вестфаля — Коновалова, недостаточности альфа₁ - антитрипсина, тромбозы системы воротной вены и печеночных вен.

2. Отказ пациента от участия в исследовании.
3. Беременность или период лактации.
4. Психические заболевания, в том числе связанные с злоупотреблением алкоголем и наркотическими веществами.
5. Злокачественные новообразования и проведение химиотерапии.
6. Прием гепатотоксичных препаратов.
7. Тяжелые, декомпенсированные сопутствующие заболевания*.

Примечание: * Указанные состояния являются критериями исключения, только если о них известно на момент включения в исследование.

На первом этапе обследовано 247 пациентов, направленных на лечение в «Окружной центр вирусных гепатитов» и консультативно - диагностическую поликлинику Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска в период с 2019 по 2023 г. с поражением печени неуточненной этиологии или с подозрением на аутоиммунное заболевание печени. А также 26 больных с ранее установленным АИЗП.

Проведено **комплексное обследование пациентов, включающее:** сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, антропометрию, лабораторные и инструментальные исследования, а также, при отсутствии противопоказаний, чрезкожную пункционную биопсию печени и патогистологическое исследование биоптата с целью оценки степени выраженности фиброза, необходимости окончательной верификации диагноза.

По результатам обследования у 76 больных верифицировано аутоиммунное поражение печени. Из которых отобрано 52 пациента с аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ, ПБХ, АИГ/ПБХ), а также сочетанным аутоиммунным и паразитарным (описторхоз) поражением печени, полностью соответствующих критериям включения и не имеющих критериев

исключения. После получения добровольного письменного согласия, разъяснения условий и задач научного исследования, проводилось анкетирование и оформление индивидуальной регистрационной карты, содержащей клинико-anamnestические данные и результаты лабораторно-инструментального обследования.

Продолжительность наблюдения за пациентами была различная (от 10 дней и до 2х месяцев), зависела от объема ранее проведенного обследования, тяжести заболевания, наличия сопутствующих патологий, ответа на проводимую терапию и технических вопросов. Пациенты, не прошедшие отбор по причине несоответствия критериям, продолжали лечение в зависимости от установленного диагноза.

В общую группу вошли: 15 человек с аутоиммунным гепатитом, 19 с первичным билиарным холангитом и 18 с перекрестным синдромом (АИГ/ПБХ), из них большинство женщины (39 женщин – 75 %). Средний возраст в выборке составил $52,4 \pm 12,4$ лет. В тридцати случаях из 52 диагноз был верифицирован впервые. Длительность от первых проявлений до установления диагноза в среднем составила $4,1 \pm 3,7$ года. В 67 % случаев (у 35 из 52), был определен только на стадии цирроза.

Среди обследованных отсутствовали коренные жители Севера (Ханты и Манси). Длительность проживания в северном регионе (для пришлых жителей) в среднем составила $23,9 \pm 12,3$ лет, 17 пациентов родились на Севере. По национальности преобладали русские (34 человека), также среди участников группы были украинцы (5), татары (7), башкиры (4), узбечка (1), мордовка (1).

Пациенты были распределены на две группы, в зависимости от наличия описторхозной инвазии:

В 1 группу (аутоиммунные заболевания печени, сочетанные с описторхозом) вошли 30 пациентов, из них 6 (20 %) с аутоиммунным гепатитом, 12 (40 %) с первичным билиарным холангитом и 12 (40%) человек с перекрестным синдромом (ПБХ/АИГ). Все пациенты группы страдали хроническим описторхозом, из них 15 ранее проходили дегельминтизацию с

последующей реинвазией. Длительность описторхозной инвазии у большинства больных доподлинно не известна. Средний возраст пациентов - $55,4 \pm 8$ лет.

Во 2 группу (аутоиммунные заболевания печени без описторхозной инвазии) вошли 22 пациента, из них 9 (41 %) с аутоиммунным гепатитом, 7 (32 %) с первичным билиарным холангитом и 6 (27 %) с перекрестным синдромом (АИГ/ПБХ) (Рис. 2). Средний возраст составил $46,4 \pm 14,6$ лет. На момент участия в исследовании и никогда ранее, у пациентов этой группы не диагностировался описторхоз.

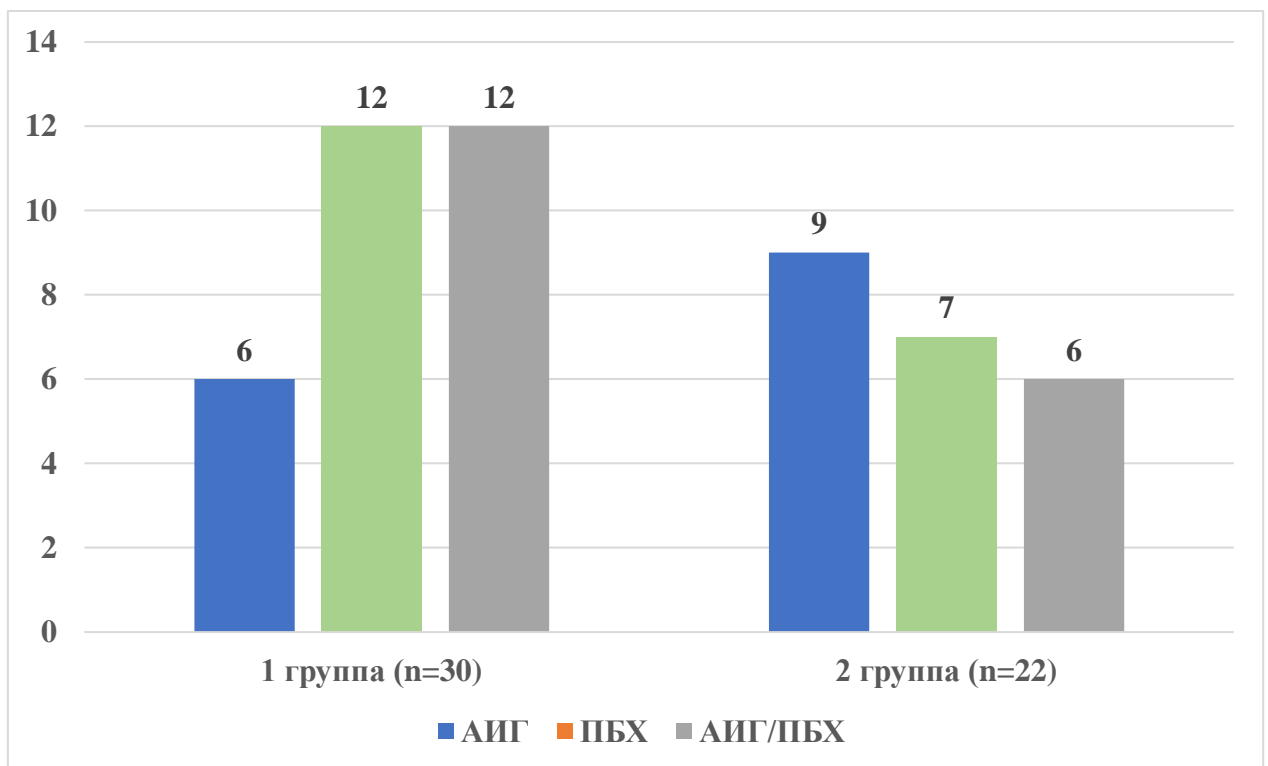


Рисунок 2 - Распределение аутоиммунных заболеваний печени входящих в сравниваемые группы

Статистически значимых различий частоты АИГ ($p=0,102$), ПБХ ($p=0,788$) и АИГ/ПБХ ($p=0,141$) между группами не выявлено.

Основные этапы исследования представлены на рисунке 3.



Рисунок 3 - Схема исследования

Всем пациентам назначали стандартную терапию, согласно действующим клиническим рекомендациям (табл. 3). Экспериментального лечения не проводилось. У пациентов с впервые установленным диагнозом для

последующего анализа использовались данные до начала терапии.

Таблица 3 - Медикаментозное лечение пациентов в сравниваемых группах на момент участия в исследовании

Приём препаратов	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	Всего:	2-х стороннее точное p
УДХК	25	15	40	0,673
Ингибиторы протонной помпы	7	9	16	0,396
Бетаадреноблокаторы	7	6	13	1,000
Спиринолактон	6	5	11	1,000
Азатиоприн	7	3	10	0,360
Глюкокортикостероиды	6	4	10	1,000
Адеметионин	7	3	10	0,727
Лактулоза	6	3	9	0,725
Ферменты	6	3	9	0,725
Блокаторы кальциевых каналов	7	1	8	0,138
Эссенциальные фосфолипиды	2	5	7	0,229
Ингибиторы АПФ	5	2	7	0,689
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	5	0	5	0,145
Индапамид	4	1	5	0,638
Л - орнитин Л - аспартат	2	2	4	1,000
Месалазин	2	2	4	1,000
Препараты железа	2	2	4	1,000
Метформин	2	2	4	1,000
Л-тироксин	2	2	4	1,000
Препараты кальция	1	2	3	-
Аспирин	1	1	2	-
Фороза	2	0	2	-
Фуросемид	0	1	1	-
Галвус	0	1	1	-

Частота применения глюкокортикостероидной терапии в сравниваемых группах была сопоставима ($p=0,915$). Длительность приема была различная, в среднем 6-12 мес. Во 1 группе трое пациентов ранее принимали ГКС, но на

момент участия в исследовании их прием был прекращен ввиду наличия противопоказаний (остеопороз с патологическими переломами). Одна из пациенток 2 группы принимала преднизолон не регулярно, самостоятельно отменяла и возобновляла прием. Участники исследования, принимавшие ГКС, получали поддерживающую дозу преднизолона 5-15 мг/сут. (3 пациентов принимали метилпреднизолон в эквивалентной преднизолону дозировке, 1 пациентка буденофальк 9 мг/сут).

Сравниваемые группы сопоставимы по количеству пациентов, возрасту, полу, тяжести заболевания, индексу массы тела (табл. 4, 5).

Таблица 4 - Общая характеристика групп пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени

Параметры	1 группа (n=30)			2 группа (n=22)			2-х стороннее точное p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
Возраст	46,0	58,0	62,0	36,0	43,0	54,0	0,059
Длительность от дебюта до постановки диагноза	3,0	5,0	9,0	0,6	1,0	4,0	0,003
ИМТ	24,5	27,0	28,4	22,3	24,2	25,8	0,157

Таблица 5 - Распределение по тяжести заболевания в сравниваемых группах

Тяжесть заболевания	Всего (n=52)	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	2-х стороннее точное p
Гепатит	10	7	3	0,726
Фиброз	6	4	2	1,000
Цирроз:	36	19	17	0,669
Класс А	12	5	7	0,352
Класс В	14	7	7	0,763
Класс С	10	7	3	0,726

В обеих группах преобладали женщины, не смотря на общемировую

тенденцию к росту заболеваемости среди мужчин. Соотношение женщины: мужчины в 1 группе составило 23:7, во 2 группе - 16:6 ($p=1,000$). Хотя первоначально аутоиммунные заболевания печени, особенно аутоиммунный гепатит, считались болезнью молодых женщин, в настоящее время представления изменились. Согласно современным исследованиям АИЗП встречаются у представителей всех рас, этнических групп и возрастов [71, 80, 85, 110].

Диссертационная работа рекомендована к проведению решением локального этического комитета БУ ВО «Ханты-Мансийской государственной медицинской академии» (протокол № 143 от 21.10.2019 г.). Данное исследование проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Приказ Минздрава РФ № 266 от 19 июня 2003 г. «Об утверждении Правил клинической практики в РФ». Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на осмотр и все виды медицинских вмешательств, применяемые в данной работе и на использование материалов обследования в научных исследованиях, им даны подробные разъяснения о целях и методах исследования.

2.2. Методологические подходы и методы

Методологическую основу исследования составляли общенаучные (наблюдение, описание, измерение, моделирование, абстрагирование) и общелогические (анализ и синтез, индукция, дедукция и абдукция) методы. Также использовались специальные методы: опроса и анкетирования, клиничко-анамнестический, лабораторной диагностики (общеклинический, микробиологический, серологический, иммунологический, биохимический, морфологический, иммуноферментный анализ, метод полимеразной цепной реакции), инструментальные (ультразвуковой диагностики, рентгенологический, эндоскопический, магнитно-резонансной томографии,

функциональной диагностики), статистические методы и медико-математическое моделирование.

2.3. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Все необходимые исследования выполнялись на базе лабораторной службы, ультразвукового, эндоскопического, рентгенологического и патологоанатомического отделений окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска (Табл. 6, 7). Иммунологические маркеры методом реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) из экономических соображений определялись в частных лабораториях, использовались исключительно с дифференциально - диагностической целью и сравнительному анализу не подвергались.

Таблица 6 - Перечень проводимых лабораторных исследований

Метод	Анализаторы	Показания
Клинический анализ крови	Гематологический анализатор «Sysmex» XN - 500, XN - 1000, Япония.	Пациенты с клиническими симптомами АИЗП для определения тяжести заболевания.
Малая коагулограмма: Протромбиновое время по Квику, АПТВ, тромбиновое время, фибриноген, МНО.	Автоматический коагулометр Sysmex CS2000i, Япония	Пациенты с клиническими симптомами АИЗП для определения тяжести заболевания.
Электрофорез белков сыворотки крови (альфаглобулины, бетаглобулины, гаммаглобулины).	Анализатор Sebia Minicap Galen, Франция	Пациенты с клиническими симптомами АИЗП для диагностики заболевания.
Биохимическое исследование сыворотки крови: АЛТ, АСТ, амилаза крови, ГГТ, глюкоза крови, креатинин, мочевины, общий билирубин, прямой	Автоматический биохимический анализатор AU - 5800 Beckman Coulter, США.	Пациенты с клиническими симптомами АИЗП для определения тяжести заболевания.

<p>билирубин, СРБ, щелочная фосфатаза, общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, церулоплазмин.</p> <p>Белковые фракции: общий белок, альбумин, Ig A, M и G.</p>		
<p>Иммунологические показатели *:</p> <p>-антинуклеарные аутоантитела (ANA),</p> <p>-антигладкомышечные аутоантитела (SMA),</p> <p>-антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (ASGPR), IgG,</p> <p>-антитела к микросомам печени и почек 1 типа (анти-LKM-1),</p> <p>-антитела к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC 1),</p> <p>-антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA),</p> <p>-антитела к растворимому антигену печени (анти-SLA/LP),</p> <p>-антимитохондриальные антитела (AMA).</p>	<p>Методом реакции непрямой иммунофлюоресценции на клетках Hep2, (ANA, SMA).</p> <p>Набор Liver-9-Line 2nd Generation, ORGENTEC Diagnostika), Германия для полуколичественного определения IgG аутоантител к AMA-M2, -Sp100, gp210, SLA/LP, LKM-1, LC1, F-актину, актинину и тропомиозину методом иммуноблоттинга (2 поколение) в сыворотке или плазме человека.</p> <p>А также дополнительно методом иммуноферментного анализа.</p>	<p>Пациенты с клиническими симптомами АИЗП для подтверждения нозологии.</p>
<p>Патогистологический метод*</p>	<p>Окраска гематоксилин-эозин, окраска пикрофуксином по ван Гизону, иммуногистохимия.</p>	<p>С целью верификации АИЗП, дифференциальной диагностики и определения стадии фиброза.</p>

Продолжение таблицы 6

<p>Определение в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - антител класса М и класса G к вирусу гепатита А (Ig М и Ig G анти-HAV), - антител класса М и класса G к вирусу гепатита Е (Ig М и Ig G анти-HEV), -поверхностного антигена HBV (HBsAg), - антител класса М к ядерному антигену гепатита В (IgM анти- HBs), - ДНК вируса гепатита В (HBV-DNA), - антигена вируса гепатита D (HDAg), - РНК вируса гепатита D(HDV-RNA), - антител класса G к вирусу гепатита С (анти - HCV IgG), - РНК вируса гепатита С (HCV-RNA). 	<p>Автоматический ИХЛА анализатор Cobas 6000 Roche, Германия.</p> <p>Качественное определение РНК вирусов гепатита С и D, ДНК вируса гепатита В – методом ПЦР, анализатор COBAS TaqMan 96.</p>	<p>С целью исключения вирусного поражения печени.</p>
<p>Серологический (обнаружение антител классов Ig G и IgM к возбудителю описторхоза в крови) *</p>	<p>ИФА ручная методика, тест - система Вектор-Бест, Россия.</p>	<p>Для выявления описторхоза в дополнение к гельминтоопископическим методам.</p>
<p>Исследование дуоденального содержимого*</p>	<p>Микроскопия, ручной метод.</p>	<p>Для выявления описторхозной инвазии (обнаружение яиц гельминта <i>Opistorchis felineus</i>).</p>
<p>Копрологическое исследование*: Копрограмма, Кал на яйца гельминтов</p>	<p>Микроскопия, ручной метод.</p>	<p>Для подтверждения описторхозной инвазии и выявления осложнений (воспалительных</p>

Продолжение таблицы 6

		изменений и признаков мальабсорбции).
Общий анализ мочи*	Урологический автоматический анализатор Aution МАХТМ, Япония.	С целью диагностики почечной патологии.

*Примечание: обозначенные исследования не подвергались сравнению и использовались с дифференциально - диагностической целью.

Таблица 7 - Перечень проводимых инструментальных методов исследований

Метод	Показания
Ультразвуковое исследование брюшной полости (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, мезентериальных лимфоузлов, почек) Осмотр на аппарате LOGIQ S8, датчик конвексный (1-3,5 МГц).	Для выявления сопутствующих заболеваний (холецистит, панкреатит, новообразования) и определения степени тяжести заболевания.
Эндоскопический (фиброзофагогастродуоденоскопия). При холестазах ЭФГДС с осмотром большого дуоденального сосочка (БДС)*. Эндоскоп Г - 35.	С целью выявления эрозивных и язвенных поражений верхнего отдела пищеварительного тракта, варикозного расширения вен пищевода при портальной гипертензии. Осмотр БДС с целью исключения обструкции желчевыводящих путей.
Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости*.	Для исключения внепеченочной этиологии холестаза и новообразований печени, а также выявления осложнений.
МРТ позвоночника*.	При наличии показаний для выявления компрессионного перелома позвоночника.
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ)*.	Пациенты с клинически выраженными проявлениями холестаза с целью исключения

Продолжение таблицы 7

	обструкции желчных протоков, диагностики первичного склерозирующего холангита.
Остеоденситометрия* (поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и проксимального отдела бедренной кости).	С целью оценки минеральной плотности костной ткани и определения наличия остеопороза.
Эластометрия*.	С целью неинвазивной диагностики стадии фиброза, при наличии противопоказаний к проведению биопсии печени.
Электрокардиография*.	Для выявления сопутствующих заболеваний сердца.
Эхокардиография*	Для выявления сопутствующих заболеваний сердца.

*Примечание: обозначенные исследования не подвергались сравнению и использовались с дифференциально-диагностической целью.

В стационарных условиях 34 пациентам, не имеющим противопоказаний, была выполнена пункционная биопсия печени с последующим патогистологическим исследованием биоптата, а также в трех случаях проводили пересмотр ранее выполненных гистологических препаратов. Дополнительно в 19 случаях проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ).

Аутоиммунный гепатит определяли на основании выявления типичных морфологических изменений, таких как: портальное воспаление, богатое плазматическими клетками, интерфейс-гепатит (фрагментарный некроз) с проникновением воспалительных клеток через пограничную пластинку между портальным трактом и паренхимой печени, наличием эмпириоплеза (проникновение лимфоцита в цитоплазму гепатоцита), достоверными гепатоцитарными розетками. При отсутствии каких-либо из типичных морфологических признаков, использовались редкие гистологические критерии, к которым относятся перивенулярный некроз с наличием типичных портальных и перипортальных изменений или без них, наличие синцитиальных

многоядерных гигантских клеток, слабовыраженное повреждение (воспаление) желчных протоков [81, 115, 153].

Морфологическое заключение о наличии первичного билиарного холангита устанавливалось при появлении плотных лимфоцитарных инфильтратов в портальных путях, с преимущественной перидуктальной локализацией лимфоцитов с лимфопедезом в стенку желчного протока. Нередко желчные протоки в небольших портальных трактах были разрушены сформированными портальными эпителиоидноклеточными гранулёмами. Более редкими и менее специфичными морфологическими изменениями, косвенно указывающими на первичный билиарный, холангит было наличие цитоплазматического гиалина Маллори в перипортальных гепатоцитах, минимальное количество нейтрофилов и переменное число эозинофилов, а также изменения протоков по типу дуктопии или в виде компенсаторной пролиферации [78].

Перекрёстный синдром предполагался изначально на основании клинических и лабораторных данных, а морфологически - на основании сочетанных гистологических признаков, из которых следует выделить наличие более выраженного повреждения желчных протоков портальным воспалительноклеточным инфильтратом, в котором участвует как значительное число малых лимфоцитов, так и плазматических клеток, наличием выраженной протоковой реакции по типу компенсаторной пролиферации или дуктопии, по обнаружению признаков хронического холестаза, портальных гранул или перидуктального фиброза [18].

Наличие описторхозной инвазии, определяли при наличии специфических описторх-индуцированных изменений в биоптате: холангиоэктазы с мелкодуктальной пролиферацией вокруг желчного протока, изменение выстилки покровного эпителия протоков с кубического на высокий призматический, гипермукоидный, инфильтрация портальных трактов эозинофилами. И в редких случаях при наличии марит и яиц описторхов в просвете внутрипеченочного желчного протока.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, сочетанными с описторхозной инвазией, определяли гистологические признаки как аутоиммунного, так и паразитарного поражения печени.

В шести случаях обнаружены неспецифические гистологические признаки хронического гепатита, не позволяющие достоверно определить генез заболевания.

Стадии фиброза и некрвоспалительную активность патологического процесса в печени определялись по классификации METAVIR [82].

Стадии фиброза (F): F0 - портальный фиброз отсутствует, F1 - портальный фиброз без формирования септ, F2 - портальный фиброз с единичными септами, F3 - многочисленные септы без цирроза, F4 – цирроз.

Стадии гистологической активности (A) по шкале METAVIR: Активность: A0 – нет активности, A1 – легкая активность; A2 – умеренная активность; A3 – выраженная активность.

Таблица 8 - Стадии гистологической активности (A) по шкале METAVIR

Активность	Ступенчатые некрозы	Внутридольковые некрозы
A 0	0 - отсутствуют	0 - отсутствуют
A 1		1 - умеренные
A 2		2 - выраженные
A 1	1 - минимальные	0 – отсутствуют, 1 - умеренные
A 2		2 - выраженные
A 2	2 - умеренные	0 – отсутствуют, 1 - умеренные
A 3		2 - выраженные
A 3	3 - выраженные	0 – отсутствуют, 1 – умеренные, 2 - выраженные

2.4. Методы статистического анализа

В основную группу были включены пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени, сочетанными с описторхозом. В группу сравнения были включены пациенты с АИЗП без описторхоза. Статистическую обработку

данных проводили с использованием стандартного пакета программ «Statsoft Statistic 10». Статистический анализ включал в себя анализ распределения уровней признаков визуально и с применением критерия Шапиро - Уилка. Определяли центральную тенденцию и меры вариабельности. Для переменных, чьё распределение соответствовало нормальному, определяли среднюю арифметическую (M) и среднее квадратическое отклонение (σ). Для всех переменных определяли медиану (Me), нижний ($Q1$) и верхний квартиль ($Q3$). Оценивали частоты категориальных признаков. В исследовании был принят критический уровень значимости $\alpha=0,05$. Сравнение частот признаков в группах проводили с применением таблиц флагов и заголовков. Статистическую значимость различия частот проводили при помощи двухстороннего точного критерия Фишера. Данные, измеренные в относительной, интервальной или абсолютной шкале, оценивали с точки зрения соответствия распределения уровня параметра нормальному распределению. В качестве нуль-гипотезы было принято утверждение, что распределение уровня параметра отличается от нормального. В случае соответствия распределения уровня параметра нормальному применялись параметрические методы анализа (t - критерия Стьюдента), в ином случае использовались методы непараметрического анализа – U -критерий Манна – Уитни. Силу и направление корреляционной связи между признаками оценивали с применением ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Анализ нормальности распределения переменных

При анализе данных нами было установлено, что распределение соответствовало нормальному у таких переменных, как: возраст, длительность проживания на Севере, индекс массы тела (ИМТ), количество эритроцитов, СОЭ, количество нейтрофилов абсолютное, доля базофилов, доля лимфоцитов, доля и абсолютное количество моноцитов, доля и абсолютное количество эозинофилов, МСНС, коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ), альбумины, амилаза, креатинин, мочевина, общий белок, ЛПВП, гаммаглобулины, ПТВ, фибриноген, размеры холедоха ($p > 0,05$).

