

Получена: 07 Января 2023 / Принята: 20 Февраля 2024 / Опубликовано online: 28 Февраля 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.1.023

UDC 616.361-002

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И МЕТОДЫ ЕГО ОЦЕНКИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ХОЛАНГИТЕ

Асель М. Булгунова¹, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>

Кайрат Т. Адайбаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>

Дана Т. Сайпиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>

Турлыбек У. Туганбеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>

Манарбек Б. Аскар², <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>

Ардак Ж. Омарбеков¹, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республик Казахстан;

² АО «Национальный Научный Медицинский Центр», г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Первичный билиарный холангит — аутоиммунное заболевание печени, приводящее к ранней инвалидизации и смертности больных. Клинические проявления этого заболевания, такие как астения, зуд, нарушения памяти и сна, депрессия и вегетативные дисфункции значительно ухудшают качество жизни пациентов и не устраняются лечением основного процесса. Количественная оценка влияния данных симптомов на качество жизни представляет собой сложность из-за их субъективного и многогранного характера, в связи с этим разработано большое разнообразие опросников и шкал для их изучения. Выбор наиболее подходящего инструмента является сложной и очень важной задачей для как для исследователей, так и для клиницистов.

Цель данной работы – обзор различных методов оценки качества жизни у больных первичным билиарным холангитом, и характеристика наиболее часто использующихся опросников и шкал.

Стратегия поиска включала исследования и публикации из международных баз данных и ресурсов, таких как Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, MedLine и др. Из первоначальных 178 публикаций была отобрана 51 научная работа, большинство из которых были опубликованы за последние 5-10 лет.

Результаты и выводы. Данная работа классифицирует имеющиеся на сегодняшний день методы оценки качества жизни при первичном билиарном холангите, что, несомненно, позволит клиницистам ориентироваться в обширном разнообразии опросников и шкал и выбирать наиболее приемлемый инструмент для каждого сценария заболевания.

Ключевые слова: *первичный билиарный холангит, хроническое заболевание печени, качество жизни, зуд, астения*

Abstract

QUALITY OF LIFE IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS AND ITS ASSESSMENT

Assel Bulgunova¹, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>

Kairat Adaiabayev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>

Dana Saipiyeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>

Turlybek Tuganbekov¹, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>

Manarbek Askarov², <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>

Ardak Omarbekov¹, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

¹ NJSC “Astana Medical University”, Astana, the Republic of Kazakhstan;

² JSC «National Scientific Medical Center», Astana, the Republic of Kazakhstan.

Introduction. Primary biliary cholangitis is an autoimmune liver disease that leads to early disability and mortality of patients. Clinical manifestations, such as asthenia, itching, memory and sleep disorders, depression and vegetative dysfunction significantly worsen the quality of life of patients and are not eliminated by treating the underlying process. Assessing impact of these symptoms on the quality of life is challenging due to their subjective and multifaceted nature; therefore, a wide variety of questionnaires and scales have been developed to enable such evaluation. Selecting the most appropriate tool is a complex and very important task for both researchers and clinicians.

The aim of this work is to review various methods to assess the quality of life in patients with primary biliary cholangitis, and to describe the most commonly used questionnaires and scales.

Search strategy included studies and publications from international databases and resources such as Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, MedLine, etc. From the initial 178 publications, 51 scientific papers were selected, most of which were published in the last 5-10 years.

Results and conclusions. This work classifies the currently available methods of assessment of quality of life in primary biliary cholangitis, which will allow clinicians to navigate through the wide variety of questionnaires and scales and choose the most appropriate tool for each disease scenario.

Key words: *primary biliary cholangitis, chronic liver disease, quality of life, prutitis, asthenia.*

Түйіндеме

БІРІНШІЛІК БИЛИАРЛЫ ХОЛАНГИТІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР САПАСЫ МЕН ОНЫ БАҒАЛАУДЫҢ ӘДІСТЕРІ

Асель М. Булгунова¹, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>

Кайрат Т. Адайбаев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>

Дана Т. Сайпиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>

Турлыбек У. Туганбеков¹, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>

Манарбек Б. Аскарров², <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>

Ардак Ж. Омарбеков¹, <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>

¹ «Астана медицина университеті» КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

² «Ұлттық Ғылыми Медициналық Орталық» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Біріншілік билиарлы холангит (ББХ) – бауырдың аутоиммунды ауруы, ол ерте мүгедектікке және ерте өлімге алып келеді. Аурудың әлсіздік (науқастардың 80 %-де), тері қышуы, есте сақтау мен ұйқының бұзылуы, депрессия және вегетативті дисфункция сияқты клиникалық көріністері науқастардың өмір сапасын айтарлықтай төмендетеді және тек негізгі үрдісті емдеу арқылы жойылмайды. Өмір сапасын анықтаудың сипаты субъективті және көпқырлы болғандықтан аталған белгілердің өмір сапасына әсерін бағалауды сандық деңгейде көрсету қиын болып табылады, сондықтан біріншілік билиарлы холангиті бар науқастардың өмір сапасын сандық бағалау үшін көптеген алуан түрлі сауалнамалар мен шкалалар әзірленген. ББХ-ті бар науқастардың өмір сапасы бағалаудың нақты құралын таңдау дәрігерлік тәжірибеде де және зерттеушілерге де күрделі, әрі өте маңызды міндеті болып табылады.

Мақсаты – біріншілік билиарлы холангиті бар науқастардың өмір сапасын бағалаудың түрлі әдістеріне шолу жасау, неғұрлым жиі қолданылатын сауалнамалар мен шкалаларға сипаттама беру.

Іздеу стратегиясы Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, MedLine және т.б. сияқты халықаралық мәлімет базасы мен ресурстарындағы зерттеулер мен публикацияларды қамтиды. Бастапқы 178 жұмыстың ішінен соңғы 5-10 жыл ішінде жарық көрген 51 ғылыми жұмыс іріктелініп алынды.

