

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-51-58
УДК 612.336:[616.36-002+616.361-002+616.363]



Оценка тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит)

Д.Р. Акберова^{1,*}, А.Х. Одинцова², Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

Цель исследования: изучить состояние проницаемости тонкой кишки «двойным сахарным тестом» у пациентов с синдромом перекреста аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит (АИГ/ПБХ).

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 56 человек. Из них 26 пациентов — с диагнозом АИГ/ПБХ, 30 человек — группа контроля. Диагноз устанавливали в соответствии с актуальными рекомендациями. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 13,8$ года, у здоровых добровольцев — $48,6 \pm 9,2$ года. Определение проницаемости тонкой кишки проводилось «двойным сахарным тестом» (отношение «лактоза/маннитол» в моче) с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии.

Результаты. У пациентов с АИГ/ПБХ было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости — 0,20 [0,09; 0,30] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля 0,01 [0,01; 0,02]. При разделении пациентов на стадии поражения печени было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости как на стадии гепатита — 0,19 [0,13; 0,3] ($p < 0,001$), так и на стадии ЦП — 0,18 [0,09; 0,30] ($p < 0,05$) при сравнении с группой контроля. На ранних стадиях у пациентов с синдромом перекреста (1 месяц от начала заболевания) было выявлено повышение отношения лактоза/маннитол — 0,13 [0,05; 0,26] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Тонкокишечная проницаемость была повышена при активной форме заболевания — 0,205 [0,088; 0,284] ($p < 0,001$), неактивная форма — 0,140 [0,086; 0,316] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. При наличии портальной гипертензии тонкокишечная проницаемость была повышена — 0,18 [0,09; 0,30] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

Выводы. У пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ) было выявлено повышение проницаемости тонкой кишки. Вне зависимости от клинических проявлений, длительности, наличия внепеченочных проявлений у всех пациентов была повышена тонкокишечная проницаемость.

Ключевые слова: проницаемость тонкой кишки, «двойной сахарный тест», синдром перекреста, аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит (АИГ/ПБХ), внепеченочные проявления

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Акберова Д.Р., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Оценка тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (аутоиммунный гепатит / первичный билиарный холангит). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):51–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-51-58>

Evaluation of Small Intestinal Permeability in Patients with Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis)

Dilyara Akberova^{1,*}, Alfiya Odintcova², Diana Abduganieva^{1,2}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Aim: to evaluate the state of small intestine permeability by the “double sugar test” in patients with overlap syndrome (autoimmune hepatitis / primary biliary cholangitis (AIH / PBC)).

Materials and methods. Prospectively, 56 people were included in the study. Of these, 26 were diagnosed with AIH/PBC, 30 were in the control group. The diagnosis was made in accordance with the current recommendations. The average age of patients was 49.7 ± 13.8 years, healthy volunteers — 48.6 ± 9.2 years. The determination of the permeability of the small intestine was carried out by a “double sugar test” (the ratio of lactulose/mannitol in urine), using the method of high-performance liquid chromatography — mass spectrometry.

Results. In patients with AIH/PBC, an increase in intestinal permeability was found — 0.20 [0.09; 0.30] ($p < 0.001$) compared with the control group 0.01 [0.01; 0.02]. We divided patients at the stage of liver damage. An increased small intestinal permeability was revealed: hepatitis stage — 0.19 [0.13; 0.30] ($p < 0.001$), liver cirrhosis stage — 0.18 [0.09; 0.30] ($p < 0.05$) compared with the control group. In the early stages of disease (1 month from the onset of the disease) had an increased lactulose/mannitol ratio — 0.13 [0.05; 0.26] ($p < 0.001$) compared to the control group. In the presence of portal hypertension (PH), small intestinal permeability was increased — 0.18 [0.09; 0.30] ($p < 0.001$) compared with the control group.

Conclusions. An increase in small bowel permeability was found in patients with overlapping syndrome. All patients had increased intestinal permeability (regardless of the presence of extrahepatic manifestations).