Характер распределения отличался от нормального у таких переменных, как: длительность от дебюта до постановки диагноза, длительность менопаузы, количество гемоглобина, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, гематокрит, доля нейтрофилов, количество базофилов и лимфоцитов абсолютное, MCV, MCH, RDW, АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкоза, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, общий холестерин, ЛПНП, триглицериды, индекс атерогенности, СРБ, церулоплазмин, альфаглобулины 1 и 2, бетаглобулины 1 и 2, Ig A, Ig M, Ig G, индекс APRI, МНО, диаметр воротной вены, КВР печени, продольный размер селезёнки, поперечный размер селезёнки ($p < 0,05$) (табл. 8).

Таблица 8 - Анализ вероятности ошибки нуль-гипотезы о том, что распределение уровня параметра отличается от нормального

Параметр	Вероятность ошибки	Соответствует нормальному
Возраст	0,292	+
ИМТ	0,465	+
Длительность проживания на Севере	0,423	+
Длительность менопаузы	0,003	

Продолжение таблицы 8

Длительность от дебюта до постановки диагноза	0,001	
Гемоглобин (НВ)	0,021	
Эритроциты	0,144	+
СОЭ	0,574	+
Лейкоциты	0,046	
Тромбоциты	0,011	
Гематокрит	0,031	
Нейтрофилы	0,120	+
Нейтрофилы абс	0,006	
Базофилы	0,111	+
Базофилы абс	0,000	
Лимфоциты	0,292	+
Лимфоциты абс	0,002	
Моноциты	0,214	+
Моноциты абс	0,056	+
Эозинофилы	0,149	+
Эозинофилы абс	0,060	+
MCV	0,034	
MCH	0,000	
MCHC	0,663	+
RDW	0,001	
АЛТ	0,000	
АСТ	0,000	
коэффициент де Ритиса	0,578	+
Альбумины	0,468	+
амилаза	0,590	+
ГГТ	0,000	
Глюкоза	0,000	
Креатинин	0,724	+
Мочевина	0,077	+
Общий Белок	0,658	+
Щелочная фосфатаза	0,004	
Общий билирубин	0,000	

Продолжение таблицы 8

Прямой билирубин	0,000	
Общий холестерин	0,000	
ЛПВП	0,312	+
ЛПНП	0,000	
Триглицериды	0,000	
Индекс атерогенности	0,000	
СРБ	0,000	
Церулоплазмин	0,000	
Гаммаглобулины	0,579	+
Альфаглобулины 1	0,000	
Альфаглобулины 2	0,000	
Бетаглобулины 1	0,039	
Бетаглобулины 2	0,009	
IgA	0,018	
IgM	0,000	
IgG	0,022	
Индекс APRI	0,000	
ПТВ	0,890	+
АПТВ	0,009	
Фибриноген	0,495	+
МНО	0,000	
Диаметр воротной вены	0,002	
Размеры холедоха	0,038	
КВР печени	0,000	
Продольный размер селезёнки	0,025	
Поперечный размер селезёнки	0,028	

3.2. Клиническая характеристика и аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

Хорошо известно, что клиническая картина АИЗП весьма гетерогенна, не имеет специфических патогномоничных проявлений, значительно варьирует и имеет широкий диапазон по характеру течения, в прочем, как и при описторхозе.

Нами рассмотрены клинические проявления аутоиммунных заболеваний печени, в общей выборке и в зависимости от их сочетания с описторхозной инвазией.

При проведении сравнительного анализа, было выявлено, что длительность заболевания от дебюта до момента установления диагноза у представителей 1 группы составила в среднем $5,6 \pm 4,0$ лет, что статистически значимо больше, чем у представителей 2 группы - $2,1 \pm 2,0$ года ($p=0,003$). Это подтверждает затруднение первичной диагностики аутоиммунных заболеваний печени при наличии описторхозной инвазии. Пациенты длительное время ведутся с ошибочным диагнозом, не получают своевременного и адекватного лечения, что ведет к прогрессированию заболевания и развитию необратимых осложнений [7].

В работах других авторов, время установления диагноза также меньше по сравнению с показателями 1 группы, но несколько больше по сравнению со 2 группой. Так по данным К. Л. Райхельсон и соавт., 2014 год - средняя длительность АИЗП от дебюта до постановки диагноза — $4,3 \pm 6,2$ лет [53]. А. Ю Барановский и соавт., 2009 год - определили в целом при АИЗП $3,6 \pm 2,0$ года, при перекрестных синдромах АИГ/ПСХ и АИГ/ПБХ - $8,5 \pm 0,9$ и $5,7 \pm 2,4$ года соответственно [6]. Вероятно, это связано с давностью проводимых исследований, за последнее десятилетие иммунологическая диагностика стала более доступной в общеклинической практике, соответственно время постановки диагноза сократилось [51]. Кроме того, в нашем исследовании принимали участие пациенты округа, которые в случае неуточненного генеза гепатита, сразу направлялись на консультацию в наш центр.

У большинства пациентов (58%) заболевание в течение длительного времени протекало в бессимптомной форме, у 31 % отмечался острый дебют, у 11 % хронический. Фульминантный вариант начала заболевания не встретился ни в одном случае, вероятно это связано с малым объёмом выборки. В 1 группе латентный дебют наблюдался в 20 случаях из 30 (67%), во 2 группе - 10 из 22 (45,5%), острый - в 1 группе у 5 пациентов из 30 (17 %), во 2 группе у 11 из 22 (50%), хронический - в 1 группе имели 5 пациентов из 30 (17%), во 2 группе в 1

случае из 22 (4,5%) (табл. 9). В целом распределение вариантов дебютов соответствует данным других, ранее проведенных исследований [17,41].

Преобладание длительного бессимптомного течения является одной из основных причин поздней диагностики.

Таблица 9 - Варианты дебюта в сравниваемых группах

Дебют	Всего	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	Хи-квадрат	2-х стороннее точное p
Латентный	30	20	10	0,64	0,486
Острый	16	5	11	3,42	0,088
Хронический	6	5	1	0,60*	0,386

Примечание: * - Хи-квадрат с поправкой Йейтса

В 1 группе на момент обследования заболевание печени на стадии гепатита наблюдалось в 7 случаях, на стадии фиброза - у 4х пациентов, компенсированного цирроза (класс А по Чайлд-Пью) у 5, субкомпенсированного цирроза (класс В по Чайлд-Пью) - 7 и декомпенсированного (класс С по Чайлд-Пью) также у 7-х пациентов. В 70 % случаев диагноз был выставлен только на стадии цирроза.

Во 2 группе на момент обследования АИЗП на стадии гепатита наблюдались у 3х, фиброз у 2х пациентов, компенсированного цирроза (класс А по Чайлд-Пью) у 7х, субкомпенсированного цирроза (класс В по Чайлд-Пью) у 7 человек и декомпенсированного цирроза (класс С по Чайлд-Пью) у трех пациентов. В 64 % случаев диагноз был верифицирован только на стадии цирроза.

Статистически значимых различий по тяжести заболевания, между сравниваемыми группами не выявлено.

При анализе клинических проявлений, определено, что наиболее часто пациенты (75%) предъявляли жалобы на сонливость, слабость, повышенную утомляемость. У 67% наблюдались боли/тяжесть в правом подреберье. Боли,

тяжесть в других областях живота отмечалась реже - 35%. Жалобы на кожный зуд чаще предъявляли пациенты с ПБХ и перекрестным синдромом, всего 60% пациентов. Проявления геморрагического синдрома отмечали 56%, из них 31% жаловались на рвоту с примесью крови или ректальные кровотечения. Половину больных беспокоило пожелтение склер и слизистых оболочек, потемнение мочи. Нарушения стула отметили 40% (21 пациент из 52), из них 62% с обстипацией и 38% с диареей. Боли в суставах беспокоили 48% пациентов, диспепсические проявления - 38%, снижение массы тела - 21%, спонтанное повышение температуры отмечали в 19%, увеличение объёма живота за счет асцита - 17%.

При проведении физикального осмотра, наиболее часто выявляли - гепатомегалию (40 пациентов из 52, 77 %), спленомегалию (38 случаев из 52, 73 %), сухость кожи (35 пациентов из 52, 67%), боли при пальпации в правом подреберье (33 пациента из 52, 63%), проявления печеночной энцефалопатии (31 пациент из 52, 60%), проявления геморрагического синдрома у 29 из 52 (56%). У половины пациентов выявлена – желтуха, гиперпигментация, пальмарная эритема, признаки гиперспленизма обнаружены у 22 участников (42%) из 52.

Реже обнаруживали: отеки ног - 14 случаев (27 %), телеангиоэктазии у 14 пациентов (27 %), повышение температуры - 5 пациентов (17 %), боли в эпигастрии при пальпации - 5 пациентов (10 %), асцит у 5х пациентов (10 %), ксантомы, ксантелазмы у 4х участников (8 %), все они страдали перекрестным синдромом ПБХ/АИГ, «голова медузы» у 2 пациентов из 52 (4%).

Трещины языка, тремор, конъюнктивит не выявлены ни в одном наблюдений. Оптимальная масса тела наблюдалась в 25 случаях, избыточная масса тела/ожирение наблюдалась у 27 пациентов (52%) (табл. 10).

Наличие варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) оценивали на основании результатов эзофагогастродуоденоскопии. ВРВП выявлено у 13 пациентов 1 группы и 8 пациентов 2 группы ($p=0,798$).

Частота клинических симптомов в целом оказалась закономерной и соотносится с ранее проводимыми исследованиями У.С. Мительглик, 2014; К.Л. Райхельсон, 2014; А.Ф. Шептулина, 2016 [42, 57, 71].

Таблица 10 - Клинические проявления аутоиммунных заболеваний печени в сравниваемых группах с ранжированием симптомов в порядке убывания частоты

Клинический признак	Всего n	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	2-х стороннее точное p
Жалобы				
Сонливость, слабость, повышенная утомляемость	39	23	16	p=1,000
Боли, тяжесть в правом подреберье	35	24	11	p=0,371
Кожный зуд	31	20	11	p=0,645
Кровоточивость	29	16	13	p=1,000
Кровотечение	27	14	13	p=0,641
Пожелтение склер и слизистых оболочек, кожи, потемнение мочи	26	13	13	p=0,631
Суставной синдром	25	17	8	p=0,459
Нарушения стула	21	13	8	p=0,798
Обстипация/диарея	13/8	9/4	4/4	p=0,094
Диспепсические проявления	20	13	7	p=0,604
Боли, тяжесть в других областях	18	7	11	p=0,185
Рвота с примесью крови, ректальные кровотечения	16	6	10	p=0,252
Снижение массы тела	11	9	2	p=0,181
Спонтанное повышение температуры тела	10	5	5	p=0,735
Увеличение живота в объёме за счет асцита	9	4	5	p=0,492
Данные физикального осмотра				
Гепатомегалия	40	27	13	p=0,390
Спленомегалия	38	21	17	p=0,833
Сухость кожи	35	22	13	p=0,662
Боли в правом подреберье при пальпации	33	22	11	p=0,496
Проявления печеночной энцефалопатии	31	15	16	p=0,496

Продолжение таблицы 10

Проявления геморрагического синдрома	29	16	13	p=1,000
Избыточная масса тела/ожирение	27	21	6	p=0,089
Желтуха	26	13	13	p=0,631
Гиперпигментация	22	14	8	p=0,796
Пальмарная эритема	22	10	12	p=0,445
Гиперспленизм	22	9	13	p=0,212
Отеки ног	14	8	6	p=1,000
Телеангиоэктазии	14	9	5	p=0,765
Боли в эпигастрии при пальпации	9	3	6	p=0,279
Асцит	9	6	3	p=0,725
Повышение температуры тела	5	2	3	p=0,645
Ксантомы, ксантелазмы	4	3	1	p=0,636
Голова медузы	2	1	1	p=1,000

Также мы провели сравнительный анализ частоты клинических проявлений при аутоиммунном гепатите, первичном билиарном холангите и перекрестном синдроме в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом (табл. 11 - 13).

Таблица 11 - Клинические проявления у пациентов с аутоиммунным гепатитом в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом

Клинический признак	Всего n	АИГ+ Описторхоз (n=6)	АИГ (n=9)	2-х стороннее точное p
Жалобы				
Сонливость, слабость, повышенная утомляемость	14	5	9	p=1,000
Пожелтение склер и слизистых оболочек, кожи, потемнение мочи	13	6	7	p=0,473
Кровоточивость	12	4	8	p=1,000
Кровотечение	12	4	8	p=1,000

Боли, тяжесть в правом подреберье	11	5	6	p=0,697
Кожный зуд	9	5	4	p=0,411
Диспепсические проявления	9	4	5	p=0,683
Суставной синдром	8	4	4	p=0,665
Боли, тяжесть в других областях	8	2	6	p=0,669
Рвота с примесью крови, ректальные кровотечения	7	1	6	p=0,626
Нарушения стула	7	2	5	p=1,000
Увеличение живота в объёме за счёт асцита	5	2	3	p=1,000
Спонтанное повышение температуры тела	4	2	2	p=0,610
Диарея	4	1	3	p=1,000
Обстипация	3	1	2	p=1,000
Снижение массы тела	3	1	2	p=1,000
Данные физикального обследования				
Спленомегалия	14	5	9	p=1,000
Желтуха	13	6	7	p=0,710
Гепатомегалия	12	5	7	p=0,712
Боли в правом подреберье при пальпации	12	5	7	p=0,712
Проявления печёночной энцефалопатии	11	3	8	p=1,000
Проявления геморрагического синдрома	11	3	8	p=1,000
Сухость кожи	9	5	4	p=0,411
Гиперспленизм	9	2	7	p=0,676
Избыточная масса тела/ожирение	8	5	3	p=0,218
Пальмарная эритема	6	2	4	p=1,000
Боли в эпигастрии при пальпации	6	3	3	p=0,411
Телеангиоэктазии	5	2	3	p=1,000
Асцит	5	2	3	p=1,000
Отёки ног	4	2	2	p=0,602
Повышение температуры тела	4	2	2	p=0,602
Гиперпигментация	3	1	2	p=1,000
Ксантомы, ксантелазмы	1	1	0	-
Голова медузы	0	0	0	-

Таблица 12 - Клинические проявления у пациентов с первичным билиарным холангитом в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом

Клинический признак	Всего n	ПБХ+ Описторхоз (n=12)	ПБХ (n=7)	2-х стороннее точное p
Жалобы				
Сонливость, слабость, повышенная утомляемость	15	11	4	p=0,715
Боли, тяжесть в правом подреберье	14	11	3	p=0,455
Кожный зуд	11	7	4	p=1,000
Кровоточивость	11	7	4	p=1,000
Суставной синдром	9	5	4	p=1,000
Кровотечение	7	4	3	p=1,000
Боли, тяжесть в других областях	7	3	4	p=0,407
Рвота с примесью крови, ректальные кровотечения	7	3	4	p=0,407
Нарушения стула	7	5	2	p=1,000
Пожелтение склер и слизистых оболочек, кожи, потемнение мочи	6	3	3	p=0,653
Диспепсические проявления	6	5	1	p=0,624
Снижение массы тела	5	5	0	p=0,272
Увеличение живота в объёме за счёт асцита	4	2	2	p=1,000
Обстипация	4	4	0	p=0,272
Диарея	3	1	2	p=0,544
Спонтанное повышение температуры тела	3	0	3	p=0,078
Данные физикального обследования				
Гепатомегалия	16	12	4	p=0,493
Спленомегалия	14	9	5	p=1,000
Сухость кожи	14	8	6	p=1,000
Боли в правом подреберье при пальпации	14	10	4	p=0,719
Проявления печёночной энцефалопатии	12	7	5	p=1,000
Избыточная масса тела/ожирение	12	10	2	p=0,418
Проявления геморрагического синдрома	11	7	4	p=1,000
Гиперпигментация	11	6	5	p=0,711

Продолжение таблицы 12

Пальмарная эритема	11	6	5	p=0,711
Гиперспленизм	10	6	4	p=1,000
Отёки ног	7	4	3	p=1,000
Желтуха	6	3	3	p=0,653
Телеангиоэктазии	6	5	1	p=0,624
Асцит	2	2	0	p=0,533
Ксантомы, ксантелазмы	2	1	1	p=1,000
Голова медузы	2	1	1	p=1,000
Повышение температуры тела	1	0	1	-
Боли в эпигастрии при пальпации	1	0	1	-

Таблица 13 - Клинические проявления у пациентов с перекрестным синдромом (АИГ/ПБХ) в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом

Клинический признак	Всего n	АИГ/ПБХ+ Описторхоз (n=12)	АИГ/ПБХ (n=6)	2-х стороннее точное p
Жалобы				
Кожный зуд	11	8	3	p=1,000
Сонливость, слабость, повышенная утомляемость	10	7	3	p=0,653
Боли, тяжесть в правом подреберье	10	8	2	p=1,000
Кровотечение	8	6	2	p=1,000
Суставной синдром	8	8	0	p=0,526
Диспепсические проявления	7	6	1	p=1,000
Пожелтение склер и слизистых оболочек, кожи, потемнение мочи	7	4	3	p=0,334
Нарушения стула	7	6	1	p=1,000
Обстипация	7	6	1	p=1,000
Снижение массы тела	3	3	0	p=1,000
Боли, тяжесть в других областях	2	2	0	p=1,000
Рвота с примесью крови, ректальные кровотечения	2	2	0	p=1,000
Кровоточивость	2	1	1	p=0,427
Спонтанное повышение температуры тела	2	2	0	p=1,000
Диарея	0	0	0	-
Увеличение живота в объёме за счёт асцита	0	0	0	-

Данные физикального обследования				
Гепатомегалия	12	10	2	p=1,000
Сухость кожи	12	9	3	p=1,000
Спленомегалия	10	7	3	p=0,653
Проявления печёночной энцефалопатии	8	5	3	p=0,621
Гиперпигментация	8	7	1	p=1,000
Боли в правом подреберье при пальпации	7	7	0	p=0,523
Избыточная масса тела/ожирение	7	6	1	p=1,000
Желтуха	7	4	3	p=0,334
Проявления геморрагического синдрома	5	4	1	p=1,000
Пальмарная эритема	5	2	3	p=0,131
Гиперспленизм	3	1	2	p=0,172
Отёки ног	3	2	1	p=0,554
Телеангиоэктазии	3	2	1	p=0,554
Асцит	2	2	0	p=1,000
Ксантомы, ксантелазмы	1	1	0	-
Повышение температуры тела	0	0	0	-
Боли в эпигастрии при пальпации	0	0	0	-
Голова медузы	0	0	0	-

Таким образом, определено, что наличие описторхозной инвазии существенно увеличивает сроки верификации АИЗП и как следствие ведет к позднему началу терапии и упущенным возможностям в лечении. Для сочетанного аутоиммунного и паразитарного поражения печени наиболее характерно длительное латентное течение и диагностирование при наличии стойких лабораторных изменений или проявлений цирроза печени. При проведении сравнительного анализа частот клинических проявлений аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 10-13).

3.3. Сопутствующая патология при аутоиммунных заболеваниях печени

Известно, что аутоиммунные заболевания печени, часто протекают

сочетано с другими аутоиммунными заболеваниями [80, 109], однако в нашей работе, даже при углубленном обследовании, выявлены единичные случаи аутоиммунного тиреоидита, синдрома Шегрена, саркоидоза легких, шестеро пациентов страдали неспецифическим язвенным колитом. В работах других авторов частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний значительно выше и достигает 37,5 - 70,1% больных [56].

По условиям исследования пациенты с тяжелыми, декомпенсированными заболеваниями, онкопатологией не были включены в исследование, так как это являлось критерием исключения и могло серьезно повлиять на достоверность результатов.

При проведении сравнительного анализа частоты сопутствующей патологии аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией (табл. 14), выявлены статистически значимые различия частоты остеопороза между сравниваемыми группами ($p=0,009$). Причем наиболее часто остеопороз выявлялся у пациентов с перекрестным синдромом, сочетанным с описторхозом (у 10 пациентов из 18).

Наличие остеопороза устанавливали на основании следующих критериев:

1. Патологические переломы крупных костей скелета (бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов) в анамнезе или, выявленных при обследовании, независимо от результатов рентгеноденситометрии или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета).

2. Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных патологических переломов (результат оценки FRAX соответствует Российскому порогу вмешательства и/или превышает его) независимо от показателя рентгеноденситометрии.

3. Снижение минеральной плотности кости на 2,5 и более стандартных отклонений по T-критерию в шейке бедренной кости и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2- L4), измеренной двухэнергетической рентгеноденситометрией, у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [66].

Таблица 14 - Анализ частот сопутствующей патологии аутоиммунных заболеваний печени в сравниваемых группах

Сопутствующие заболевания	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	Всего n	2-х стороннее точное p
Хронический гастрит	12	9	21	p=1,000
Остеопороз	16	2	18	p=0,009
Артериальная гипертензия	9	4	13	p=0,538
ГЭРБ	5	2	7	p=0,689
НЯК, БК	4	2	6	p=1,000
Многоузловой зоб	5	0	5	p=0,145
Остеоартроз	4	1	5	p=0,638
Миалгия	4	0	4	p=0,146
Сахарный диабет	2	1	3	p=1,000
Поражение почек	2	0	2	p=0,508
Аутоиммунный тиреоидит	0	2	2	p=0,508
Саркоидоз легких	1	0	1	p=1,000
Синдром Шегрена	1	0	1	p=1,000
Поражение ПЖ	1	0	1	p=1,000
ЖКБ	Да	13	8	p=0,115
	Нет	6	10	
	Сладж	11	4	

Менопауза наблюдалась у 27 женщин, 19 из них относились к 1 группе, 8 ко 2 группе (p=0,438). В 1 группе длительность менопаузы составила $10,6 \pm 8,5$ лет; во 2 группе – $8,5 \pm 7,1$ лет. Статистически значимые различия длительности менопаузы между группами выявлены не были (p=0,600).

Статистически значимых различий в возрасте пациентов, частоте встречаемости и длительности менопаузы у женщин в сравниваемых группах не выявлено. Но учитывая, что в первой группе возрастная медиана приходится на 58 лет, а во второй на 43 года, безусловно возраст и наличие менопаузы, а также прием глюкокортикостероидов, оказали существенное влияние на развитие остеопороза.

Так в диссертационной работе Прашновой М. К., 2018 г. «Персонализированный подход к оценке минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным билиарным холангитом» определено, что основными

факторами риска снижения минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным билиарным холангитом являются возраст и продолжительность менопаузы, а в репродуктивном периоде снижение минеральной плотности костной ткани обусловлено тяжестью течения ПБХ. Снижение активной клеточной массы взаимосвязано с длительностью и тяжестью течения первичного билиарного холангита, а также с наличием вариантной формы АИГ/ПБХ и проведением терапии глюкокортикостероидами [55].

Статистически значимые различия частоты признака других сопутствующих заболеваний между сравниваемыми группами выявлены не были ($p > 0,05$).

Таким образом, при сравнении клинических проявлений аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией не выявлено клинических особенностей. Однако отмечалась более высокая частота развития остеопороза ($p = 0,009$) при сочетанном аутоиммунном (АИГ /ПБХ) и паразитарном поражении печени, что крайне важно учитывать при определении тактики лечения, особенно при решении вопроса о назначении ГКС- терапии.

3.4. Лабораторные особенности аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозом

При анализе лабораторных данных, отмечалось стойкое ускорение СОЭ у всех пациентов (Me - 33,0; Q1 - 21,0; Q3 - 45,0). Как и свойственно этим заболеваниям у пациентов с АИГ в биохимическом исследовании крови преобладал синдром цитолиза, при ПБХ - синдром холестаза, при перекрестном синдроме наблюдалось их сочетание. При наличии цирроза печени выявляли нарушения белково-синтетической функции печени - гипоальбуминемию, гипопроотеинемию, коагулопатию (табл. 15 - 16). Средний уровень гаммаглобулинов был выше при аутоиммунном гепатите в сравнении с первичным билиарным холангитом ($p < 0,001$) и с перекрестным синдромом ($p < 0,01$), а также при АИГ чаще повышался уровень IgG, но их средние значения

были сопоставимы. Повышение IgM более характерно для ПБХ и перекрестного синдрома, по сравнению с аутоиммунным гепатитом.