Нәтижелері мен талқылаулары. Бұл ғылыми жұмыс өмір сапасын бағалаудың қазіргі таңда бар әдістерін жіктейді, сонымен қатар көптеген сауалнамалар мен шкалалардың ішінен дәрігер аурудың әрбір сценарийіне сәйкес келетін құралды таңдап алуына мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: *біріншілік билиарлы холангит, бауырдың созылмалы ауруы, өмір сапасы, тері қышуы, әлсіздік.*

Библиографическая ссылка:

Булгунова А.М., Адайбаев К.Т., Сайпиева Д.Т., Туганбеков Т.У., Аскарров М.Б., Омарбеков А.Ж. Качество жизни и методы его оценки при первичном билиарном холангите // Наука и здравоохранение. 2024. 1(Т.26). С. 191-200. doi 10.34689/SH.2024.26.1.023

Bulgunova A., Adaiybaev K., Saipiyeva D., Tuganbekov T., Askarov M., Omarbekov A. Quality of life in primary biliary cholangitis and its assessment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2024, (Vol.26) 1, pp. 191-200. doi 10.34689/SH.2024.26.1.023

Булгунова А.М., Адайбаев К.Т., Сайпиева Д.Т., Туганбеков Т.У., Аскарров М.Б., Омарбеков А.Ж. Біріншілік билиарлы холангиті бар науқастардың өмір сапасы мен оны бағалаудың әдістері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. 1 (Т.26). Б. 191-200. doi 10.34689/SH.2024.26.1.023

Актуальность исследования.

Первичный билиарный холангит (ПБХ) — тяжелое аутоиммунное заболевание печени, поражающее преимущественно трудоспособных женщин среднего возраста и приводящее к раннему развитию осложнений, инвалидизации и смерти. Огромное количество исследований посвящено этому заболеванию, изучены патофизиологические механизмы его развития, различные методы терапии и новые подходы, такие как, например, использование стволовых клеток. При оценке тяжести состояния и эффективности терапии традиционно применяются морфологические, биохимические и иммунологические критерии. В последние годы, однако, все больше внимания уделяется субъективным параметрам состояния больных, таким как отчеты, предоставляемые самими пациентами на основе их самочувствия. В этой связи, такие важные симптомы заболевания как кожный зуд, слабость, депрессия и нарушения сна, приобретают особую важность в свете их непосредственного влияния на качество жизни пациентов и исход лечения. Объективная оценка, подсчет степени выраженности и статистическая обработка субъективно воспринимаемых ощущений, в частности зуда и слабости, представляют собой очень непростую задачу. Тем не менее, за последние несколько лет появились относительно точные методы оценки выраженности симптомов ПБХ, среди которых опросник PBC-40 и его краткая версия PBC-10 пользуются особой популярностью среди исследователей и клиницистов из-за их универсальности и специфичности. В литературе описываются и другие средства измерения симптомов ПБХ, каждое из которых применимо в отдельных условиях и у определенной категории пациентов, и как исследователи, так и клиницисты могут испытывать трудности, выбирая необходимый инструмент среди огромного множества опросников и шкал.

Цель данной работы – обзор применяющихся и описываемых в современной литературе различных методов оценки качества жизни у больных ПБХ, их преимуществ и недостатков, характеристика наиболее часто применяемых опросников, обоснование выбора наиболее специфичного инструмента.

Стратегия поиска включала исследования и публикации из международных баз данных и ресурсов Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed, Google Scholar, MedLine, Elsevier, UpToDate; журналов открытого доступа BMJ open и BioMedCentral. В качестве источников были использованы оригинальные статьи, систематические обзоры и метаанализы, обзорные статьи. *Критериями включения* послужили публикации в изданиях не ниже 2-3 квартиля, тематика «качество жизни» и «первичный билиарный холангит», публикации валидированных опросников и шкал. *Критериями исключения* являлись статьи в изданиях ниже 3 квартиля, публикации в журналах из категории «predatory», статьи на иностранных языках кроме английского, абстракты, а также описательные статьи без использования научной методологии. Поиск выполнялся с применением ключевых слов «первичный билиарный холангит», «хроническое заболевание

печени», «качество жизни», «зуд», «астения». Глубина литературного поиска – преимущественно до 5-10 лет, но были единичные работы и более раннего выпуска, в частности две работы 1999 и 1994 года. По ключевым словам и поисковым запросам изначально было выбрано 178 статей, из них исключено 57 как не относящихся к теме исследования или не соответствующих критериям включения, 12 статей было исключено вследствие сомнительного качества или методологии, а также из списка «predatory», в 58 работах использовались дублирующие ссылки. Таким образом, из 178 публикаций в конечном счете был использован 51 научный труд, такое количество обосновано относительно недавним, с 2007 года, введением в практику понятия «качество жизни у больных первичным билиарным холангитом».

Результаты поиска и анализ.

Клинические проявления первичного билиарного холангита и их оценка. Первичный билиарный холангит (ПБХ) — тяжелое аутоиммунное заболевание печени, поражающее преимущественно женщин в возрасте 45–50 лет, и приводящее к раннему развитию осложнений, инвалидизации и смерти. 1 из 700–1000 женщин страдает этим заболеванием [1]. Помимо биохимического ответа, клинические проявления ПБХ значительно ухудшают качество жизни пациентов и включают желтуху, зуд, астению, иногда выраженную, когнитивные нарушения, вегетативную дисфункцию, потерю аппетита, изменение настроения (беспокойство, раздражительность, депрессия). У большинства пациентов с хроническими заболеваниями печени (60–80%) также наблюдаются нарушения сна, такие как бессонница, чрезмерная дневная сонливость или трудности с засыпанием.

Эти симптомы могут возникнуть на любой стадии заболевания печени, и они не устраняются лечением основного процесса. Известно, что слабость, наблюдающаяся у 80% пациентов, является наиболее частым и мучительным симптомом у пациентов с ПБХ, влияющим на жизнь в целом и на повседневную деятельность на всем протяжении течения заболевания [31].

Влияние данных симптомов на качество жизни пациентов с ПБХ оценивается с помощью опроса пациентов путем заполнения специально разработанных анкет. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует при обследовании пациентов с ПБХ всегда оценивать степень выраженности их субъективных симптомов [36]. Измерение качества жизни связано со многими сложностями в связи с субъективным и многогранным характером его составляющих. Усталость, зуд и нарушения сна – это симптомы, о которых клиницист или исследователь узнает от самих пациентов с помощью инструментов «Исходы, сообщаемые пациентами» - название является транслитерацией с английского Patient reported outcome (PRO). PRO — это общий термин, используемый для описания результатов, полученных непосредственно от пациентов, в результате восприятия своего состояния самим больным, без интерпретации клиницистами или исследователями [36, 8].

