

УДК 616.36-002.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov627505>

Регистр пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в Санкт-Петербурге: клинико-эпидемиологические данные

И.Г. Бакулин, С.А. Бурлакова, Е.В. Сказываева, М.И. Скалинская

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Проблема аутоиммунных заболеваний печени, включая аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит и их перекрестные синдромы актуальна для современной медицины. Это связано с ростом как заболеваемости, так и распространенности данных нозологий в разных регионах мира. Отсутствии установленного этиологического фактора, длительное бессимптомное или малосимптомное течение, отсутствие патогномичной клинической картины, несовершенные критерии диагностики и недостаточная информированность врачей ведут к поздней диагностике аутоиммунных заболеваний печени и, соответственно, несвоевременному началу лечения, что нередко снижает его эффективность, влияя на дальнейший прогноз и выживаемость пациентов. Такие больные нуждаются в длительной, нередко пожизненной терапии и диспансерном наблюдении. Эпидемиологические регистры, в том числе и регистры аутоиммунных заболеваний печени, включающие различные нозологии, образуют важную базу данных о частоте, особенностях клинической картины, характере развития и течения заболевания, вариантах терапии и ответе на нее, наличии внепеченочных проявлений, а также позволяют анализировать все данные в динамике.

Цель исследования — проанализировать сведения о различных нозологиях аутоиммунных заболеваний печени, демографических показателях, клинической симптоматике, сроках между появлением первых симптомов и верификацией диагноза, характере внепеченочных проявлений.

Материалы и методы. В статье представлены данные регистра аутоиммунных заболеваний печени Северо-Западного центра гепатологии (Северо-Западного регистра аутоиммунных заболеваний печени) СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Результаты. Получены данные о нозологической структуре, демографических особенностях, сроках верификации диагноза, клинических симптомах и внепеченочных проявлениях аутоиммунных заболеваний печени.

Заключение. Создание регистров аутоиммунных заболеваний печени, включающих максимальный объем информации о пациентах с данными заболеваниями, поможет оценить эффективность используемых методов обследования и лечения, а также факторы, влияющие на течение и прогноз заболевания. Анализ полученных данных позволит разработать скрининговые программы, алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний печени, что, в свою очередь, облегчит и ускорит диагностический процесс, даст возможность начать терапию на более ранних сроках и соответственно улучшить дальнейший прогноз и выживаемость пациентов.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени; аутоиммунный гепатит; первичный билиарный холангит; первичный склерозирующий холангит; перекрестные синдромы; регистр; эпидемиология.

Как цитировать

Бакулин И.Г., Бурлакова С.А., Сказываева Е.В., Скалинская М.И. Регистр пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в Санкт-Петербурге: клинико-эпидемиологические данные // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2024. Т. 16. № 2. С. 61–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov627505>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov627505>

Registry of patients with autoimmune liver diseases in St. Petersburg: clinical and epidemiological data

Igor G. Bakulin, Svetlana A. Burlakova, Ekaterina V. Skazyvaeva, Maria I. Skalinskaya

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The problem of autoimmune liver diseases, which include autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and their overlap syndromes is an urgent problem of modern medicine. This is associated with an increase in the incidence and prevalence of these nosologies in different regions of the world. Absence of an established etiological factor, prolonged asymptomatic or low-symptomatic course, lack of pathognomonic clinical picture, imperfect diagnostic criteria, insufficient awareness of physicians lead to late diagnosis of autoimmune liver diseases and, accordingly, untimely initiation of treatment, which often reduces its effectiveness, affecting the further prognosis and survival rate for this group of patients. Patients with autoimmune liver diseases require long-term, often lifelong therapy and dispensary observation. Epidemiological registries along with autoimmune liver diseases registries, including various nosologies of autoimmune liver diseases, form an important database on the incidence, clinical features, development and course of the disease, variants of therapy and response to therapy, presence of extrahepatic manifestations as well as allow analysis of all data in dynamics.

AIM: To analyze data on various nosologies of autoimmune liver diseases, demographics, clinical symptoms, timing of the first symptoms, timing of diagnosis, and the nature of extrahepatic manifestations.

MATERIALS AND METHODS: This article presents data from the autoimmune liver diseases Register of the North-West Hepatology Centre (North-West Autoimmune Liver Diseases Register) of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

RESULTS: The study obtained data on the nosological structure, demographic characteristics, timing of diagnosis verification, clinical symptoms and extrahepatic manifestations of autoimmune liver diseases.

CONCLUSIONS: Establishing registers of autoimmune liver diseases, providing information about patients with these diseases, will help to assess the effectiveness of examination and treatment methods, factors affecting the course and prognosis of the disease. Analysis of the data obtained will help to develop screening programs, diagnostic algorithms and differential diagnostics of autoimmune liver diseases, which, in turn, will facilitate the diagnostic process, shorten the time of diagnosis, make it possible to start therapy earlier and, consequently, improve the prognosis and survival rate for this group of patients.

Keywords: autoimmune liver diseases; autoimmune hepatitis; primary biliary cholangitis; primary sclerosing cholangitis; overlap syndromes; register; epidemiology.

To cite this article

Bakulin IG, Burlakova SA, Skazyvaeva EV, Skalinskaya MI. Registry of patients with autoimmune liver diseases in St. Petersburg: clinical and epidemiological data. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(2):61–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov627505>

Received: 26.02.2024

Accepted: 18.03.2024

Published online: 17.06.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП), включая аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и их перекрестные синдромы, актуальна для современной гастроэнтерологии и медицины. Данные о глобальной заболеваемости и распространенности нозологических форм АИЗП ограничены из-за отсутствия крупных длительных популяционных исследований с использованием четких критериев диагностики. По существующим сведениям, заболеваемость ПБХ в европейских, северо-американских, азиатских и австралийских популяциях варьирует от 0,9 до 5,8 случаев на 100 000 населения в год, а распространенность — от 1,9 до 40,2 случаев на 100 000 населения в зависимости от страны [1–3]. Заболеваемость АИГ составляет 0,67–2,0 случаев на 100 000 населения в год, а распространенность — от 4,0 до 42,9 случаев на 100 000 населения в зависимости от географического региона [4, 5]. Заболеваемость ПСХ в различных популяциях варьирует в пределах 0,07–1,31 на 100 000 населения в год, а распространенность — в диапазоне 8,5–13,6 случаев на 100 000 населения [2, 6, 7]. В течение последнего десятилетия в большинстве регионов мира отмечен рост и заболеваемости, и распространенности АИЗП, о чем сообщают результаты большинства эпидемиологических исследований [8–12]. В Российской Федерации нет обобщенных сведений о заболеваемости и распространенности АИЗП как в целом, так и по отдельным нозологиям.