Таблица 15 - Общая характеристика лабораторных проявлений

Показатели общего клинического анализа крови

Параметр	Референтные значения	Me	Q ₁	Q ₃
Гемоглобин, г/л	120.0 <n <156.0	122,0	106,0	124,0
Эритроциты, 10 ¹² /л	3.7 <n <4.7	4,0	3,6	4,4
СОЭ, мм/ч	2.0 <n <15.0	33,0	21,0	45,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4.0 <n <10.8	4,7	3,3	5,6
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	130.0 <n <400.0	141,0	91,0	240,0
Гематокрит, %	36.0 <n <42.0	36,7	33,0	38,7
Нейтрофилы, %	48.0 <n <78.0	62,2	48,0	68,1
Нейтрофилы абс.	1.56 <n <6.13	2,5	1,9	3,5
Лимфоциты, %	19.0 <n <37.0	27,5	20,2	35,8
Лимфоциты абс.	1.18 <n <3.74	1,2	0,9	1,9
Моноциты, %	3.0 <n <11.0	8,4	6,9	9,9
Моноциты абс.	0.2 <n <0.95	0,4	0,2	0,6
Эозинофилы, %	1.0 <n <5.0	2,5	1,4	4,2
Эозинофилы абс.	0.00 <n <0.70	0,1	0,1	0,2
Базофилы, %	<1.0	0,5	0,3	0,9
Базофилы абс.	0.00 <n <0.20	0,0	0,0	0,0
MCV, мкм	80.0 <n <100.0	89,8	85,5	92,1
MCH, пг	26.0 <n <35.0	29,4	28,0	30,6
MCHC, г/л	310.0 <n <370.0	330,0	320,0	340,0
RDW, %	11.5 <n <14.5	15,2	13,5	17,2

Таблица 16 - Показатели биохимического анализа крови и малой коагулограммы

Параметр	Референтные значения	Me	Q ₁	Q ₃
АЛТ, U/L	0.0 ≤ n ≤ 35.0	65,0	37,7	110,3
АСТ, U/L	0.0 ≤ n ≤ 35.0	76,7	54,2	162,2
Коэффициент де Ритиса(АСТ/АЛТ)	0.91 <n <1.75	1,4	0,9	1,6
Альбумины, г/л	35.0 ≤ n ≤ 52.0	35,4	29,7	40,0

Амилаза, U/L	$22.0 \leq n \leq 80.0$	69,0	47,0	94,3
ГГТ, IU/L	$0.0 \leq n \leq 38.0$	120,5	82,0	282,0
Глюкоза, ммоль/л	$3.5 \leq n \leq 6.8$	5,1	4,7	5,7
Креатинин, мкмоль/л	$45.0 \leq n \leq 104.0$	71,9	64,4	80,5
Мочевина, ммоль/л	$2.8 \leq n \leq 7.2$	4,5	3,6	5,7
Общий белок, г/л	$5.0 \leq n \leq 21.0$	72,9	68,9	77,3
Щелочная фосфатаза, IU/L	$30.0 < n < 120.0$	291,0	172,0	406,0
Общий билирубин, мкмоль/л	$5.0 \leq n \leq 21.0$	25,8	17,6	80,6
Прямой билирубин, мкмоль/л	$0.0 \leq n \leq 3.4$	9,7	4,6	49,6
Общий холестерин, ммоль/л	$3.63 < n < 5.2$	6,1	4,5	6,9
Триглицериды, ммоль/л	$0.5 < n < 2.1$	1,4	0,8	1,6
ЛПВП, ммоль/л	$0.75 < n < 2.21$	1,7	1,2	2,0
ЛПНП, ммоль/л	$2.07 < n < 3.5$	3,3	2,6	3,8
Индекс атерогенности	$2.2 < n < 3.5$	2,2	2,0	3,0
Гаммаглобулины, %	$11.1 < n < 18.8$	25,3	18,2	30,0
Альфаглобулины 1, %	$2.9 < n < 4.9$	4,5	3,8	6,6
Альфаглобулины 2, %	$7.1 < n < 11.8$	8,2	6,6	10,3
Бетаглобулины 1, %	$4.7 < n < 7.2$	6,1	4,3	6,8
Бетаглобулины 2, %	$3.2 < n < 6.5$	5,0	4,0	6,2
Ig A, г/л	$0.7 \leq n \leq 4.0$	4,0	2,1	5,2
Ig M, г/л	$0.4 \leq n \leq 2.3$	3,3	2,4	5,2
Ig G, г/л	$7.0 \leq n \leq 16.0$	17,8	15,1	23,6
СРБ мг/л	$0.00 < n < 5.0$	4,0	0,9	12,0
Церулоплазмин, мг/дл	$20.0 < n < 60.0$	27,0	22,0	39,0
Индекс APRI(АСТ/(верхний предел АСТ)) * 100/тромбоциты (10^9 /л)		1,2	0,6	2,5
Показатели малой коагулограммы				
ПТВ, %	$70.0 \leq n \leq 130.0$	88,4	69,5	104,0
АПТВ, С	$26.4 \leq n \leq 37.5$	37,0	33,8	41,1
Фибриноген, г/л	$1.8 \leq n \leq 5.4$	3,1	2,5	4,1
МНО, С	$0.86 \leq n \leq 1.2$	1,1	1,0	1,2

Сравнение лабораторных показателей между исследуемыми группами представлено ниже (табл. 17 - 24).

Таблица 17 - Сравнение лабораторных параметров между исследуемыми группами. Показатели общего клинического анализа крови

Параметры	1 группа (n=30)			2 группа (n=22)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
Гемоглобин, г/л	114,0	122,0	126,0	101,5	117,5	123,0	0,229
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,5	4,2	4,6	3,7	4,0	4,3	0,844
СОЭ, мм/ч	22,0	33,0	46,0	19,0	34,0	41,5	0,596
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,8	4,7	5,5	3,1	4,1	6,5	0,774
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	114,0	150,0	248,0	80,0	127,5	169,0	0,206
Гематокрит, %	33,2	37,6	39,1	32,3	36,0	37,6	0,421
Нейтрофилы, %	43,9	62,2	67,3	54,4	60,7	69,4	0,308
Нейтрофилы абс.	1,84	2,40	2,98	1,915	3,09	3,91	0,280
Лимфоциты, %	21,7	27,5	37,8	18,3	26,3	33,9	0,323
Лимфоциты абс.	0,86	1,44	2,04	0,89	1,09	1,44	0,241
Моноциты, %	7,2	8,4	9,6	6,7	8,3	10,3	0,988
Моноциты абс.	0,24	0,39	0,59	0,23	0,41	0,56	0,940
Эозинофилы, %	1,5	2,8	4,3	1,2	2,2	3,5	0,370
Эозинофилы абс.	0,08	0,14	0,21	0,06	0,15	0,19	0,751
Базофилы, %	0,4	0,6	0,9	0,2	0,4	0,9	0,354
Базофилы абс.	0,01	0,03	0,04	0,01	0,02	0,02	0,267
MCV, мкм	86,1	90,0	90,8	83,4	87,7	92,5	0,439
MCH, пг	28,6	29,9	31,3	26,4	29,0	30,3	0,147
MCHC, г/л	325,0	336,0	343,0	313,0	329,5	338,0	0,229
RDW, %	13,7	14,2	16,7	13,3	16,9	18,6	0,229

При сравнении показателей общего анализа крови между 1 (АИЗП сочетанные с хроническим описторхозом) и 2 (АИЗП без описторхоза) группами не выявлено статистически значимых отличий.

Также мы провели сравнительный анализ лабораторных показателей при аутоиммунном гепатите, первичном билиарном холангите и перекрестном

синдроме в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом (табл.18 - 20).

Таблица 18 - Сравнение показателей общего анализа крови пациентов с аутоиммунным гепатитом в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

Параметры	АИГ+описторхоз (n=6)			АИГ (n=9)			p
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	
Гемоглобин, г/л	91,0	107,5	122,0	108,0	114,5	124,0	0,632
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,7	3,7	4,3	3,8	3,9	4,5	0,494
СОЭ, мм/ч	18,0	33,0	51,0	13,5	19,0	25,0	0,049
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0	4,7	6,2	2,7	3,1	5,5	0,718
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	66,0	126,5	248,0	76,0	87,5	159,5	0,808
Гематокрит, %	26,8	31,9	38,4	35,4	36,7	38,4	0,168
Нейтрофилы, %	43,9	60,6	70,9	50,5	54,8	71,8	0,816
Нейтрофилы абс.	1,8	2,9	3,3	1,4	2,0	4,3	0,899
Лимфоциты, %	10,3	25,5	42,9	17,4	32,0	34,3	0,818
Лимфоциты абс.	0,5	1,3	2,1	0,8	1,0	1,2	0,792
Моноциты, %	6,4	10,3	12,6	9,1	9,8	10,6	0,606
Моноциты абс.	0,2	0,6	0,6	0,3	0,4	0,6	0,929
Эозинофилы, %	3,5	4,9	5,6	1,3	2,2	3,0	0,042
Эозинофилы абс.	0,1	0,3	0,3	0,1	0,1	0,2	0,006
Базофилы, %	0,4	0,6	0,6	0,6	1,0	1,1	0,305
Базофилы абс.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,269
MCV, мкм	72,8	86,6	88,7	81,3	85,5	93,5	0,314
MCH, пг	24,7	29,0	29,3	24,7	27,7	29,6	0,964
MCHC, г/л	330,0	340,0	343,0	310,0	313,0	335,5	0,111
RDW, %	14,2	17,1	24,8	13,1	16,9	17,6	0,234

У пациентов с аутоиммунным гепатитом выявлены статистически значимо

более высокие значения СОЭ ($p=0,049$), относительного ($p=0,042$) и абсолютного количества эозинофилов ($p=0,006$). Однако значения относительного и абсолютного уровня эозинофилов оставались в пределах референсных (табл.18).

Таблица 19 - Сравнение показателей общего анализа крови пациентов с первичным билиарным холангитом в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

Параметры	ПБХ+описторхоз (n=12)			ПБХ (n=7)			p
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	
Гемоглобин, г/л	121,0	122,5	126,0	98,0	118,0	122,0	0,067
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,5	4,2	4,6	3,7	4,0	4,3	0,844
СОЭ, мм/ч	23,0	25,0	47,5	35,0	38,0	45,0	0,190
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,4	5,0	6,0	3,5	4,8	5,4	0,910
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	117,5	157,5	248,0	87,0	140,0	169,0	0,286
Гематокрит, %	33,2	37,6	39,1	32,3	36,0	37,6	0,421
Нейтрофилы, %	46,0	62,6	63,1	55,0	58,4	64,3	0,489
Нейтрофилы абс.	1,9	2,4	3,0	2,0	2,8	3,5	0,721
Лимфоциты, %	25,9	27,5	37,8	24,0	28,6	35,0	0,495
Лимфоциты абс.	1,0	1,4	1,9	1,1	1,1	1,6	0,564
Моноциты, %	7,2	7,9	8,6	6,5	8,0	12,0	0,544
Моноциты абс.	0,3	0,4	0,5	0,2	0,4	0,5	0,955
Эозинофилы, %	2,3	2,8	4,4	1,0	2,0	5,4	0,650
Эозинофилы абс.	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,869
Базофилы, %	0,5	0,6	0,9	0,1	0,3	0,4	0,007
Базофилы абс.	0,02	0,03	0,04	0,01	0,01	0,02	0,019
MCV, мкм	80,2	88,0	91,7	85,7	89,8	93,0	0,833
MCH, пг	27,5	30,6	31,8	28,0	28,9	30,9	0,280
MCHC, г/л	319,0	327,5	336,5	326,0	338,0	342,0	0,278
RDW, %	13,7	14,2	16,7	13,3	16,9	18,6	0,229

У пациентов с первичным билиарным холангитом выявлены статистически значимо более высокие значения относительного ($p=0,007$) и абсолютного ($p= 0,019$) количества базофилов, но при этом они оставались в пределах референтных значений.

Таблица 20 - Сравнение показателей общего анализа крови пациентов с перекрестным синдромом (АИГ/ПБХ) в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

Параметры	АИГ/ПБХ+описторхоз (n=12)			АИГ/ПБХ (n=6)			p
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	
Гемоглобин, г/л	120,0	123,0	132,0	93,0	104,0	122,0	0,350
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,7	4,2	4,5	3,4	3,5	4,2	0,938
СОЭ, мм/ч	22,5	37,0	40,5	25,0	46,0	57,0	0,403
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,9	4,7	5,4	4,6	5,6	7,9	0,599
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	122,0	154,0	321,0	55,0	115,0	334,0	0,649
Гематокрит, %	35,7	38,3	39,1	28,7	31,6	36,4	0,387
Нейтрофилы, %	37,2	63,5	68,0	68,7	70,1	75,0	0,162
Нейтрофилы абс.	1,6	2,6	3,1	3,8	4,0	5,5	0,219
Лимфоциты, %	19,4	25,4	37,8	14,0	18,6	22,3	0,199
Лимфоциты абс.	1,0	1,7	2,0	0,6	1,2	1,5	0,343
Моноциты, %	5,7	8,8	9,8	3,0	7,4	8,0	0,570
Моноциты абс.	0,3	0,4	0,5	0,1	0,4	0,6	0,763
Эозинофилы, %	1,1	2,0	2,9	1,4	2,4	4,0	0,456
Эозинофилы абс.	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,869
Базофилы, %	0,3	0,6	0,9	0,1	0,2	0,9	0,427
Базофилы абс.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,937
MCV, мкм	89,5	90,1	92,0	82,2	85,8	92,1	0,298
MCH, пг	29,5	30,2	31,6	26,6	28,8	30,3	0,216
MCHC, г/л	327,0	342,0	351,0	324,0	329,0	335,0	0,236
RDW, %	14,2	17,1	24,8	13,1	16,9	17,6	0,234

У пациентов с перекрестным синдромом при сравнении показателей общего анализа крови не выявлено статистически значимых отличий.

Таблица 21 - Сравнение показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы между 1 и 2 группой

Параметры	1 группа (n=30)			2 группа (n=22)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
АЛТ, U/L	45,5	63,1	88,8	37,5	72,5	197,0	0,338
АСТ, U/L	54,0	58,4	115,7	58,0	97,8	283,3	0,165
коэффициент де Ритиса	0,90	1,22	1,73	0,94	1,45	1,65	0,705
Альбумины, г/л	29,7	36,9	41,3	29,9	33,0	38,5	0,554
Амилаза, U/L	51,4	60,0	85,9	47,0	93,0	109,8	0,130
ГГТ, IU/L	105,0	219,0	262,0	59,6	95,7	386,5	0,101
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,2	6,0	4,1	4,5	5,0	0,001
Креатинин, мкмоль/л	64,6	71,9	81,6	58,3	68,1	78,0	0,370
Мочевина, ммоль/л	4,5	5,2	5,9	3,0	3,6	4,3	0,001
Общий белок, мкмоль/л	69,1	72,6	77,3	68,7	74,1	76,8	0,820
Щелочная фосфатаза, IU/L	176,0	291,0	406,0	131,2	303,5	424,5	0,639
Общий билирубин, мкмоль/л	14,0	24,7	88,2	20,3	27,4	59,4	0,387
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,5	6,9	51,4	8,0	10,5	34,4	0,185
Общий холестерин, ммоль/л	6,1	6,7	7,6	3,7	5,0	5,7	0,003
Триглицериды, ммоль/л	1,0	1,4	1,6	0,7	0,9	1,8	0,175
ЛПВП, ммоль/л	1,2	2,0	2,0	1,0	1,5	1,7	0,123
ЛПНП, ммоль/л	2,8	3,8	3,9	2,2	2,9	3,7	0,055
Индекс атерогенности	2,1	2,2	3,2	1,9	2,2	2,8	0,683
Гаммаглобулины, г/л	19,4	25,3	29,1	16,4	24,6	31,2	0,751
Альфаглобулины 1, г/л	4,2	4,7	6,6	3,6	4,3	6,8	0,514
Альфаглобулины 2, г/л	5,2	8,2	10,7	6,9	8,1	10,2	0,868

Продолжение таблицы 21

Бетаглобулины 1, г/л	4,0	6,1	6,8	5,1	5,9	6,8	0,639
Бетаглобулины 2, г/л	4,1	5,0	6,0	4,0	5,0	7,0	0,797
Ig A, г/л	2,01	3,70	4,80	3,70	4,35	7,13	0,185
Ig M, г/л	2,40	3,35	4,05	2,03	2,98	5,73	0,660
Ig G, г/л	14,19	16,56	23,02	16,29	21,30	25,08	0,123
СРБ, мг/л	0,9	4,2	16,9	0,9	3,2	6,6	0,370
Церулоплазмин, мг/дл	22,0	27,0	35,0	23,0	26,3	39,0	0,797
Показатели малой коагулограммы							
ПТВ, %	74,0	95,6	116,0	66,5	78,4	96,6	0,123
АПТВ, С	32,9	36,0	41,1	34,7	38,2	41,8	0,514
Фибриноген, г/л	2,6	3,4	4,2	1,9	2,9	3,9	0,147
МНО, С	0,9	1,0	1,1	1,0	1,2	1,3	0,130

По результатам сравнительного анализа выявлены следующие различия лабораторных показателей в сравниваемых группах:

Уровень гликемии у представителей 1 группы статистически значимо больше ($p=0,001$), чем у представителей 2 группы (табл. 21; рис. 4), однако уровень глюкозы оставался в пределах референтных значений.

Концентрация мочевины у представителей 1 группы выше, чем у представителей 2 группы ($p=0,001$; табл. 21), но также оставалась в пределах референтных значений.

Статистически значимо более высокая концентрация общего холестерина ($p=0,003$) у представителей 1 группы, по сравнению со 2 группой. При этом между сравниваемыми группами не выявлено значимых отличий уровня триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и индекса атерогенности (табл. 21; рис. 5).

Среди других лабораторных параметров статистически значимых различий уровней параметров между сравниваемыми группами выявлено не было.

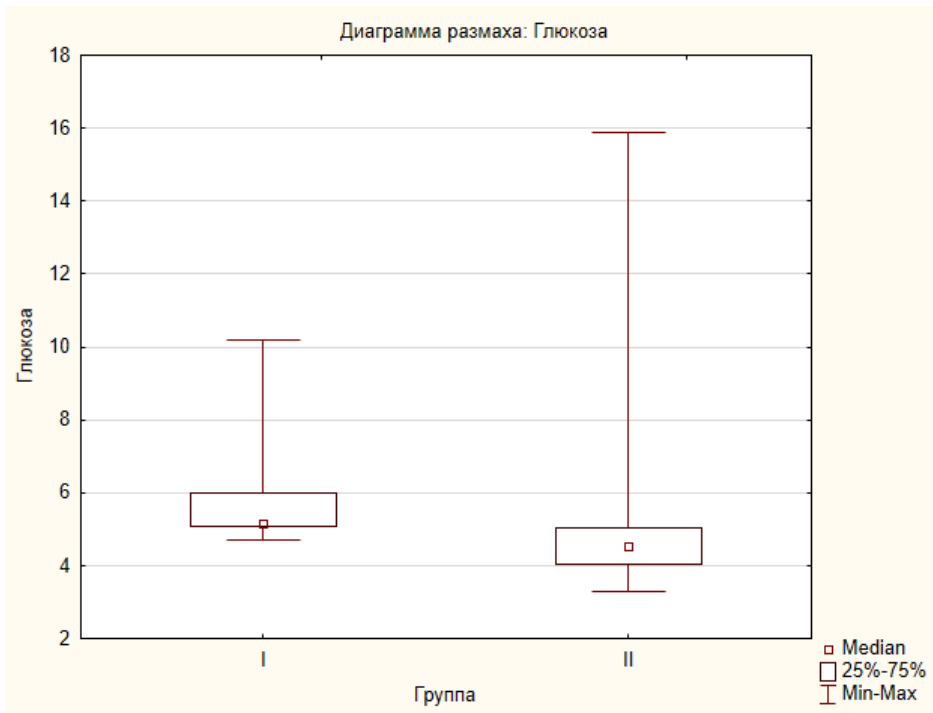


Рисунок 4 - Диаграмма размаха концентрации глюкозы в сравниваемых группах

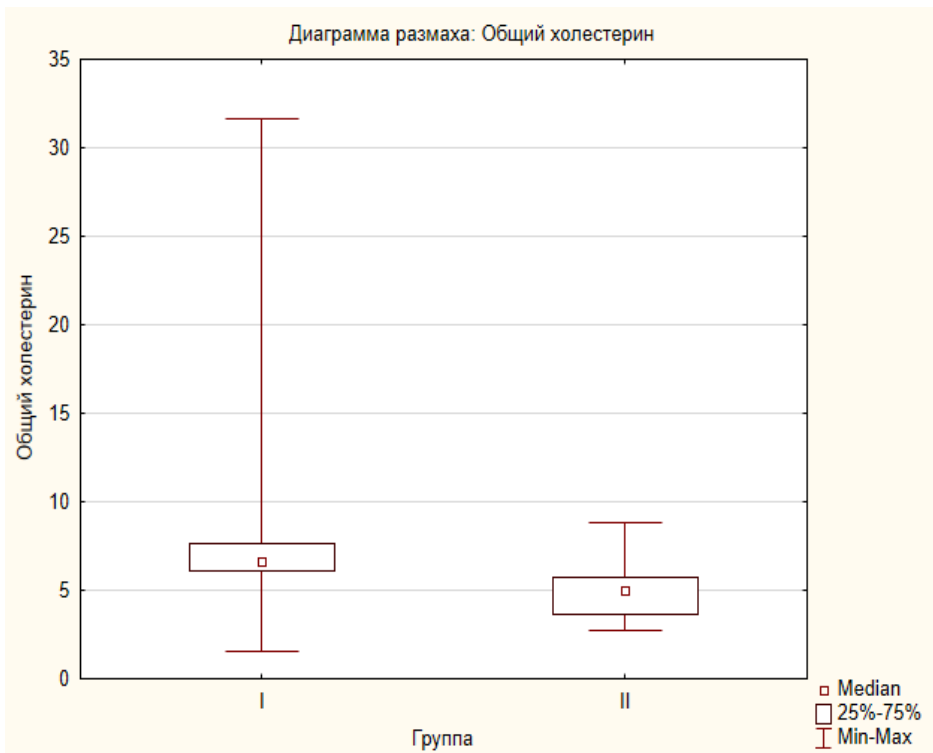


Рисунок 5 - Диаграмма размаха концентрации общего холестерина в сравниваемых группах

Таблица 22 - Сравнение показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы при аутоиммунном гепатите в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

Параметры	АИГ + описторхоз (n=6)			АИГ (n=9)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
АЛТ, U/L	75,8	99,9	157,4	64,2	119,3	464,6	0,301
АСТ, U/L	108,7	162,2	206,6	98,5	160,5	378,0	0,368
коэффициент де Ритиса	0,60	1,26	2,10	0,73	1,39	1,50	0,815
Альбумины, г/л	17,6	25,2	35,4	32,1	34,2	38,5	0,025
Амилаза, U/L	35,6	57,8	124,6	47,0	73,0	94,3	0,855
ГГТ, IU/L	73,0	105,0	231,4	45,0	80,0	300,5	0,677
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,2	6,0	4,1	4,3	5,0	0,664
Креатинин, мкмоль/л	60,0	77,6	92,0	59,1	68,2	76,2	0,362
Мочевина, ммоль/л	4,6	5,3	6,4	2,9	3,6	3,7	0,000
Общий белок, мкмоль/л	69,5	70,7	77,0	70,6	76,5	82,8	0,304
Щелочная фосфатаза, IU/L	176,0	233,5	311,3	92,3	106,3	303,5	0,189
Общий билирубин, мкмоль/л	15,6	78,6	88,2	17,5	25,5	29,3	0,173
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,5	45,4	51,4	7,8	9,7	11,6	0,209
Общий холестерин, ммоль/л	4,9	5,5	7,0	3,4	3,7	4,7	0,006
Триглицериды, ммоль/л	1,5	1,6	1,8	0,8	1,0	1,6	0,039
ЛПВП, ммоль/л	1,2	1,3	1,6	0,6	0,9	1,2	0,111
ЛПНП, ммоль/л	2,8	3,1	3,4	2,0	2,5	2,9	0,032
Индекс атерогенности	2,00	3,00	4,00	1,64	2,79	3,00	0,401
Гаммаглобулины, г/л	29,0	36,1	38,9	24,1	30,0	34,8	0,394
Альфаглобулины 1, г/л	2,5	3,4	4,4	3,3	4,1	4,8	0,387
Альфаглобулины 2, г/л	3,8	6,0	8,0	6,2	8,0	10,4	0,291
Бетаглобулины 1, г/л	4,3	5,9	6,1	4,5	5,4	6,2	0,988
Бетаглобулины 2, г/л	5,1	5,4	6,6	4,3	4,8	6,2	0,403
Ig A, г/л	1,29	1,65	3,40	2,49	4,20	6,08	0,180
Ig M, г/л	1,46	1,51	2,40	1,17	2,09	3,59	0,779
Ig G, г/л	16,00	16,90	24,80	16,02	19,28	30,58	0,413

СРБ, мг/л	3,83	19,25	96,19	0,90	3,16	6,11	0,015
Церулоплазмин, мг/дл	21,0	22,0	45,0	19,0	23,9	160,0	0,556
Показатели малой коагулограммы							
ПТВ, %	43,7	66,0	88,4	69,8	70,0	87,4	0,333
АПТВ, С	33,0	40,0	54,3	40,4	40,8	42,9	0,877
Фибриноген, г/л	2,41	3,03	3,42	1,56	2,72	4,12	0,607
МНО, С	1,08	1,25	1,73	1,11	1,21	1,23	0,114

По результатам сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы при аутоиммунном гепатите в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией, определено, что у пациентов с сочетанной патологией (АИГ и хронический описторхоз) уровень альбумина был значимо ниже, по сравнению с пациентами с АИГ без описторхозной инвазии ($p=0,025$), а концентрация общего холестерина ($p=0,006$), триглицеридов ($p=0,039$), ЛПНП ($p=0,032$), мочевины ($p=0,001$) и СРБ ($p=0,015$) статистически значимо выше. При этом значения содержания мочевины, триглицеридов и ЛПНП оставались в пределах референсных (табл. 22).