PBC-40.

В 2005 году *Jacoby A. с соавт.* [27] в составе рабочей группы по изучению ПБХ разработали первый и единственный инструмент для измерения качества жизни, специфичный именно для ПБХ – опросник PBC-40 (ПБХ-40). PBC-40 предназначен для самостоятельного заполнения пациентами на всех стадиях ПБХ. Этот опросник позволяет давать психометрическую оценку данного заболевания, он включает 40 вопросов, охватывающих наиболее характерные стороны качества жизни пациентов, в которых более высокий балл означает более низкий уровень качества жизни. Вопросы распределены по шести модулям или доменам: слабость, эмоциональная сфера, социальная сфера, когнитивные функции, общие симптомы и зуд. Четыре домена: «Общие симптомы» (сухость глаз/во рту, боль в руках/ногах, вздутие живота, дискомфорт в правой половине живота – 7 пунктов), «Зуд» (расчесывание до покраснения кожи, смущение из-за зуда, нарушение сна из-за зуда – 3 пункта), «Усталость» (трудности с вставанием с постели, раннее засыпание, сонливость в дневное время, трудности с выполнением повседневных дел, необходимость менять темп деятельности, необходимость времени на восстановление, чувство усталости, опустошенности – 11 пунктов) и «Познавательные способности» (память, концентрация – 6 пунктов) – оцениваются по шкале Лайкерта от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Никогда», а 5 обозначает «Всегда» – за период последних 4 недель, предшествующих опросу. Остальные два домена: «Социальная сфера» (изоляция, чувство вины, пренебрежение, нарушение половой жизни – 10 пунктов) и «Эмоциональная сфера» (стресс, беспомощность, подавленность – 3 пункта) – не относятся к конкретному периоду времени и оцениваются по Шкале Лайкерта от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Полностью не согласен», а 5 обозначает «Полностью согласен». Для пунктов 3, 8, 9, 10, 29 и 31 имеется дополнительный ответ «Не применимо». Показатель α -Кронбаха опросника (показатель масштабной надежности и внутренней согласованности, отражающий, насколько тесно связан набор элементов в группе) составляет от 0,81 до 0,95 для различных доменов. PBC-40 является методом выбора и важной составляющей частью научных исследований, целью которых является изучение качества жизни больных ПБХ, так как он дает возможность получить разностороннюю и объективную картину состояний, влияющих на активность и работоспособность [27].

PBC-27, разработанный *Montali L. с соавт.* [36] в 2010 году, представляет собой сокращенную версию PBC-40. В исследованиях, проводимых на итальянских и японских пациентах, было показано, что он так же эффективен при определении влияния ПБХ на качество жизни, как и PBC-40 [38]. Соответственно названию, PBC-27 состоит из 27 вопросов, соответствующих оригинальной шкале PBC-40, но распределенных не на шесть, а на семь доменов: «Общие симптомы» (3 пункта), «Зуд» (3 пункта), «Усталость» (8 пунктов), «Познавательные способности» (5 пунктов), «Эмоциональная сфера» (3 пункта), «Социальная

сфера» (3 балла) и дополнительный – «Сухость» (2 балла). Система подсчета баллов не отличается от PBC-40. Разделы, включающие «Общие симптомы», «Зуд», «Сухость», «Усталость» и «Познавательные способности», оцениваются за последние четыре недели по шкале от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Никогда», а 5 – «Всегда». Другие домены не относятся к конкретному периоду времени, и пациентов просят указать свои ощущения по шкале от 1 до 5 баллов, где 1 обозначает «Нисколько», а 5 – «Очень сильно». Поскольку PBC-27 был разработан для использования у итальянских и японских пациентов с первичным билиарным холангитом, некоторые авторы советуют уделять внимание на соответствие содержания его вопросов для других языков [10].

PBC-10, еще один короткий опросник качества жизни, имеет хорошую внутреннюю согласованность (α -Кронбаха 0,905) и надежность при повторном тестировании. PBC-10 не имеет «эффекта потолка» (процент пациентов, получивших максимальный ответ «5»), однако в нем присутствует «эффект нижнего предела» (процент пациентов, получивших минимальный ответ «1»), что требует дальнейшего изучения [3,50].

SF-36.

Еще одним широко используемым инструментом является широко распространенный в США и Европе неспецифический опросник качества жизни SF-36 (англ. The Short Form-36). Он был создан *Ware J.E.Jr* в 1992г в результате многолетнего мультицентрового изучения исходов заболеваний в США и странах Европы, в процессе которых были исследованы отдельные группы населения, и получены референтные значения для здоровых популяций и для имеющих различные хронические заболевания. SF-36 включает 8 наиболее часто изучаемых общих и неспецифических параметров качества жизни, объединенных в две группы: физический компонент здоровья (шкалы 1–4) и психический (шкалы 5–8): физическое функционирование (переносимость физических нагрузок, самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и пр.), ролевая деятельность (влияние физического состояния на функционирование: роль в семье, на работе), телесная боль (выраженность боли и ее влияние на повседневную активность), общее здоровье (самооценка своего здоровья), жизнеспособность (энергичность или обесцеленность), социальное функционирование (общение), эмоциональное состояние (эмоциональная вовлеченность в работу и прочую активность), психическое здоровье (наличие депрессии, тревоги и пр.). Размах оценок от 0 до 100, где 100 – полное здоровье. Более высокая общая оценка соответствует более высокому уровню качества жизни. Из общих опросников качества жизни SF-36 показал лучшие результаты с точки зрения внутренней согласованности и оправдал надежность в большинстве проведенных испытаниях. Так как SF-36 дает обобщенное представление о качестве жизни, он является менее показательным в отношении его ухудшения в результате кожного зуда и не раскрывает нарушения сна и бодрствования [49].