Keywords: small intestine permeability, “double sugar test”, overlap syndrome, autoimmune hepatitis / primary biliary cholangitis (AIH/PBC), extrahepatic manifestations

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Akberova D., Odintcova A., Abdulganieva D. Evaluation of Small Intestinal Permeability in Patients with Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):51–58. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-51-58>

В настоящее время активно изучается вопрос о пусковых механизмах развития аутоиммунных заболеваний печени (АЗП), особенностях их прогрессирования, возможностях эффективной терапии [1]. Помимо классических АЗП, таких как аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), со своими собственными диагностическими критериями, существует сочетание АИГ и холестатических заболеваний печени (ПСХ, ПБХ) [2–5]. Данное иммунопатологическое состояние называется «синдром перекреста» [2, 6–8]. Синдром перекреста не является отдельной нозологической формой аутоиммунной природы, а представляет собой различные варианты манифестации клинических фенотипов, которые характерны для пациентов с АЗП [2, 9–11].

Хорошо известно, что люди с одним аутоиммунным заболеванием более склонны к развитию других аутоиммунных заболеваний. Считается, что у этих пациентов имеется иммунологическая дисфункция и взаимодействие между генетическими, иммунологическими, экологическими и гормональными факторами играет определенную роль в развитии заболевания [2, 6, 7]. Среди внепеченочных иммунных расстройств при АИГ наиболее распространенными называют аутоиммунные заболевания щитовидной железы: тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса и неуточненный аутоиммунный тиреоидит [12–14]. P.L. Vittencourt et al. [15] показали, что внепеченочные иммуноопосредованные нарушения, обозначаемые как сопутствующие аутоиммунные нарушения, возникают примерно в 22–46 % случаев при АИГ 1-го типа и в 20–34 % случаев при АИГ 2-го типа [16].

Тесная взаимосвязь между печенью и кишечником влияет на развитие и прогрессирование паренхиматозных заболеваний печени. Печень получает около 75 % своих запасов крови из кишечника [17]. Клетки Купфера в печени служат важнейшей защитной системой, которая выводит токсины и патогенные микроорганизмы, попадающие в портальную вену из кишечника [18,

19]. Изменения слизистой оболочки кишечника структурно-функционального характера могут повышать ее проницаемость. Среди структурных нарушений, приводящих к повышению проницаемости тонкой кишки, следует назвать портальную гипертензию и снижение соотношения ворсин/крипт [19]. Одним из наиболее чувствительных методов оценки проницаемости тонкой кишки является «двойной сахарный тест» [20].

Цель исследования состояла в оценке состояния проницаемости тонкой кишки «двойным сахарным тестом» у пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 56 человек, из них 26 с диагнозом АИГ/ПБХ (98 % женщин и 2 % мужчин) и 30 человек — группа контроля. Средний возраст пациентов — $49,7 \pm 13,8$ года, в группе здоровых добровольцев — $48,6 \pm 9,2$ года.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (выписка из протокола № 10 от 23 декабря 2020 г.) и ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». Все процедуры, выполняемые в исследованиях с участием людей, соответствовали этическим стандартам национального исследовательского комитета, а также Хельсинкской декларации 1964 года и ее более поздним поправкам.

Критериями включения в исследование служили: возраст пациентов старше 18 лет; подписанное информированное согласие об участии в исследовании; достоверные клинико-лабораторные данные, подтверждающие диагноз «синдром перекреста». Критерии исключения из исследования: наличие маркеров вирусных гепатитов; болезнь Вильсона — Коновалова; неалкогольный стеатогепатит; алкогольная болезнь печени; лекарственный гепатит; беременность и период лактации; отказ пациента от участия в исследовании; наличие

активных или хронических инфекций в стадии обострения; нежелательная реакция на маннитол и/или лактулозу.

Контрольная группа была представлена 30 добровольцами, которые не имели заболеваний пищеварительной системы и ближайших родственников с АЗП, а также не принимали каких-либо лекарственных средств.