Таблица 23 - Сравнение показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы при первичном билиарном холангите в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

Параметры	ПБХ+ описторхоз (n=12)			ПБХ (n=7)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
АЛТ, U/L	37,2	68,0	206,7	29,2	47,7	53,7	0,021
АСТ, U/L	50,5	57,0	75,8	57,1	61,6	342,5	0,055
коэффициент де Ритиса	1,20	1,37	1,90	0,90	1,56	1,65	0,694
Альбумины, г/л	37,0	38,0	41,8	28,5	32,7	40,0	0,211
Амилаза, U/L	51,4	60,0	85,9	47,0	93,0	109,8	0,130
ГГТ, IU/L	119,0	201,4	262,0	67,6	285,0	492,0	0,818
Глюкоза, ммоль/л	5,2	5,8	6,0	4,0	4,6	5,7	0,050

Продолжение таблицы 23

Креатинин, мкмоль/л	66,4	71,8	81,0	52,5	73,2	79,1	0,864
Мочевина, ммоль/л	4,4	5,7	6,6	4,1	4,6	6,7	0,520
Общий белок, мкмоль/л	70,7	72,3	74,5	71,4	75,2	76,1	0,365
Щелочная фосфатаза, IU/L	172,9	254,0	392,0	220,5	362,0	588,0	0,082
Общий билирубин, мкмоль/л	15,1	21,9	26,3	20,3	24,8	297,3	0,531
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,3	7,0	10,1	7,1	10,3	166,6	0,506
Общий холестерин, ммоль/л	6,4	6,7	7,5	4,5	5,2	5,8	0,188
Триглицериды, ммоль/л	1,2	1,4	1,6	0,8	0,9	3,2	0,521
ЛПВП, ммоль/л	1,2	2,0	2,0	1,0	1,7	2,1	0,764
ЛПНП, ммоль/л	2,8	3,8	3,9	2,2	3,6	3,8	0,472
Индекс атерогенности	2,09	2,14	2,60	1,90	2,19	2,30	0,409
Гаммаглобулины, г/л	17,8	20,0	24,4	14,7	17,0	20,4	0,135
Альфаглобулины 1, г/л	4,2	4,7	7,2	4,5	7,6	7,8	0,229
Альфаглобулины 2, г/л	7,7	8,9	11,3	3,4	8,2	10,3	0,258
Бетаглобулины 1, г/л	3,2	6,3	6,6	3,5	6,6	7,2	0,388
Бетаглобулины 2, г/л	3,9	4,8	6,8	3,9	4,0	7,2	0,802
Ig A, г/л	2,01	3,70	4,80	3,70	4,35	7,13	0,185
Ig M, г/л	3,30	4,01	8,48	2,71	3,28	6,30	0,429
Ig G, г/л	10,72	14,33	17,08	15,10	22,07	23,35	0,069
СРБ, мг/л	0,73	3,17	12,00	0,67	2,40	8,69	0,353
Церулоплазмин, мг/дл	21,0	29,3	42,0	22,0	24,0	28,0	0,438
Показатели малой коагулограммы							
ПТВ, %	94,5	116,0	131,9	64,1	90,0	108,0	0,161
АПТВ, С	27,5	33,5	49,9	33,8	36,4	38,4	0,932
Фибриноген, г/л	2,77	3,75	4,36	1,87	2,59	4,03	0,130
МНО, С	0,86	0,91	1,03	0,97	1,06	1,28	0,966

По результатам сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови больных первичным билиарным холангитом, определено, что у пациентов с сочетанной патологией (ПБХ и хронический описторхоз) уровень активности АЛТ статистически значимо выше ($p=0,021$; табл.23).

Таблица 24 - Сравнение показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы при перекрестном синдроме в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

Параметры	АИГ/ПБХ + описторхоз (n=12)			АИГ/ПБХ (n=6)			p
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
АЛТ, U/L	55,0	64,8	83,0	31,9	37,7	187,3	0,480
АСТ, U/L	54,0	60,0	115,4	49,4	76,7	446,9	0,115
коэффициент де Ритиса	0,80	0,98	1,49	1,55	2,00	2,39	0,062
Альбумины, г/л	21,1	29,4	30,5	31,2	39,1	41,6	0,015
Амилаза, U/L	56,0	58,6	100,1	20,0	102,0	104,5	0,743
ГГТ, IU/L	130,0	233,9	394,8	42,0	109,3	118,0	0,200
Глюкоза, ммоль/л	5,1	5,2	5,4	3,5	4,5	5,0	0,003
Креатинин, мкмоль/л	64,6	68,8	81,3	59,6	66,2	87,0	0,763
Мочевина, ммоль/л	4,2	5,5	5,9	2,6	3,0	3,4	0,014
Общий белок, мкмоль/л	72,5	77,6	83,1	64,8	68,9	75,4	0,145
Щелочная фосфатаза, IU/L	270,0	406,0	562,0	158,5	554,0	993,5	0,363
Общий билирубин, мкмоль/л	12,2	24,1	52,9	28,0	80,6	298,1	0,219
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,5	6,9	22,0	10,7	49,6	159,2	0,150
Общий холестерин, ммоль/л	5,6	6,6	9,3	5,3	6,4	8,8	0,666
Триглицериды, ммоль/л	0,9	1,1	1,4	0,7	0,7	5,9	0,152
ЛПВП, ммоль/л	1,8	2,0	2,2	1,4	1,7	1,7	0,408
ЛПНП, ммоль/л	3,3	3,9	5,9	3,3	3,3	4,7	0,581
Индекс атерогенности	2,09	2,25	3,55	2,20	2,20	5,20	0,800
Гаммаглобулины, г/л	19,8	25,3	29,3	18,2	29,2	35,1	0,529
Альфаглобулины 1, г/л	4,3	5,8	8,3	3,4	3,9	3,9	0,113
Альфаглобулины 2, г/л	5,2	8,6	10,4	7,8	8,0	10,1	0,518
Бетаглобулины 1, г/л	4,0	5,6	7,3	5,2	5,6	7,1	0,733
Бетаглобулины 2, г/л	4,1	4,6	6,0	4,9	8,1	8,5	0,042
Ig A, г/л	2,01	4,24	6,43	3,41	4,50	7,09	0,729
Ig M, г/л	3,10	3,35	3,71	1,63	5,17	9,50	0,289
Ig G, г/л	15,18	20,57	25,41	19,25	20,60	23,65	0,941
СРБ, мг/л	0,80	0,97	12,50	1,10	5,60	7,00	0,651

Церулоплазмин, мг/дл	18,9	25,5	29,9	25,5	29,0	39,0	0,178
Показатели малой коагулограммы							
ПТВ, %	74,0	95,6	116,0	66,5	78,4	96,6	0,123
АПТВ, С	32,9	36,0	40,1	31,8	38,0	42,8	0,641
Фибриноген, г/л	2,51	3,11	4,10	1,93	2,90	3,30	0,319
МНО, С	0,92	1,01	1,13	1,00	1,20	1,30	0,130

По результатам сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы больных перекрестным синдромом, определено, что у пациентов с сочетанной патологией (АИГ/ПБХ и хронический описторхоз) уровень альбумина был значимо ниже, по сравнению с пациентами с перекрестным синдромом без описторхозной инвазии ($p=0,015$), а концентрация глюкозы ($p=0,003$) и мочевины ($p=0,014$) статистически значимо выше, однако показатели последних оставались в пределах референтных значений (табл. 24).

Для лабораторных показателей, соответствующих нормальному распределению, мы дополнительно провели расчет центральной тенденции и меры вариабельности уровней признаков (табл. 25).

Таблица 25 - Центральная тенденция и мера вариабельности уровней признаков в исследованной выборке (n=52)

Переменная	Среднее	Стандартное отклонение
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0	0,7
СОЭ, мм/ч	33,3	15,3
Лимфоциты, %	29,2	11,9
Моноциты %	8,2	2,6
Моноциты абс	0,4	0,2
Эозинофилы, %	2,8	1,7
Эозинофилы абс	0,1	0,1
МСНС, г/л	331,1	15,9
Коэффициент де Ритиса	1,3	0,6
Альбумины, г/л	34,4	7,2
Амилаза, U/L	74,2	34,4

Креатинин, мкмоль/л	72,3	13,0
Мочевина, ммоль/л	4,7	1,6
Общий белок, г/л	72,7	8,0
Гаммаглобулины, г/л	24,8	9,0
Альфаглобулины 2, г/л	15,5	26,2
Бетаглобулины 1, г/л	5,6	1,5
Бетаглобулины 2, г/л	5,4	1,7
Ig G, г/л	20,1	7,0
ПТВ, %	88,0	25,4
АПТВ, С	38,9	8,9

Определение различий между сравниваемыми группами по уровню признаков с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Результаты оценки статистической значимости представлены в таблицах 26-29.

Таблица 26 - Сравнение различий уровней признаков с нормальным распределением между исследуемыми группами

Переменная	1 группа (n=30)		2 группа (n=22)		p
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0	0,8	4,1	0,6	0,643
СОЭ, мм/ч	34,8	15,8	31,3	14,9	0,499
Лимфоциты, %	30,5	12,6	27,4	10,9	0,435
Моноциты, %	8,3	2,6	8,2	2,7	0,778
Моноциты Абс	0,4	0,2	0,4	0,2	0,900
Эозинофилы, %	3,0	1,6	2,6	1,8	0,494
Эозинофилы Абс	0,1	0,1	0,1	0,1	0,818
МСНС, г/л	333,4	13,1	327,9	18,9	0,303
Коэффициент де Ритиса	1,3	0,6	1,4	0,6	0,791
Альбумины, г/л	34,5	7,6	34,2	6,9	0,895
Амилаза, U/L	66,2	29,6	84,7	38,3	0,107
Креатинин, мкмоль/л	73,5	10,3	70,6	16,2	0,514
Мочевина, ммоль/л	5,3	1,2	4,0	1,7	0,012
Общий белок, г/л	72,1	8,6	73,4	7,3	0,621

Гаммаглобулины, г/л	25,4	7,8	23,9	10,6	0,619
Альфаглобулины 2, г/л	16,7	28,6	13,9	23,3	0,750
Бетаглобулины 1, г/л	5,4	1,6	5,8	1,3	0,527
Бетаглобулины 2, г/л	5,3	1,7	5,5	1,8	0,768
IG G, г/л	18,9	7,0	21,8	6,7	0,211
ПТВ, %	92,7	29,4	81,7	17,7	0,194
АПТВ, С	38,6	10,4	39,3	6,9	0,838

У пациентов 1 группы (АИЗП с описторхозом) по сравнению с пациентами 2 группы (АИЗП без описторхоза) отмечался статистически значимо более высокий уровень мочевины ($p=0,012$), однако значения оставались в пределах референсных. По другим переменным с нормальным распределением, статистически значимые различия между сравниваемыми группами обнаружены не были ($p>0,05$) [32].

Таблица 27 - Сравнение различий уровней признаков с нормальным распределением у пациентов с аутоиммунным гепатитом в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом

Переменная	АИГ+описторхоз (n=6)		АИГ (n=9)		p
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0	0,7	4,3	0,6	0,494
СОЭ, мм/ч	34,3	18,7	19,7	10,8	0,049
Лимфоциты, %	26,8	16,0	28,4	12,2	0,818
Моноциты, %	9,6	3,0	8,9	2,8	0,606
Моноциты Абс	0,478	0,218	0,467	0,253	0,929
Эозинофилы, %	4,3	1,9	2,3	1,8	0,042
Эозинофилы Абс	0,22	0,12	0,09	0,06	0,006
МСНС, г/л	336,3	10,6	319,2	23,5	0,111
Коэффициент де Ритиса	1,305	0,712	1,230	0,588	0,815
Альбумины, г/л	26,9	9,7	35,9	5,9	0,025
Амилаза, U/L	71,3	43,2	74,5	28,7	0,855
Креатинин, мкмоль/л	75,9	15,6	69,3	13,1	0,362
Мочевина, ммоль/л	5,3	1,1	3,4	0,6	0,000

Общий белок, г/л	71,9	6,1	76,2	8,9	0,304
Гаммаглобулины, г/л	33,4	9,8	29,0	10,2	0,394
Альфаглобулины 2, г/л	6,5	2,9	23,0	36,5	0,291
Бетаглобулины 1, г/л	5,3	1,3	5,3	1,0	0,988
Бетаглобулины 2, г/л	5,5	1,0	5,0	1,2	0,403
IG G, г/л	19,803	7,992	23,356	8,659	0,413
ПТВ, %	68,7	24,4	76,8	10,8	0,333
АПТВ, С	42,0	10,3	42,6	6,4	0,877

По результатам сравнительного анализа, определено, что у пациентов с сочетанной патологией (АИГ и хронический описторхоз) содержание альбумина значимо ниже, по сравнению с пациентами с аутоиммунным гепатитом без описторхозной инвазии ($p=0,025$), а уровень эозинофилов ($p=0,042$; абс. $p=0,006$), СОЭ ($p=0,049$) и мочевины ($p=0,000$) статистически значимо выше. При этом значения содержания мочевины и эозинофилов оставались в пределах референсных (табл. 27).

Таблица 28 - Сравнение различий уровней признаков с нормальным распределением у пациентов с первичным биларным холангитом в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом

Переменная	ПБХ+описторхоз (n=12)		ПБХ (n=7)		p
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0	0,8	4,1	0,6	0,643
СОЭ, мм/ч	32,0	13,1	39,3	6,4	0,190
Лимфоциты, %	31,7	9,9	28,9	5,4	0,495
Моноциты, %	8,4	1,4	9,0	2,8	0,544
Моноциты Абс	0,409	0,156	0,414	0,232	0,955
Эозинофилы, %	3,1	1,4	2,8	2,2	0,650
Эозинофилы Абс	0,151	0,083	0,144	0,081	0,869
МСНС, г/л	327,3	9,5	332,7	11,0	0,278
Коэффициент де Ритиса	1,444	0,489	1,359	0,370	0,694
Альбумины, г/л	37,6	5,8	34,2	5,2	0,211
Амилаза, U/L	66,2	29,6	84,7	38,3	0,107

Креатинин, мкмоль/л	72,9	8,2	71,8	18,4	0,864
Мочевина, ммоль/л	5,7	1,2	5,2	2,1	0,520
Общий белок, г/л	70,2	7,9	73,5	6,0	0,365
Гаммаглобулины, г/л	21,4	4,6	17,4	6,6	0,135
Альфаглобулины 2, г/л	24,1	37,0	7,5	3,1	0,258
Бетаглобулины 1, г/л	5,3	1,7	6,0	1,8	0,388
Бетаглобулины 2, г/л	5,5	2,2	5,2	1,7	0,802
IG G, г/л	15,213	5,082	19,884	5,006	0,069
ПТВ, %	108,0	34,0	87,0	21,0	0,161
АПТВ, С	38,0	14,6	37,5	7,2	0,932

При сравнительном анализе различий уровней признаков с нормальным распределением у пациентов с первичным биларным холангитом в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом отличий не выявлено.

Таблица 29 - Сравнение различий уровней признаков с нормальным распределением у пациентов с перекрестным синдромом в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом

Переменная	АИГ/ПБХ + описторхоз (n=12)		АИГ/ПБХ (n=6)		p
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,7	1,0	3,7	0,5	0,938
СОЭ, мм/ч	34,4	14,5	42,7	16,3	0,403
Лимфоциты, %	29,4	13,7	18,3	4,2	0,199
Моноциты, %	14,2	23,3	6,1	2,7	0,570
Моноциты Абс	0,45	0,27	0,39	0,25	0,763
Эозинофилы, %	2,0	1,3	2,6	1,3	0,456
Эозинофилы Абс	0,10	0,06	0,26	0,13	0,005
МСНС, г/л	340,0	14,3	329,3	5,5	0,236
Коэффициент де Ритиса	1,18	0,64	1,98	0,42	0,062
Альбумины, г/л	27,0	5,1	36,9	5,6	0,015
Амилаза, U/L	67,6	33,8	75,5	48,1	0,743
Креатинин, мкмоль/л	73,1	10,2	70,9	14,3	0,763
Мочевина, ммоль/л	5,2	1,3	3,0	0,4	0,014
Общий белок, г/л	77,0	7,6	69,7	5,3	0,145

Гаммаглобулины, г/л	24,9	5,8	27,5	8,6	0,529
Альфаглобулины 2, г/л	23,2	36,9	8,6	1,3	0,518
Бетаглобулины 1, г/л	5,5	2,0	6,0	1,0	0,733
Бетаглобулины 2, г/л	5,3	1,7	5,5	1,8	0,768
IG G, г/л	20,87	6,60	21,17	2,25	0,941
ПТВ, %	92,7	29,4	81,7	17,7	0,194
АПТВ, С	36,0	4,7	37,5	5,5	0,641

По результатам сравнительного анализа, выявлено, что у пациентов с сочетанной патологией (АИГ/ПБХ и хронический описторхоз) содержание альбумина значимо ниже, по сравнению с пациентами с перекрестным синдромом без описторхозной инвазии ($p=0,015$), а уровень эозинофилов ($p=0,005$) и мочевины ($p=0,014$) статистически значимо выше, однако значения последних оставались в пределах референтных (табл. 29).

По данным оценки частоты лабораторных маркеров основных гепатологических синдромов определено, что на момент участия в исследовании синдром цитолиза в общей выборке наблюдался у 48 пациентов (92%), синдром холестаза у 43 больных (82%), коагулопатия у 27 пациентов (52%), гипоальбуминемия выявлена в 24 случаях (46%). Распределение вышеперечисленных синдромов по группам представлено в таблице 30. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Таблица 30 - Сравнение частоты основных лабораторных синдромов между исследуемыми группами

Лабораторные синдромы	1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	Всего:	2-х стороннее точное p
Цитолиз	28	20	48	1,000
Холестаз	28	15	43	0,530
Коагулопатия	14	13	27	0,641
Гипоальбуминемия	10	14	24	0,224

Дополнительно провели сравнение частоты основных лабораторных синдромов у пациентов с аутоиммунным гепатитом, в зависимости от сочетания с описторхозом. Статистически значимых отличий частоты синдромов цитолиза ($p=1,000$), холестаза ($p=0,444$), коагулопатии ($p=1,000$), гипоальбуминемии ($p=1,000$) не выявлено. При первичном билиарном холангите, сочетанном с хроническим описторхозом, частота основных лабораторных синдромов, также не отличалась от ПБХ без описторхозной инвазии – цитолиз ($p=1,000$), холестаз ($p=1,000$), коагулопатия ($p=1,000$), гипоальбуминемия ($p=0,350$). У пациентов с перекрестным синдромом частота синдромов цитолиза ($p=1,000$), холестаза ($p=1,000$), коагулопатии ($p=1,000$), гипоальбуминемии ($p=0,034$) была сопоставима.

Оценка направления и силы связи между этими синдромами и наличием описторхозной инвазии методом ранговой корреляции по Спирмену также не выявила статистически значимых связей ($p>0,05$). Коэффициент корреляции r группы и цитолиза составил 0,033, холестаза – 0,208, коагулопатии – 0,038, гипоальбуминемии – -0,242.

Проведено сравнение двух групп по наличию аутоантител. Определение антител к гладкой мускулатуре (SMA, IgG) проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции, антинуклеарного фактора - методом непрямой реакции иммунофлуоресценции на клетках перевиваемой клеточной линии HEp-2 с определением основных типов свечения ядра. Аутоантитела к гладкой мускулатуре, к микросомам печени и почек 1 типа, к цитоплазматическому антигену печени, к растворимому антигену печени/поджелудочной железы, атипичные перинуклеарные антинейтрофильные антитела, антимитохондриальные антитела - методом иммуноблоттинга и дополнительно с помощью иммуноферментного анализа.

Количество серонегативных случаев в сравниваемых группах было сопоставимо в 1 группе $n = 4$, во 2 группе $n = 3$ ($p>0,05$). Во 2 группе также в 1 случае наблюдался слабоположительный результат АМА.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа лабораторных

показателей у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, выявлены следующие отличия:

- 1) Статистически значимо более высокая концентрация общего холестерина ($p=0,003$) у представителей 1 группы, по сравнению со 2 группой. При этом между сравниваемыми группами не обнаружено значимых отличий уровня триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и индекса атерогенности (табл.21).
- 2) У пациентов с аутоиммунным гепатитом сочетанном с хроническим описторхозом содержание альбумина было значимо ниже, по сравнению с показателями больных АИГ без описторхозной инвазии ($p=0,025$), а уровень СОЭ ($p=0,049$), СРБ ($p=0,015$) и общего холестерина ($p=0,006$) статистически значимо выше (табл. 18; табл. 22; табл. 27).
- 3) При первичном билиарном холангите, ассоциированном с хроническим описторхозом уровень активности АЛТ статистически значимо отличался ($p=0,021$; табл. 23).
- 4) Содержание альбумина было значимо ниже ($p=0,015$) у пациентов с перекрестным синдромом и описторхозной инвазией, по сравнению с показателями больных с АИГ/ПБХ без описторхоза (табл. 24; табл. 29).

Выявленные лабораторные особенности свидетельствуют о отягощающем влиянии хронического описторхоза на течение аутоиммунных заболеваний печени. В частности, более высокая концентрация холестерина свидетельствует о нарушении метаболической функции печени.

Известно, что нарушения углеводного и липидного обмена характерны как для хронических воспалительных заболеваний печени, так и для глистных инвазий.

Гиперхолестеринемия наиболее часто наблюдается у пациентов, страдающих холестатическими заболеваниями, такими как первичный билиарный холангит, но, по данным ряда исследований, не связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями или атеросклерозом сонных артерий, однако при ПБХ выявлена более высокая распространенность заболеваний артерий нижних конечностей, что связано с высоким содержанием вазоактивных и

воспалительных медиаторов в сыворотке крови [114]. Механизмы, приводящие к повышению уровня холестерина в крови при данной патологии, сложны и включают увеличение внутрипеченочного синтеза холестерина, снижение секреции желчных кислот, ведущего к нарушению всасывания холестерина в кишечнике, неполноценной экскреции холестерина с желчью, снижению поглощения печенью липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и нарушению активности ацилтрансферазы лецитинхолестерина. Состав сывороточного холестерина при ПБХ также изменяется из-за присутствия липопротеина X, который строго говоря, является не липопротеиновой частицей, а пузырьком, богатым фосфолипидами и незтерифицированным холестерином с низким содержанием эфиров холестерина и триглицеридов. [116].

Нарушения углеводного обмена могут возникать как следствие прямого цитотоксического действия на печеночную паренхиму патогенных факторов, а также в результате нарушений процесса оксигенации и развития холестаза [39, 58, 69].

Печень играет ключевую роль в поддержании постоянства гликемии за счет динамического устойчивого равновесия процессов глюконеогенеза, гликогенеза, гликолиза и гликогенолиза. При повреждении гепатоцитов глюкостатическая функция нарушается. Это связано с тем, что гликогенез является весьма энергозависимым процессом. В то же время развитие деструктивновоспалительных изменений гепатоцитов, нарушение процессов оксигенации и трофики печени при различных патологических процессах в ней, сопровождаются развитием типовой реакции митохондрий - набуханием, в связи с чем нарушается пространственная ориентация дыхательных ферментативных ансамблей на внутренней мембране митохондрий, разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и дыхания, возникает дефицит аденозинтрифосфата и, как следствие, подавление всех энергозависимых реакций, в том числе и гликогенеза. В этих случаях нагрузка глюкозой приводит к появлению длительной диабетической гипергликемической кривой, а вне нагрузки глюкозой или при редком приеме пищи в связи с истощением запасов

гликогена возможно развитие гипогликемии.