Исследования показали, что из всех инструментов оценки качества жизни пациентов с ПБХ, PBC-40 является надежным опросником, который наиболее полезен в оценке слабости, зуда и других симптомов и показателей эмоциональной, социальной и когнитивной жизни, как в научных исследованиях, так и в клинической практике [35]. Исследование, проведенное с его использованием в Великобритании и охватывающее большую когорту пациентов с ПБХ, выявило, что только 25% пациентов не испытывали никаких симптомов и указывали на хорошее качество жизни. У большинства пациентов имелись симптомы во многих доменах, которые сильно снижали качество их жизни и приводили к ранним изменениям в пространственной ориентации и личной памяти, которые обычно присутствуют на цирротической стадии [35].

Астения. Центральное и периферическое утомление.

Астения (усталость, утомление, слабость) определяется как непреодолимое чувство усталости, недостатка энергии и чувство истощения. Другая интерпретация термина «астения» — это субъективное чувство слабости, затруднения с началом какой-либо деятельности, быстрая утомляемость во время деятельности или умственная усталость, включающая трудности с концентрацией, памятью и эмоциональной стабильностью. Тщательное изучение анамнеза показало, что пациенты часто описывают усталость как сонливость или неконтролируемую потребность во сне. Острая усталость определяется как усталость, продолжающаяся в течение одного месяца или менее, подострая усталость — длительностью от 1 до 6 месяцев, а хроническая усталость — длительностью более 6 месяцев. Усталость связана с социальной дисфункцией, повышенной дневной сонливостью, нарушением работоспособности и увеличенным риском смертности. Многие исследования показали, что усталость при ПБХ связана с депрессивными симптомами, плохим когнитивным здоровьем и плохим качеством жизни, она считается одним из наиболее частых и изнурительных симптомов ПБХ у почти 80% пациентов [28]. Астения не связана с прогрессированием заболевания и тяжестью основного фиброза или дисфункции печени. В исследовании *Angulo P. с соавт.* не было выявлено уменьшения слабости и улучшения симптомов даже при увеличении дозы урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) до 23–25 мг/кг/день (доза УДХК, единственного одобренного препарата для лечения ПБХ, согласно рекомендациям EASL, составляет 13–15 мг/кг) [6].

У больных ПБХ слабость проявляется как центральными симптомами, характеризующимися когнитивными нарушениями, нарушением сна, апатией и вегетативной дисфункцией, так и периферическими симптомами, характеризующимися снижением толерантности к физической нагрузке и снижением уровня физической активности.

Центральное утомление, возникающее в результате нарушения нейротрансмиссии в головном мозге, характеризуется отсутствием самомотивации, неспособностью инициировать или поддерживать

задачи, связанные с концентрацией, вниманием, и может проявляться как в физической, так и в умственной деятельности (отсутствие намерения). Патогенез центрального утомления связан с изменениями в нервных путях, связанных с регуляцией мотивационного поведения и поведения вознаграждения. Воспаление в печени включает выработку повышенного количества воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6 и фактор некроза опухоли α (TNF- α), а также иммунных клеток, которые могут влиять на нейротрансмиссию в головном мозге путем активации афферентов блуждающего нерва, стимуляции церебральных эндотелиальных клеток и микроглии и/или гуморальным путем. Активированные иммунные клетки могут влиять на локальное высвобождение цитокинов в головном мозге, что приводит к изменениям нейротрансмиссии [31].

Исследования воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, подтвердили связь между повышенными уровнями циркулирующего провоспалительного цитокина TNF- α и развитием усталости [22]. Исследование более 2000 пациентов с ПБХ подтвердило наличие связи между утомляемостью и вегетативной вазомоторной дисфункцией, приводящей к постуральной гипотензии и вторичной тахикардии [41,34]. Низкая центральная активация приводит к снижению количества стимулированных двигательных единиц. Одна из гипотез утверждает, что изменения в базальных ганглиях могут привести к развитию центрального утомления за счет нарушения схемы мотивационного поведения и баланса усилий и вознаграждения [11]. В исследовании *Forton D.M. с соавт.* [20] описаны изменения в базальных ганглиях: субталамическом ядре, бледном шаре, черной субстанции и полосатом теле, которые содержат соответственно прилежащее ядро, скорлупу и хвостатое ядро. Они связаны с корой головного мозга через стриарно-кортикальный путь и регулируют двигательные функции, играя важную роль в таких процессах, как обучение, мотивация и поведение, ориентированное на вознаграждение. Эти результаты также наблюдались у пациентов со структурными изменениями в базальных ганглиях в ходе неврологических заболеваний, таких как рассеянный склероз и болезнь Паркинсона, которые также страдали от усталости [16]. Структурные изменения базальных ганглиев могут наблюдаться у больных циррозом печени, но при ПБХ они могут возникать на ранних стадиях заболевания, даже в течение 6 месяцев после постановки диагноза. С помощью магнитно-резонансной томографии *Mosher V.A.L., с соавт.* [39] показали нарушенные функциональные связи в состоянии покоя глубоких структур серого вещества мозга (скорлупа, таламус, миндалевидное тело и гиппокамп) и более низкие уровни центральной активации у пациентов с ПБХ по сравнению с контрольной группой. Эти изменения находились в прямой корреляции с астенией, зудом и функционированием вербальной рабочей памяти, отражая хроническую иммуноопосредованную передачу сигналов из печени в мозг у

пациентов с ПБХ [24]. Из-за своего центрального происхождения этот вид усталости может сочетаться с другими нервно-психическими симптомами, такими как депрессия и тревога.

Центральное утомление можно оценить либо с помощью чрескожной стимуляции нервов, либо с помощью транскраниальной магнитной стимуляции во время максимальных сокращений. Если стимуляция вызывает дополнительную силу, это означает, что не все мышечные единицы задействованы, что указывает на наличие центрального утомления [24].

Периферическое утомление включает нервно-мышечную дисфункцию и мышечную слабость. Периферическую усталость можно объяснить чрезмерным отклонением от аэробного метаболизма к анаэробному, что приводит к избыточному накоплению молочной кислоты и, следовательно, к быстрому снижению мышечной работоспособности и увеличению времени восстановления. Различные исследования подтверждают этот вывод: только у пациентов с ПБХ наблюдался повышенный мышечный ацидоз после тренировки и длительное время восстановления аденозиндифосфата и фосфокреатина, что указывает на митохондриальную дисфункцию по сравнению с контролем [45]. Периферическую усталость или нарушение мышечного возбуждения чаще всего оценивают с помощью электромиографии [21]. Сывороточный лактат и IL-6 были идентифицированы как наиболее точные и достоверные биомаркеры для измерения мышечной усталости [17]. Для выявления периферической усталости использовались и другие неинвазивные методы (например, акустическая миография) [9].

По результатам обсервационного поперечного исследования в Китае проведенного в 2007-2010гг. и включавшего 383 больных ПБХ в возрасте 49-63 лет с применением RBC-40, женский пол, низкий индекс массы тела и пожилой возраст были связаны с более высоким показателем усталости и когнитивной дисфункции [51]. Терапия урсодезоксихолевой кислотой не облегчала эти симптомы. Уровень альбумина в сыворотке был напрямую связан с зудом и усталостью, и было высказано предположение, что введение альбумина может уменьшить усталость [23].

Другое исследование, в котором оценивалось 327 пациентов с ПБХ с помощью RBC-40 на протяжении 7,2 лет, показало, что 44% пациентов испытывали симптомы от умеренной до тяжелой степени, а 25% испытывали утомляемость от легкой до тяжелой степени. Повышенная утомляемость положительно коррелировала с индексом массы тела, зудом, циррозом печени и увеличением использования лекарств, включая противозудные препараты и антидепрессанты [2]. Стадия заболевания на момент постановки диагноза также влияла на утомляемость пациентов, при этом пациенты, диагностированные на более поздней стадии, испытывали большее бремя симптомов [46].

Методы оценки астении.

PROMIS. В 2007 году Национальный Институт Здравоохранения (США) профинансировал надежные и действенные инструменты для измерения результатов

измерения здоровья с точки зрения пациента для оценки эффектов вмешательств и лечения (Информационная система измерения исходов, сообщаемых пациентами - Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS) [48]. На ее основе были созданы «Краткая форма PROMIS» (PROMIS Fatigue-Short Form – F-SF), Краткая форма многомерного опросника симптомов усталости (Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form, MFSI-SF) и Краткий опросник усталости (Brief Fatigue Inventory, BFI) [4]. Опросник измерения усталости PROMIS оценивает симптомы от легкой субъективной усталости до непреодолимого, изнурительного и устойчивого чувства утомления. Области исследования включают усталость (частота эпизодов, продолжительность и интенсивность) и влияние усталости на физическую, умственную и социальную деятельность. В опросе пациентов просят оценить среднюю утомляемость за последние 7 дней, используя пятибалльную шкалу Лайкерта от 1 до 5, где 1 означает наименьшее воздействие/тяжесть, а 5 — наибольшую. Полученные баллы суммируются (от 8 до 40) и сопоставляются со справочной таблицей для получения T-показателя. Пациенты с кожным зудом сообщали о значительно большей усталости, чем пациенты с легким зудом и без него [12].

FIS. В недавнем систематическом обзоре *Machado M. с соавт.* [32] оценили существующие шкалы усталости, обычно используемые для оценки астении у пациентов с различными заболеваниями. Были идентифицированы и проанализированы одиннадцать шкал усталости. Из всех вышеупомянутых шкал, специфичных для усталости, Шкала влияния усталости (Fatigue Impact Scale – FIS) является единственной, валидированной при ПБХ [18]. Этот инструмент оценки был разработан для использования при синдроме хронической усталости для самостоятельного заполнения при ПБХ. Он количественно определяет влияние усталости на деятельность и качество повседневной жизни. Его заполнение занимает примерно 5–8 минут, а коэффициент воспроизводимости составляет 13 % от среднего значения. FIS состоит из 40 вопросов, посвященных влиянию усталости (оценка от 0 до 4) на аспекты повседневной жизни (максимальный балл 160), и содержит 3 смешанных раздела, касающихся физического, когнитивного (максимальный балл 40 за каждый) и психосоциального (максимальный балл 80) компонентов усталости за предыдущий месяц. Пациентам необходимо оценить степень нарушения каждого аспекта по шкале от нуля до четырех, чтобы получить суммарную оценку (максимально 160 – сильная утомляемость). В исследованиях не было выявлено положительной корреляции усталости с индексом Чайлд-Пью, биохимическими параметрами функции печени или гистологическими данными, возрастом, полом и зудом [44].

Недавний метаанализ не выявил уменьшения астении после лечения урсодезоксихолевой кислотой [30]. Клинические исследования обетихолевой кислоты, фибратов, синтетических кортикостероидов, модафинила, ритуксимаба, ондансетрона (антагониста

рецептора 5HT1 A), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин и флувоксамин), антиоксидантной терапии (витамины А, С и Е, селен, метионин) показали незначительное влияние или не оказали никакого влияния на степень астении в рандомизированных контролируемых исследованиях [19].

Montali L. с соавт. провели проспективное исследование для оценки влияния трансплантации печени на выраженность астении. Несмотря на то, что показатели астении были значительно ниже после трансплантации печени, почти половина реципиентов пересаженной печени сообщили о продолжающейся слабости (44% от общей группы и 47% пациентов с низким баллом по шкале MELD – Модель терминальной стадии заболевания печени) [36]. Эти результаты соответствуют более ранним аналогичным исследованиям [29]. Последующее наблюдение за 11 пациентами через 3,5 года после трансплантации печени показало, что уровень их астении такой же, как и у пациентов без пересадки [5]. Согласно недавнему метаанализу, несмотря на то, что трансплантация печени снижает уровень слабости у пациентов с ПБХ, астения остается более выраженной, чем у контрольной группы [30]. Эти аргументы подтверждают, что эффективное лечение основного заболевания печени не уменьшает астению. Отсутствие различий в выраженности усталости у пациентов, получивших трансплантацию печени и без нее, вызывает беспокойство в отношении эффективности пересадки печени как метода лечения усталости при ПБХ, так как ни один эффект от трансплантации не был подтвержден [42].

Когнитивная дисфункция, депрессия и тревога при хронических заболеваниях печени. Методы оценки.

Депрессия и тревога часто встречаются среди пациентов, страдающих хроническими заболеваниями печени [46]. В исследовании *Huet P. с соавт.* из 116 пациентов 52 набрали более 10 баллов по шкале депрессии Бека (BDI), что указывает на наличие депрессивных симптомов [26]. Хотя депрессивные симптомы, о которых сообщают сами пациенты, не эквивалентны диагнозу депрессии, поставленному врачом, это исследование предполагает, что наличие усталости тесно коррелирует с депрессивными симптомами у пациентов с ПБХ. При выборе терапии для снижения астении, клиницисты должны предусматривать лечение, направленное на симптомы депрессии. Исследовательская группа по изучению ПБХ (UK-PBC) оценивала симптомы у 2002 пациентов с ПБХ с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS), шкалы сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale – ESS) и ортостатической оценочной шкалы (Orthostatic Grading Scale). Из 1203 пациентов, сообщивших о значительной усталости, 55% также сообщили о значительных когнитивных симптомах, что позволяет предположить наличие связи между усталостью и когнитивными дефектами [42].

В исследовании пациентов с ПБХ 44,8% соответствовали критериям диагностики депрессии,

основанным на опроснике депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI). Это исследование также выявило значительную корреляцию между уровнем утомляемости и наличием депрессии, что позволяет предположить, что сильная усталость может вызывать вторичную депрессию. Более того, с помощью стандартных опросников сложно отличить усталость от депрессии. Исследование депрессии при первичном склерозирующем холангите и ПБХ показало, что у 42% пациентов наблюдались депрессивные симптомы на основании шкалы самоотчета BDI [47].

Кожный зуд и методы его оценки.

Кожный зуд является распространенным изнурительным симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями печени. От 70% до 80% пациентов с ПБХ сообщают о зуде [33]. Зуд может возникнуть на любой стадии ПБХ, не зависит от тяжести заболевания и обычно поражает конечности, часто затрагивая ладони и подошвы. Зуд может проявляться как первый симптом, так, в одном исследовании было выявлено, что 75% пациентов сообщают о зуде, предшествующем диагностике ПБХ в течение нескольких месяцев и лет [7]. Не существует корреляции между маркерами холестаза, стадией заболевания и тяжестью зуда [14]. Зуд может стать трудноизлечимым, с наибольшей интенсивностью вечером или поздно ночью, особенно если он устойчив к доступным в настоящее время вариантам лечения; поэтому его можно рассматривать как показание к трансплантации печени даже без выраженного снижения функции печени [15,40].

Хотя большинство пациентов описывают зуд как легкий, значительная часть пациентов сообщает о сильном зуде, который мешает поддерживать режим сна и выполнять повседневные функции. Зуд связан с усталостью, депрессией и в тяжелых случаях может даже быть связан с суицидальными мыслями. Визуальные аналоговые шкалы (Visual Analogue Scale, VAS) и числовые рейтинговые шкалы (The Itch Numeric Rating Scale, NRS) являются широко используемыми инструментами объективной оценки интенсивности зуда в клинической практике и исследованиях [1].

5-D шкала зуда была разработана как краткий, но многомерный опросник, предназначенный для использования в качестве меры оценки результатов в клинических исследованиях. Шкала 5-D зуда включает пять областей: продолжительность (часов в день), степень (интенсивность), направление (улучшение или ухудшение), инвалидность (влияние на сон, социальную и трудовую деятельность) и распространение (количество пораженных частей тела), при этом за каждый домен приходится 5 баллов. Оценки всех доменов суммируются для получения общего балла 5-D, от 5 (нет зуда) до 25 (наиболее сильный зуд). В ходе этого исследования оценивается зуд за последние 14 дней [13].

Заключение

Помимо биохимических реакций, ключевыми отличительными особенностями первичного билиарного холангита являются другие симптомы, такие как усталость, кожный зуд и депрессия. Из-за субъективного характера этих жалоб перед клиницистами и исследователями всегда стояла задача

оценить их тяжесть в количественном выражении, однако в настоящее время появляется все больше инструментов, позволяющих оценивать их с использованием рейтинговых шкал. PBC-40 и его сокращенная версия PBC-10 являются наиболее широко используемыми инструментами оценки качества жизни, которые переведены на многие языки и проверены в разных странах. Эти два инструмента позволяют объективно классифицировать симптомы, связанные с ПБХ, и подходят для статистических целей и клинической оценки прогрессирования заболевания и эффективности терапии. Их обоснованность была доказана годами в различных исследованиях. Другие, менее изученные средства, такие как оценка влияния усталости, опросник депрессии Бека, визуально-аналоговые шкалы, числовые рейтинговые шкалы и 5-мерная шкала зуда, также являются полезными опросниками, которые со временем доказали свою эффективность и достоверность. Естественно, языковой барьер является едва ли не главным препятствием для широкого распространения этих шкал, и некоторые авторы указывают на необходимость их дальнейшей валидации в разных культурах. В целом, в клинической практике никогда не следует недооценивать усталость, зуд и депрессию, связанные с ПБХ, из-за их влияния на качество жизни пациентов. В данной работе авторы попытались максимально полно охарактеризовать имеющиеся и применяющиеся в практике стандартные опросники, с целью помочь клиницисту ориентироваться в большом разнообразии шкал, с тем чтобы оптимизировать и адаптировать методы лечения пациентов с ПБХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов.

Вклад авторов: Авторы имели равноценный вклад при написании данной статьи.

Финансирование не заявлено.

Авторы подтверждают, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании.

Литература:

1. Adam Reich, Szepietowski Ja.C. Pruritus intensity assessment: challenge for clinicians // *Expert Review of Dermatology*. 2013. т. 8, №3, pp. 291-299.
2. Al-Harthy N., Kumagi T., Coltescu C., Hirschfield G.M. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice // *Hepatology*, 2015 т. 52, № 2, p. 562–570.
3. Alrubaiy L., Mells G., Flack S., Bosomworth H., Hutchings H., Williams J., Jones D. UK-PBC Research Consortium, «PBC-10: a short quality of life measure for clinical screening in primary biliary cholangitis // *Aliment Pharmacol Ther*, 2019. т.50 Dec, №11-12, pp.1223-1231.
4. Ameringer S., Elswick R.K., Menzies V., Robins J.L., Starkweather A., Walter J., Gentry A.E., Jallo N. Psychometric Evaluation of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue-Short Form Across Diverse Populations // *Nurs Res*. 2016. Jul. т. 65, №4, pp. 279-89.
5. An den Berg-Emons R., van Ginneken B., Wijffels M., Tilanus H., Metselaar H., Stam H., Kazemier G. Fatigue is a major problem after liver transplantation // *Liver Transpl*, 2006. Т. 12, № 6. Jun, pp. 928-33.
6. Angulo P., Dickson E.R., Theureau T.M. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial // *J Hepatol*, 1999. т. 30, p. 830–835.
7. Bergasa N.V., Mehlman J.K., Jones E.A. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. Bailliere's best practice & research. // *Clin Gastroenterol*, 2000. Т.14, № 4, p. 643–55.
8. Burke L.B., Kennedy D.L., Miskala P.H. et al. The use of patient-reported outcome measures in the evaluation of medical products for regulatory approval // *Clin Pharmacol Ther*, 2008. Т. 84, Aug № 2, p. 281–3.
9. Cifrek M, Medved V, Tonković S, Ostojić S. Surface EMG based muscle fatigue evaluation in biomechanic. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2009. т. 24, p. 327–340.
10. de Veer R.C., da Silva G., van Hooff M.C. et al, Measurement properties of the PBC-40 and PBC-27: a Dutch validation study // *BMJ Open Gastro*. 2021., т. 8. 245-249.
11. Dobryakova E., DeLuca J., Genova H.M. et al., Neural correlates of cognitive fatigue: cortico-striatal circuitry and effort-reward imbalance // *J Int Neuropsychol Soc*, 2013. Т. 19., pp. 849-53.
12. Doward L.C., Gnanasakthy A., Baker M.G. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim // *Health Qual Life Outcomes*, 2014. Т. 8, № 89. pp. 415-422.
13. Elman S. et al. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus // *British J Dermatol*. 2010. Т.162. p. 587–593.
14. Eschler D.C., Klein P.A. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus // *J Drugs Dermatol.*, 2010. Т. 9, pp. 992–997.
15. Dull M.M., Wolf K., Vetter M. et al. Endogenous opioid levels do not correlate with itch intensity and therapeutic interventions in hepatic pruritus // *Front Med (Lausanne)*, 2021. Т.14. №.8. doi: 10.3389/fmed.2021.641163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937284/> (дата обращения 15.10.2023)
16. Finke C., Schlichting J., Papazoglou S. et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue // *Mult Scler*, 2015. Т. 21, pp. 925-34.
17. Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise // *BMC Musculoskelet Disord*, 2012. Т.13, №218.p.1-13 doi: 10.1186/1471-2474-13-218. PMID: 23136874; PMCID: PMC3534479 (дата обращения 10.12.2023)
18. Fisk J.D., Ritvo P.G., Ross L., Haase D.A., Marrie T.J., Schlech W.F. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale // *Clin Infect Dis*. 1994. Suppl 1, Т.18, pp. S79-83.
19. Floreani A, Gabbia D, De Martin S. Update on the Pharmacological Treatment of Primary Biliary Cholangitis // *Biomedicines*. 2022, Aug 20. 10(8):2033-2020.
20. Forton DM, Patel N, Prince M, et al. Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetisation transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels // *Gut*, 2004. Т. 53, pp. 587-92.
21. Gandevia S.C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue // *Physiol Rev*, 2001. Т. 81, pp. 1725–1789.

22. Ge L., Liu S., Li S., Yang J., Hu G., Xu C., Song W. Psychological stress in inflammatory bowel disease: Psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications // *Front Immunol.*, 2022 Oct 6;13:1016578. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016578. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9583867/> (дата обращения 10.12.2023)
23. Goldblatt J.S., Taylor P.J., Lipman T., Prince M.,* Baragiotta A., Bassendine M.F., James O.F.W., Jones D.E.J. The True Impact of Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: A Population Study // *Gastroenterology*, 2002. Т. 122. p. 1235–1241.
24. Grover V.P., Southern L., Dyson J.K. et al. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging // *Aliment Pharmacol Ther.*, 2016. Т. 44, pp. 936-45.
25. Hohenester S., Oude-Elferink R.P., Beuers U. Primary biliary cirrhosis. 2009. 31 Sep. Т.3, pp. 283-307.
26. Huet P.M., Deslauriers J., Tran A. et al. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis // *Am J Gastroenterol.*, 2000. Т. 95, №3, pp. 760-767.
27. Jacoby A., Rannard A., Buck D., Bhala N., Newton J.L., James O.F., Jones D.E. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis // *Gut*. 2005. Nov, Т. 54, № 11, pp. 1622-9.
28. Kośnik A., Wójcicki M. Fatigue in chronic liver disease patients: prevalence, pathophysiology, and management. *Gastroenterology*, 2022. Т.17, №1, pp.21-27.
29. Krawczyk M., Koźma M., Szymańska A., Leszko K., Przedniczek M., Mucha K, Foroniewicz B et al. Effects of liver transplantation on health-related quality of life in patients with primary biliary cholangitis // *Clin Transplant*. 2018 Dec;32(12):e13434. doi: 10.1111/ctr.13434. Epub 2018 Dec 6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362634/> (дата обращения 11.01.2024)
30. Lee J.Y., Danford C.J., Trivedi H.D. et al. Treatment of fatigue in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis // *Dig Dis Sci*, 2019. Т. 64, pp. 2338-50.
31. Lynch E.N., Campani C., Innocenti T., Dragoni G., Biagini M.R., Forte P., Galli A. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives // *World J Hepatol.*, 2022. 27 Jun. Т.14, № 6, pp. 1111-1119.
32. Machado M.O., Kang N.C., Tai F., Sambhi R.D.S., Berk M., Carvalho A.F., Chada L.P., Merola J.F., Piguet V., Alavi A. Measuring fatigue: a meta-review // *Int J Dermatol*, 2021. Т. 60, p. 1053–1069.
33. Mayo M.J., Carey E., Smith H.T. et al. Impact of Pruritus on Quality of Life and Current Treatment Patterns in Patients with Primary Biliary Cholangitis // *Dig Dis Sci*, 2023. Т. 68, p. 4064–4065.
34. McDonald C., Newton J., Lai H.M., Baker S.N., Jones D.E. Central nervous system dysfunction in primary biliary cirrhosis and its relationship to symptoms // *J Hepatol*, Т. 2010. Dec 53, № 6, pp. 1095-100.
35. Milovanovic T., Popovic D., Stojkovic M.L., Dumic I., Dragasevic S., Milosavljevic N. Quality of Life in Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Single-Center Experience in Serbia // *Dig Dis*, 2020. Т.38, №6, p. 515–521.
36. Montali L., Gragnano A., Miglioretti M., Frigerio A., Vecchio L., Gerussi A., Cristoferi L. et al. Quality of life in patients with primary biliary cholangitis: A cross-geographical comparison // *J Transl Auto*, 2021. Т. 4, p. 100081.
37. Montali L., Tanaka A., Riva P., Takahashi H., Cocchi C., Ueno Y., Miglioretti M. et al. Italian-Japanese PBC Study Group, A short version of a HRQoL questionnaire for Italian and Japanese patients with Primary Biliary Cirrhosis // *Dig Liver Dis*, Т. 42, № 10, pp. 718-23.
38. Mosher V.A.L., Swain M.G., Pang J.X.Q. Primary Biliary Cholangitis Alters Functional Connections of the Brain's Deep Gray Matter. 2017;8:e107 // *Clin Transl Gastroenterol*. 2017, 27 Jul. т. 8, № 7, p.107.
39. Neuberger J., Jones E.A. Liver transplantation for intractable pruritus is contraindicated before an adequate trial of opiate antagonist therapy // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001.13(11):1393–4, Т. 13, №11, p. 1393–4.
40. Newton J., Davidson A., Kerr S., Bhala N., Pairman J., Burt J., Jones D. Autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis correlates with fatigue severity // *European Journal of Gastroenterology и Hepatology*, 2007. Т.19, Mar №2, pp. 125-32.
41. Phaw N.A., Dyson J.K., Mells G., Jones D. Understanding Fatigue in Primary Biliary Cholangitis // *Dig Dis Sci*. 2021. 66(7), Т. 66, № 7, pp. 2380–2386.
42. Sivakumar T., Kowdley K.V. Anxiety and Depression in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Current Insights and Impact on Quality of Life // *Hepat Med*, 2021. Т. 13, pp. 83-92.
43. Prince M.I., James O.F., Holland N.P., Jones D.E. , «Validation of a fatigue impact score in primary biliary cirrhosis: towards a standard for clinical and trial use // *J Hepatol*. 2000. Т. Mar. 32, № 3, pp. 368-73.
44. Rozand V., Grosprêtre S., Stapley P.J., Lepers R. Assessment of Neuromuscular Function Using // Percutaneous Electrical Nerve Stimulation // *J Vis Exp*. 2015 Sep 13:(103):52974.doi: 10.3791/52974 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436986/> (дата обращения 11.01.2024)
45. Sivakumar T, Kowdley K.V. Anxiety and Depression in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Current Insights and Impact on Quality of Life // *Hepat Med*, 2021. 28 Aug. Т. 13, pp. 83-92.
46. van Os E., van den Broek W.W., Mulder P.G. et al. Depression in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *J Hepatol.*, 2007. Т. 46, pp. 1099-103.
47. Weldring T., Smith S.M. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) // *Health Serv Insights*, 2013. Т.6, 4 Aug., pp. 61-68.
48. Wu Q., Chen Y., Zhou Y., Zhang X., Huang Y., Liu R. Reliability, validity, and sensitivity of short-form 36 health survey (SF-36) in patients with sick sinus syndrome // *Medicine (Baltimore)* 2023 Jun 16;102(24):e33979. doi: 10.1097/MD.00000000000033979. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10270486/> (дата обращения 11.01.2024)
49. Xin A., Xian Ya., Hai-yan F., Jia-min X., Ying-mei T. Health-related quality of life questionnaires used in primary biliary cholangitis: a systematic review // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2022. Т. 57, №3, pp. 333-339.

50. Yansheng L., Siyuan T., Gui J. Symptoms Burden and Health-related Quality of Life in Chinese Patients with Primary Biliary Cholangitis // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2021. Т. 9, № 6, p. 860–867.

51. Montali L., Gragnano A., Miglioretti M., Frigerio A., Vecchio L., Gerussi A., Cristoferi L. et al. Quality of life in patients with primary biliary cholangitis: A cross-geographical comparison // *J Transl Auto*, 2021. Т. 4, p. 100081.

Сведения об авторах:

¹**Булгунова Асель Мухаметкалиевна** - магистрант НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 778 872 44 54, e-mail: alyevnasel.85@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-8171-9947>, г.Астана, Республика Казахстан;

¹**Адайбаев Кайрат Толеугалиевич** - к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 700 555 65 30, e-mail: kairatadaibaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7881-3931>, г.Астана, Республика Казахстан;

¹**Сайпиева Дана Талаповна** – ассистент кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 778 651 71 20, e-mail: dsaipiyeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4270-2679>, г.Астана, Республика Казахстан;

¹**Туганбеков Турлыбек Умутжанович** – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии; НАО «Медицинский университет Астана», тел. 8 701 518 79 87, e-mail: tuganbekovturlybek@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5936-1674>, г.Астана, Республика Казахстан;

²**Аскаров Манарбек Батович**– д.м.н., профессор, директор Института фундаментальной и прикладной медицины АО «Национальный Научный Медицинский Центр», тел. 8 705 861 16 67, e-mail: illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>, г.Астана, Республика Казахстан;

¹**Омарбеков Ардак Жарылкасынович** – к.м.н. асс. профессор кафедры хирургических болезней с курсом ангиохирургии и пластической хирургии НАО «Медицинский университет Астана»; 8 775 176 03 37: e-mail: a.omarbekov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2334-209X>, г.Астана, Республика Казахстан;

Автор для корреспонденции:

Сайпиева Дана Талаповна – ассистент Кафедры хирургических болезней с курсами ангиохирургии и пластической хирургии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000, г. Астана, Пр. Кабанбай батыра 58Б, корп. 4, кв.135.

E-mail: dsaipiyeva@gmail.com

Тел.: +7 778 651 71 20.