Отсутствие установленного этиологического фактора, длительное бессимптомное или малосимптомное течение, отсутствие патогномичной клинической картины, несовершенные критерии диагностики и недостаточная информированность врачей ведут к поздней диагностике АИЗП и, соответственно, несвоевременному началу лечения, что нередко снижает его эффективность, влияя на дальнейший прогноз и выживаемость пациентов. Лица с диагностированными АИЗП нуждаются в длительной, нередко пожизненной терапии и диспансерном наблюдении с привлечением не только гастроэнтерологов, но и других специалистов: ревматологов, дерматологов, трансплантологов, патоморфологов. Терапию для пациентов с АИЗП следует подбирать в индивидуальном режиме с учетом ответа на нее и переносимости. Кроме того, эффективность той или иной группы препаратов далеко не всегда оптимальна, что приводит к необходимости индивидуализации режимов терапии, контроля достижения целей и оценки вероятности развития нежелательных эффектов. И хотя АИЗП встречаются относительно редко, их клиническое и экономическое бремя непропорционально велико по отношению к их показателям заболеваемости и распространенности.

Эпидемиологические регистры, в том числе регистры АИЗП, включающие различные нозологии, образуют важ-

ную базу данных о частоте, особенностях клинической картины, характере развития и течения заболевания, вариантах терапии и ответе на нее, наличии внепеченочных проявлений, а также позволяют анализировать все данные в динамике. Создание регистров АИЗП, включающих максимальный объем информации о пациентах с данными заболеваниями сможет помочь оценить эффективность используемых методов обследования и лечения, а также факторы, влияющие на течение и прогноз заболевания.

Данные регистров могут служить основой для клинических исследований в дополнение к генерации гипотез и планированию количества случаев (основы выборки) [13]. Кроме того, благодаря регистрам существует возможность динамического мониторинга безопасности и эффективности терапии в группах пациентов, обычно не участвующих в клинических исследованиях, таких как беременные женщины, дети, лица пожилого и старческого возраста, коморбидные пациенты и др. Важной характерной чертой регистров, отличающей их от клинических исследований, ограниченных четкими временными рамками, является неограниченная длительность наблюдения.

Анализ данных регистров поможет разработать скрининговые программы, а также алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики АИЗП, что в свою очередь облегчит и ускорит диагностический процесс, даст возможность начать терапию на более ранних сроках развития болезни и, соответственно, улучшить дальнейший прогноз и выживаемость пациентов.

Национальные регистры

Во многих зарубежных странах ведутся регистры пациентов с АИЗП как с разделением, так и без разделения на нозологии. Иногда такие регистры являются частью общих регистров заболеваний печени [14–16].

В Португалии создан общенациональный онлайн-регистр заболеваний печени — Liver.pt. В него вносят данные пациентов, по крайней мере с одним заболеванием печени в качестве основного диагноза [14]. Собранные данные включают основной диагноз, историю болезни, стадию заболевания печени, сопутствующие заболевания печени и другие сопутствующие патологии, лабораторные показатели и лечение. Все португальские больницы могут участвовать в этой совместной базе данных и включать своих пациентов добровольно и последовательно. В этот регистр также вносят данные пациентов с АИЗП, что дает возможность анализировать различные аспекты этих заболеваний. Так, в 2021 г. были опубликованы результаты исследования по поиску предикторов неполного ответа на терапию урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с ПБХ, данные которых были внесены в общенациональный регистр [17].

В 2023 г. опубликованы результаты общенационального исследования АИЗП на Фарерских островах,

основанного на данных отдельных регистров АИЗП [18]. Все случаи АИГ, ПБХ и ПСХ, диагностированные на Фарерских островах в период с 1 января 2004 г. по 31 декабря 2021 г., включены в это исследование. Его результаты показали, что заболеваемость АИГ, ПБХ и ПСХ на Фарерских островах составила 5,2, 2,5 и 0,7 на 100 000 населения в год соответственно, а точечная распространенность на 100 000 населения на 31 декабря 2021 г. — 71,8 для АИГ, 38,5 для ПБХ и 11,0 для ПСХ. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоких заболеваемости и распространенности АИЗП, особенно АИГ и ПБХ, на Фарерских островах [18], что вызывает необходимость дальнейших местных исследований этой группы заболеваний для лучшего понимания их течения, ответа на терапию и прогноза. В решении данной задачи и помогает наличие национального регистра.

В Швейцарии проводят когортное исследование АИГ — общенациональный регистр, созданный в 2017 г. В нем собраны ретроспективные и проспективные клинические данные и биологические образцы от пациентов всех возрастов с АИГ, проходящих лечение в швейцарских гепатологических центрах [16]. В 2023 г. опубликован анализ данных регистра за первые 5 лет. В общей сложности в нем зарегистрирован 291 пациент с АИГ, включая 30 детей. Средний возраст лиц взрослой когорты на момент постановки диагноза составил 54 года (диапазон 42–64 года, межквартильный интервал 18–81 год), а педиатрической — 12,5 года (диапазон 1–17 лет, межквартильный интервал 8–15 лет). Среди пациентов взрослой когорты женщины составили 71 %, мужчины — 29 %. У 20 % больных выявлен перекрестный синдром АИГ с ПБХ, у 8 % — перекрестный синдром АИГ с ПСХ, у 4 % — воспалительное заболевание кишечника. У 32 % пациентов диагностирован выраженный фиброз печени на момент постановки диагноза. В педиатрической когорте 53 % пациентов были девочками, 47 % — мальчиками. У 32 % детей диагностирован АИГ II типа, у 27 % — перекрестный синдром с аутоиммунным склерозирующим холангитом, у 1 пациента — перекрест с ПБХ, у 15 % — воспалительное заболевание кишечника. Выраженный фиброз на момент постановки диагноза диагностировали у 41 % детей. В исследовании также проанализированы другие сопутствующие заболевания, варианты терапии, ее эффективность [16].

В Великобритании для улучшения ухода за пациентами с ПБХ на базе одного из госпиталей Лондона начата работа над созданием локального регистра с последующим внедрением в других медицинских учреждениях страны [19]. Решение о его создании связано с выявлением недостатков качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с ПБХ [20]. Данные, собранные из регистра, будут использованы для изучения течения и прогрессирования ПБХ, влияния заболевания на качество жизни, различий в использовании современных методов лечения и оказании медицинской помощи, стоимости терапии, исходах

заболевания и смертности. Эти данные также помогут обосновать клинические решения, изучить использование ресурсов здравоохранения и определить затраты на лечение пациентов с ПБХ. Анонимизированные агрегированные данные позволят провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов в различных медицинских учреждениях Великобритании [20].

