

На правах рукописи

Косаренко Екатерина Сергеевна

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

3.1.18 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

г. Москва – 2024 г.

Работа выполнена в бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», на кафедре госпитальной терапии.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Зуевская Татьяна Валерьевна**

Официальные оппоненты:

Винницкая Елена Владимировна - доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, научно-исследовательский отдел гепатологии, руководитель отдела.

Степанова Татьяна Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, города Тюмень, директор института.

Ведущая организация: Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024г. в 12.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65) и на официальном сайте <http://www.pirogov-center.ru>.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 г.

Учёный секретарь объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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 [И. Г. Бакулин, Е. В. Сказываева, М. И. Скалинская, 2020; E. M. Yoshida et al., 2022; N. Zeng et al., 2019; N. Y. Neo, 2023; M. Lamba, J. N. Ngu, C.A.M. Stedman, 2021; J. Trivella, B. V. John, C. Levy, 2023; P. J. Trivedi et al., 2021]. 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 [К. В. Ивашкин, 2017].

Разнообразие клинических дебютов аутоиммунных заболеваний печени, 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 [А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон, У. А. Мительглик, 2009; Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая, Т.Ю. Хайменова, 2019].

Долгое время АИЗП рассматривались как диагноз исключения, но с течением времени стало очевидным, что зачастую они 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 Обь – Иртышский бассейн (Ханты – Мансийский, Коми – Пермский, Ямало – Ненецкий автономные округа, Кемеровская (Юргинский район) Томская, Новосибирская, Тюменская, области) является самым крупным ареалом *Opistorhis felinus* в мире. А Ямало – Ненецкий и Ханты – Мансийский автономные округа – это лидеры по заболеваемости описторхозом [О.А. Байкова и др., 2017; Н.Н. Митрофанова, И.А. Морозов, 2019; Е. Н. Денисов и др., 2021]. 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. [А. Е. Аринжанов, А. Ю. Лядова, 2016; О.И. Бибик, 2020; А.С. Маюрова, 2021].

Паразитарная инвазия с различными нарушениями местного и системного иммунитета оказывается преморбидным фоном для различных заболеваний [Р. И. Воробьев, И. А. Батанина, Е. Н. Воробьева, 2022; М.Г. Федорова, Е.В. Комарова, Н.О. Цыплихин, 2022].

С момента поступления личинок, в организме активизируется 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 felinus* 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 сенсibilизацию 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 [З. К. Леутская, 1990]. Учитывая данные иммунопатологические реакции, логично предположить, что описторхоз может являться потенциальным триггером развития аутоиммунных заболеваний печени, а также оказывать влияние на их течение, так как 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 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. 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам исследования проведена оценка влияния описторхоза на течение аутоиммунных заболеваний печени. Расширены представления о взаимоотношениях влияния описторхоза и АИЗП. Определено, что при сочетанном аутоиммунно-паразитарном поражении печени отсутствуют специфические патогномичные 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 возможно использовать в будущем при проведении крупных, мультицентровых и лонгитюдных исследований, с целью изучения распространенности, оценки течения, скорости развития осложнений и выбора оптимальной терапии.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное обследование, анализ клинического течения и лабораторных показателей пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным холангитом и перекрестным синдромом), 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.

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 (АИГ/ПБХ), 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.

Степень достоверности результатов

Считать результаты исследования как достоверные допустимо исходя из того, что структура исследования соответствует поставленным задачам. При проведении работы использовались современные способы обследования, сертифицированное оборудование и применены актуальные стандартные методики медицинской статистической обработки полученных данных. Диссертационная работа подтверждена решением независимого локального этического комитета (протокол № 143 от 21.10.2019 г.). Ханты-Мансийской государственной медицинской академии в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности: 3.1.18 - «Внутренние болезни» по областям исследований п.2, п.3.

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 года).

Публикации

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

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 последиplomного образования БУ ВО «Ханты - Мансийская государственная медицинская академия» (акты внедрения от 30.05.2023 г.), а также внедрена 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)

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в реализации работы на всех ее этапах. Проводила разработку программы исследования, литературный поиск, анализ и оценку научной информации, анализ историй болезней и амбулаторных карт пациентов, отбор и клиническое обследование пациентов, интерпретацию результатов компьютерной томографии, ультразвукового исследования, специальных лабораторных показателей, осуществление статистической обработки и анализ 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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 137 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование представляет собой неинтервенционный, проспективный анализ результатов обследования пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ, ПБХ, 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 г. Протокол исследования был одобрен независимым локальным Комитетом по этике Ханты-Мансийской государственной медицинской академии № 143 от 24.10.2019 г.