Пациенты с синдромом перекреста были осмотрены врачами: терапевтом, гастроэнтерологом, эндокринологом, ревматологом. Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями по АИГ – IAHG (2011) [7], ПБХ – EASL (2017) [21] и AASLD (2019) [22].

Определение тонкокишечной проницаемости методом «двойного сахарного теста» (лактулоза/маннитол) было проведено у пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ) и в группе здоровых добровольцев. Перед началом исследования у пациентов брали мочу. Затем они выпивали раствор смеси, содержащий 5 г лактулозы, 10 г маннитола и 40 г сукралозы, растворенных в 100 мл воды. Пациенты собирали мочу в течение следующих 6 часов. Мочу каждого испытуемого хранили в контейнере, содержащем тимерозал в качестве консерванта. Мочу перемешивали, точно измеряли объем, образец из каждого анализа замораживали и транспортировали на сухом льду в лабораторию. До проведения лабораторного анализа образцы хранились при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Результаты по проницаемости толстой кишки (уровень сукралозы) (нмоль/л) не отражены в данной статье.

Двойной сахарный тест проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) на хроматографе

Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Inc., США), сопряженном с масс-спектрометром ABSciex 5600 (AB Sciex, США).

Статистическая обработка и анализ полученных результатов осуществлялись с помощью программы SPSS версии 28, Statistica версии 12.5 (Statsoft) и Microsoft Excel 2013 г. Распределение изучаемых параметров было отличным от нормального, поэтому описание признаков представлено в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартиль соответственно. Для парного сравнения был использован критерий Манна – Уитни. Полученные различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Применялись непараметрические статистические методы. Определяли среднее значение и 95 % доверительный интервал.

Результаты исследования

Из клинических проявлений у пациентов с синдромом перекреста наблюдались желтуха в 57,7 % случаев, дискомфорт в животе в 53,8 %, суставной синдром в 55 %, аутоиммунный тиреодит (АИТ) в 42,3 %. У 30,7 % пациентов доказана стадия цирроза печени.

При изучении тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ) было обнаружено повышение тонкокишечной проницаемости – отношение лактулоза/маннитол составило 0,2 [0,088; 0,3] ($p < 0,001$), в группе контроля – 0,013 [0,01; 0,025]. При разделении пациентов на стадии поражения печени было выявлено, что на стадии гепатита у 8 (30,7 %) пациентов с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ)

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов

Table 1. Laboratory parameters of patients

Показатель Parameter	Дебют In the beginning of disease	
	M \pm SD	95% ДИ 95% CI
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	110,0 \pm 7,4	94,67–125,33
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	125,10 \pm 13,72	95,80–153,31
АСТ, Ед/л AST, U/L	118,60 \pm 13,82	90,08–147,13
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l	489,85 \pm 67,30	350,62–629,08
ГГТП, Ед/л GGT, U/L	381,70 \pm 58,95	258,31–505,09
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, umol/l	31,17 \pm 5,40	19,98–42,35
Альбумин, г/л Albumin, g/l	46,95 \pm 0,63	45,58–48,33
Общий IgG, мг/мл Total IgG, mg/ml	17,60 \pm 1,22	14,81–19,87
Гамма-глобулин, г/л Gamma globulin, g/l	25,35 \pm 0,91	23,38–27,32