Поврежденная печеночная паренхима также утрачивает способность трансформировать в гликоген и другие субстраты в реакциях гликонеогенеза, что приводит к избыточному накоплению в крови, тканях и паренхиме печени молочной, пировиноградной, жирных кислот, кетокислот, аминокислот [67].

Современные исследования указывают на взаимосвязь между гельминтными инвазиями и метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением [49, 75, 92]. В экспериментальном исследовании, выполненном на базе Сибирского государственного медицинского университета, продемонстрировано, что инвазия *Opisthorchis felinus* вызывает метаболические нарушения, сопровождается накоплением холестерина в печени, увеличением соотношения холестерина к фосфолипидам в крови [129].

Содержание альбумина является одним из маркеров печеночно-клеточной недостаточности, и более выраженное снижение его значений является признаком нарушения белково - синтетической функции печени у пациентов с АИГ и перекрестным синдромом, сочетанными с описторхозной инвазией. СОЭ и СРБ – маркеры мезенхимального воспаления, следовательно, у пациентов с аутоиммунным гепатитом и хроническим описторхозом активность воспалительного процесса выше. Более высокая активность АЛТ, главного маркера синдрома цитолиза при наличии описторхозной инвазии у пациентов с первичным билиарным холангитом, может оказывать влияние на скорость прогрессирования заболевания. Кроме того, уровень аланинаминотрансферазы является одним из диагностических критериев для верификации перекрестного синдрома (АИГ/ПБХ), а значит при их использовании у пациентов с описторхозом есть риск диагностических ошибок.

3.5. Анализ результатов основных параметров ультразвукового исследования органов брюшной полости

Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование органов

брюшной полости на аппарате LOGIQ S8, датчик конвексный (1-3,5 МГц), с целью определения размеров печени, селезенки, проявлений портальной гипертензии, наличия желчнокаменной болезни и других сопутствующих патологий органов брюшной полости.

По результатам УЗИ ОБП: увеличение размеров выявлено у 37 пациентов из 30 (71%). Признаки ЖКБ, билиарный сладж у 36 пациентов (62%), в том числе ЖКБ - у 21 пациента (40%), билиарный сладж у 15 пациентов (29%). Селезёночная вена была расширена у 20 пациентов из 48. В 4 случаях диаметр селезёночной вены не описан в протоколе. Размеры селезёнки были увеличены у 20 пациентов из 52, у 1 пациента 2 группы размеры не описаны в протоколе (табл. 31 - 33).

Таблица 31 - Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости общей выборки (n=52)

Параметр	Референтные значения	Q ₁	Me	Q ₃
Диаметр воротной вены, мм	12 - 14 мм	10,0	11,0	13,0
Холедох, мм	5 - 6 мм	4,0	6,0	6,0
КВР печени, мм	≤150 мм	125,0	143,0	165,0
Продольный размер селезёнки, мм	80 - 140 мм	105,0	130,0	152,0
Поперечный размер селезёнки, мм	50 - 70 мм	46,0	57,0	65,0

Таблица 32- Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости в сравниваемых группах

Параметры	1 группа (n=30)			2 группа (n=22)			p
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	
Диаметр воротной вены, мм	9,0	10,0	11,0	10,0	13,0	13,0	0,836
Холедох, мм	5,0	6,0	6,0	4,0	4,8	7,0	0,988
КВР печени, мм	126,0	151,0	165,0	122,0	141,0	156,0	0,432
Продольный размер селезёнки, мм	106,0	136,0	154,0	105,0	129,0	148,0	0,635
Поперечный размер селезёнки, мм	46,0	58,0	65,0	46,5	54,0	69,5	0,961

Таблица 33 - Сравнение результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости между исследуемыми группами

Параметр		1 группа (n=30)	2 группа (n=22)	Всего (n=52)	p
Размеры печени	Не увеличены	8	7	15	0,307
	Увеличены	19	15	34	
	Диффузно увеличены	3	0	3	
Спленомегалия		11	9	20	0,836
Асцит		2	3	5	0,446*
Лимфаденопатия		0	2	2	0,107*

Примечание: * - Хи-квадрат с поправкой Йейтса

Таким образом, при анализе результатов основных параметров ультразвукового исследования органов брюшной полости, статистически значимые различия уровней параметров между сравниваемыми группами выявлены не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно, аутоиммунные заболевания печени считаются редкой патологией, однако наблюдается общемировая тенденция к росту заболеваемости. Мировые гайдлайны акцентируют внимание на целом ряде проблем и необходимости проведения крупных рандомизированных и когортных исследований, с целью более детального изучения, улучшения диагностики и разработки новых методов лечения [27, 72, 89, 95, 96, 97, 99, 105, 140]. К настоящему времени получено достаточно много сведений о патогенезе, клинических и лабораторных проявлениях АИЗП. Однако в понимании данной группы заболеваний остается больше нерешенных вопросов, чем ответов. Наиболее остро стоят проблемы первичной диагностики и лечения.

Прежде всего, трудности в установлении диагноза обусловлены отсутствием специфических патогномичных клинических и лабораторных проявлений, разнообразием клинических дебютов аутоиммунных заболеваний печени. Зачастую они длительное время протекают латентно и диагностируются лишь при появлении симптомов цирроза печени.

Еще одна диагностическая дилемма заключается в том, что текущие диагностические оценки не были подтверждены для острого, атипичного и фульминантного течения аутоиммунного гепатита. Также при остром АИГ антитела могут вначале отсутствовать и появляться позднее. С другой стороны, аутоантитела (ANA, SMA) могут обнаруживаться при остром тяжелом гепатите практически любой этиологии [83].

Поскольку серологическое определение иммунологических маркеров аутоиммунных заболеваний печени является основой всех диагностических критериев, тестирование на антитела нуждается в международной стандартизации, так как могут возникать ложноположительные и ложноотрицательные тесты. В отсутствие государственного регулирования на рынке существуют ненадежные или даже неподходящие тесты. Высокая стоимость серологической диагностики делает ее труднодоступной в рутинной практике. Хотя непрямая иммунофлюоресценция на срезах тканей грызунов

рекомендуется в качестве стандартного метода, в некоторых странах, таких как США и Россия, автоматизированный иммуноферментный анализ (ИФА) по организационным и экономическим причинам является более доступным и предпочтительным средством тестирования антител. Это связано с тем, что методика проведения иммунофлуоресцентного исследования очень трудоемкая, затратная, требует определенных условий проведения и опыта лаборанта [3,16].

В случае серонегативности или отсутствии диагностических возможностей для определения иммунологических маркеров, диагноз основывается на результатах патогистологического исследования. Но проведение биопсии печени также не всегда возможно, по причине наличия противопоказаний для ее выполнения и неравномерности поражения печени при некоторых аутоиммунных заболеваниях печени. Кроме того, результаты патогистологического исследования бывают субъективны и зависят от квалификации гистолога. Это обусловлено в первую очередь отсутствием патогномичных гистологических признаков и четких критериев для определения АИЗП, особенно протекающих сочетано с иными патологиями.

В России отсутствуют утвержденные клинические рекомендации по первичному билиарному холангиту, первичному склерозирующему холангиту, перекрестным синдромам, а отечественные рекомендации по лечению аутоиммунного гепатита изданы в 2013 г. и содержат во многом устаревшую информацию. Разработка новых руководств не проводится по многим причинам, и основная - это трудности при проведении клинических исследований по данной теме, в первую очередь связанные с относительной редкостью аутоиммунных заболеваний печени, сложностью их диагностики, а также отсутствием интереса к данной проблеме со стороны фармакологических компаний, а значит спонсирования исследований и разработки новых препаратов для лечения.

Более 40 лет основой терапии при аутоиммунном гепатите является неселективная иммуносупрессия, основанная на длительном применении глюкокортикостероидов или комбинированном назначении ГКС и цитостатиков,

сопровождаясь развитием множества побочных эффектов. При других аутоиммунных заболеваниях печени также не разработаны средства для таргетной терапии.

Еще одной серьезной проблемой является отсутствие диагностических критериев и валидированных протоколов лечения при сочетанной патологии (например, АИЗП и неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунном и паразитарном поражении печени). Несмотря на то, что долгое время аутоиммунные заболевания печени рассматривались как диагноз исключения, очевидно, что они зачастую протекают сочетано с вирусным, токсическим, алкогольным поражением печени, НАЖБП или паразитарной инвазией [119]. Что особенно актуально в Западно - Сибирском регионе, являющимся самым крупным эндемическим очагом описторхоза в мире.

В процессе своей практической медицинской деятельности, мы напрямую столкнулись с этими проблемами. При анализе отечественных и зарубежных литературных источников не найдено сведений о течении сочетанного аутоиммунного и паразитарного поражения печени, исследований на эту тему ранее не проводилось. Хорошо известно, что длительное паразитирование *Opisthorchis felinus* способствует не только поражению гепатобилиарной зоны, но и нарушает иммуногенез, посредством активации нейрогуморальных механизмов оказывает системное действие на организм, и даже может служить причиной канцерогенеза [13]. Следовательно, наличие описторхоза может оказывать существенное влияние на течение аутоиммунных заболеваний печени.

Для решения поставленных задач в исследование из 273 было отобрано 52 пациента с аутоиммунными заболеваниями печени (15 человек с аутоиммунным гепатитом, 19 с первичным билиарным холангитом и 18 с перекрестным синдромом АИГ/ПБХ), соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включающее: сбор жалоб, анамнеза, проведение физикального осмотра, антропометрии, лабораторных и инструментальных исследований, а также, при отсутствии противопоказаний, выполнялась чрезкожная пункционная биопсия

печени и патогистологическое исследование биоптата. После получения добровольного письменного согласия, разъяснения условий и задач научного исследования, проводилось анкетирование и оформление индивидуальной регистрационной карты, содержащей клинические - анамнестические данные и результаты лабораторно - инструментального обследования. Пациенты, не прошедшие отбор по причине несоответствия критериям, продолжали лечение в соответствии с установленным диагнозом.

В зависимости от наличия описторхозной инвазии пациенты были распределены на две группы.

В 1 группу (аутоиммунные заболевания печени, сочетанные с описторхозом) вошли 30 пациентов, из них 6 (20 %) с аутоиммунным гепатитом, 12 (40 %) с первичным билиарным холангитом и 12 (40%) человек с перекрестным синдромом (ПБХ/АИГ). Все пациенты группы страдали хроническим описторхозом, из них 15 ранее проходили дегельминтизацию с последующей реинвазией. Длительность описторхозной инвазии у большинства пациентов доподлинно не известна. Средний возраст пациентов группы - $55,4 \pm 8$ лет.

Во 2 группу (аутоиммунные заболевания печени без описторхозной инвазии) вошли 22 пациента, из них 9 (41 %) с аутоиммунным гепатитом, 7 (32 %) с первичным билиарным холангитом и 6 (27 %) с перекрестным синдромом (ПБХ/АИГ). Средний возраст составил $46,4 \pm 14,6$ лет. На момент участия в исследовании и никогда ранее, у пациентов этой группы не диагностировался описторхоз.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, количеству исследуемых, тяжести заболеваний, получаемой терапии на момент исследования. Далее, с целью определения клинических и лабораторных особенностей течения аутоиммунных заболеваний печени сочетанных с описторхозной инвазией, нами проведен сравнительный анализ клинических - анамнестических и лабораторных данных между исследуемыми группами, с использованием наиболее оптимальных для малых выборок статистических

методов.

В целом, описанные в исследовании лабораторные и клинические проявления, являются ожидаемыми, отражают естественное течение аутоиммунных заболеваний печени и соотносятся с результатами работ других авторов (К. В. Ивашкин, 2013; У.С. Мительглик, 2014; К.Л. Райхельсон, 2014; А.Ф. Шептулина, 2016). Выявленные клиничко - лабораторные особенности при сочетанном аутоиммунном и паразитарном поражении печени подтверждают влияние описторхозной инвазии на течение аутоиммунных заболеваний и функциональное состояние печени.

Таким образом в работе выполнен системный анализ отечественных и зарубежных работ. Автором впервые проведено комплексное обследование и сравнительный анализ клинического течения аутоиммунных заболеваний печени при наличии описторхозной инвазии и без таковой. Определено, что наличие описторхоза затрудняет диагностику АИЗП, увеличивает сроки установления диагноза, что ведет к несвоевременному началу терапии, развитию необратимых осложнений, а значит сокращению продолжительности жизни пациентов. Установлено, что паразитарная инвазия не оказывает влияния на клинические проявления АИЗП, что вероятно связано с длительным хроническим течением описторхоза у большинства пациентов 1 группы на момент проведения исследования, однако увеличивает частоту развития остеопороза у пациентов с перекрестным синдромом.

Выявленные лабораторные особенности свидетельствуют о отягощающем влиянии хронического описторхоза на течение аутоиммунных заболеваний печени. В частности, более высокая концентрация холестерина свидетельствует о нарушении метаболической функции печени. Содержание альбумина является одним из маркеров печеночно-клеточной недостаточности, и более выраженное снижение его значений является признаком нарушения белково - синтетической функции печени у пациентов с АИГ и перекрестным синдромом, сочетанными с описторхозной инвазией. СОЭ и СРБ – маркеры мезенхимального воспаления, следовательно, у пациентов с аутоиммунным гепатитом и хроническим

описторхозом активность воспалительного процесса выше. Более высокая активность АЛТ, главного маркера синдрома цитолиза при наличии описторхозной инвазии у пациентов с первичным билиарным холангитом, может оказывать влияние на скорость прогрессирования заболевания. Кроме того, уровень аланинаминотрансферазы является одним из диагностических критериев для верификации перекрестного синдрома (АИГ/ПБХ), а значит при их использовании у пациентов с описторхозом есть риск диагностических ошибок.

По результатам работы разработана и зарегистрирована база данных (Свидетельство о государственной регистрации № 2023622436) «Клинико - лабораторные показатели при аутоиммунных заболеваниях печени у жителей ХМАО - Югры» (приложение 3), позволяющая оценить клинико - диагностические и анамнестические данные пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, которые в будущем возможно использовать при проведении крупных, мультицентровых и лонгитюдных исследований, с целью изучения распространенности, оценки течения, скорости развития осложнений и выбора оптимальной терапии.

Материалы исследования использованы для подготовки программы повышения квалификации «Аутоиммунные заболевания печени в практике врача терапевта/врача общей практики», для врачей терапевтов, врачей общей практики, с целью улучшения диагностики, повышения осведомленности и качества оказания медицинской помощи врачами первичного звена при аутоиммунных заболеваниях печени. Дополнительная профессиональная программа утверждена Минздравом и внедрена в учебный процесс кафедры последипломного образования БУ ВО «Ханты - Мансийская государственная медицинская академия» (акты внедрения от 30.05.2023 г.), а также в практическое здравоохранение Ханты - Мансийского автономного округа - Югры в рамках диагностики аутоиммунных заболеваний печени и описторхоза у населения проживающего на территории округа (Акт внедрения утвержден директором департамента здравоохранения ХМАО - Югры от 20.10.2023 г.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наличие описторхозной инвазии значительно увеличивает время верификации диагноза. При сочетанном аутоиммунном и паразитарном поражении печени, преобладает латентная манифестация заболевания, длительность от дебюта до момента установления диагноза составила в среднем $5,6 \pm 4,0$ лет, при отсутствии описторхоза существенно меньше - $2,1 \pm 2,0$ года ($p=0,003$).
2. Определено, что при аутоиммунных заболеваниях печени, вне зависимости от сочетания с описторхозом, наиболее часто наблюдаются проявления астеновегетативного синдрома - сонливость, слабость, вялость, повышенная утомляемость (у 75% пациентов) и гепатомегалия (76%). Наличие описторхоза не оказывает влияния на клинические проявления АИЗП.
3. Установлено, что у пациентов с перекрестным синдромом и хроническим описторхозом, наблюдалась более высокая частота развития остеопороза ($p=0,009$).
4. При проведении сравнительного анализа лабораторных показателей у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в зависимости от наличия описторхозной инвазии, выявлены следующие отличия: статистически значимо более высокая концентрация общего холестерина ($p=0,003$) у пациентов с АИЗП и описторхозом; при аутоиммунном гепатите, сочетанном с хроническим описторхозом содержание альбумина значимо ниже ($p=0,025$), а уровень СОЭ ($p=0,049$), СРБ ($p=0,015$) и общего холестерина ($p=0,006$) статистически значимо выше; при первичном билиарном холангите, ассоциированном с хроническим описторхозом уровень активности АЛТ статистически значимо отличался ($p=0,021$); уровень альбумина был значимо ниже ($p=0,015$) у пациентов с перекрестным синдромом и описторхозной инвазией, по сравнению с показателями больных с АИГ/ПБХ без описторхоза. Выявленные лабораторные изменения свидетельствуют о коморбидном течении аутоиммунных заболеваний печени и описторхоза (нарушении метаболической, белково - синтетической функции печени, более выраженной активности мезенхимального воспаления и синдрома цитолиза).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты выполненного исследования указывают, что значения отдельных лабораторных показателей, измеряемых в ходе стандартного обследования пациентов с описторхозной инвазией, не позволяют исключить аутоиммунные заболевания печени. Следовательно, всем пациентам страдающим описторхозом, независимо от ранее установленного диагноза, при наличии гепатоспленомегалии, стойкого повышения маркеров цитолиза и/или холестаза, иммуноглобулинов G, особенно если они сочетаются с анемией или тромбоцитопенией, различными аутоиммунными заболеваниями, отягощенной наследственностью по системным заболеваниям, необходимо дообследование на предмет аутоиммунного поражения печени, согласно действующим диагностическим алгоритмам.

2. У пациентов с первичным билиарным холангитом и описторхозом, активность АЛТ может быть выше, чем при изолированном ПБХ, что важно учитывать при использовании диагностических критериев перекрестного синдрома.

3. При определении лечебной тактики, особенно при решении вопроса о назначении глюкокортикостероидов при аутоиммунных заболеваниях печени, ассоциированных с описторхозом, важно учитывать более высокую частоту развития остеопороза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В ходе работы были достигнуты все поставленные цели и задачи, полученные результаты могут служить фундаментом для дальнейшего, более глубокого изучения темы аутоиммунных заболеваний печени. Особенно важными мы считаем:

1. Определение влияния описторхозной инвазии на скорость развития осложнений цирроза. Разработка диагностических критериев при аутоиммунных заболеваниях печени, ассоциированных с описторхозом.

2. Создание крупных реестров пациентов с ретро - и перспективными базами данных, для проведения когортных и рандомизированных исследований, с целью более детального изучения патогенеза, особенностей течения аутоиммунных заболеваний печени, улучшения диагностики и разработки новых методов лечения.

3. Определение влияния дегельминтизации описторхоза на течение аутоиммунных заболеваний печени, ее эффективности, безопасности и особенностей проведения. Установление наиболее оптимального протокола лечения описторхоза при наличии аутоиммунного поражения печени. Разработка стандартов и единой тактики лечения при аутоиммунных заболеваниях печени, ассоциированных с описторхозной инвазией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИГ - аутоиммунный гепатит

АИЗП - аутоиммунные заболевания печени

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПС-1 - аутоиммунный полигландулярный синдром 1 -го типа

АСТ - аспаратаминотрансфераза

АТ - антитела

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БК - болезнь Крона

ВАК - высшая аттестационная комиссия

ВАК - высшая аттестационная комиссия

ВГН - верхняя граница нормы

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ВРВП - варикозное расширение вен пищевода

ГГТ - гамма - глутамилтранспептидаза

ГКС - глюкокортикостероиды

ГЭРБ - гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь

ИМТ - индекс массы тела

ИФА - иммуноферментный анализ

КВР - косой вертикальный размер

КОС - канализационное очистное сооружение

МНО - международное нормализованное отношение

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НЯК - неспецифический язвенный колит

ОКБ - окружная клиническая больница

ПБХ - первичный билиарный холангит

ПБХ/АИГ - первичный билиарный холангит в сочетании с аутоиммунным гепатитом

ПЖ - поджелудочная железа

ПС - перекрестный синдром

ПСХ - первичный склерозирующий холангит
ПТВ — протромбиновое время р - достоверность различий РГА - Российская гастроэнтерологическая ассоциация РНИФ - реакция непрямой иммунофлюоресценции СибГМУ - Сибирский Государственный медицинский университет СОЭ - скорость оседания эритроцитов СРБ - С-реактивный белок
УЗИ - ультразвуковое исследование
ХГВ - хронический гепатит В
ХГС - хронический гепатит С
ХМАО — Ханты-Мансийский автономный округ
ЦП - цирроз печени
ЩФ - щелочная фосфатаза
AASLD - Американская ассоциация по изучению болезней печени
ACG - Американская коллегия гастроэнтерологов
ANA - антинуклеарные антитела
ANCA - антинейтрофильные цитоплазматические антитела
APCED - аутоиммунная полиэндокринопатия - кандидоз-эктодермальная дистрофия
APRI - индекс отношения уровня аспартатаминотрансферазы к количеству тромбоцитов
EASL - Европейское общество по изучению печени
FRAX - Инструмент оценки риска перелома (англ. Fracture Risk A)
IAIHG - Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (англ. International AutoImmune Hepatitis Group) IgG - иммуноглобулин G IgE - иммуноглобулин E
IgM - иммуноглобулин M
LC1 - антитела к цитозолю печени типа 1
LKM-1 - антитела к микросомам печени и почек 1 типа
MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean concentration hemoglobin)
MCHC - средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular

hemoglobin concentration)

MCV - средний объем эритроцитов (mean corpuscular volume)

RDW - индекс распределения эритроцитов (red cell distribution)

SLA - антитела к растворимому антигену печени

SMA - антигладкомышечные антитела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, А. С. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и клинико - функциональные параллели при вторичной нейроциркуляторной дистонии у больных хроническим описторхозом: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 внутренние болезни/ Белобородова Эльвина Ивановна. Томск, 1998. - 21 с.
2. Аринжанов, А. Е. Описторхоз: эпидемиология, профилактика, лечение / А. Е. Аринжанов, А. Ю. Лядова // Территория науки. - 2016. - № 6. - С. 7 - 13.
3. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы) / Е. Н. Александрова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2023. - Т. 68, № 8. - С. 464 - 474.
4. Аутоиммунный гепатит на фоне описторхозной инвазии (клинический случай) / Е. С. Косаренко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2020. - № 2. - С. 68 - 72.
5. Афтаева, Л.Н. Описторхоз в аспекте тяжелых осложнений / Л.Н. Афтаева, В.Л. Мельников, М.В. Никольская // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2018. - №4(48). - С. 160 - 172.
6. Бакулин, И. Г. Первичный билиарный холангит: современные представления о диагностике и лечении / И. Г. Бакулин, Е. В. Сказываева, М. И. Скалинская // Opinion Leader. - 2020. - № 9(38). - С. 48 - 54.
7. Барановский, А. Ю. Поздняя диагностика аутоиммунных заболеваний печени: причины и последствия / А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон, У. А. Мительглик // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 8. - С. 36 - 42.
8. Белобородова, Э.И. Влияние специфического лечения на функциональное состояние тонкой кишки при описторхозе / Э.И. Белобородова, М.И. Калюжина, Н.С. Бужак // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1990. - № 3. - С. 31 - 33.
9. Бибик, О. И. Описторхоз - актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы) // Российский паразитологический журнал. - 2020. - Т. 14, №

4. - С. 38 - 49.

10. Буеверов, А.О. Аутоиммунные перекрестные синдромы в гепатологии // Южно - российский медицинский журнал. - 2002, - №2. - С. 34 - 40.

11. Валуйских, Е. Ю. Влияние генетических и средовых факторов на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит): дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 "Внутренние болезни"/ Курилович Светлана Арсентьевна. Новосибирск, 2012. - 151 с.

12. Воробьев, В. И. Вторичные дислиппротеинемии при хроническом описторхозе // Медицинский алфавит. - 2017. - Т. 3, № 30. - С. 37 - 42.

13. Воробьев, Р. И. Патология гепатобилиарной системы при описторхозе / Р. И. Воробьев, И. А. Батанина, Е. Н. Воробьева // Справочник заведующего КДЛ. - 2022. - № 9. - С. 59 - 72.

14. Григорьева, И.Н. Описторхоз: традиции и инновации // Клиническая фармакология. - 2012. - № 4. - С. 54 - 59.

15. Диагностика, клиника и лечение описторхоза / В.В Цуканов [и др.] // Гастроэнтерология. - 2019. - №8(163). - С. 49 - 53.

16. Диагностическое значение скрининговых методов определения антинуклеарных антител с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции на Нер - 2 клетках и иммуноферментного анализа при аутоиммунных заболеваниях печени / А. С. Дорофеев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2022. - Т. 67, № 11. - С. 652 - 657.

17. Долмагамбетова, Е.С. Клиническая картина, лабораторные и гистологические особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.28 –гастроэнтерология / Ивашкин Владимир Трофимович. Москва, 2010. - 161 с.

18. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. — М.: М-Вести, 2011. — 112 с.

19. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени: от патогенеза к прогнозу и лечению. - М.: МЕДпресс - информ., 2017. -

96 с.

20. Ивашкин, К.В. Сравнительный анализ клинического течения, клинико - иммунологических показателей, эффективности терапии и жизненного прогноза больных аутоиммунным гепатитом и перекрестными синдромами АИГ/ПБЦ, АИГ/ПСХ: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 - внутренние болезни / Широкова Елена Николаевна. Москва, 2013. - 173 с.

21. Ильинский, И.М. Исторические аспекты и современное представление об аутоиммунном гепатите. Когда показана трансплантация печени? (Обзор литературы) / И.М. Ильинский, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2022. - № 24(2). - С. 39 - 50.

22. Ильинский, И.М. Первичный билиарный холангит / И.М. Ильинский, О.М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2021. - №23(1). - С. 162-170.

23. Калюжина, Е.В. Клинико-функциональное состояние тонкой кишки у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим описторхозом: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.05 - внутренние болезни / Калюжина Мария Ивановна. Томск, 1999. - 139 с.

24. Калюжина, М.И. Состояние органов пищеварения у больных в резидуальный период хронического описторхоза: дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.01.05 - внутренние болезни. Томск, 2000. - 279 с.

25. Клинико - иммунологические и морфологические особенности при различных вариантах аутоиммунного гепатита. / Ю.Г. Сандлер [и др.] // Терапевтический архив. - 2020. - № 92 (2). С. 43 - 47.

26. Клинические особенности течения аутоиммунных заболеваний печени на фоне описторхозной инвазии / Е.С. Косаренко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. - 2023. - № 2. - С. 105 - 112.

27. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2015. - № 2. - С. 41 - 57.

28. Коркин, А.Л. Общие закономерности, особенности развития и течения желчнокаменной болезни на фоне описторхоза: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 - внутренние болезни. Тюмень, 2010. - 249 с.
29. Кузнецова, В. Г. Патогенетические механизмы и особенности клиники последствий перенесенного описторхоза: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 - внутренние болезни. Новосибирск, 2000. - 300 с.
30. Кузнецова, В.Г. Описторхоз в клинической практике врача инфекциониста / В.Г. Кузнецова, Е.И. Краснова, Н.Г. Патурина // Лечащий врач. - 2013. №6(13). - С. 74 - 9.
31. Курченкова, В. И. Клинические аспекты и лечебная тактика при аутоиммунных заболеваниях печени / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // Военная медицина. - 2019. - № 3(52). - С. 121 - 125.
32. Лабораторные особенности аутоиммунных заболеваний печени на фоне описторхозной инвазии / Е.С. Косаренко [и др.] // Практическая медицина. - 2023. - Т. 21, № 4. - С. 63 - 71.
33. Лейшнер, У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. — М.: Анахарсис, 2005. — 176 с.
34. Леутская, З.К. Некоторые аспекты иммунитета при гельминтозах. - М.: Наука, 1990. - 205 с.
35. Лечение описторхоза и клонорхоза: современные подходы, проблемные аспекты и перспективы / О.А. Байкова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - №6. - С. 14 - 24.
36. Лиско, О. Б. Описторхоз как триггер желчекаменной болезни / О. Б. Лиско [и др.] // Материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием - Москва, 2020. - С. 129-130.
37. Лобода, В. Н. Описторхоз. Значимость знаний о паразитарных заболеваниях в хирургии // Научный альманах. - 2023. - № 4- 2(102). - С. 71 - 75.
38. Маюрова, А. С. Геоэкологическая оценка природного очага описторхоза на территории Ханты-Мансийского автономного округа - Югры: дисс. ... канд. мед.

наук: 25.00.36 - геоэкология / Кустикова Марина Александровна. Санкт-Петербург, 2021. - 159 с.

39. Метаболический синдром, нарушения углеводного и липидного обмена при гельминтозах: обзор современных данных / Е.А. Головач [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - №17 (4). - 187 - 198.

40. Механизмы патогенеза трематодозов: присутствие секреторных белков кошачьей двуустки *Opisthorchis felinus* в тканях желчного пузыря у больных хроническим описторхозом / М. Ю. Пахарукова [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2017. - №21(3). - С. 312 - 316.

41. Мительглик, У.С. Клинико-лабораторные особенности течения некоторых аутоиммунных заболеваний печени: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 - внутренние болезни / Барановский Андрей Юрьевич. Санкт-Петербург, 2014. - 205 с.

42. Митрофанова, Н.Н. Описторхоз: география распространения, заболеваемость, эпидемиология, диагностика, патогенез / Н.Н. Митрофанова, И.А. Морозов // Вестник Пензенского государственного университета. - 2019. - №4(28). - С. 53 - 60.

43. О состоянии санитарно - эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. - М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. - 254 с.

44. О состоянии санитарно - эпидемиологического благополучия населения в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре в 2022 году: Государственный доклад. - П.: Управление Роспотребнадзора по Ханты-Мансийскому автономному округу-Югре, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре», 2023. - 193 с.

45. Описторхоз у взрослых: клинические рекомендации / И. В. Шестакова [и др.] - М.: Федеральная медицинская электронная библиотека, 2014. - 54 с. - <http://www.femb.ru>

46. Описторхоз, его клинические проявления, диагностика и статистика / Е. Н.

- Денисов [и др.] // Молодой ученый. - 2021. - № 22(364). - С. 53 - 55.
47. Описторхоз: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики / Л. П. Мамчиц [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека. - Минск, 2022. - № 14. - С. 35 - 41.
48. Пальцев, А. И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение // РМЖ. - 2005. - № 2. - С. 3 - 7.
49. Патология органов пищеварения при сочетанных заболеваниях: сахарный диабет и хронический описторхоз / О.А. Павленко, Г.И. Непомнящих, В.И. Корчин и др. - Томск: Дельтаплан, 2001. - 121 с.
50. Пащенко, Н. В. Описторхоз как эпидемиологическая проблема / Н. В. Пащенко, А. С. Чуев // Наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения: материалы международной научно-практической конф. - Воронеж, 2018. - С. 563 - 566.
51. Первичный билиарный холангит — решена ли проблема? [Электронный ресурс] / К.Г. Абсандзе [и др.] // Вестник терапевта. - 2019. - № 6 -7 (42 - 43). URL: <https://therapyedu. su/statyi/pervichnyj-biliarnyj-holangit-reshena-li-problema/>
52. Первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: современные представления / Е.В. Сказываева [и др.] // Фарматека. - 2018. - № 9(362). - С. 10 - 17.
53. Плотников, Н. Н. Описторхоз (гельминтоз печени и поджелудочной железы) / Н. Н. Плотников. — М.: Издательство АМН СССР, 1953. - 24 с.
54. Помыткина, Т. Е. Хронический описторхоз и патология кишечника / Т.Е. Помыткина, Е.В. Симанович // Современный мир, природа и человек: сборник трудов XXI международной научно-практической конференции. - Кемерово, 2022. - С. 334 - 340.
55. Прашнова, М. К. Персонализированный подход к оценке минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным билиарным холангитом / М. К. Прашнова, К. Л. Райхельсон, В. П. Ковязина // Клиническая больница. - 2018. - № 4(26). - С. 8 - 14.
56. Райхельсон, К.Л. Дифференциальная диагностика и прогноз течения

аутоиммунных заболеваний печени: дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.01.04 - внутренние болезни / Барановский Андрей Юрьевич. Санкт-Петербург, 2014. - 332 с.

57. Райхельсон, К.Л. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания / К.Л. Райхельсон, Е.В. Пазенко, Н.В. Марченко // Consilium Medicum. - 2017. - №19 (8). - С. 121 - 130.

58. Решетняк, В.И. Дислипидемия и ее особенности при первичном билиарном холангите / В.И. Решетняк, И.В. Маев // Здоровоохранение Таджикистана. - 2023. - №1. - С. 119 - 130.

59. Сандлер, Ю.Г. Пациент с аутоиммунным гепатитом: легко ли поставить диагноз? [Электронный ресурс] / Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая, Т.Ю. Хайменова // Вестник терапевта. - 2019. - №6 - 7 (42 -43). URL: <https://therapyedu.ru/statyi/pacient-s-autoimmunnym-gepatitom-legko-li-postavit-diagnoz/>

60. Сергиев, В. П. Регистрируемая и истинная распространенность паразитарных болезней // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1991. - № 2. - С.3 - 5.

61. Синдром перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза с исходом в цирроз печени, осложненный фатальным тонкокишечным кровотечением (особенности течения и сложности диагностики у мужчин) / Е. В. Винницкая [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 2. - С. 076 - 082.

62. Трудности диагностики острого описторхоза / Г. М. Хасанова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2019. - № 6. - С. 145 - 148.

63. Трудности диагностики острого описторхоза / Н. С. Маркосян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2021. - №3. - С. 190.

64. Ушаков, А. В. Экологическая обусловленность формирования зон выноса возбудителя описторхоза и их эпидемиологическое значение в природном очаге инвазии / А. В. Ушаков // Водные ресурсы - основа устойчивого развития

поселений Сибири и Арктики в XXI веке: Сборник докладов XXI Международной научно-практической конференции. - Тюмень, 2019. - С. 507 - 513.

65. Фаттахов, Р. Г. Состояние очагов описторхоза на территории Западной Сибири / Р.Г. Фаттахов, Т.Ф. Степанова, А.В. Ушаков // Инфекция и иммунитет: материалы конференции. - Москва, 2017. - С. 93.

66. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж. Е. Белая и др. // ОСТЕО. - 2021. - №24 (2). - С. 4 - 47.

67. Федорова, М. Г. Некоторые особенности патогенеза и патоморфологии органов при различных заболеваниях, ассоциированных с острым и хроническим описторхозом (обзор литературы) / М.Г. Федорова, Е.В. Комарова, Н.О. Цыплихин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2022. - № 1. - С. 79 - 92.

68. Хронический описторхоз и хроническая обструктивная болезнь легких: клиничко - патогенетические особенности ассоциированной патологии / И.А. Ратынская [и др.] // Известия Челябинского научного центра УрО РАН. - 2004. - № 2. - С. 193 - 197.

69. Чеснокова, Н.П. Этиология, патогенез и метаболические признаки недостаточности углеводного обмена в печени / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Н.В. Полутова // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2019. - № 1. - С. 76 - 78.

70. Шептулина, А. Ф. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом и аутоиммунным гепатитом: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.04 - внутренние болезни / Широкова Елена Николаевна. Москва, 2016. – 134 с.

71. A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary irrhosis / VS Hegade [et al.] // Frontline Gastroenterology. - 2016. - №7 (3). - P.158 - 166.

72. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis / D. Keith [et al.] //

Gastroenterology. - 2015. - №110(5). - P. 646-659.

73. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis / D. Haldar [et al.] // *Liver International*. - 2021. - № 41(3). - P. 535 - 544.

74. Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis: A Retrospective Diagnosis / R. Al-Handola [et al.] // *Cureus*. - 2023. - №15(3). - P. 1-4.

75. Aravindhan, V. Cell Type-Specific Immuno-modulation induced by Helminthes: effect on meta-inflammation, insulin resistance and type-2 diabetes / V. Aravindhan, G. Anand // *The American journal of tropical medicine and hygiene*. - 2017. - №97(6). - P. 1650 - 1661.

76. Associations between autoimmune conditions and hepatobiliary cancer risk among elderly US adults // E.E. McGee [et al.] // *International journal of cancer*. - 2019. - №144(4). - P. 707 - 717.

77. Autoantibody status and histological variables influence biochemical response to treatment and long-term outcomes in Japanese patients with primary biliary cirrhosis / M. Nakamura [et al.] // *Hepatology research*. - 2015. - №45(8). - P. 846 - 855.

78. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis / S. Sarcognato [et al.] // *Pathologica*. - 2021. - №113(3). - P. 170 - 184.

79. Autoimmune Hepatitis and Fibrosis [Internet] / R. Pellicano [et al.] // *Journal of clinical medicine*. - 2023. - №12(5), 1979. Available from:

<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/5/1979/html>

80. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases / C. Efe [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. - 2012. - № 24(5). - P. 531 - 534.

81. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria / D. Balitzer [et al.] // *Modern pathology*. - 2017. - № 30(5). - P. 773 - 783.

82. Bedossa, P. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatology*. - 1996. - №24(2). - P. 289 - 293.

83. Bhumi, S.A. Seronegative Autoimmune Hepatitis / S.A. Bhumi, G.Y. Wu // Journal of clinical and translational hepatology. - 2023. - № 11(2). - P.459 - 465.
84. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. / C. Corpechot [et al.] // Hepatology. - 2008. - №48. - P.871 - 877.
85. Boonstra, K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review / K. Boonstra, U. Beuers, CY. Ponsioen // Journal of Hepatology. - 2012. - № 56 (5). P. 1181 - 1188.
86. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis / P. Muratori [et al.] // The American journal of gastroenterology. - 2003. - №98. - P. 431 - 437.
87. Clinical characterization of patients with primary biliary cholangitis: A report from multiple Canadian centres / E. M. Yoshida [et al.] // Canadian liver journal. - 2022. - №5(3). - P. 372 - 387.
88. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017 / H. J. Isayama [et al.] // Gastroenterology. - 2018. - №53(9). - P. 1006 - 1034.
89. Clinical practice guidelines for autoimmune hepatitis / H. Ohira [et al.] // Hepatology research. - 2022. - №52(7). - P. 571 - 585.
90. Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches / A. Galoosian [et al.] // J Clin Transl Hepatol. - 2020. -№8 (1). - P. 49 - 60.
91. Colapietro, F. Antimitochondrial Antibodies: from Bench to Bedside / F. Colapietro, A. Lleo, E. Generali // Clinical reviews in allergy and immunology. - 2022. - №63(2). - P. 166 - 177.
92. Co-occurrence of opisthorchiasis and diabetes ex-acerbates morbidity of the hepatobiliary tract disease. / A. Chaidee [et al.] // PLoS neglected tropical diseases. - 2018. - №12(6). - P. 24.
93. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis / J. Wesierska-Gadek [et al.] // Hepatology. - 2006. - №43. - P. 1135 - 1144.
94. Czaja, A. J. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis // Dig Dis Sci. - 2012.

- №57(3). P. 610-624.

95. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases / C.L. Mack [et al.] // *Hepatology*. - 2020. - №72(2). - P. 671 - 722.

96. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis / Z.M. Younossi[et al.] // *The American journal of gastroenterology*. - 2019. - №114. - P. 48 - 63.

97. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman [et al.] // *Journal of Hepatology*. -2010. - №51(2). - P. 660 - 668.

98. Dull, M.M. Evaluation and Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis / M.M. Dull, A. E. Kremer // *Clinics in liver disease*. - 2022. - №26(4). - P. 727 - 745.

99. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases // *Journal of Hepatology*. - 2009. - № 51 (2). - P. 237 - 267.

100. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // *Journal of Hepatology*. - 2017. №67. - P. 145 - 172.

101. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands / N.M.F. van Gerven [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. - 2014. - №49. - P. 1245 - 1254.

102. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis / N. Zeng [et al.] // *Hepatology international*. - 2019. - №13 (6). - P. 788 - 799.

103. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in: a nationwide study / M. Werner [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. - 2008. - №43. - P. 1232 - 1240.

104. Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: a Population-based National Study / N. A. Tunio [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. - 2020. - № 55(10). - P. 903-910.

105. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis / A.W. Lohse [et al.] // *Journal Hepatology*. - 2015. - №63(4). - P. 971 - 1004.

106. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis / A. Lleo [et al.] // *Scientific reports*. - 2016. - №6(25906). - P. 8.
107. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis / A. Floreani [et al.] // *Clin Rev Allergy Immunol*. - 2015. - № 48. - P. 192 - 197.
108. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis / S. Chalifoux [et al.] // *Gut Liver*. - 2017. - №11(6). - P. 771 - 780.
109. Familial associations between autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis and other autoimmune diseases / H. Thomsen [et al.] // *PLoS ONE*. - 2020. - №15(10). - P. 10.
110. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice / F. Invernizzi [et al.] // *Journal of personalized medicine*. - 2022. -№ 12(6). - P. 925.
111. Gronbask, L. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study / L. Gronback, H. Vilstrup, P. Jepsen. // *Journal Hepatology*. - 2014. - №60(3). - P. 612 - 617.
112. Gulamhusein, A.F. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities / A.F. Gulamhusein, G.M.Hirschfield // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. - 2020. - №17 (2). - P. 93 - 110.
113. Heo, N. Y. Epidemiology of Autoimmune Liver Disease / *The Korean journal of gastroenterology*. - 2023. - №81(2). - P. 59 - 65.
114. High prevalence of lower limb atherosclerosis is linked with the gut-liver axis in patients with primary biliary cholangitis / F. R. Ponziani [et al.] // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. - 2023. - № 43(2). - P. 370 - 380.
115. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal / A. Gurung [et al.] // *Human pathology*. - 2018. - № 82. - P. 51 - 60.
116. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy / M.I. Wah-Suarez [et al.] // *Frontline gastroenterology*. – 2019. - № 10(4) – P. 401-408.
117. Immunoglobulin G4-associated de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation for chronic hepatitis B- and C-related cirrhosis and hepatocellular

carcinoma: a case report with literature review / X.Y. Zhao [et al.] // Transplantation proceedings. - 2013. - №45(2). - P. 824 - 827.

118. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study / G.F. Mells [et al.] // Hepatology. -2013. - №58 (1). - P. 273 - 283.

119. Increased risks of spontaneous bacterial peritonitis and interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis patients with concomitant sjogren syndrome / C. Chen [et al.] // Medicine. - 2016. - № 95 (2).

120. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis in Victoria, Australia. / J. French [et al.] // Journal of gastroenterology and hepatology - 2020. - № 35(4). - P. 673-679.

121. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis / J.H. Ngu [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology. - 2011. - №9(12). - P. 1092 - 1097.

122. International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda / M. Sebode [et al.] // Liver international. - 2018. - №38(1). - P. 15 - 22.

123. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis / Alvarez F. [et al.] // Journal of Hepatology. - 1999. - №31 (5). - P. 929 - 38.

124. Jepsen, P. Worldwide incidence of autoimmune liver disease / P. Jepsen, L. Gronbaek, H. Vilstrup // Dig Dis. - 2015. - №33. - P. 2 - 12.

125. Lamba, M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis / M. Lamba, J.H. Ngu, C.A.M. Stedman // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2021. - №19(3). - P. 573 - 579.

126. Linzay, C. D. Autoimmune Hepatitis [Internet] / C. D. Linzay, B. Sharma, S. Pandit // StatPearls Publishing Treasure Island (FL). - 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459186/>

127. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group / D. Vergani [et al.] // Journal Hepatology. - 2004. - №41. - P. 677 - 683.

128. Lohse, A.W. Autoimmune hepatitis / A.W. Lohse, G. Mieli-Vergani // *Journal Hepatology*. - 2011. - №55. - P.171 - 182.
129. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for differential assessment of liver abnormalities induced by *Opisthorchis felinus* in an animal model / A. G. Pershina [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. - 2017. - №7. - P. 20.
130. Nassar, R. Autoimmune liver disease in gastrointestinal conditions / R. Nassar, O. Waisbourd-Zinman // *Clinical liver disease (Hoboken)*. - 2022. - №20(4). - P.108 - 110.
131. Navaneethan, U. Impact of inflammatory bowel disease on post cholecystectomy complications and hospitalization costs: a Nationwide Inpatient Sample study / U. Navaneethan, S. Parasa, P.G. Venkatesh // *Journal of Crohn's & colitis*. - 2013. №7(5). P. 164 - 70.
132. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos / B. Sripa [et al.] // *Acta tropica*. - 2011. - №120 (1). -P. 158 - 168.
133. Optimization of Laboratory Diagnostics of Primary Biliary Cholangitis: When Solid-Phase Assays and Immunofluorescence Combine / F. Gaiani [et al.] // *Journal of clinical medicine*. - 2022. - №11(17). - P. 1 - 12.
134. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group / K.M. Boberg [et al.] // *Journal of Hepatology*. - 2011. - № 54 (2). - P. 374 - 385.
135. Pandit, S. Primary Biliary Cholangitis [Internet] / S. Pandit, H. Samant // StatPearls Publishing Treasure Island (FL). - 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459209/>
136. Poordad, F. Diagnosis, treatment, and monitoring of patients with primary biliary cholangitis // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. - 2016. - №12. - P. 561 - 564.
137. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women / J.H. Ngu [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. - 2010. - №10. - P. 1681 - 1686.
138. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in

- primary biliary cirrhosis / E.I. Rigopoulou [et al.] // *Gut*. - 2005. №54. - P. 528 -532.
139. Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment / A. Pares [et al.] // *Revista española de enfermedades digestivas*. - 2018. - № 110(10). - P. 641 - 649.
140. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / D.L. Keith [et al.] // *Hepatology*. - 2019. - №69 (1). - P. 394 - 419.
141. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease / K. Boonstra [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. - 2012. -№18. - P.2270 - 2276.
142. Rawla, P. Primary Sclerosing Cholangitis [Internet] / P. Rawla, H. Samant // StatPearls Publishing. Treasure Island (FL). - 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537181/>
143. Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges / K. Zachou [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. - 2013. - №38. - P. 887913.
144. Rigopoulou, E. I. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis / E. I. Rigopoulou, D. P. Bogdanos // *World journal of gastroenterology*. - 2023. - №29(12). - P. 1795 - 1810.
145. Rishe, E. Itch in primary biliary cirrhosis: A patients' perspective / E. Rishe, A. Azarm, N.V. Bergasa // *Acta dermato-venereologica*. - 2008. - №88 (1). - P. 34 -37.
146. Rossi, R.E. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update / R.E. Rossi, D. Conte, S. Massironi // *European journal of gastroenterology & hepatology*. - 2016. - №28. - P. 123 - 131.
147. Sequence of events leading to primary biliary cholangitis / I. Lenci [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2023. - № 29(37). – P. 5305 - 5312.
148. Sorokin, A. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review / A. Sorokin, J. L. Brown, P. D. Thompson // *Atherosclerosis*. – 2007. № 194(2). P. 293 - 299.

149. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population / T. Lv [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. - 2019. - № 34(10). - P. 1676 - 1684.
150. Tanaka, A. Current understanding of primary biliary cholangitis // *Clinical and molecular hepatology*. - 2021. - №27(1). - P. 1 - 21.
151. Terziroli Beretta-Piccoli, B. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice / B. Terziroli Beretta-Piccoli, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // *Clinical reviews in allergy & immunology*. -2022. - №63(2). P. 124 - 137.
152. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis / M. Podda [et al.] // *Journal of autoimmunity*. - 2013. - №46. - P. 81 - 87.
153. Tiniakos, D.G. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis / D.G. Tiniakos, J.G. Brain, Y.A. Bury // *Digestive Diseases*. - 2015. - № 33, Suppl. 2. - P. 53 - 64.
154. Trivedi, P. J. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases / P. J. Trivedi, G. M. Hirschfield // *Gut*. – 2021. - № 70(10). - P.1989 – 2003
155. Trivella, J. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment / J. Trivella, B.V. John, C. Levy // *Hepatology communications*. - 2023. - №7(6). - P.1 - 18.
156. Update of the simplified criteria for autoimmune hepatitis: evaluation of the methodology for immunoserological testing / J. Galaski [et al.] // *Journal Hepatology*. - 2021. - №74(2). - P. 312 - 320.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**Клинический случай - Аутоиммунный гепатит на фоне
описторхозной инвазии.**

Пациентка Л., 1972 года рождения, жительница г. Урай. Из анамнеза - вредных привычек не имеет, наследственность не отягощена. Маркеры вирусных гепатитов отрицательны. Образование средне-специальное - фельдшер.

При объективном осмотре: общее состояние средней тяжести по заболеванию. Повышенного питания (ИМТ - 37,7 кг/м²). Кожные покровы бледные, с желтушным оттенком, сухие. На коже лица, в области зоны декольте, предплечьях, на спине - единичные телеангиоэктазии. На нижних конечностях варикозно-расширенные вены. Склеры субиктеричные. Суставы внешне не изменены. Боли в коленных суставах при движении. Отеки нижних конечностей до уровня 1/3 голени. При поверхностной ориентировочной пальпации живот мягкий, безболезненный. В области передней брюшной стенки пальпируется грыжевое выпячивание 5х 5 см, свободно вправляется в брюшную полость. Печень не выступает из - под края реберной дуги, безболезненна при пальпации. Размеры по Курлову 12-10-8 см.