В Российской Федерации есть единичные данные об эпидемиологических, клинических, биохимических и морфологических особенностях АИЗП как в целом, так и по отдельным нозологиям.

По опубликованным данным, только в Республике Татарстан ведут регистр АИЗП. С 2008 по 2015 г. в него включены 138 пациентов с различными вариантами АИЗП и проанализированы их социально-демографические и клинические особенности [21]. У 52 (39 %) включенных пациентов диагностирован АИГ, у 27 (20 %) — ПБХ, у 51 (39 %) — синдром перекреста и у 2 (2 %) — ПСХ. Наиболее частыми клиническими проявлениями при АИЗП были: слабость (71,7 %), кожный зуд (50 %), желтуха (37 %), ощущение тяжести в правом подреберье (35,5 %). При рассмотрении клинической симптоматики в зависимости от нозологии оказалось, что частота жалоб была примерно одинаковой при всех заболеваниях. Так, жалобы появлялись в течение 1 года до постановки диагноза при АИГ в 55,7 % случаев, при ПБХ — в 59,3 %, при синдроме перекреста — в 53 %. Однако при АИГ клиническая картина была наиболее манифестной: симптомы развивались за 1 мес. до постановки диагноза при АИГ в 29 % случаев, при ПБХ — в 7,4 %, при синдроме перекреста — в 5,8 % случаев.

Цель исследования — изучить Северо-Западный регистр АИЗП и дать сравнительную эпидемиологическую и клиническую характеристику пациентов с диагностированными АИЗП: выявить гендерные и возрастные особенности, определить возраст больного при дебюте симптомов и сроки до верификации диагноза, оценить клинические симптомы и внепеченочные проявления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В декабре 2019 г. на кафедре пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса СЗГМУ им. И.И. Мечникова начата работа над созданием регистра АИЗП Северо-Западного центра гепатологии — *Северо-Западным регистром АИЗП*. В него вносят данные пациентов, приходящих на первичный и повторные амбулаторные приемы в Консультативно-диагностический центр, и госпитализированных в клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Информацию включают с добровольного письменного согласия пациентов, получивших разъяснения о том, что их личные данные поступают в общую электронную регистрационную систему. Пациенты вправе от этого отказаться. На каждого из них сформирована анкета,

выполняющая или дополняющая роль первичной документации. Введение сведений пациентов в регистр не влияет на лечебно-диагностическую тактику, осуществляемую в тот момент на амбулаторном или стационарном этапах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение по нозологическим формам

Все пациенты с АИЗП распределены в группы по диагностированным заболеваниям, включая АИГ, ПБХ, ПСХ, лекарственно-индуцированный АИГ (ЛИАИГ) и перекрестные синдромы (АИГ/ПБХ, АИГ/ПСХ, АИГ/ПБХ/ПСХ).

По состоянию на 02.02.2024 в Северо-Западный регистр АИЗП проспективно включены 215 пациентов с диагностированными АИЗП, из них: 45 (21 %) — с АИГ, 84 (39 %) — с ПБХ, 13 (6 %) — с ПСХ, 46 (21 %) — с АИГ/ПБХ, 10 (5 %) — с АИГ/ПСХ, 3 (1 %) — с ПБХ/ПСХ, 2 (1 %) — с ПБХ/ПСХ/АИГ, 12 (6 %) — с ЛИАИГ. Таким образом, наиболее частые нозологии представлены ПБХ, АИГ и синдромом аутоиммунного перекреста АИГ/ПБХ — суммарно в 81 % случаев (рис. 1).

Большая часть (86 %, 185) пациентов в Северо-Западном регистре АИЗП проживают на территории Северо-Западного федерального округа, что позволяет расценивать данные регистра как локально-специфичные.

Демографические характеристики

Возраст пациентов в регистре варьирует от 19 до 84 лет, средний возраст составляет $54,7 \pm 15,8$ года. Средний возраст по нозологиям: АИГ — $46,67 \pm 18,19$ года, ПБХ — $61,63 \pm 12,15$ года, ПСХ — $46,85 \pm 15,9$ года, ЛИАИГ — $46,1 \pm 11,1$ года, АИГ/ПБХ — $57,02 \pm 12,98$ года, АИГ/ПСХ — $42,6 \pm 21,26$ года, ПБХ/ПСХ — $55 \pm 15,71$ года, АИГ/ПБХ/ПСХ — $32,5 \pm 13,43$ года.

Без учета нозологий лицами пожилого (60–74 лет) возраста были 83 (39 %) пациента, среднего (45–59 лет) — 66 (30 %), молодого (18–44 лет) — 54 (25 %), старческого (75–90 лет) — 12 (6 %) (рис. 2).

Если рассматривать распределение по возрасту в зависимости от нозологии, то среди пациентов с АИГ преобладают лица молодого возраста [19 (42 %) человек], с ПБХ — пожилого [43 (51 %)], с ПСХ — молодого и среднего [10 (77 %)], с АИГ/ПБХ — пожилого [19 (41 %)],

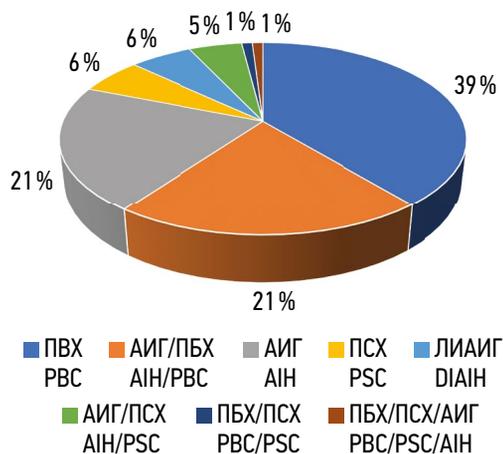


Рис. 1. Нозологическая структура регистра. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит

Fig. 1. Nosological structure of the register. AIH — autoimmune hepatitis; PBC — primary biliary cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; DAIH — drug-induced autoimmune hepatitis

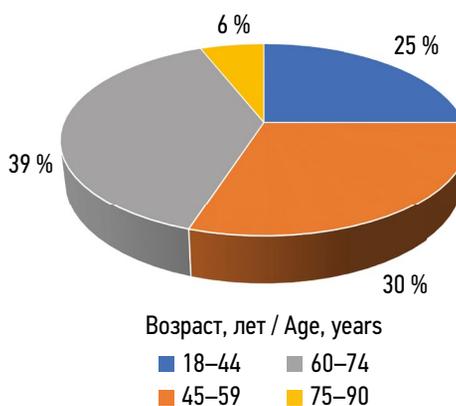


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту

Fig. 2. Distribution of patients by age

с АИГ/ПСХ — молодого [6 (60 %)], с ЛИАИГ — молодого и среднего [12 (100 %)]. Данные о пациентах с ПБХ/ПСХ и АИГ/ПБХ/ПСХ не были значимы вследствие малой выборки (табл. 1).

Среди пациентов с АИЗП, включенных в регистр, преобладают женщины — 166 (77 %) пациентов (рис. 3).

При распределении пациентов по нозологиям женщины преобладают в группе пациентов с АИГ, ПБХ, АИГ/ПБХ,

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту в зависимости от нозологии

Table 1. Distribution of patients by age according to nosology

Возраст	АИГ	ПБХ	ПСХ	ЛИАИГ	АИГ/ПБХ	АИГ/ПСХ	ПБХ/ПСХ	АИГ/ПБХ/ПСХ
Молодой, %	42	6	38,5	50	20	60	33,3	50
Средний, %	22	35	38,5	50	33	10	33,3	50
Пожилой, %	33	51	23	–	41	20	33,3	–
Старческий, %	3	8	–	–	6	10	–	–

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит. Наиболее часто встречающиеся показатели выделены серым цветом.



Рис. 3. Распределение пациентов по полу

Fig. 3. Distribution of patients by gender

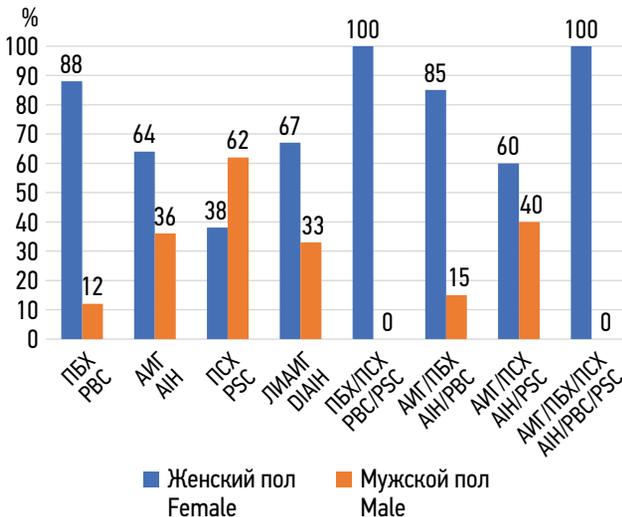


Рис. 4. Распределение пациентов по полу в зависимости от нозологии. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит

Fig. 4. Distribution patients by gender depending on nosology. AIH — autoimmune hepatitis; PBC — primary biliary cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; DIAIH — drug-induced autoimmune hepatitis

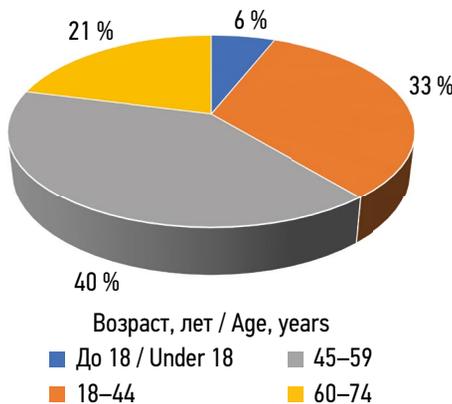


Рис. 5. Возраст пациентов при дебюте симптомов аутоиммунных заболеваний печени

Fig. 5. Age of patients at the onset of symptoms of autoimmune liver diseases

АИГ/ПСХ, АИГ/ПБХ/ПСХ, ЛИАИГ, тогда как мужчины составляют большую часть пациентов с ПСХ (рис. 4).

Таким образом, среди пациентов Северо-Западного регистра АИЗП преобладают:

- пациенты с ПБХ — 84 (39 %) человека;
- женщины — 166 (77 %) пациентов;
- лица пожилого возраста и среднего возраста — 83 (39 %) и 66 (30 %) пациентов соответственно.

Сроки верификации диагноза и манифестации клинических проявлений

Анализ данных регистра показал, что дебют клинических симптомов АИЗП без разделения по отдельным заболеваниям приходился на средний возраст, что совпало с возрастом при верификации диагноза (рис. 5, 6).

По данным регистра, длительность симптомов у пациентов до установления диагноза у 79 (37 %) пациентов была менее 1 года. Однако у 73 (34 %) больных этот интервал составил 1–5 лет, у 33 (15 %) (33) — 6–10 лет, у 30 (14 %) — более 10 лет (рис. 7).

Средняя продолжительность от появления симптомов до диагностирования АИЗП, по данным регистра, составляет почти 5 лет (59,4 мес.).

При анализе отдельных нозологий АИЗП появление первых симптомов у пациентов с ПБХ, ЛИАИГ и ПБХ/ПСХ отмечали в среднем возрасте 40 (48 %), 6 (50 %), 2 (66,7 %) человек соответственно, с АИГ, ПСХ, АИГ/ПСХ, АИГ/ПБХ/ПСХ — в молодом возрасте 17 (38 %), 8 (62 %), 4 (40 %) и 2 (100 %) соответственно. Для АИГ/ПБХ дебют клинических симптомов приходился в равной степени как на молодой, так и на средний возраст — у 16 (35 %) человек в каждой группе (табл. 2).

Возрастной период постановки диагноза в зависимости от нозологии, по данным регистра, был следующим: при ПБХ, ПСХ и ПБХ/ПСХ диагноз был установлен в среднем возрасте у 34 (41 %), 7 (54 %) и 2 (66,7 %) соответственно, при АИГ, АИГ/ПСХ — в молодом возрасте у 16 (36 %)

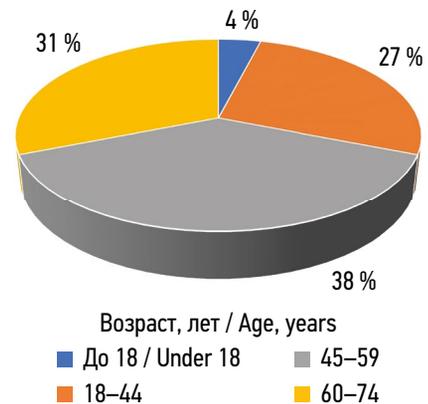


Рис. 6. Возраст пациентов при диагностировании аутоиммунных заболеваний печени

Fig. 6. Age of patients at diagnosis of autoimmune liver diseases

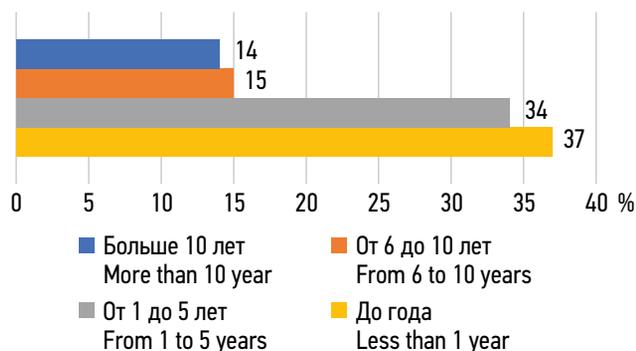


Рис. 7. Время от появления симптомов до диагностирования аутоиммунных заболеваний печени

Fig. 7. Time from onset of symptoms to diagnosis of autoimmune liver disease

и 6 (60 %) соответственно, при АИГ/ПБХ — в пожилом возрасте у 18 39 %, а при ЛИАИГ и АИГ/ПБХ/ПСХ в молодом и среднем возрасте в одинаковых долях (табл. 3).

Сроки постановки диагноза в зависимости от нозологии были следующими: АИГ и ЛИАИГ чаще диагностировали в течение первого года — у 24 (53 %) и 6 (50 %) пациентов соответственно, ПБХ и ПСХ — в течение года и в срок от 1 до 5 лет в равных долях — у 24 (29 %) и 4 (31 %) соответственно, АИГ/ПБХ и АИГ/ПСХ в срок от 1 до 5 лет — у 18 (39 %) и 6 (60 %) соответственно. Анализ сроков перед диагностированием тройного перекреста не показал значимости вследствие малой выборки (рис. 8).

Среди 215 пациентов регистра у 32 % (69 пациентов) выявлен цирроз печени на момент постановки диагноза (рис. 9).

В зависимости от нозологии на момент верификации диагноза отмечен цирроз печени с АИГ у 15 (33,3 %), с ПБХ — у 26 (31 %), с ПСХ — у 4 (31 %), с ЛИАИГ — у 2 (17 %), с АИГ/ПБХ — у 18 (39 %), с АИГ/ПСХ — у 2 (20 %),

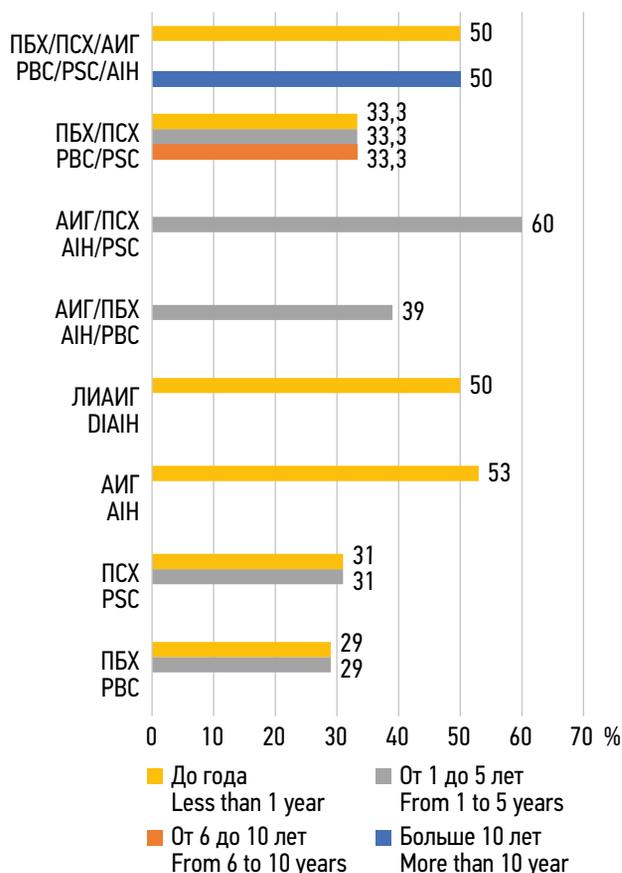


Рис. 8. Время от появления симптомов до диагностирования аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от нозологии. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит

Fig. 8. Time from onset of symptoms to diagnosis of autoimmune liver disease depending on nosology. АИН — autoimmune hepatitis; PBC — primary biliary cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; DIAIH — drug-induced autoimmune hepatitis

Таблица 2. Возраст пациентов при дебюте симптомов аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от нозологии

Table 2. Age of the patients at the onset of symptoms of autoimmune liver diseases depending on nosology

Возраст	ПБХ	АИГ	ПСХ	ЛИАИГ	АИГ/ПБХ	АИГ/ПСХ	ПБХ/ПСХ	АИГ/ПБХ/ПСХ
До 18 лет, %	2	11	15	8	2	20	—	—
Молодой, %	18	38	62	42	35	40	33,3	100
Средний, %	48	27	23	50	35	30	66,7	—
Пожилой, %	25	24	—	—	26	—	—	—
Старческий, %	7	—	—	—	2	10	—	—

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит. Наиболее часто встречающиеся показатели выделены серым цветом.

Таблица 3. Возраст пациентов при диагностировании аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от нозологии

Table 3. Age of the patients at diagnosis of autoimmune liver diseases depending on nosology

Возраст	ПБХ	АИГ	ПСХ	ЛИАИГ	АИГ/ПБХ	АИГ/ПСХ	ПБХ/ПСХ	АИГ/ПБХ/ПСХ
До 18 лет	—	11	15	—	2	—	—	—
18–44 года	13	36	31	50	24	60	33,3	50
45–59 лет	41	24	54	50	33	20	66,7	50
60–74 года	39	29	—	—	39	10	—	—
75–90 лет	7	—	—	—	2	10	—	—

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит. Наиболее часто встречающиеся показатели выделены серым цветом.

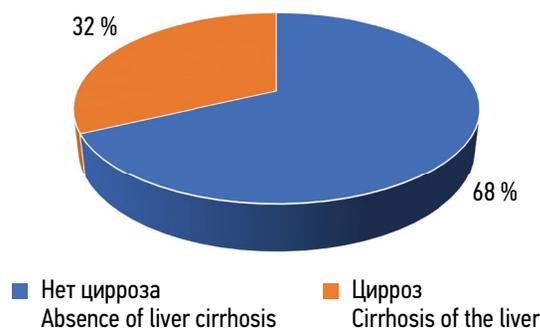


Рис. 9. Доля пациентов с циррозом печени на момент диагностирования аутоиммунных заболеваний печени

Fig. 9. Proportion of the patients with liver cirrhosis at the time of diagnosis of autoimmune liver diseases

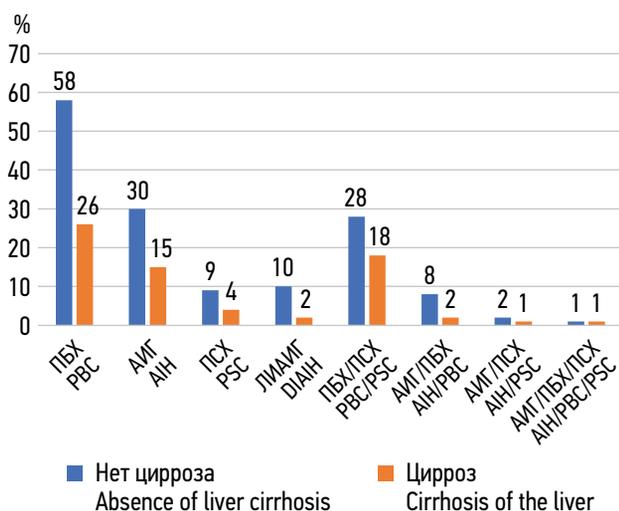


Рис. 10. Доля пациентов с циррозом печени на момент диагностирования аутоиммунных заболеваний печени в зависимости от нозологии

Fig. 10. Proportion of the patients with liver cirrhosis at the time of diagnosis of autoimmune liver diseases depending on nosology

с ПБХ/ПСХ и АИГ/ПБХ/ПСХ — у 1 (33,3 %) и 1 (50 %) соответственно (рис. 10). Выявление цирроза печени на момент постановки диагноза, вероятно, связано с объективными трудностями диагностики, а также с поздней обращаемостью, в том числе, в специализированные центры.

Таким образом, дебют клинических симптомов и постановку диагноза без учета нозологий чаще регистрировали у лиц среднего возраста. Средняя продолжительность от появления симптомов до диагностирования заболевания составила почти 5 лет, при этом у 69 (32 %) пациентов на момент постановки диагноза был установлен цирроз печени.

Клинические проявления

АИЗП характеризуются длительным бессимптомным течением, гетерогенностью клинических проявлений, отсутствием патогномичной клинической картины.

По данным регистра выделены наиболее часто встречающиеся в дебюте заболевания специфические симптомы: утомляемость, боли/дискомфорт в правом подреберье, кожный зуд, сухость кожи и слизистых оболочек, желтуха, боли в суставах. Остальные редко встречающиеся симптомы выделены в группу «Другие симптомы».

Из 215 пациентов у 31 (14,4 %) человека симптомы отсутствовали. Наличие симптоматики отмечено у 40 (89 %) пациентов с АИГ, у 69 (82 %) — с ПБХ, 10 (77 %) — с ПСХ, у 11 (92 %) — с ЛИАИГ, у 41 (89 %) — с ПБХ/АИГ, у 9 (90 %) — с АИГ/ПСХ. Показатели в группах пациентов с ПБХ/ПСХ и АИГ/ПБХ/ПСХ не были значимы из-за малой выборки (табл. 4).

Нередко АИЗП сочетаются с другими аутоиммунными или иммуноопосредованными заболеваниями, поскольку пациенты с данной патологией подвержены более высокому риску развития второго или даже нескольких иммуновоспалительных заболеваний. Так, по данным литературы, у пациентов с ПБХ в 32–63 % случаев присутствуют

Таблица 4. Клинические симптомы в дебюте аутоиммунных заболеваний печени

Table 4. Clinical symptoms at the onset of autoimmune liver diseases

Симптомы	АИГ	ПБХ	ПСХ	ЛИАИГ	АИГ/ПБХ	АИГ/ПСХ	ПБХ/ПСХ	АИГ/ПБХ/ПСХ
Отсутствуют, %	11	18	23	8	11	10	0	50
Утомляемость, %	76	56	46	75	63	50	66,7	50
Боль/дискомфорт в правом подреберье, %	16	25	31	33,3	17	10	66,7	0
Кожный зуд, %	18	42	38	17	48	40	33,3	50
Сухость кожи и слизистых оболочек, %	2,2	5	8	15	6,5	0	0	0
Желтуха, %	67	34	15	42	33	30	0	0
Боли в суставах, %	9	8	15	8	11	0	0	0
Другие, %	60	37	77	50	54	30	0	50

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит

Таблица 5. Внепеченочные проявления у пациентов регистра
Table 5. Extrahepatic manifestations in the patients of the registry

Нозология	АИГ	ПБХ	ПСХ	ЛИАИГ	АИГ/ПБХ	АИГ/ПСХ	ПБХ/ПСХ	АИГ/ПБХ/ПСХ
Без внепеченочных проявлений, %	62	69	15,4	75	63	40	0	50
Воспалительные болезни Крона, %	4,4	6	38,5	0	0	20	33,3	0
заболевания язвенный колит, % кишечника	4,4	1,2	23	0	2	30	0	0
Аутоиммунный тиреоидит, %	13	13	7,7	8	13	0	66,7	0
Аутоиммунный гастрит, %	0	3,6	0	0	2	0	0	0
Ревматологические заболевания, %	16	14	0	17	17	0	33,3	0
Дерматологические заболевания, %	13	7	15,4	0	0	10	33,3	50

Примечание. АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБХ — первичный билиарный холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ЛИАИГ — лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит.

различные аутоиммунные или ревматологические заболевания [2, 3, 22]. Известно, что у 3,5–73 % пациентов с ПБХ выявляют синдром Шегрена, а также обнаруживают патологию щитовидной железы в виде гипотиреоза [чаще — тиреоидита Хашимото (у 5,6–23,6 % пациентов)] и склеродермию [в большинстве случаев в локализованной форме (у 1,4–12,3 % пациентов)]. Реже у пациентов с ПБХ наблюдают такие заболевания как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, фиброзирующий альвеолит и др. [23].

АИГ ассоциирован с наличием широкого спектра других аутоиммунных или иммуноопосредованных заболеваний у 14–44 % пациентов [24, 25]. К ним относятся аутоиммунный тиреоидит (8–23 %), сахарный диабет 1 типа (1–10 %), синдром Шегрена (1–7 %), ревматоидный артрит (2–4 %), воспалительные заболевания кишечника (2–8 %), системная красная волчанка (1–3 %), целиакия (1–6 %). С меньшей частотой у пациентов с АИГ встречаются фиброзирующий альвеолит, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, полимиозит, рассеянный склероз и др. [5, 25].

Особенностью ПСХ является частое сочетание с воспалительным заболеванием кишечника. Так, в западно-европейской и северо-американской популяциях у 60–80 % пациентов отмечена ассоциация ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника, чаще — с язвенным колитом (более чем в 75–80 % случаев), оставшиеся 20–25 % приходится на болезнь Крона или неклассифицируемый колит (около 5 %) [7, 26]. По данным Северо-Западного центра воспалительных заболеваний кишечника, частота выявления ПСХ при язвенном колите составляет 5 %, при болезни Крона — 1 % [27, 28].

Ассоциированные с АИЗП аутоиммунные заболевания можно рассматривать как внепеченочные проявления, предшествующие появлению признаков поражения печени или развивающиеся вследствие наложения симптомов на клиническую картину АИЗП. Пациентов с АИЗП как в момент постановки диагноза, так и в процессе динамического наблюдения целесообразно более углубленно обследовать на наличие аутоиммунной патологии, ассоциированной с АИЗП. С другой стороны, наличие

аутоиммунных заболеваний, наиболее часто встречающихся при АИЗП, вызывает необходимость как первичного обследования, так и динамического мониторинга пациентов для своевременного выявления АИЗП.

Среди всех 215 пациентов регистра внепеченочные проявления отмечены у 84 (39 %) человек, из них пациентов с ПБХ было 26 (31 %), с ПСХ — 11 (85 %), с АИГ — 17 (38 %), с ЛИАИГ — 3 (25 %), с ПБХ/АИГ — 17 (37 %), с АИГ/ПСХ — 6 (60 %). В группе пациентов с ПБХ/ПСХ и АИГ/ПБХ/ПСХ не выявлены внепеченочные проявления, вероятно, из-за малой выборки (табл. 5).

Таким образом, по данным регистра, у 31 (14,4 %) человека АИЗП протекали бессимптомно. Для таких заболеваний характерна гетерогенность клинических проявлений. У 84 (39 %) пациентов верифицированы внепеченочные проявления: воспалительное заболевание кишечника, аутоиммунный тиреоидит, гастрит, ревматологические и дерматологические заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку в Российской Федерации есть единичные данные об эпидемиологических, клинических, биохимических и морфологических особенностях АИЗП (как в целом, так и по отдельным нозологиям), создание регистра АИЗП Северо-Западного центра гепатологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова обосновано и актуально. Регистр, включающий максимальный объем информации о пациентах с различными нозологиями АИЗП (данные об эпидемиологии, клинической симптоматике, результатах лабораторных и инструментальных исследований, терапии и ответе на нее) поможет оценить течение заболевания, эффективность используемых методов обследования и лечения, а также изучить факторы, влияющие на течение и прогноз заболевания. Анализ данных регистра позволит разработать скрининговые программы, алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики АИЗП, что, в свою очередь, ускорит постановку диагноза, а также поможет начать терапию на более ранних этапах и, соответственно, улучшить прогноз и выживаемость пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках комплексной инициативной темы № АААА-А20-12011390015-0 «Клинико-лабораторные и морфологические особенности болезней органов пищеварения» с 01.11.2020 по 31.12.2023.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galoosian A., Hanlon C., Zhang J., et al. Clinical updates in primary biliary cholangitis: Trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches // *J Clin Transl Hepatol.* 2020. Vol. 8, N. 1. P. 49–60. doi: 10.14218/JCTH.2019.00049
- Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis // *Pathologica.* 2021. Vol. 113, N. 3. P. 170–184. doi: 10.32074/1591-951X-245
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // *J Hepatol.* 2017. Vol. 67, N. 1. P. 145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
- Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., et al. Autoimmune hepatitis-immunologically triggered liver pathogenesis-diagnostic and therapeutic strategies // *J Immunol Res.* 2019. Vol. 2019. P. 9437043. doi: 10.1155/2019/9437043
- Mack C.L., Adams D., Assis D.N., et al. 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 // *Hepatology.* 2020. Vol. 72, N. 2. P. 671–722. doi: 10.1002/hep.31065
- Molodecky N.A., Kareemi H., Parab R., et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis // *Hepatology.* 2011. Vol. 53, N. 5. P. 1590–1599. doi: 10.1002/hep.24247
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis // *J Hepatol.* 2022. Vol. 77, N. 3. P. 761–806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011 Erratum in: *J Hepatol.* 2023. Vol. 79, N. 5. P. 1339. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.005
- Lu M., Li J., Haller I.V., et al. Factors associated with prevalence and treatment of primary biliary cholangitis in United States Health Systems // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 16, N. 8. P. 1333–1341.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.018
- Jepsen P., Grønbaek L., Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease // *Dig Dis.* 2015. Vol. 33 Suppl 2. P. 2–12. doi: 10.1159/000440705
- Grønbaek L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study // *J Hepatol.* 2014. Vol. 60, N. 3. P. 612–617. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.020
- Wang Q.X., Yan L., Ma X. Autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific Area // *J Clin Transl Hepatol.* 2018. Vol. 6, N. 1. P. 48–56. doi: 10.14218/JCTH.2017.00032

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out within the integrative initiative No. АААА-А20-12011390015-0 “Clinical, laboratory and morphological features of diseases of the digestive organs,” from 11.01.2020 to 12.31.2023.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All the authors have made an equally contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

- Tanaka A., Mori M., Matsumoto K., et al. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan // *Hepatol Res.* 2019. Vol. 49, N. 8. P. 881–889. doi: 10.1111/hepr.13342
- Benson K., Hartz A.J. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials // *N Engl J Med.* 2000. Vol. 342, N. 25. P. 1878–1886. doi: 10.1056/NEJM200006223422506
- Oliveira R.C., Rodrigues S., Santo J.E. Hepatologia Em Rede. A Portuguese Association for the Study of the Liver (APEF) Initiative for the Improvement of Research in Liver Disease in Portugal // *GE Port J Gastroenterol.* 2023. Vol. 30, N. 6. P. 474–476. doi: 10.1159/000531270
- Jeong S.H. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea // *Clin Mol Hepatol.* 2018. Vol. 24, N. 1. P. 10–19. doi: 10.3350/cmh.2017.0066
- Ludz C., Stirnimann G., Semela D., et al. Epidemiology, clinical features and management of autoimmune hepatitis in Switzerland: a retrospective and prospective cohort study // *Swiss Med Wkly.* 2023. Vol. 153. P. 40102. doi: 10.57187/smw.2023.40102
- Cortez-Pinto H., Liberal R., Lopes S., et al. Predictors for incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. Data from a national registry of liver disease // *United European Gastroenterol J.* 2021. Vol. 9, N. 6. P. 699–706. doi: 10.1002/ueg2.12095
- Nielsen K.R., Midjord J., Johannesen H.L., Grønbaek H. A nationwide study of autoimmune liver diseases in the Faroe Islands: Incidence, prevalence, and causes of death 2004–2021 // *Int J Circumpolar Health.* 2023. Vol. 82, N. 1. P. 2221368. doi: 10.1080/22423982.2023.2221368
- Alrubaiy L., Oztumer C.A. Setting up a local registry to improve the care of patients with primary biliary cholangitis // *Cureus.* 2022. Vol. 14, N. 5. P. e25247. doi: 10.7759/cureus.25247
- Sivakumar M., Gandhi A., Shakweh E., et al. Widespread gaps in the quality of care for primary biliary cholangitis in UK // *Frontline Gastroenterol.* 2021. Vol. 13, N. 1. P. 32–38. doi: 10.1136/flgastro-2020-101713
- Акберова Д., Одинцова А., Абдулганиева Д. Клинико-эпидемиологические особенности аутоиммунных болезней печени // *Врач.* 2015. Т. 26, № 12. С. 27–30. EDN: VCOQBP
- Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* 2019. Vol. 69, N. 1. P. 394–419. doi: 10.1002/hep.30145

23. Floreani A., Franceschet I., Cazzagon N., et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015. Vol. 48, N. 2–3. P. 192–197. doi: 10.1007/s12016-014-8427-x
24. Muratori P., Fabbri A., Lalanne C., et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 27, N. 10. P. 1175–1179. doi: 10.1097/MEG.0000000000000424
25. Wong G.W., Heneghan M.A. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis // *Dig Dis*. 2015. Vol. 33 Suppl 2. P. 25–35. doi: 10.1159/000440707
26. de Vries A.B., Janse M., Blokzijl H. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing chol-

- angitis // *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. P. 1956–1971. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1956
27. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: современная концепция и вклад в представление о заболевании // *Терапия*. 2022. Т. 8, № 1(53). С. 71–93. EDN: RXKJFW doi: 10.18565/therapy.2022.1.71-93
28. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-западный Регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки // *Колопроктология*. 2022. Т. 21, № 1(79). С. 37–49. EDN: ITCUJP doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49

REFERENCES

1. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, et al. Clinical updates in primary biliary cholangitis: Trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):49–60. doi: 10.14218/JCTH.2019.00049
2. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*. 2021;113(3):170–184. doi: 10.32074/1591-951X-245
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
4. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, et al. Autoimmune hepatitis-immunologically triggered liver pathogenesis-diagnostic and therapeutic strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:9437043. doi: 10.1155/2019/9437043
5. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. 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. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. doi: 10.1002/hep.31065
6. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590–1599. doi: 10.1002/hep.24247
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761–806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011 Erratum in: *J Hepatol*. 2023;79(5):1339. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.005
8. Lu M, Li J, Haller IV, et al. Factors associated with prevalence and treatment of primary biliary cholangitis in United States Health Systems. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1333–1341.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.018
9. Jepsen P, Grønbaek L, Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:2–12. doi: 10.1159/000440705
10. Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol*. 2014;60(3):612–617. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.020
11. Wang QX, Yan L, Ma X. Autoimmune hepatitis in the Asia-Pacific Area. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(1):48–56. doi: 10.14218/JCTH.2017.00032
12. Tanaka A, Mori M, Matsumoto K, et al. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res*. 2019;49(8):881–889. doi: 10.1111/hepr.13342
13. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1878–1886. doi: 10.1056/NEJM200006223422506
14. Oliveira RC, Rodrigues S, Santo JE. Hepatologia Em Rede. A Portuguese Association for the Study of the Liver (APEF) Initiative for the Improvement of Research in Liver Disease in Portugal. *GE Port J Gastroenterol*. 2023;30(6):474–476. doi: 10.1159/000531270
15. Jeong SH. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(1):10–19. doi: 10.3350/cmh.2017.0066
16. Ludz C, Stimimann G, Semela D, et al. Epidemiology, clinical features and management of autoimmune hepatitis in Switzerland: a retrospective and prospective cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2023;153:40102. doi: 10.57187/smw.2023.40102
17. Cortez-Pinto H, Liberal R, Lopes S, et al. Predictors for incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. Data from a national registry of liver disease. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(6):699–706. doi: 10.1002/ueg2.12095
18. Nielsen KR, Midjord J, Johannesen HL, Grønbaek H. A nationwide study of autoimmune liver diseases in the Faroe Islands: Incidence, prevalence, and causes of death 2004–2021. *Int J Circumpolar Health*. 2023;82(1):2221368. doi: 10.1080/22423982.2023.2221368
19. Alrubaiy L, Oztumer CA. Setting up a local registry to improve the care of patients with primary biliary cholangitis. *Cureus*. 2022;14(5):e25247. doi: 10.7759/cureus.25247
20. Sivakumar M, Gandhi A, Shakweh E, et al. Widespread gaps in the quality of care for primary biliary cholangitis in UK. *Frontline Gastroenterol*. 2021;13(1):32–38. doi: 10.1136/flgastro-2020-101713
21. Akberova D, Odlntsova A, Abdulganleva D. Clinical and epidemiological characteristics of autoimmune liver diseases. *Vrach*. 2015;26(12):27–29. EDN: VCOQBP
22. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419. doi: 10.1002/hep.30145
23. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2–3):192–197. doi: 10.1007/s12016-014-8427-x
24. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune dis-

ease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(10):1175–1179. doi: 10.1097/MEG.0000000000000424

25. Wong GW, Heneghan MA. Association of extrahepatic manifestations with autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:25–35. doi: 10.1159/000440707

26. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1956–1971. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1956

27. Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: modern conception and contribution to the disease insight. *Therapy.* 2022;8(1(53)):71–93. EDN: RXKJFW doi: 10.18565/therapy.2022.1.71-93

28. Bakulin IG, Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: achievements and lessons learned. *Koloproktologia.* 2022;21(1):37–49. EDN: ITCUJP doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49

ОБ АВТОРАХ

Игорь Геннадьевич Бакулин, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6151-2021;
eLibrary SPIN: 5283-2032;
e-mail: igbakulin@yandex.ru

Светлана Александровна Бурлакова;
ORCID: 0000-0002-6659-2622;
eLibrary SPIN: 3550-3719;
e-mail: burlakova20012010@gmail.com

* **Екатерина Васильевна Сказываева**,
канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;
ORCID: 0000-0002-8563-6870;
eLibrary SPIN: 5882-1152;
e-mail: skazyvaeva@yandex.ru

Мария Игоревна Скалинская, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0769-8176;
eLibrary SPIN: 2596-5555;
e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

AUTHORS INFO

Igor G. Bakulin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-6151-2021;
eLibrary SPIN: 5283-2032;
e-mail: igbakulin@yandex.ru

Svetlana A. Burlakova, MD;
ORCID: 0000-0002-6659-2622;
eLibrary SPIN: 3550-3719;
e-mail: burlakova20012010@gmail.com

* **Ekaterina V. Skazyvaeva**,
MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: 0000-0002-8563-6870;
eLibrary SPIN: 5882-1152;
e-mail: skazyvaeva@yandex.ru

Maria I. Skalinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0003-0769-8176;
eLibrary SPIN: 2596-5555;
e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author