Диагноз АИЗП устанавливали в соответствии с диагностическими критериями ведущих гепатологических ассоциаций (IAIGH, AASLD, Парижские критерии, одобренные Европейской ассоциацией по исследованию печени), 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).

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 felineus* 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. вариантная форма АИГ/ПБХ), 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 — 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, чрез кожную пункционную биопсию печени и патогистологическое исследования 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 (ПБХ, АИГ, 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 клиническо - анамнестические данные и результаты лабораторно - инструментального обследования.

Основные этапы исследования представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 - Схема исследования

Все необходимые исследования выполнялись на базе лабораторной службы, ультразвукового, эндоскопического, рентгенологического и патологоанатомического отделений ОКБ г. Ханты-Мансийска. 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.

В перечень проводимых лабораторных исследований входили: клинический анализ крови, малая коагулограмма, развернутое биохимическое исследование сыворотки крови с определением белковых фракций, электрофорез белков сыворотки, иммунологические показатели (антинуклеарные аутоантитела -ANA, антигладкомышечные аутоантитела - SMA, антитела к асиалогликопротеиновому рецептору -ASGPR, антитела к микросомам печени и почек 1 типа -анти-LKM-1, антитела к печеночно-цитозольному антигену -анти-LC 1, антинейтрофильные цитоплазматические антитела - ANCA, антитела к растворимому антигену печени -анти SLA/LP, антимиохондриальные антитела - АМА)*, маркеры вирусных гепатитов*, обнаружение антител классов Ig G и IgM к

возбудителю описторхоза в крови*, исследование дуоденального содержимого*, копрограмма*, кал на яйца гельминтов*, общий анализ мочи*.

В перечень проводимых инструментальных методов исследований: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эзофагогастродуоденоскопия*, компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием * и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости*, магнитно-резонансная холангиопанкреатография*, остеоденситометрия*, эластометрия*, электрокардиография*, эхокардиография.

*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 эмperiоплеза (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 [D. Balitzer et al., 2017; A. Gurung et al., 2018; D.G. Tiniakos, J.G. Brain, Y.A. Bury, 2015].

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 [R. Pellicano et al., 2023].

Перекрытый 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 воспалительно-клеточным 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 [В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2011].

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 некровоспалительную активность патологического процесса в печени определялись по классификации METAVIR [P. Bedossa, T. Poynard, 1996].

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.

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 тринадцати 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 (АИГ/ПБХ). Все пациенты страдали хроническим описторхозом, из них 15 ранее проходили дегельминтизацию с последующей реинвазией. Длительность описторхозной инвазии у большинства больных 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 (АИГ/ПБХ). Средний возраст составил $46,4 \pm 14,6$ лет. На момент участия в исследовании и никогда ранее, у пациентов этой группы не диагностировался описторхоз.

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

Всем пациентам назначали стандартную терапию, согласно действующим клиническим рекомендациям. Экспериментального лечения не проводилось. У пациентов с впервые установленным диагнозом для последующего анализа использовались данные до начала терапии. Частота применения глюкокортикостероидной терапии в сравниваемых группах была сопоставима ($p=0,915$). Длительность приема глюкокортикостероидов была различной, в 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, применяемой терапии. (табл. 1). 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 ($p=1,000$).

Таблица 1 - Общая характеристика групп пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени

Параметры	1 группа 1 (n=17)			2 группа 2 (n=13)			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

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.

Методологическую основу исследования составляли общенаучные (наблюдение, описание, измерение, моделирование, абстрагирование) и общелогические (анализ и синтез, индукция, дедукция и абдукция) методы. Также использовались специальные методы: методы опроса и анкетирования, клиничко-anamnestический, 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.

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, чье 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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, мочевины, 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 ($p<0,05$).

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 [А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон, У. А. Мительглик, 2009].

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. 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. Вероятно, это связано с давностью проводимых исследований, за последнее десятилетие иммунологическая диагностика стала более доступной в общеклинической практике, соответственно время постановки диагноза сократилось. 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. 2). В целом распределение вариантов дебютов соответствует данным других, ранее проведенных исследований [Е. С. Долмагамбетова, 2010; У. С. Мительглик, 2014]. Преобладание длительного бессимптомного течения является одной из основных причин поздней диагностики.

Таблица 2 - 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 Йетса

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 5х, субкомпенсированного цирроза (класс В по Чайлд-Пью) – 7х 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 двух пациентов, компенсированного цирроза (класс А по Чайлд-Пью) у 7, субкомпенсированного цирроза (класс В по Чайлд-Пью) у семи человек и декомпенсированного цирроза (класс С по Чайлд-Пью) у трех пациентов. В 64 % случаев диагноз был верифицирован только на стадии цирроза.

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 (табл. 3).

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

Частота клинических симптомов в целом оказалась закономерной и соотносится с многочисленными исследованиями У.С. Мительглик, 2014; К.Л. Райхельсон, 2014; А.Ф. Шептулиной, 2016.

Таблица 3- 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
Пожелтение склер и слизистых оболочек, кожи, потемнение мочи	26	13	13	p=0,631
Кровоточивость	29	16	13	p=1,000
Кровотечение	27	14	13	p=0,641
Суставной синдром	25	17	8	p=0,459
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
Нарушения стула	21	13	8	p=0,798
Обстипация/диарея	13/8	9/4	4/4	p=0,094
Снижение массы тела	11	9	2	p=0,181
Увеличение живота в объёме за счет асцита	9	4	5	p=0,492
Спонтанное повышение температуры тела	10	5	5	p=0,735
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
Избыточная масса тела/ожирение	27	21	6	p=0,089
Желтуха	26	13	13	p=0,631
Проявления геморрагического синдрома	29	16	13	p=1,000
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
Повышение температуры тела	5	2	3	p=0,645
Боли в эпигастрии при пальпации	9	3	6	p=0,279
Асцит	9	6	3	p=0,725
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 отдельных заболеваниях - аутоиммунном гепатите, первичном билиарном холангите и перекрестном синдроме (АИГ/ПБХ) в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом. В результате, которого не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Сопутствующая патология при аутоиммунных заболеваниях печени

Известно, что аутоиммунные заболевания печени, часто протекают сочетано с другими аутоиммунными заболеваниями [С. Efe et al., 2012; Н. Thomsen et al., 2020; R. Nassar, O. Waisbourd – Zinman, 2022], однако в нашей работе, даже при углубленном обследовании, выявлены единичные случаи аутоиммунного тиреоидита, синдрома Шегрена, саркоидоза

легких, четверо пациентов страдали неспецифическим язвенным колитом. В работах других авторов частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний значительно выше и достигает 37,5-70,1% больных [К.Л. Райхельсон, 2014].

По условиям исследования пациенты с тяжелыми, декомпенсированными заболеваниями, онкопатологией не могли быть включенными 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, 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 Т-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 [Ж.Е. Белая и др., 2021].

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 Прашной 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 [54].

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

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 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.

Лабораторные особенности аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией

При анализе лабораторных данных, отмечалось стойкое ускорение СОЭ у всех пациентов (Ме - 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, гипопротейнемию, коагулопатию. 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.

С целью решения поставленных задач мы провели сравнительный анализ лабораторных показателей между исследуемыми группами (табл. 4 - 5).

Таблица 4- Сравнение лабораторных параметров между исследуемыми группами
Показатели общего клинического анализа крови

Параметры	Референтные значения	1 группа (n=30)			2 группа (n=22)			p
		Q1	Ме	Q3	Q1	Ме	Q3	
Гемоглобин, г/л	120.0 - 156.0	114,0	122,0	126,0	101,5	117,5	123,0	0,229
Эритроциты, $10^{12}/л$	3.7 - 4.7	3,5	4,2	4,6	3,7	4,0	4,3	0,844
СОЭ, мм/ч	2.0 - 15.0	22,0	33,0	46,0	19,0	34,0	41,5	0,596
Лейкоциты, $10^9/л$	4.0 - 10.8	3,8	4,7	5,5	3,1	4,1	6,5	0,774
Тромбоциты, $10^9/л$	130.0 - 400.0	114,0	150,0	248,0	80,0	127,5	169,0	0,206
Гематокрит, %	36.0 - 42.0	33,2	37,6	39,1	32,3	36,0	37,6	0,421
Нейтрофилы, %	48.0 - 78.0	43,9	62,2	67,3	54,4	60,7	69,4	0,308
Нейтрофилы абс.	1.56 - 6.13	1,84	2,40	2,98	1,915	3,09	3,91	0,280
Лимфоциты, %	19.0 - 37.0	21,7	27,5	37,8	18,3	26,3	33,9	0,323
Лимфоциты абс.	1.18 - 3.74	0,86	1,44	2,04	0,89	1,09	1,44	0,241
Моноциты, %	3.0 <n <11.0	7,2	8,4	9,6	6,7	8,3	10,3	0,988
Моноциты абс.	0.2 - 0.95	0,24	0,39	0,59	0,23	0,41	0,56	0,940
Эозинофилы, %	1.0 - 5.0	1,5	2,8	4,3	1,2	2,2	3,5	0,370
Эозинофилы абс.	0.00 - 0.70	0,08	0,14	0,21	0,06	0,15	0,19	0,751
Базофилы, %	<1.0	0,4	0,6	0,9	0,2	0,4	0,9	0,354
Базофилы абс.	0.00 - 0.20	0,01	0,03	0,04	0,01	0,02	0,02	0,267
MCV, мкм	80.0 - 100.0	86,1	90,0	90,8	83,4	87,7	92,5	0,439
MCH, пг	26.0 - 35.0	28,6	29,9	31,3	26,4	29,0	30,3	0,147
MCHC, г/л	310.0 - 370.0	325,0	336,0	343,0	313,0	329,5	338,0	0,229
RDW, %	11.5 - 14.5	13,7	14,2	16,7	13,3	16,9	18,6	0,229

**Таблица 5 - Сравнение лабораторных параметров между исследуемыми группами
Показатели биохимического анализа крови и малой коагулограммы**

Параметры	Референтные значения	1 группа (n=30)			2 группа (n=22)			p
		Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3	
АЛТ, U/L	0.0 - 35.0	45,5	63,1	88,8	37,5	72,5	197,0	0,338
АСТ, U/L	0.0 - 35.0	54,0	58,4	115,7	58,0	97,8	283,3	0,165
коэффициент де Ритиса	0.91 - 1.75	0,90	1,22	1,73	0,94	1,45	1,65	0,705
Альбумины, г/л	35.0 - 52.0	29,7	36,9	41,3	29,9	33,0	38,5	0,554
Амилаза, U/L	22.0 - 80.0	51,4	60,0	85,9	47,0	93,0	109,8	0,130
ГГТ, IU/L	0.0 - 38.0	105,0	219,0	262,0	59,6	95,7	386,5	0,101
Глюкоза, ммоль/л	3.5 - 6.8	5,1	5,2	6,0	4,1	4,5	5,0	0,001
Креатинин, мкмоль/л	45.0 - 104.0	64,6	71,9	81,6	58,3	68,1	78,0	0,370
Мочевина, ммоль/л	2.8 - 7.2	4,5	5,2	5,9	3,0	3,6	4,3	0,001
Общий белок, мкмоль/л	5.0 - 21.0	69,1	72,6	77,3	68,7	74,1	76,8	0,820
Щелочная фосфатаза, IU/L	30.0 - 120.0	176,0	291,0	406,0	131,2	303,5	424,5	0,639
Общий билирубин, мкмоль/л	5.0 - 21.0	14,0	24,7	88,2	20,3	27,4	59,4	0,387
Прямой билирубин, мкмоль/л	0.0 - 3.4	3,5	6,9	51,4	8,0	10,5	34,4	0,185
Общий холестерин, ммоль/л	3.63 - 5.2	6,1	6,7	7,6	3,7	5,0	5,7	0,003
Триглицериды, ммоль/л	0.5 - 2.1	1,0	1,4	1,6	0,7	0,9	1,8	0,175
ЛПВП, ммоль/л	0.75 - 2.21	1,2	2,0	2,0	1,0	1,5	1,7	0,123
ЛПНП, ммоль/л	2.07 - 3.5	2,8	3,8	3,9	2,2	2,9	3,7	0,055
Индекс атерогенности	2.2 - 3.5	2,1	2,2	3,2	1,9	2,2	2,8	0,683
γ -глобулины, г/л	11.1 - 18.8	19,4	25,3	29,1	16,4	24,6	31,2	0,751
α -глобулины 1, г/л	2.9 - 4.9	4,2	4,7	6,6	3,6	4,3	6,8	0,514
α -глобулины 2, г/л	7.1 - 11.8	5,2	8,2	10,7	6,9	8,1	10,2	0,868
β -глобулины 1, г/л	4.7 - 7.2	4,0	6,1	6,8	5,1	5,9	6,8	0,639
β -глобулины 2, г/л	3.2 - 6.5	4,1	5,0	6,0	4,0	5,0	7,0	0,797
Ig A, г/л	0.7 - 4.0	2,01	3,70	4,80	3,70	4,35	7,13	0,185
Ig M, г/л	0.4 - 2.3	2,40	3,35	4,05	2,03	2,98	5,73	0,660
Ig G, г/л	7.0 - 16.0	14,19	16,56	23,02	16,29	21,30	25,08	0,123
СРБ, мг/л	0.00 - 5.0	0,9	4,2	16,9	0,9	3,2	6,6	0,370
Церулоплазмин, мг/дл	20.0 - 60.0	22,0	27,0	35,0	23,0	26,3	39,0	0,797
ПТВ, %	70.0 - 130.0	74,0	95,6	116,0	66,5	78,4	96,6	0,123
АПТВ, с	26.4 - 37.5	32,9	36,0	41,1	34,7	38,2	41,8	0,514
Фибриноген, г/л	1.8 - 5.4	2,6	3,4	4,2	1,9	2,9	3,9	0,147
МНО, с	0.86 - 1.2	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. 5), однако уровень глюкозы оставался в пределах референтных значений.

Концентрация мочевины у представителей 1 группы выше, чем у представителей 2 группы ($p=0,001$; табл.5), 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. 5).

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

Также мы провели сравнительный анализ лабораторных показателей при отдельных заболеваниях - аутоиммунном гепатите, первичном билиарном холангите и перекрестном синдроме в зависимости от сочетания с хроническим описторхозом.

У пациентов с аутоиммунным гепатитом в общем анализе крови выявлены статистически значимо более высокие значения СОЭ ($p=0,049$; АИГ+описторхоз - $Q1=18,0$; $Me=33,0$; $Q3=51,0$; АИГ без описторхоза $Q1=13,5$; $Me=19,0$; $Q3=25,0$), относительного количества эозинофилов ($p=0,042$; АИГ+описторхоз $Q1=3,5$; $Me=4,9$; $Q3=5,6$; АИГ без описторхоза - $Q1=1,3$; $Me=2,2$; $Q3=3,0$) и абсолютного количества эозинофилов ($p=0,006$; АИГ+описторхоз - $Q1=0,1$; $Me=0,3$; $Q3=0,3$; АИГ без описторхоза $Q1=0,1$; $Me=0,1$; $Q3=0,2$). Однако значения уровня эозинофилов оставались в пределах референтных.

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 ($p=0,025$; АИГ+описторхоз - $Q1=17,6$; $Me=25,2$; $Q3=35,4$; АИГ без описторхоза $Q1=32,1$; $Me=34,2$; $Q3=38,5$), а концентрация общего холестерина ($p=0,006$; АИГ+описторхоз - $Q1=4,9$; $Me=5,5$; $Q3=7,0$; АИГ без описторхоза $Q1=3,4$; $Me=3,7$; $Q3=4,7$), триглицеридов ($p=0,039$; АИГ+описторхоз - $Q1=1,5$; $Me=1,6$; $Q3=1,8$; АИГ без описторхоза $Q1=0,8$; $Me=1,0$; $Q3=1,6$), ЛПНП ($p=0,032$; АИГ+описторхоз - $Q1=2,8$; $Me=3,1$; $Q3=3,4$; АИГ без описторхоза $Q1=2,0$; $Me=2,5$; $Q3=2,9$), мочевины ($p=0,001$; АИГ+описторхоз - $Q1=4,6$; $Me=5,3$; $Q3=6,4$; АИГ без описторхоза $Q1=2,9$; $Me=3,6$; $Q3=3,7$) и СРБ ($p=0,015$; АИГ+описторхоз - $Q1=3,83$; $Me=19,25$; $Q3=96,19$; АИГ без описторхоза $Q1=0,90$; $Me=3,16$; $Q3=6,11$) статистически значимо выше. При этом значения содержания мочевины, триглицеридов и ЛПНП оставались в пределах референтных.

У пациентов с первичным билиарным холангитом в общем анализе крови выявлены статистически значимо более высокие значения относительного ($p=0,007$; ПБХ+описторхоз - $Q1=0,5$; $Me=0,6$; $Q3=0,9$; ПБХ без описторхоза $Q1=0,1$; $Me=0,3$; $Q3=0,4$) и абсолютного ($p=0,019$; ПБХ+описторхоз - $Q1=0,02$; $Me=0,03$; $Q3=0,04$; ПБХ без описторхоза $Q1=0,01$; $Me=0,01$; $Q3=0,02$) количества базофилов, но при этом они оставались в пределах референтных значений.

При проведении сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы при первичном билиарном холангите в зависимости от сочетания с описторхозной инвазией, определено, что у пациентов с сочетанной патологией (ПБХ и хронический описторхоз) уровень активности АЛТ статистически значимо выше ($p=0,021$; ПБХ+описторхоз - $Q1=37,2$; $Me=68,0$; $Q3=206,7$; ПБХ без описторхоза $Q1=29,2$; $Me=47,7$; $Q3=53,7$)

У пациентов с перекрестным синдромом при сравнении показателей общего анализа крови в зависимости от сочетания с описторхозом не выявлено статистически значимых отличий.

По результатам сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови и малой коагулограммы, 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 ($p=0,015$; АИГ/ПБХ+описторхоз - $Q1=21,1$; $Me=29,4$; $Q3=30,5$; АИГ/ПБХ без описторхоза $Q1=31,2$; $Me=39,1$; $Q3=41,6$), а концентрация глюкозы ($p=0,003$; АИГ/ПБХ+описторхоз - $Q1=5,1$; $Me=5,2$; $Q3=5,4$; АИГ/ПБХ без описторхоза $Q1=3,5$; $Me=4,5$; $Q3=5,0$) и мочевины ($p=0,014$; АИГ/ПБХ+описторхоз - $Q1=4,2$; $Me=5,5$; $Q3=5,9$; АИГ/ПБХ без описторхоза $Q1=2,6$; $Me=3,0$; $Q3=3,4$) статистически значимо выше, однако показатели гликемии и уровня мочевины оставались в пределах референтных значений

Для лабораторных показателей, соответствующих нормальному распределению, мы дополнительно провели расчет центральной тенденции и меры вариабельности уровней признаков. Определение различий между сравниваемыми группами по уровню признаков с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Определяли среднюю арифметическую (среднее) и среднее квадратическое отклонение (ст. отклонение).

У пациентов 1 группы (АИЗП с описторхозом) по сравнению с пациентами 2 группы (АИЗП без описторхоза) отмечался статистически значимо более высокий уровень мочевины ($p=0,012$; АИЗП+описторхоз – среднее = 5,3; ст. отклонение = 1,2; АИЗП без описторхоза – среднее = 4,0; ст. отклонение = 1,7), однако значения оставались в пределах референтных.

По результатам сравнительного анализа, определено, что у пациентов с сочетанной патологией (АИГ и хронический описторхоз) содержание альбумина значимо ниже, по сравнению с пациентами с АИГ без описторхозной инвазии ($p=0,025$; АИГ+описторхоз – среднее = 26,9; ст. отклонение = 9,7; АИГ без описторхоза – среднее = 35,9; ст. отклонение = 5,9), а уровень относительного количества эозинофилов ($p=0,042$; АИГ+описторхоз – среднее = 4,3; ст. отклонение = 1,9; АИГ без описторхоза – среднее = 2,3; ст. отклонение = 1,8), абсолютного количества эозинофилов ($p=0,006$; АИГ+описторхоз – среднее = 0,22; ст. отклонение = 0,12; АИГ без описторхоза – среднее = 0,09; ст. отклонение = 0,06), СОЭ ($p=0,049$; АИГ+описторхоз – среднее = 34,3; ст. отклонение = 18,7; АИГ без описторхоза – среднее = 19,7; ст. отклонение = 10,8) и мочевины ($p=0,000$; АИГ+описторхоз – среднее = 5,3; ст. отклонение = 1,1; АИГ без описторхоза – среднее = 3,4; ст. отклонение = 0,6) статистически значимо выше. При этом значения содержания мочевины и эозинофилов оставались в пределах референтных.

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.

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 ($p=0,015$; АИГ/ПБХ+описторхоз – среднее = 27,0; ст. отклонение = 5,1; АИГ/ПБХ без описторхоза – среднее = 36,9; ст. отклонение = 5,6), а уровень эозинофилов ($p=0,005$; АИГ/ПБХ+описторхоз – среднее = 0,10; ст. отклонение = 0,06; АИГ/ПБХ без описторхоза – среднее = 0,26; ст. отклонение = 0,13) и мочевины ($p=0,014$; АИГ/ПБХ+описторхоз – среднее = 5,2; ст. отклонение = 1,3; АИГ/ПБХ без описторхоза – среднее = 3,0; ст. отклонение = 0,4) статистически значимо выше, однако значения последних оставались в пределах референтных.

При проведениях сравнительного анализа 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 6. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено.

Таблица 6 - 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

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.

Проводилось определение антител к гладкой мускулатуре (SMA, IgG) методом непрямой иммунофлуоресценции и антинуклеарного фактора методом непрямой реакции иммунофлуоресценции на клетках перевиваемой клеточной линии HEp-2 с определением основных типов свечения ядра. А также аутоантител к гладкой мускулатуре, к микросомам печени и почек 1 типа, к цитоплазматическому антигену печени, антител к растворимому антигену печени/поджелудочной железы, атипичных перинуклеарных антинейтрофильных антител, антимитохондриальных антител методом иммуноблоттинга и дополнительно с помощью иммуноферментного анализа.

При сравнении двух групп по наличию аутоантител, определено, что 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.5).
- 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.
- 3) При первичном билиарном холангите, ассоциированном с хроническим описторхозом уровень активности АЛТ статистически значимо отличался.
- 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.

В целом, описанные в исследовании лабораторные и клинические проявления аутоиммунных заболеваний печени, являются ожидаемыми, отражают естественное течение АИЗП и соотносятся с результатами работ других авторов (К. В. Ивашкин, 2013; У.С. Мительглик, 2014; К.Л. Райхельсон, 2014; А.Ф. Шептулина, 2016).

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. 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 [Е.А. Головач и др., 2018; В.И. Решетняк, И.В. Маев, 2023].

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 vasoактивных и воспалительных медиаторов в сыворотке крови [F. R. Ponziani et al, 2023]. 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 незатерифицированным холестерином с низким содержанием эфиров холестерина и триглицеридов. [M.I. Wah-Suarez et al., 2019]. Современные исследования указывают на взаимосвязь между гельминтными инвазиями и метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением [О.А. Павленко, Г.И. Непомнящих, В.И. Корчин, 2001; V. Aravindhana, G. Anand, 2017; A. Chaidee et al. 2018]. 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 [A. G. Pershina et al., 2017].

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.

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 течение 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых научных журналах:

1. Косаренко, Е.С. Аутоиммунный гепатит на фоне описторхозной инвазии (клинический случай) / Е. С. Косаренко., Т.В. Зуевская, С.С. Романченко, Д.П. Кислицин, М.А. Персидский, В.В. Аксенов, П.И. Павлов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 2 – С. 68 – 72.
2. Косаренко, Е.С. Лечение описторхозной инвазии у пациентки, перенесшей ортотопическую трансплантацию печени (клинический случай) / Е.С. Косаренко, Т.В. Зуевская, И.И. Чурсина, С.С. Романченко, В.П. Зуевский, П.И. Павлов, Ю.Д. Махоткина // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – № 1. – С. 92 – 96.
3. Косаренко, Е.С. Клинические особенности течения аутоиммунных заболеваний печени на фоне описторхозной инвазии / Е.С. Косаренко, Т.В. Зуевская, С.С. Романченко, С.И. Еремеев, К.Е. Шарбокова // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – № 2. – С. 105 – 112.
4. Косаренко, Е.С. Лабораторные особенности аутоиммунных заболеваний печени на фоне описторхозной инвазии / Е.С. Косаренко, Т.В. Зуевская, М.Д. Орлов, С.И. Еремеев, С.С. Романченко // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 4. – С. 63 – 71.

В других изданиях:

5. Косаренко, Е.С. Клинико – лабораторные особенности течения аутоиммунных заболеваний печени на фоне описторхозной инвазии. (тезисы) / Е.С. Косаренко, Т.В. Зуевская, М.Д. Орлов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. –Т. 33, № 5. Приложение № 62 Материалы 29 объединенной Российской Гастроэнтерологической недели – 2023. – С. 92.

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
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 – кривой 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
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
IAIHG – Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (англ. International AutoImmune Hepatitis Group)
IgG – иммуноглобулин G
IgE – иммуноглобулин E
IgM – иммуноглобулин M
LC1 – антитела к цитозолу 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