В 2002 году пациентке проведена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. С августа 2002 г впервые отметила появление желтушности кожных покровов, при обследовании: выраженный синдром цитолиза (АЛТ 1195, АСТ 1172ед/л), гипербилирубинемия до 78 мкмоль/л, была госпитализирована по месту жительства. После выписки из стационара в период с 2002 - 2008 год периодически принимала карсил, но-шпу при появлении болевого синдрома. В 2008 году планировалось проведение оперативного лечения послеоперационной вентральной грыжи, при обследовании выявлена описторхозная инвазия, синдром цитолиза до 4 - 5 норм, холестаза ЩФ 187 ед\л, ГГТ 651 ед\л. Маркеры вирусных гепатитов отрицательные. От оперативного

лечения было принято решение воздержаться. В 2010 году проведена дегельминтизация описторхоза празиквантелом.

В июне 2011 году появилась желтушность кожных покровов и склер, усиление болевого синдрома в правом подреберье, госпитализирована в «Окружной центр вирусных гепатитов» ОКБ г. Ханты-Мансийска. Выставлен диагноз: Хронический гепатит, неуточненной этиологии с вероятной трансформацией в цирроз печени. Синдром портальной гипертензии (гепатоспленомегалия с явлениями гиперспленизма, варикозно-расширенные вены пищевода 1 степени). Синдром печеночно-клеточной недостаточности (коагулопатия, гипоальбуминемия). Учитывая высокий риск развития кровотечения, биопсия печени не выполнялась. Проведено лечение с положительным эффектом. В ноябре 2011г ухудшения состояния в виде нарастания слабости, головокружения, болей в эпигастральной области, усиливающиеся после приема пищи, без иррадиации, потемнения мочи, проведено обследование в г. Сургуте, выставлен диагноз: Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, декомпенсация (класс С по Чайлд-Пью). ПЖН 2. Варикозно-расширенные вены пищевода. К лечению подключен преднизолон в начальной дозе 40 мг/сутки, с постепенным снижением дозы до поддерживающей - 10 мг/сут. Пациентка строго придерживалась рекомендаций, проходила динамическое стационарное обследование. На фоне приема ГКС терапии активность гепатита сохранялась, развились осложнения - остеопороз, патологический перелом Th12, кушингоидное ожирение, в связи с чем, в октябре 2014 г преднизолон отменен, к лечению подключена цитостатическая терапия - азатиоприн в дозе 100 мг/сутки. На фоне лечения самочувствие улучшилось, сохранялось умеренное повышение активности трансаминаз.

В последующем регулярно госпитализировалась в ОЦВГ для коррекции состояния и динамического контроля.

В 2017 г. проходила обследование совместно с потенциальным родственным донором, Выделена квота на трансплантацию печени. Консультирована в ФГБУ НМИЦ «Трансплантологии и искусственных органов»

имени академика В.И. Шумакова, получен отказ, рекомендовано снижение веса.

В 2018 г. в связи с развитием выраженной лейкопении азатиоприн отменен. Ухудшение состояния с 01.03.19 - нарастание асцита, энцефалопатии.

Диагноз клинический

Основной: Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита, 1 типа (ANA позитивный), класс С по Чайлд-Пью (12 баллов), стадия декомпенсации, F 4 по шкале МЕТАВИР. MELD-Na:26 баллов. Синдром портальной гипертензии: (гепатоспленомегалия с явлениями гиперспленизма, варикозно-расширенные вены пищевода 2 степени, отечно-асцитический синдром). Синдром печеночно-клеточной недостаточности (коагулопатия, гипоальбуминемия, печеночная энцефалопатия 1-2 ст.). Панцитопения: тромбоцитопения, лейкопения (нейтропения тяжелой степени), анемия средней степени тяжести.

Сопутствующий: Послеоперационная вентральная грыжа. Желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия 2002г. Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом, 1 степени. Хронический неатрофический эрозивный пангастрит, на фоне портальной гипертензии, умеренное обострение. Ожирение 2 степени, смешанного генеза (алиментарного+ лекарственного). Варикозное расширение вен нижних конечностей С 1,2,3 класса по СЕАР. Остеохондроз позвоночника. Вертеброгенная цервикокраниалгия, головная боль напряжения. Хронически-рецидивирующее течение. Первичный полиостеоартроз. Первичный двусторонний гонартроз, рентгенологическая стадия II, ФК I. Остеопороз. Патологический перелом Th12 неуточненной давности. Вертебропластика 2015 год.

Динамика КТ органов брюшной полости.

Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием пациентки Л, 1972 г.р. от 20.12.2016.

При КТ-томографии органов брюшной полости с контрастным усилением печень уменьшена в размерах ККР до 11,4см, контуры бугристые, ровные, плотностью 60-67 НУ, желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не

визуализируется. Холедох до 9,5 мм.

Селезенка ККР до 12 см, контуры четкие, ровные, структура однородная. Поджелудочная железа дольчатой структуры, отечна. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. В брюшной полости, в правой и левой фланковых областях определяется небольшое количество свободной жидкости. Определяется дефект передней брюшной стенки, с пролабированием петель кишечника, до 75 мм в диаметре. Увеличенных лу в брюшной полости не выявлено. На видимых срезах в венозную фазу определяются расширенные вены пищевода.

Заключение: КТ-картина диффузных изменений печени. Хр. Холангита. Спленомегалии. Хронического панкреатита. Грыжи передней брюшной стенки. Асцита. Расширения вен пищевода (рис. 6).



Рисунок 6 - Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием пациентки Л, 1972 г.р. от 20.12.2016.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием пациентки Л. от 20.11.2018: печень бугристая, уплотнена, уменьшена в размерах. ККР правой доли до 9см,

плотностью 76 НУ, желчные протоки не расширены. Структура без очаговых изменений. Желчный пузырь не визуализируется. Холедох не расширен.

Селезенка увеличена, контуры четкие, ровные, структура однородная. Поджелудочная железа дольчатой структуры, атрофична. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. В брюшной полости, в правой и левой фланковых областях определяется наличие свободной жидкости. Определяется дефект передней брюшной стенки, просвет до 85 мм в поперечнике с пролабированием петель кишечника. Увеличенных лу в брюшной полости не выявлено. На видимых срезах определяются расширенные вены пищевода.

Заключение: КТ-картина диффузных изменений печени, цирроза печени. Хронического панкреатита. Асцита. Грыжа передней брюшной стенки. Расширение вен пищевода (рис. 7).



Рисунок 7 - Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием пациентки Л, 1972 г.р. от 20.11.2018.

Учитывая декомпенсированное заболевание печени с выраженными проявлениями печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии (Чайлд-Пью 12 баллов, МЭЛД- На 26 баллов), постепенную отрицательную динамику по данным наблюдения в течение последних 7 лет, отсутствие эффекта

и развития осложнений иммуносупрессивной терапии (ГКС, азатиоприн), пациентке показано выполнение трансплантации печени.

21 марта 2019 выполнена ортотопическая трансплантация печени. При проведении патогистологического исследования выявлены патоморфологические проявления сочетанного поражения печени - аутоиммунного, паразитарного и НАЖБП.

Макроскопическое описание: Печень размером 20x16x7см, поверхность крупнобугристая, плотная, капсула плотная, белесоватая, имеется разрез на всю левую долю, на разрезе паренхима представлена множеством узелков жёлто-коричневого цвета диаметром от 0.5 до 2-3см, окруженных белесоватыми прослойками, внутripеченочные желчные протоки несколько расширены, заполненные желчью, ложе желчного пузыря обработано, желчный пузырь удален (рис. 8).



Рисунок 8 - Прижизненное патологоанатомическое исследование пациентки Л, 1972 г.р.

Микроскопическое описание: Гистоархитектоника нарушена за счет формирования крупных узлов, ложных долек, не имеющих в центре центральной вены и окруженные различной толщины фиброзными прослойками. Портальные

тракты расширены, за счет фиброза, пролиферации желчных протоков и обильной лимфоплазмочитарной, гранулоцитарной инфильтрации, распространяющейся за пределы пограничной пластинки в межбалочные пространства. Гепатоциты с диффузной выраженной гиалиново-капельной и гидропической дистрофией, очаговой мелкокапельной жировой дистрофией, определяются мелкие очажки лобулярных некрозов. В цитоплазме гепатоцитов холестаза, отложение пигмента желто-коричневого цвета. В крупных желчных протоках выраженная пролиферация выстилающего эпителия - высокого призматического - с формированием сосочков, аркад, обильная лимфоплазмочитарная, гранулоцитарная инфильтрация. В портальных трактах пролиферация грануляционной ткани с многочисленными сосудами венозного типа.

Заключение: Цирроз печени на фоне хронического аутоиммунного гепатита выраженной активности (ИГА-12 баллов), слабо выраженный мелкокапельный стеатоз. Морфологические признаки описторхозной инвазии, хронический высокоактивный холангит (Рис. 9-16).

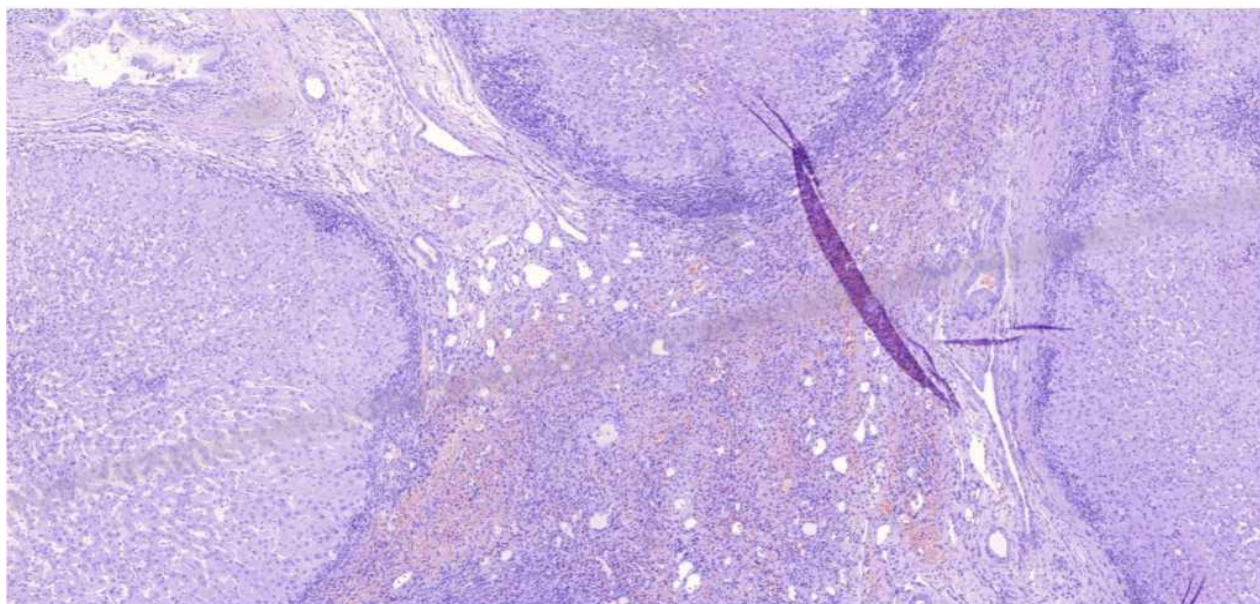


Рисунок 9 - Микропрепарат печени: цирроз, ложные печеночные дольки, склерозирующий аденоз, лимфоплазмочитарная пери- и интранодальная инфильтрация (окраска гематоксилин-эозин, ув. x 50).

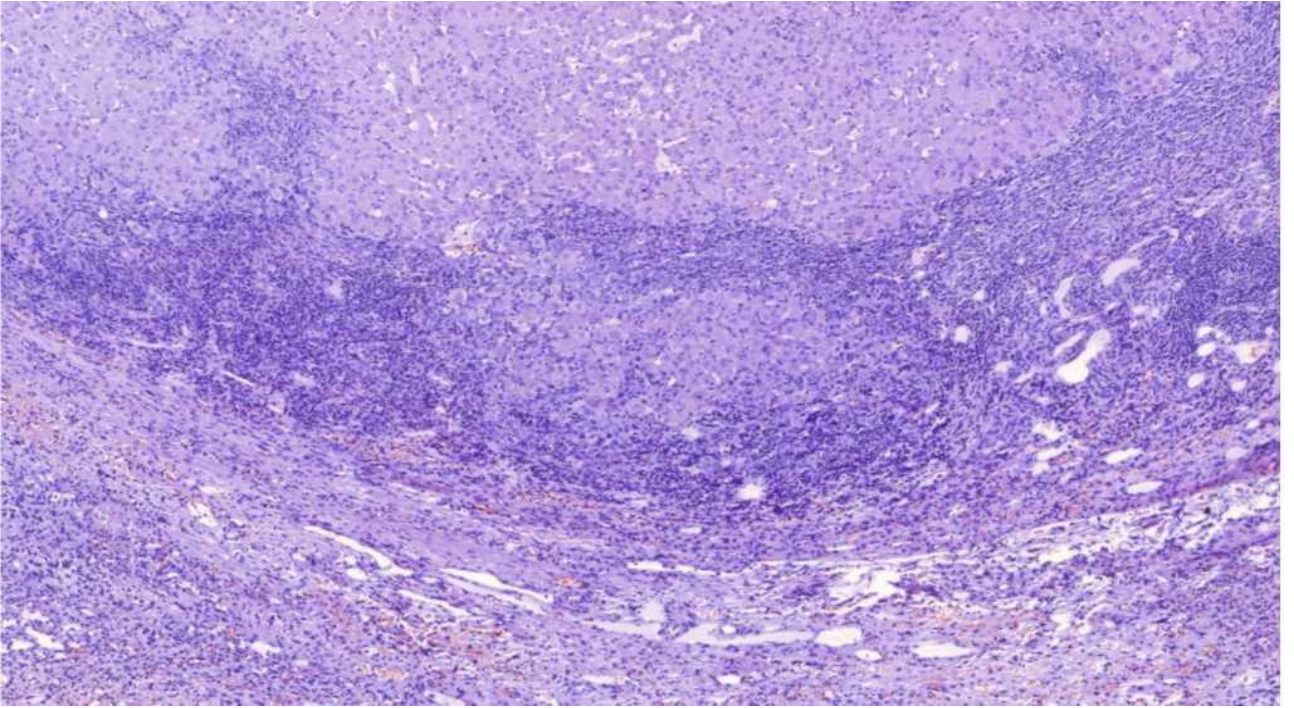


Рисунок 10 - Микропрепарат печени: цирроз, выраженная лимфоплазмочитарная пери- и интранодальная инфильтрация (окраска гематоксилин-эозин, ув. x 50).

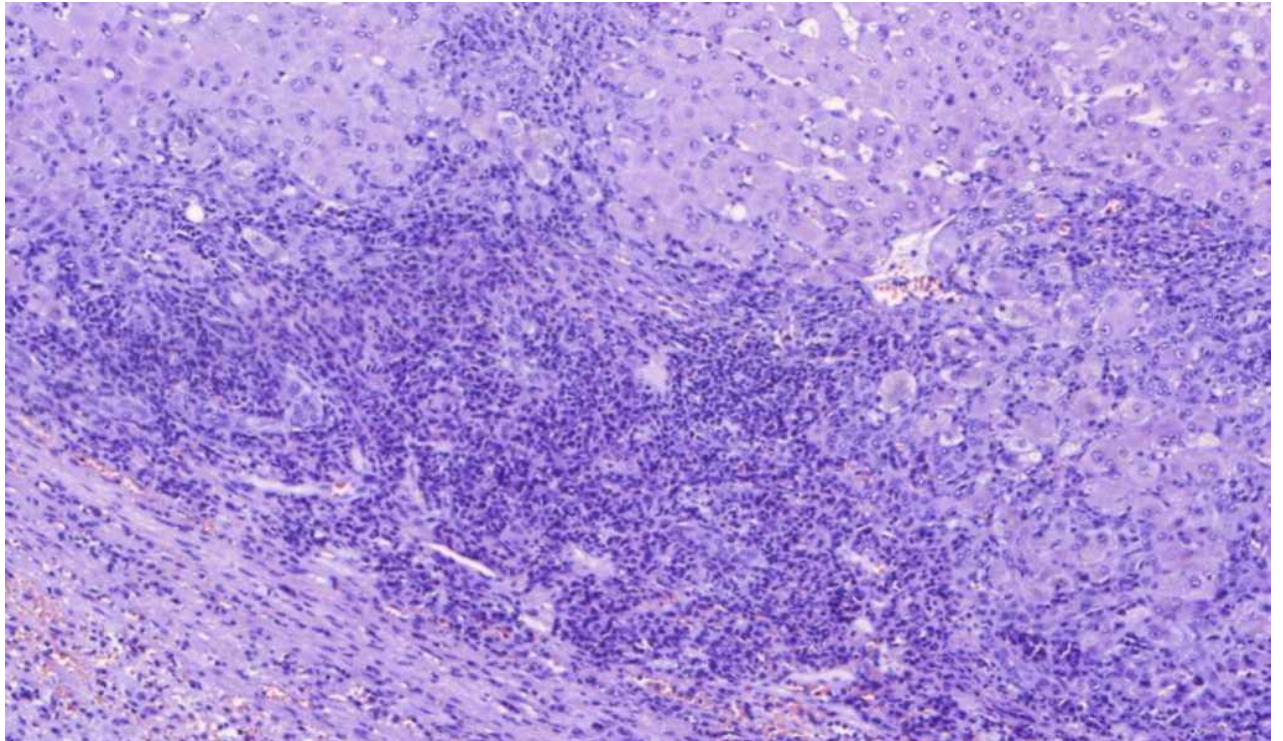


Рисунок 11 - Микропрепарат печени: цирроз, выраженная лимфоплазмочитарная пери- и интранодальная инфильтрация (окраска гематоксилин-эозин, ув. x 100).

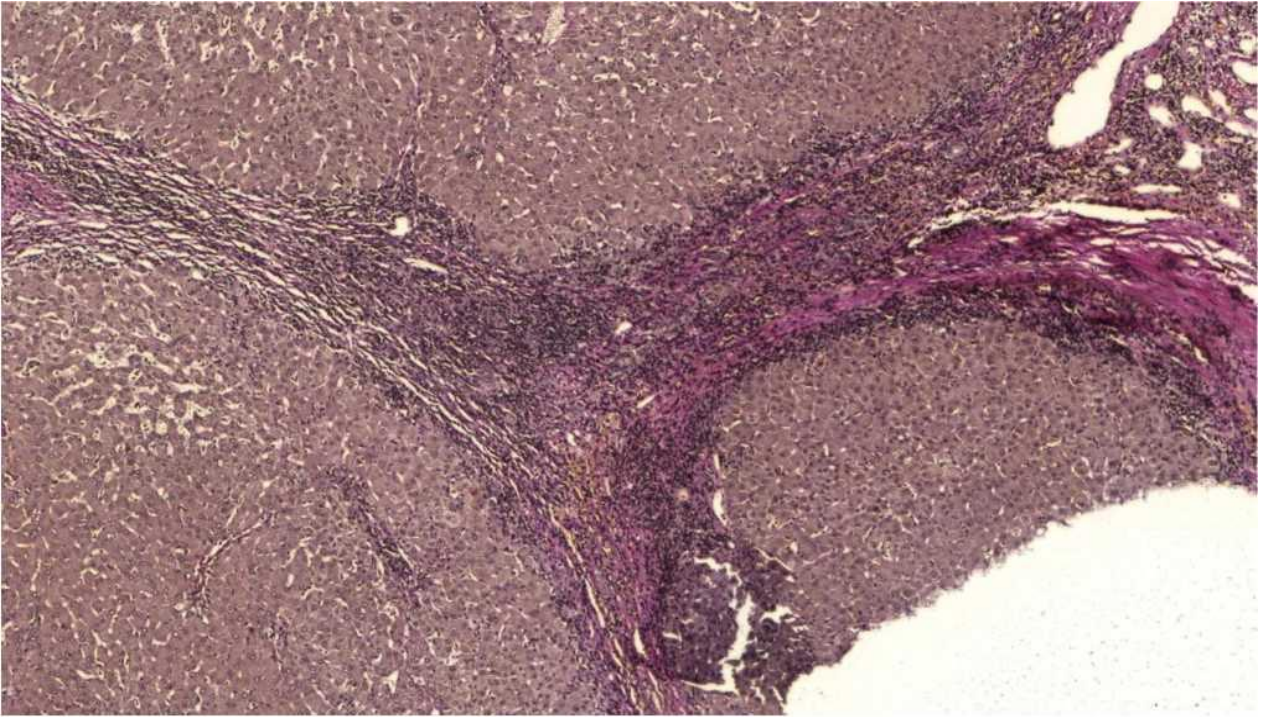


Рисунок 12- Микропрепарат печени: цирроз, фуксинофильные фиброзные волокна вокруг печеночных долек (окраска пикрофуксином по ван Гизону, ув. х 50).

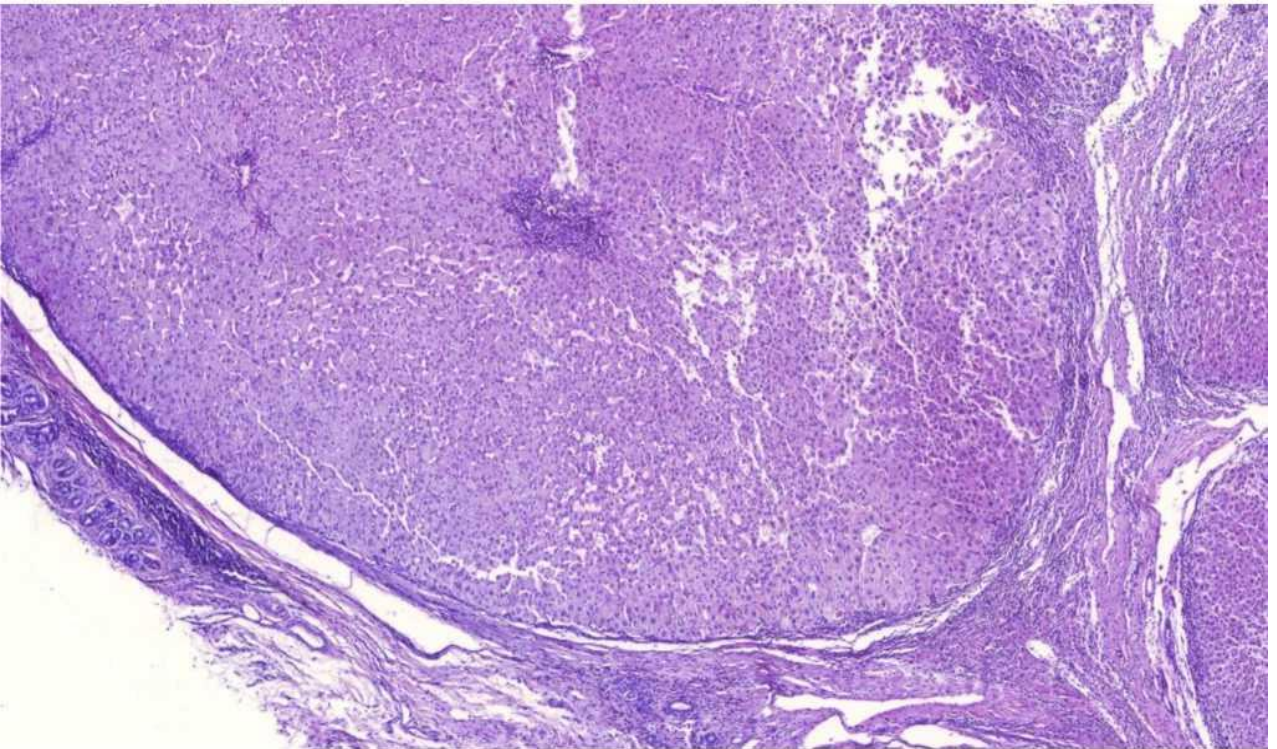


Рисунок 13- Микропрепарат печени: ложная долька в центре которой редуцированная триада с лимфоплазмоцитарным инфильтратом (окраска гематоксилин-эозин, ув. х 50).