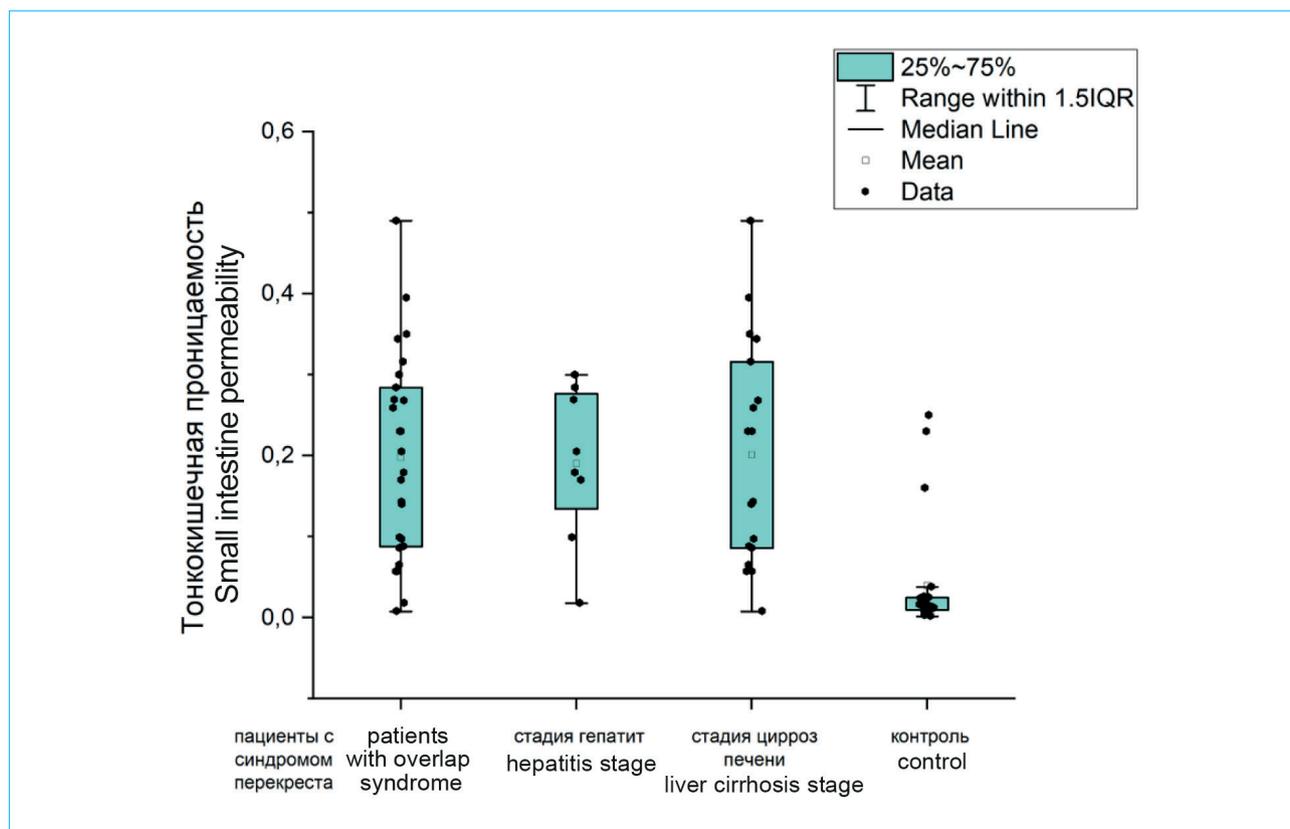


Рис. 1. Отношение лактулоза/маннитол у пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ

Fig. 1. Lactulose/mannitol ratio in patients with overlap syndrome (AIG/PBC)

тонкокишечная проницаемость была повышена — 0,19 [0,13; 0,3] ($p < 0,001$) — по сравнению с группой контроля, у 18 (69,3 %) пациентов с ЦП — 0,18 [0,086; 0,3] ($p < 0,05$) — по сравнению с группой контроля также наблюдалось повышение тонкокишечной проницаемости (рис. 1).

Состояние тонкокишечной проницаемости проанализировано в зависимости от длительности течения синдрома перекреста (АИГ/ПБХ). Интересным оказался факт, что уже на ранних стадиях (1 месяц от начала заболевания) у пациентов с синдромом перекреста было повышено отношение лактулоза/маннитол — 0,13 [0,05; 0,261] ($p < 0,001$). При длительности до 6 месяцев — 0,268 [0,097; 0,284] ($p < 0,001$), от 6 месяцев до 1 года — 0,114 [0,072; 0,245] ($p < 0,001$), более 1 года — 0,205 [0,099; 0,3] ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (рис. 2).

Вне зависимости от класса ЦП по Чайлду — Пью в изучаемой группе пациентов было повышено отношение лактулоза/маннитол (табл. 2).

При оценке активности синдрома перекреста АИГ/ПБХ у пациентов была повышена проницаемость тонкой кишки: с активной формой заболевания в 88,5 % случаев — 0,205 [0,088; 0,284] ($p < 0,001$), у пациентов с неактивной формой заболевания в 11,5 % случаев — 0,14 [0,086; 0,316] ($p < 0,001$) — по сравнению с группой контроля (табл. 2).

В 31 % случаев у пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ отмечалась портальная гипертензия (ПГ). Вне зависимости от наличия или отсутствия ПГ тонкокишечная проницаемость была повышена в каждой группе пациентов: 0,18 [0,09; 0,304] ($p < 0,001$) и 0,19 [0,065; 0,28] ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2).

У 55 % пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ с суставным синдромом была повышена тонкокишечная проницаемость — 0,17 [0,099; 0,27] ($p < 0,05$) — по сравнению с группой контроля. В 42,3 % случаев пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ с АИТ также была повышена тонкокишечная проницаемость — 0,17 [0,097; 0,3] ($p < 0,05$) — по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Повышение тонкокишечной проницаемости было выявлено независимо от проводимой терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) или глюкокортикостероидами (ГКС).

Обсуждение

В нашем исследовании было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости у пациентов с синдромом перекреста (0,2 [0,088; 0,3] ($p < 0,001$)) по сравнению с группой контроля (0,013 [0,01; 0,025]). Уже на стадии гепатита отношение лактулоза/маннитол (0,19 [0,13; 0,3] ($p < 0,001$))

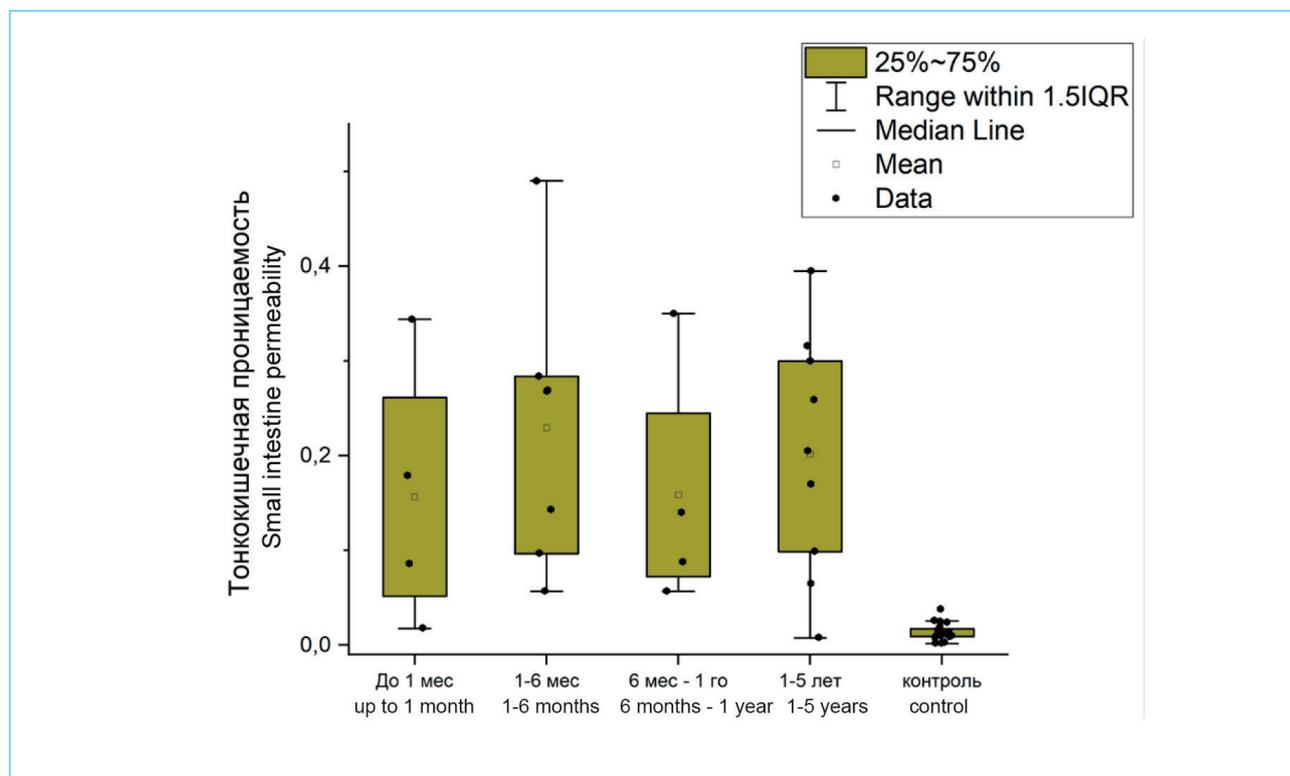


Рис. 2. Отношение лактулоза/маннитол у пациентов с синдромом перекреста в зависимости от длительности заболевания

Fig. 2. The ratio of lactulose / mannitol in patients with overlap syndrome (AИH/PBC) depending on the duration of the disease

было выше, чем в группе контроля. С прогрессированием синдрома перекреста в цирроз также сохранялось повышение проницаемости тонкой кишки (0,18 [0,086; 0,3] ($p < 0,05$)) по сравнению с группой контроля. Повышение кишечной проницаемости не зависело от продолжительности заболевания ($p < 0,001$), активности заболевания ($p < 0,001$), портальной гипертензии ($p < 0,001$). Интересным фактом явилось выявление повышения отношения лактулоза/маннитол у пациентов уже в дебюте заболевания (в течение 1 месяца от момента появления первых признаков синдрома перекреста) по сравнению с группой контроля.

Иммуновоспалительные заболевания тесно ассоциированы с изменением кишечного микробиома [23], с чем связывают изменения кишечной проницаемости.

J. Benjamin et al. [24] при анализе отношения лактулоза/маннитол определили, что экскреция маннитола была увеличена у пациентов с циррозом печени различной этиологии (алкогольной, вирусной). Авторы объяснили данные результаты повреждением плотных контактов и уменьшением высоты ворсинок в результате портальной энтеропатии у пациентов с портальной гипертензией. J. Such et al. [25] описали у пациентов с ЦП и синдромом ПГ структурные и функциональные изменения кишечного барьера (застой, отек слизистой

оболочки) вследствие расширения межклеточных пространств, которые могут быть вторичными вследствие ПГ и приводят к повышению кишечной проницаемости и, вероятно, к бактериальной транслокации. K. Norman et al. [26] показали, что у пациентов с декомпенсированным алкогольным ЦП кишечная проницаемость была повышена за счет изменения плотных контактов и изменения морфологии кишечной стенки. В нашем исследовании также была повышена тонкокишечная проницаемость при портальной гипертензии по сравнению с группой контроля.

Хорошо известно, что у пациентов с АЗП часто выявляются внепеченочные аутоиммунные заболевания. АИТ наиболее часто ассоциирован с АЗП [3, 14]: в 10–23 % случаев [11, 12]. В нашем исследовании была выявлена высокая частота АИТ у пациентов с синдромом перекреста – 42 % случаев. Такая же тенденция наблюдалась и в исследовании Q. Zeng et al. [3] – 34,9 % случаев у пациентов с АЗП. Проницаемость тонкой кишки была повышена при АИТ (составила 0,17 [0,097; 0,3] ($p < 0,05$)) и у пациентов с артралгиями (0,17 [0,099; 0,27] ($p < 0,05$)) по сравнению с группой контроля. Q. Zeng et al. [3] предполагают, что наличие АИТ не изменяло клинического течения или тяжести АЗП. Особенности клинического течения АЗП были практически одинаковыми у пациентов

Таблица 2. Клинические особенности синдрома перекреста и показатели кишечной проницаемости
Table 2. Clinical features of the overlap syndrome (AIH/PBC) and intestinal permeability indicators

Sight Заболевание/признак	N	Лактулоза/маннитол Ratio lactulose/mannitol	
ЦП по Чайлду – Пью Child – Pugh	A	3	0,316 [0,068; 0,37]**
	B	6	0,8 [0,14; 0,23]**
	C	9	0,09 [0,08; 0,26]**
Активность Activity	Активный Active	23	0,205 [0,088; 0,284]**
	Неактивный Not active	3	0,14 [0,086; 0,316]**
Портальная гипертензия Portal hypertension	Наличие Yes	8	0,18 [0,09; 0,304]**
	Отсутствие No	18	0,19 [0,065; 0,28]**
Внепеченочные проявления Extrahepatic reveals	С артралгиями With joint syndrome	13	0,17 [0,099; 0,27]*
	Без артралгий Without joint syndrome	13	0,2 [0,088; 0,28]*
	С АИТ With autoimmune thyroid	11	0,17 [0,097; 0,3]*
	Без АИТ Without autoimmune thyroid	15	0,2 [0,086; 0,28]*
Терапия Treatment	УДХК UDCA	11	0,2 [0,97; 0,7]**
	ГКС Steroids	14	0,18 [0,06; 0,28]**
Контроль Control group	30	0,013 [0,01; 0,025]	

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; ** $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля.

Note. * $p < 0.05$ compared to the control group; ** $p < 0.001$ compared to the control group.

с АЗП с и без АИТ, о чем свидетельствует отсутствие существенных различий симптомов, биохимических показателей, гистологической стадии у пациентов с АЗП [3]. В нашем исследовании у пациентов с синдромом перекреста без АИТ также была повышена тонкокишечная проницаемость (0,2 [0,086; 0,28] ($p < 0,05$)) по сравнению с группой контроля.

При оценке проводимой терапии у пациентов с синдромом перекреста тонкокишечная проницаемость была изменена при приеме ГКС, что может

быть объяснено наличием двух аутоиммунных заболеваний печени у пациента с синдромом перекреста (АИГ/ПБХ).

Выводы

У пациентов с синдромом перекреста АИГ/ПБХ даже в дебюте заболевания, а также на стадиях гепатита и цирроза печени, вне зависимости от длительности заболевания, активности, наличия внепеченочных проявлений было выявлено повышение тонкокишечной проницаемости.

Литература / References

1. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(2):27–33. [Buyeverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(2):27–33 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33
2. Martínez Casas O.Y., Díaz Ramírez G.S., Marín Zuluaga J.I., Santos Ó., Muñoz Maya O., Donado Gómez J.H., et al. Autoimmune hepatitis – primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(9):544–52. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.019
3. Zeng Q., Zhao L., Wang C., Gao M., Han X., Chen C., et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: a cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(2):216–21. DOI: 10.1080/00365521.2019.1710766
4. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Мухаметова Д.Д., Черемина Н.А. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(28):62–5. [Abdulganieva D.I., Odintsova A.Kh.,

- Mukhametova D.D., Cheremina N.A. Family Cases of Autoimmune Liver Disease. Effective pharmacotherapy. 2019; 15(28):62–5 (In Russ.]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65
5. Liu C., Wang Y.L., Yang Y.Y., Zhang N.P., Niu C., Shen X.Z., Wu J. Novel approaches to intervene gut microbiota in the treatment of chronic liver diseases. *The FASEB Journal*. 2021;35(10):e21871. DOI: 10.1096/fj.202100939R
 6. Castro F.A., Liu X., Försti A., Ji J., Sundquist J., Sundquist K., Hemminki K. Increased risk of hepatobiliary cancers after hospitalization for autoimmune disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(6):1038–45. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.007
 7. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *Journal of Hepatology*. 2011;54(2):374–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.002
 8. Lemoine S., Heurgue A., Bouzbib C., Hanslik B., Gournay J., Nguyen-Khac E., Bourliere M. Non-invasive diagnosis and follow-up of autoimmune hepatitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022;46(1):101772. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101772
 9. Ивашкин В.Т., Маев И.В. Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: М-Весту, 2005. [Ivashkin V.T., Mayev I.V. Diseases of the liver and biliary tract. Moscow: M-Vesti, 2005 (In Russ.)].
 10. Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Весту, 2001. [Ivashkin V.T. Autoimmune liver diseases in the practice of a clinician. Moscow: M-Vesti, 2001 (In Russ.)].
 11. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., Krawitt E.L., Mieli-Vergani G., Vergani D., Vierling J.M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
 12. Muratori P., Fabbr. A., Lalanne C., Lenzi M., Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *European Journal of Gastroenterology Hepatology*. 2015;27(10):1175–9. DOI: 10.1097/MEG.000000000000424
 13. Wong G.W., Yeong T., Lawrence D., Yeoman A.D., Verm S., Heneghan M.A. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes. *Liver International*. 2017;37(3):449–57. DOI: 10.1111/liv.13236
 14. Floreani A., De Martin S., Secchi M. F., Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *European journal of internal medicine*. 2019;59:1–7. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.10.014
 15. Bittencourt P.L., Farias A.O., Porta G., Cancado E.L., Miura I., Pugliese R., Carrilho F.J. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(3):300–5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802dbdfc
 16. Efe C., Wahlin S., Ozaslan E., Berlot A.H., Purnak T., Murator, L., Muratori P. Autoimmun hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *European journal of gastroenterology hepatology*. 2012;24(5):531–4. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f95b
 17. Bilzer M., Rogge F., Gerbes A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver International*. 2006;26(10):1175–86. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x
 18. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature reviews Gastroenterology hepatology*. 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
 19. Pinzone M.R., Celesia B.M., Di Rosa M., Cacopardo B., Nunnari G. Microbial translocation in chronic liver diseases. *International journal of microbiology*. 2012(12):694629. DOI: 10.1155/2012/694629
 20. Dastych M., Dastych M., Novotná H., Čihalová J. Lactulose/mannitol test and specificity, sensitivity, and area under curve of intestinal permeability parameters in patients with liver cirrhosis and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53:2789–92. DOI: 10.1007/s10620-007-0184-8
 21. Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., Invernizzi P., Jones D., Marziani M., Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*. 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
 22. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., Czaja A.J. 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
 23. Czaja A.J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(42):9257. DOI: 10.3748/wjg.v22.i42.9257
 24. Benjamin J., Singla V., Arora I., Sood S., Joshi Y.K. Intestinal permeability and complications in liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Hepatology Research*. 2013;43(2):200–7. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01054.x
 25. Such J., Guardiola J.V., de Juan J., Casellas J.A., Pascual S., Aparicio J.R., Pérez-Mateo M. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *European journal of gastroenterology hepatology*. 2002;14(4):371–6.
 26. Norman K., Pirlich M., Schulzke J.D., Smoliner C., Lochs H., Valentini L., Bühner S. Increased intestinal permeability in malnourished patients with liver cirrhosis. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(10):1116–9. DOI: 10.1038/ejcn.2012.104

Сведения об авторах

Акберова Диляра Рашатовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dile4ek@mail.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

Information about the authors

Dilyara R. Akberova* — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Chair of Hospital Therapy, Kazan State Medical University. Contact information: dile4ek@mail.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 49. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: odincovaa@yandex.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Alfiya Kh. Odintcova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republic Clinical Hospital of the Tatarstan.

Contact information: odincovaa@yandex.ru;
420064, Kazan, Orenburg tract, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Поступила: 27.06.2022 Принята: 25.10.2022 Опубликована: 27.02.2023
Submitted: 27.06.2022 Accepted: 25.10.2022 Published: 27.02.2023