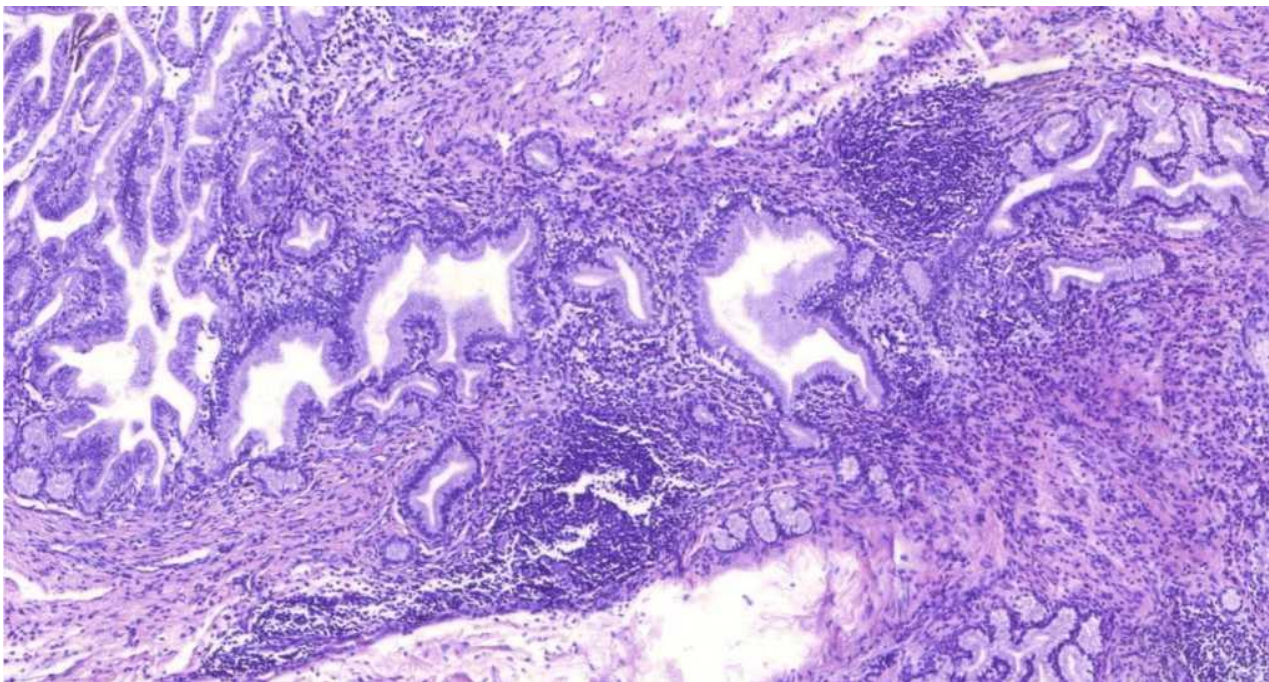


Рисунок 14 - Микропрепарат печени: гиперплазия желчных протоков, перипортальный фиброз с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, с формированием лимфоидных узелков. Бокаловидно-клеточная метаплазия эпителия протоков (окраска гематоксилин-эозин, ув. X 50).

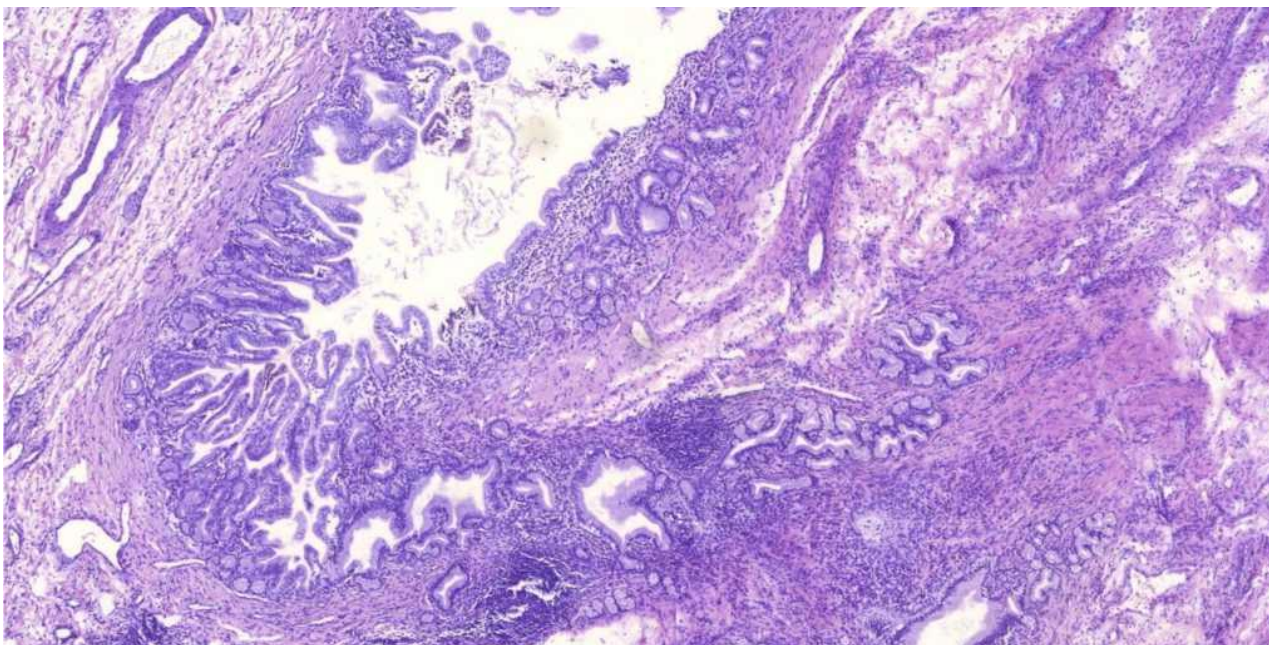


Рисунок 15 - Микропрепарат печени: гиперплазия желчных протоков, перипортальный фиброз с лимфоплазмочитарной инфильтрацией, с формированием лимфоидных узелков. Бокаловидно-клеточная метаплазия эпителия протоков (окраска гематоксилин-эозин, ув. x 50).

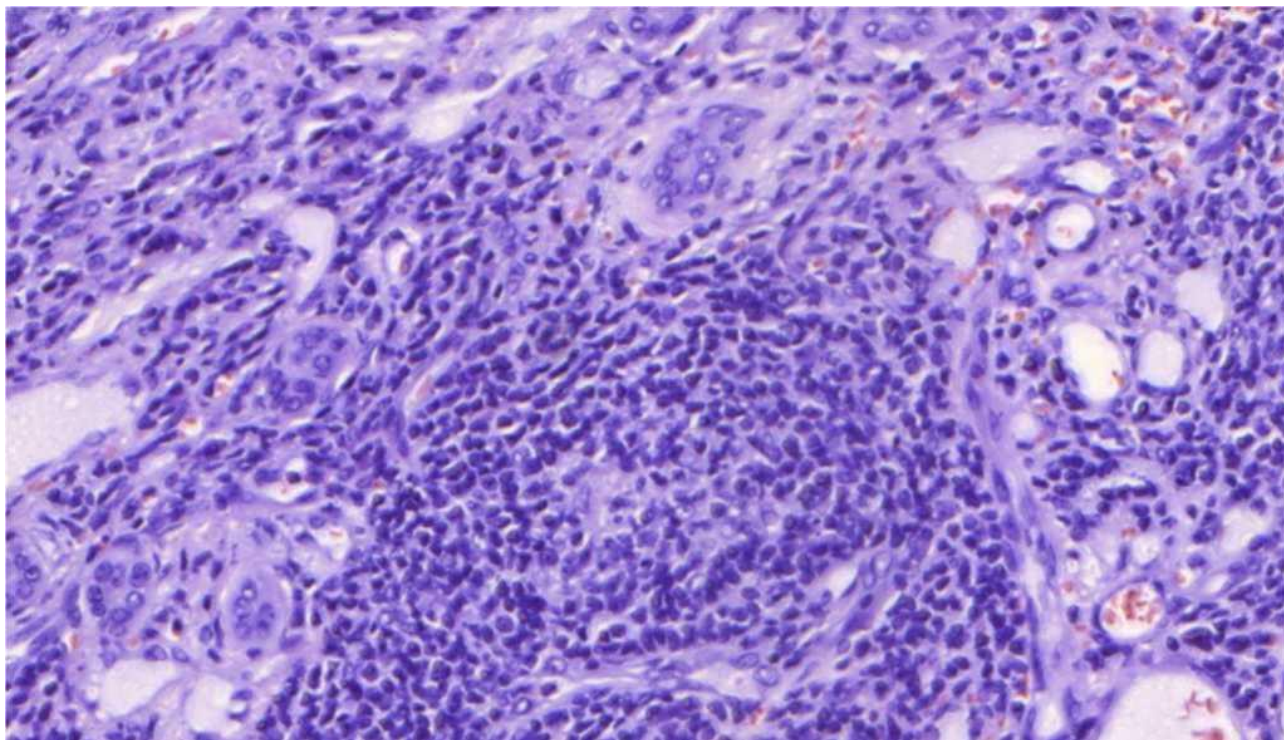


Рисунок 16 - Микропрепарат печени: аденоз желчных капилляров в фиброзированной строме. Густой лимфоплазмочитарный инфильтрат с единичными эозинофилами (окраска гематоксилин-эозин, ув. х 400).

Таким образом, прошло почти 10 лет от момента начальных проявлений (2002 год) до установления цирроза печени аутоиммунного генеза в стадии декомпенсации (2012 год). Проведена дегельминтизация описторхоза без учета аутоиммунного поражения печени, а несвоевременное начало патогенетической терапии повлекло за собой развитие необратимых изменений и развитие декомпенсированного цирроза печени, что в конечном итоге потребовало проведения трансплантации печени. Данное клиническое наблюдение ярко демонстрирует прогрессирующее течение аутоиммунного гепатита, трудности в диагностике и лечении данной категории больных [4].

Клинический случай - тяжелое течение перекрестного синдрома на фоне описторхозной инвазии.

Пациентка Ф., 1974 года рождения. С 2015 г. лабораторно наблюдался синдром цитолиза, холестаза с гиперхолестеринемией, был выставлен диагноз «Описторхоз, поздняя фаза. Паразитарный гепатит, умеренной активности», двукратно в 2015 и 2016 году проведена дегельминтизация празиквантелом. С лета 2018 пациентка отметила появление зуда кожных покровов, обращалась в поликлинику, осмотрена инфекционистом, выставлен диагноз активный гепатит неуточненной этиологии, назначались курсы гепатопротекторов с незначительным положительным эффектом. Назначено дообследование: МРХПГ: Гепатоспленомегалия. Деформация желчного пузыря. Антинуклеарные АТ (IgG) скрининг - результат положительный, АТ к АМА, IgG+A+M - менее 1:40. Находилась на стационарном лечении по месту жительства в июне, сентябре 2020 года, проводился плазмаферез в связи с выраженной гиперхолестеринемией (максимально до 42 ммоль/л). Выполнена биопсия печени: мелкие фрагменты печени с двумя портальными трактами, несколько расширены за счет фиброза и довольно густой лимфогистиоцитарной инфильтрацией с проникновением инфильтрата в балки до средней трети, диффузная зернистая дистрофия гепатоцитов, довольно много апоптозов, желчные капилляры не расширены. Заключение: Картина хронического (вирусного?) гепатита, умеренной активности, фиброз 0-1 степени, опухолевого роста нет. Диагноз Overlap- синдром (ПБХ+АИГ) впервые установлен лишь в феврале 2021 г. в частной клинике г. Санкт-Петербурга, куда пациентка отправилась по личной инициативе. Проведено дообследование: альфафетопротеин в пределах нормы, иммуноглобулины М повышены (4,46 г/л). Иммунологические маркеры: ANA +, LC 1 +, АМА, SMA, ANCA, анти- LKM 1, антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(RO) отрицательны. Фиброскан 24, 6 - F 4 по МЕТАВИР. Магнитно-резонансная - холангиография (февраль 2021): МР - картина умеренно выраженного хронического некалькулезного

холецистита, аденомиоматоза желчного пузыря. Конкрементов в желчном пузыре и желчевыводящих путях, признаков билиарной гипертензии не выявлено. Проведен пересмотр стекол - хр. гепатит с умеренной гистологической активностью (индекс гистологической активности по Knodell 12 баллов, по Метавир F 2) с выраженными явлениями фиброза (расширение большинства портальных трактов за счет фиброза, перипортальный сегментарный и перисинусоидальный фиброз, по Knodell 3-4 балла, по Метавир F 3-4). Имеющиеся изменения (негнойный деструктивный холангит с формированием дуктопии и реактивной пролиферации билиарного эпителия) характерны для ПБХ. Однако выраженная перипортальная некрвоспалительная активность (интерфейс - гепатит), плазмноклеточный характер перипортального фиброза не позволяет исключить наличие перекреста ПБХ/АИГ.

Выставлен диагноз: Overlap - синдром: ПБХ+АИГ, с исходом в цирроз печени, класс А по Чайлд-Пью. Рекомендовано лечение: Урсодезоксихолевая кислота 1000 мг/сут, одестон, фенофибрат (трайкор) 145 мг 3 месяца, крестор 10 мг + эзетрол 10 мг, метипред 8 мг - 2 месяца, рабепразол 10 мг, квестран (холистерамин) при зуде.

В марте 2021 года консультирована гастроэнтерологом Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова. К терапии добавлены альфа - нормикс, дюфалак, гептрал, конкор, верошпирон.

В апреле 2021 года находилась на лечении в отделении гастроэнтерологии ФГБУ ВО СЗГМУ им. ИИ Мечникова, выставлен ДЗ: синдром аутоиммунного перекреста: ПБХ, АМА негативный в сочетании с аутоиммунный гепатитом, 1 тип, с исходом в цирроз печени, умеренная биохимическая активность. Портальная гипертензия (спленомегалия). За время лечения отмечалась гиперхолестеринемия до 46 ммоль/л. Обследована на дефицит лизосомной кислой липазы, результат (0,333 - активность в пределах референтных значений).

ЭФГДС: недостаточность кардии. Поверхностный очаговый гастрит. ВРВП, патологии БДС не выявлено, желчь поступает в двенадцатиперстную кишку.

УЗИ ОБП: Гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. Асцит.

Рекомендовано лечение: урсодезоксихолевая кислота 1000 мг/сутки, ребагит, лозартан, амлодипин, аторвастатин.

Консультирована профессором И.Г. Бакулиным в частной клинике "Консилиум" Санкт - Петербурга. Диагноз подтвержден. Рекомендовано лечение: урсодезоксихолевая кислота 1000 мг/сут, квестран, ребагит, аторвастатин, буденофальк 3 мг x 3 р/сутки.

Впервые госпитализирована в Окружной центр вирусных гепатитов ОКБ г. Ханты-Мансийска в июне 2021 г., в клинической картине преобладали проявления выраженного холестаза, с желтухой, гиперпигментацией кожи, высоким уровнем холестерина (максимально до 42 ммоль/л) и развитием множественных ксантом и ксантелазм (Рис. 17 -18).



Рисунок 17 - Ксантелазмы на ладонях пациентки Ф., 1974 года рождения.



Рисунок 19 - Ксантомы на теле пациентки Ф., 1974 года рождения.

Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием: При КТ-томографии органов брюшной полости с контрастным усилением печень до 18,7 см., контуры четкие, ровные, углы сглажены, плотностью 53-57 НУ, желчные протоки не расширены. Структура однородна. Желчный пузырь недостаточно наполнен, содержимое однородное. Холедох не расширен. Селезенка увеличена, нижний край на уровне крыла подвздошной кости, контуры четкие, ровные. Поджелудочная железа дольчатой структуры. Парапанкреатическая клетчатка не изменена. Свободной жидкости, увеличенных л\у в брюшной полости не выявлено. Портальная вена до 16,6мм. В левой почке определяется кистозное образование до 22,4мм. в диаметре.

Заключение: КТ-картина гепатоспленомегалии. Признаки портальной гипертензии. Кистозное образование левой почки (Рис. 19).

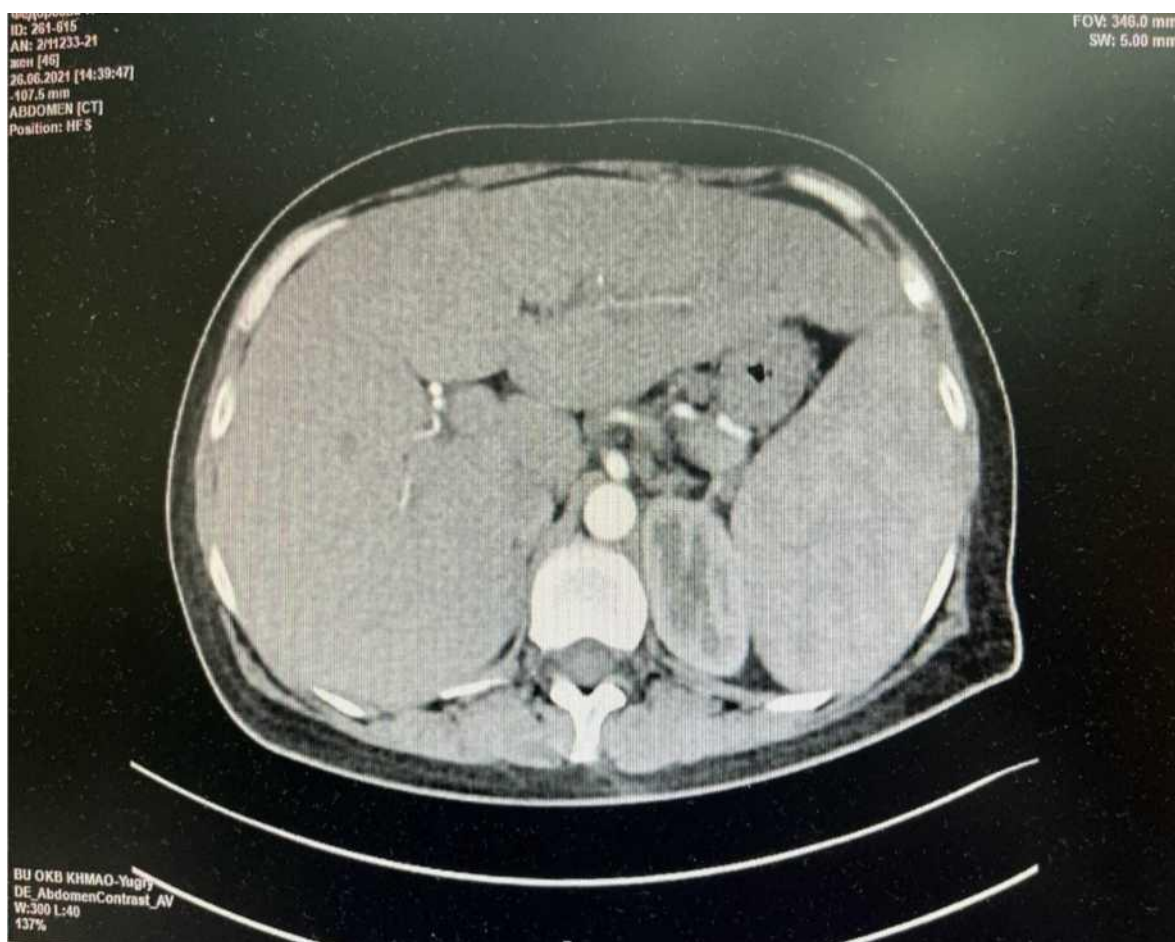


Рисунок 19 - Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием пациентки Ф., 1974 года рождения, от 26.06.2021 г.

По результатам дообследования выставлен диагноз:

Overlap- синдром: Первичный билиарный холангит, АМА негативный + аутоиммунный гепатит, 1 типа (ANA +, LC 1 +), с исходом в цирроз печени, субкомпенсация, класс В по Чайлд-Пью (8 баллов), MELD 27 баллов, F 4 по METAVIR. Портальная гипертензия (гепатоспленомегалия с явлениями гиперспленизма, асцит). Печеночноклеточная недостаточность (гипербилирубинемия, коагулопатия). Хронический описторхоз, реинвазия.

Проводились сеансы каскадной плазмофильтрации, с временным эффектом. На фоне назначения ГКС, через 6 мес. от начала терапии появились интенсивные боли в спине, по данным МРТ позвоночника диагностированы патологические переломы тел позвонков Th 9 - 1 степени, Th 12, L1 - 2 степени,

L2 - 3 степени, L4, L5 - 1 степени, ГКС были отменены. В декабре 2022 года выполнено оперативное лечение - Вертебропластика Th7, Th8, Th9, Th10, Th11, Th12, L1, L3, L4 позвонков.

В мае 2022 года у пациентки диагностировано субарахноидальное кровоизлияние из мешотчатой аневризмы левой передней соединительной артерии. Hunt-HessII, Fisher III. Выполнена парциальная окклюзия мешотчатой аневризмы коммуникантного сегмента левой внутренней сонной артерии. Послеоперационный период осложнился сепсисом, тромбофлебитом большой подкожной вены слева, острым гнойным абсцессом средней трети голени.

В марте 2023 года пациентке успешно проведена трансплантация печени от кадаверного донора (Рис. 20, 21) на базе ОКБ г. Ханты-Мансийск.



Рисунок 20 - Прижизненное патологоанатомическое исследование, пациентки Ф., 1974 года рождения. Макропрепарат печени с сочетанным поражением – перекрестный синдром ПБХ/АИГ и хронический описторхоз, реинвазия.



Рисунок 21 - Ладони пациентки Ф., 1974 года рождения через 6 месяцев после трансплантации печени.

Данный клинический случай, еще один типичный пример, демонстрирующий не простой путь к установлению диагноза, сложности дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний печени сочетанных с описторхозной инвазией, зависимости патогистологического описания от опыта гистолога, последствий несвоевременного начала терапии, недооценки рисков остеопороза при назначении глюкокортикостероидов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

AUDIT – тест для оценки потребления алкоголя

Одна единица алкоголя – 10 г чистого, или абсолютного, алкоголя.



2,1 единицы
500 мл
5,2%-ного
пива



1,1 единицы
120 мл
12%-ного
вина



1,3 единицы
40 мл
40%-ного
крепкого алкоголя



1,8 единицы
500 мл
4,5%-ного
сидра

AUDIT-C (сокращенная версия AUDIT)

Вопросы	Баллы					Ваши баллы
	0	1	2	3	4	
1. Как часто вы употребляете напитки с содержанием алкоголя?	Никогда	Примерно раз в месяц или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще	
2. Сколько единиц алкоголя вы обычно выпиваете за раз? Формула расчета количества алкогольных единиц: количество (литры) x крепость (%) x 0,789 = количество единиц алкоголя. Например: 0,5 л пива x 5,2 (крепость в процентах) x 0,789 = 2,1 единиц алкоголя.	1–2	3–4	5–6	7–9	10+	
3. Как часто вы выпиваете 6 и более единиц алкоголя за раз?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	

Пожалуйста, продолжайте заполнять анкету, если:

- а) вы женщина и ваш результат теста больше или равен **4**
- б) вы мужчина и ваш результат теста больше или равен **5**

Меньшая полученная сумма баллов становится вашим окончательным результатом.

Комментарий смотрите на следующей странице.

СУММА БАЛЛОВ

Следующие вопросы теста AUDIT

Вопросы	Баллы					Ваши баллы
	0	1	2	3	4	
4. Как часто за последний год случалось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
5. Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
6. Как часто за последний год наутро после обильного употребления алкоголя вам требовался какой-нибудь содержащий алкоголь напиток, чтобы преодолеть похмелье?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
7. Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы испытывали чувство вины или сожаления?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
8. Как часто за последний год случалось так, что наутро после употребления алкоголя вы не помнили происходившего накануне вечером?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
9. Вы сами или кто-то другой получил травмы в результате употребления вами алкоголя?	Нет		Да, но не в течение последнего года		Да, в течение последнего года	
10. Было ли так, что близкий человек, друг, врач или кто-то другой беспокоился об употреблении вами алкоголя либо советовал его сократить?	Нет		Да, но не в течение последнего года		Да, в течение последнего года	

Комментарий к сумме баллов:

0–7 низкий уровень риска. Вероятность нанесения вреда здоровью при таком уровне потребления алкоголя невелика. Рекомендуется не увеличивать количества потребляемого алкоголя.

8–15 угрожающее здоровью потребление. При таком уровне употребления алкоголя повышен риск возникновения нарушений здоровья. Рекомендуется сократить употребление алкоголя.

16–19 злоупотребление. Такой уровень потребления алкоголя наносит вред психическому и физическому здоровью. Необходимо сократить употребление алкоголя.

20+ возможная зависимость. Такой уровень потребления алкоголя наносит вред психическому и физическому здоровью. Необходимо сократить употребление алкоголя или отказаться от него.

**СУММА БАЛЛОВ, ВСЕГО
AUDIT-C + ВОПРОСЫ 4–10**

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2023622436

**«Клинико-лабораторные показатели при аутоиммунных
заболеваниях печени у жителей ХМАО - Югры»**

Правообладатель: *Бюджетное учреждение высшего
образования Ханты-Мансийского автономного округа -
Югры «Ханты-Мансийская государственная
медицинская академия» (RU)*

Авторы: *Косаренко Екатерина Сергеевна (RU), Зуевская
Татьяна Валерьевна (RU), Орлов Михаил Дмитриевич
(RU)*

Заявка № 2023622139

Дата поступления 28 июня 2023 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 17 июля 2023 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов