

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.
СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Калашников Михаил Владиславович

**Клиническая характеристика, варианты течения и прогноз поражения
лёгких при аутоиммунных заболеваниях печени**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Моисеев Сергей Валентинович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Классификация и дифференциально-диагностические критерии аутоиммунных заболеваний печени	12
1.2. Внепеченочные проявления аутоиммунных заболеваний печени.....	14
1.2.1. Внепеченочные поражения при аутоиммунном гепатите.....	15
1.2.2. Внепеченочные поражения при первичном билиарном холангите	18
1.2.3. Внепеченочные поражения при первичном склерозирующем холангите....	21
1.3. Поражение легких как внепеченочное проявление аутоиммунных заболеваний печени.....	24
1.3.1. Интерстициальное поражение легких.....	24
1.3.2. Поражение дистальных бронхов.....	42
1.3.3. Очаговое поражение легких.....	43
1.3.4. Поражение плевры.....	44
1.3.5. Легочная артериальная гипертензия.....	45
1.3.6. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии.....	46
1.3.7. Легочный васкулит.....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	48
2.1. Дизайн исследования.....	48
2.2. Методы обследования пациентов	49
2.3. Критерии оценки тяжести и динамики поражения печени и легких.....	51
2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1. Общая характеристика пациентов	56
3.2. Внепеченочные поражения.....	67
3.3. Спектр и частота вариантов поражения легких.....	72
3.4. Характеристика вариантов поражения легких.....	74

3.4.1. Интерстициальное поражение легких.....	74
3.4.2. Поражение дистальных бронхов	106
3.4.3. Очаговое поражение легких.....	119
3.4.4. Поражение плевры.....	122
3.4.5. Поражение медиастинальных лимфатических узлов	123
3.4.6. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии.....	127
3.4.7. Легочный васкулит.....	129
3.4.8. Сочетанное поражение легких.....	131
3.5. Прогностическое значение вариантов поражения легких.....	137
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	148
ВЫВОДЫ	167
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	169
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	173

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Прогресс в изучении механизмов развития, разработке методов диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний печени (АЗП) сместил фокус внимания на ряд аспектов данных болезней, которые ранее считались второстепенными и не имеющими практического значения. К их числу можно отнести, в том числе, и проблему внепеченочных проявлений АЗП. Среди разнообразных внепеченочных проявлений АЗП одним из наименее изученных является поражение легких.

Патология легких при хронических заболеваниях печени известна, прежде всего, по легочным осложнениям портальной гипертензии и цирроза печени: портопульмональной гипертензии, гепатопульмональному синдрому и печеночному гидротораксу. Вместе с тем, разнообразные варианты поражения легких, специфичные для АЗП, в силу большей редкости и меньшей изученности остаются на их фоне незамеченными и редко диагностируются в клинической практике [147]. Общим признаком таких поражений является иммунный механизм развития, в патологический процесс могут вовлекаться любые легочные структуры.

Поражение легких при АЗП характеризуется полиморфностью морфологических, клинических и рентгенологических проявлений, что может затруднять его своевременное распознавание и лечение [142]. Вовлечение легких, как и другие внепечёночные проявления АЗП, может не только модифицировать клиническую картину АЗП, но и определять прогноз заболевания [209].

Степень разработанности темы исследования

Во второй половине XX века появились первые казуистические наблюдения интерстициального поражения легких (ИПЛ) у больных с хроническим активным

гепатитом и первичным билиарным холангитом (ПБХ) [93]. Большинство работ по данной проблеме на тот момент имели описательный характер и ограничивались, преимущественно, клинической, рентгенологической и морфологической характеристикой различных вариантов ИПЛ у пациентов с ПБХ. Поражение легких при аутоиммунном гепатите (АИГ), первичном склерозирующем холангите (ПСХ) и перекрестных синдромах (ПБХ-АИГ, ПСХ-АИГ) длительное время не было предметом систематического изучения.

Первоначально поражение легких при ПБХ связывали с наличием сопутствующих системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [197], однако в последующем поражение легких было обнаружено и у пациентов, не имевших СЗСТ [151, 55, 137].

Накопленный спустя годы массив клинико-морфологических наблюдений позволил констатировать возможность развития при ПБХ не только различных вариантов ИПЛ, но и поражений других анатомических структур легких: бронхиального дерева, плевры, лимфатических узлов и легочных сосудов [142]. Вместе с тем, оставались недостаточно изученными распространенность различных вариантов поражения легких при ПБХ и особенности их течения. В единичных ретроспективных исследованиях анализировали распространенность и факторы риска ИПЛ и легочной гипертензии, преимущественно, у пациентов азиатского происхождения, имевших, в том числе, различные СЗСТ [46, 76, 209]. Не проводились проспективные когортные исследования с оценкой отдаленных исходов легочных поражений.

Исследования по проблеме поражения легких при АИГ и ПСХ в настоящее время представлены единичными клиническими наблюдениями и ретроспективными исследованиями. Оценка распространенности и клинических особенностей различных вариантов поражения легких при ПБХ, ПСХ и АИГ у пациентов из России основывается на результатах нескольких одноцентровых ретроспективных исследований, включавших пациентов с СЗСТ [1, 6, 15].

Таким образом, в настоящее время остаются недостаточно исследованными морфологические проявления, клинико-рентгенологическая картина и факторы, ассоциированные с различными вариантами поражения легких при АЗП *per se*. Неизвестно прогностическое значение легочных поражений при АЗП. При наличии большого количества исследований, посвящённых различным аспектам поражения лёгких при ПБХ, значительно меньше изучено вовлечение лёгких при ПСХ, АИГ и перекрестных синдромах.

Цель исследования

Установить особенности клинико-рентгенологической картины, течения и исходов различных вариантов поражения легких при АЗП.

Задачи исследования

1. Определить частоту поражения легких при АЗП.
2. Охарактеризовать клинико-рентгенологическую картину вариантов поражения легких при АЗП.
3. Выявить факторы, ассоциированные с основными вариантами поражения легких при АЗП.
4. Определить прогностическое значение вариантов поражения легких при АЗП.

Научная новизна

Впервые в российской популяции установлена распространенность вариантов поражения легких у больных АЗП, не имеющих СЗСТ, и выделен обособленно вариант сочетанного поражения легких.

Охарактеризованы специфические морфологические и рентгенологические особенности вариантов поражения легких у пациентов с АЗП. Проанализированы клинико-морфологические проявления саркоидоподобного поражения легких у пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ.

Установлено диагностическое значение увеличения уровня общего иммуноглобулина М (IgM) сыворотки крови у больных с ПБХ-ассоциированным ИПЛ.

Впервые в мировой практике выполнено исследование серологического профиля ПБХ-специфических антинуклеарных антител (АНА) при различных вариантах поражения легких у пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ.

Определены особенности течения и прогноз печеночного поражения при различных вариантах вовлечения легких у пациентов с АЗП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Представлена клиническая, рентгенологическая и морфологическая характеристика ИПЛ, очагового поражения легких, поражения дистальных бронхов, плевры, сосудов легких и лимфатических узлов при АЗП.

Определены особенности клинического течения и прогностическое значение вышеуказанных вариантов поражения легких.

Установлены факторы, ассоциированные с ИПЛ, поражением дистальных бронхов и сочетанным поражением легких у пациентов с АЗП.

Показана возможность оккультного течения различных вариантов легочных поражений у пациентов с АЗП. Теоретически и практически обоснована необходимость скрининга ИПЛ у больных с ПБХ и ПБХ-АИГ.

Продемонстрирована целесообразность скрининга ПБХ и ПБХ-АИГ у пациентов с ИПЛ неясного происхождения.

Методология и методы исследования

Проводили проспективное одноцентровое исследование, включившее 175 пациентов с АЗП. Поражения легких выявляли и классифицировали на основании результатов компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной у всех пациентов, при необходимости дополнительно проводили гистологическую верификацию. Сравнивали демографические, клинические и лабораторные показатели у пациентов с вовлечением легких и без такового. Определяли факторы, ассоциированные с наиболее распространенными вариантами поражения легких. Анализировали особенности течения легочных поражений. Наблюдение проводили до окончания исследования, наступления смерти от любых причин или трансплантации печени. Оценивали легочную и печеночную выживаемость, прогностическое значение вариантов поражения легких.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражение легких – распространенное внепеченочное проявление АЗП. С наибольшей частотой поражение легких наблюдают при ПБХ-АИГ и ПБХ.

2. Поражение легких при АЗП представлено, главным образом, поражением дистальных бронхов и легочного интерстиция, в том числе – в сочетании, реже наблюдают очаговое поражение легких, поражение плевры, изолированную медиастинальную лимфаденопатию, тромбоэмболию ветвей легочной артерии и легочный васкулит. При ПБХ и ПБХ-АИГ с наибольшей частотой обнаруживают интерстициальное поражение легких, при ПСХ, АИГ и ПСХ-АИГ – поражение дистальных бронхов.

3. Интерстициальное поражение легких при ПБХ и ПБХ-АИГ ассоциируется с субклиническим течением поражения печени, наличием неказеозных гранул в печени, увеличением уровня общего IgM и лейкоцитов крови. Поражение дистальных бронхов при всех АЗП ассоциируется с большим

возрастом начала заболевания и наличием ХБП, сочетанное поражение легких при всех АЗП – с наличием ожирения.

4. Поражение легких при АЗП характеризуется вариабельным клиническим течением, может протекать как бессимптомно, так и определять тяжесть состояния и неблагоприятный прогноз. Нет корреляции между активностью течения поражений печени и легких при АЗП.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и следующие из них практические рекомендации используются в работе пульмонологического и гепатологического отделений Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебном процессе на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, сформулированы его цель и задачи, выполнены этапы диссертационной работы (библиографический поиск, ведение пациентов, сбор и интерпретация клинического и лабораторного материала, статистический анализ и систематизация результатов исследования). Автор работы принимал непосредственное участие в определении тактики обследования и лечения пациентов, госпитализированных в пульмонологическое и гепатологическое отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева. Автором сформулированы основные выводы исследования и разработаны практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты исследования соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Диссертационная работа соответствует области исследования специальности, в частности – пунктам № 2, 3 и 5 паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования обеспечена достаточным объемом и репрезентативностью выборки, использованием современных методов обследования участников исследования и статистической обработкой массива данных в лицензионной программе IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Материалы и методы исследования адекватны поставленным задачам.

Материалы диссертации доложены на 29 Международном конгрессе Европейского респираторного общества (г. Мадрид, Испания, 28 сентября-2 октября 2019 года), 30 Международном конгрессе Европейского респираторного общества (виртуальный формат, 7-9 сентября 2019 года), 29 Объединённой Российской Гастроэнтерологической Неделе (г. Москва, Россия, 26-28 сентября 2023 года), XXXIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, Россия, 10-13 октября 2023 года), XVIII Национальном Конгрессе Терапевтов; (г. Москва, Россия, 20-22 ноября 2023 года) и XXXIV Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, Россия, 15-18 октября 2024 года).

Апробация результатов диссертационного исследования состоялась 20 ноября 2025 года на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 6 в журналах ВАК/РУДН/МБЦ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 203 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты собственного исследования», «Обсуждение полученных результатов», выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и списка литературы. Список литературы содержит 266 источников, из которых 15 отечественных и 251 зарубежный. Диссертация иллюстрирована 25 рисунками, 51 таблицей и содержит 7 клинических наблюдений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Классификация и дифференциально-диагностические критерии аутоиммунных заболеваний печени

К АЗП относят болезни, общим признаком которых является наличие иммунопатологических процессов, приводящих к преимущественному поражению органов гепатобилиарной системы. Естественное течение всех АЗП сопровождается прогрессированием фиброза печени с последующим развитием ЦП и его осложнений. В настоящее время выделяют следующие виды АЗП: АИГ, ПБХ, ПСХ, а также перекрестные синдромы ПБХ-АИГ и ПСХ-АИГ.

АИГ – заболевание печени неизвестной этиологии, которое характеризуется наличием неразрешающегося воспаления в печени и, как правило, проявляется в перипортальным гепатитом высокой активности, гипергаммаглобулинемией и, в большинстве случаев, хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию [58]. АИГ чаще развивается у женщин, наблюдают два пика заболеваемости: в юношеском и пожилом возрасте [58].

Упрощенные диагностические критерии заболевания, предложенные Международной группой по изучению АИГ, представлены в Таблице 1 [237]. При общем количестве баллов 6 диагноз АИГ считается вероятным, при 7 – определенным.

Таблица 1 – Упрощенные диагностические критерии АИГ [237]

Признаки		Баллы
Антитела	АНА или ASMA или анти-LKM в титре > 1:40	1
	АНА или ASMA или анти-LKM в титре > 1:80	2
	Серопозитивность по анти-SLA/LP	2
IgG общий	ВГН	1
	> 1,1 ВГН	2

Продолжение таблицы 1

Гистологическая картина	Не противоречит АИГ	1
	Типична для АИГ	2
Отсутствие вирусного гепатита	Да	2
	Нет	0

ПБХ – хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, возникающее вследствие иммуноопосредованного поражения билиарной системы преимущественно у женщин в перименопаузальном периоде [105]. Морфологическим субстратом ПБХ является хронический негнойный деструктивный холангит, вовлекающий внутрипеченочные междольковые желчевыводящие протоки. Характерные лабораторные изменения включают персистирующее повышение активности ЩФ, ГГТ и уровня общего IgM сыворотки крови, наличие АМА-M2 и ПБХ-специфических АНА. Критерием диагноза является наличие указанных гистологических и/или иммунологических признаков в сочетании с повышением активности ЩФ выше 1,5 ВГН [105].

Перекрестный синдром ПБХ-АИГ характеризуется сочетанием признаков обоих заболеваний. Диагностические критерии синдрома представлены в Таблице 2 [45]. Для установления диагноза необходимо наличие не менее 2 критериев как для ПБХ, так и АИГ.

Таблица 2 – Диагностические критерии ПБХ-АИГ [45]

Критерии ПБХ
Активность ЩФ > 2 ВГН и активность ГГТ > 5 ВГН
Наличие АМА-M2
Хронический негнойный деструктивный холангит
Критерии АИГ
Активность АЛТ > 5 ВГН
IgG общий более 2 ВГН или наличие ASMA
Умеренно или значительно выраженные перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, возникающее, как правило, в молодом возрасте, вследствие иммуноопосредованного склерозирующего поражения крупных внутрипеченочных и внепеченочных желчевыводящих протоков. Реже наблюдают изолированное поражение внутрипеченочных желчевыводящих протоков малого калибра [44]. Морфологическим субстратом заболевания является фиброзный облитерирующий холангит, при визуализации билиарной системы обнаруживают множественные стриктуры, чередующиеся с участками расширений. У части пациентов в крови обнаруживают пАНЦА [44].

ПСХ-АИГ характеризуется сочетанием морфологических, клинических и лабораторных признаков ПСХ и АИГ [44]. Заболевание развивается, как правило, у детей и молодых взрослых. Диагностические критерии как ПСХ, так и ПСХ-АИГ в настоящее время не разработаны.

1.2. Внепеченочные проявления аутоиммунных заболеваний печени

Клиническая картина АЗП определяется не только поражением органов гепатобилиарной системы, но и различными внепеченочными поражениями, в том числе – системными проявлениями, возникающими при этих заболеваниях. К системным проявлениям относят клинические и лабораторные феномены, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием и имеющие общие с ним механизмы развития. В отличие от других клинических проявлений, системные проявления всегда развиваются вследствие иммунопатологических реакций, не являются облигатными проявлениями аутоиммунного заболевания, однако могут предшествовать ему или преобладать по активности течения.

У пациентов с АЗП, кроме, собственно, поражения печени, возможно иммуноопосредованное вовлечение и других органов, что может выражаться в наличии отдельных симптомов или синдромов (например, артралгий или «сухого» синдрома), органных поражений (например, хронический

аутоиммунный тиреодит) или СЗСТ (например, ССД) [1, 6, 15]. Установлено наличие ассоциации между АЗП и различными аутоиммунными патологиями.

1.2.1. Внепеченочные поражения при аутоиммунном гепатите

Распространенность внепеченочных иммуноопосредованных поражений у больных АИГ европейского происхождения по данным различных исследований варьирует от 19,8 до 72,6%, у японцев – 24%, у китайцев – 31,3% [9, 15, 81, 28, 252, 185, 166]. Среди 562 европейцев с АИГ у 168 (29,9%) обнаруживали 1 внепеченочное поражение, у 53 (9,4%) – 2, у 10 (1,8%) – 3, у 3 (0,5%) – 4. У 54,6% пациентов внепеченочные поражения были диагностированы до АИГ [252].

В популяции больных АИГ из Великобритании внепеченочные поражения любого вида значимо чаще диагностировали у женщин (85,2% и 76,1%, $p=0,008$) и при наличии аутоиммунных заболеваний у членов семьи (55,8% и 37,9%, $p=0,002$), реже – у пациентов, имевших ASMA (49,8% и 65%, $p<0,001$) [252]. Иммуноопосредованные поражения кожи чаще обнаруживали у носителей ASMA по сравнению с пациентами, имевшими анти-LKM-1/анти-LC-1, и больными с серонегативным АИГ (21,9%, 7,0% и 7,1%, соответственно, $p=0,009$) [252]. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы значимо чаще диагностировали у больных с серонегативным АИГ и больных, имевших анти-LKM-1/анти-LC-1, по сравнению с пациентами, имевшими ASMA (32,1%, 31,3 и 15,%, соответственно, $p=0,025$). Не было выявлено различий по частоте выявления любых внепеченочных поражений у носителей ASMA (14,0%) и анти-LKM-1/анти-LC-1 (18,0%) среди больных АИГ из Бразилии [34]. В российском одноцентровом исследовании факторами риска развития внепеченочных поражений при АИГ были возраст более 34 лет, длительность течения заболевания печени более 5 лет, наличие ЦП и серопозитивность по РФ [15].

Спектр и частота внепеченочных проявлений при АИГ представлены в Таблице 3. Во всех популяциях кроме китайской в структуре аутоиммунных

поражений преобладали аутоиммунные заболевания щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреодит и тиреодит Грейвса), СЗСТ (преимущественно, РА и СШ) и аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта, среди которых преобладал язвенный колит.

Таблица 3 – Спектр и частота внепеченочных поражений при АИГ [252, 185, 34, 224]

	Великобритания (n=562)	Бразилия (n=143)	Германия (n=278)	Китай (n=83)
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	101 (18%)	3 (2,1%)	28 (10,0%)	4 (4,8%)
Сахарный диабет 1 типа	21 (3,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)	0
Аутоиммунная гемолитическая анемия	0	1 (0,7%)	0	0
Иммунная тромбоцитопения	7 (1,2%)	0	0	0
Витилиго	6 (1%)	2 (1,4%)	5 (1,8%)	0
Аутоиммунный атрофический гастрит	0	0	1 (0,4%)	0
Целиакия	8 (1,4%)	0	3 (1,1%)	0
Язвенный колит	21 (3,7%)	1 (0,7%)	4 (1,4%)	1 (1,2%)
Болезнь Крона	0	0	1 (0,4%)	0
Хронический гломерулонефрит	4 (0,5%)	0	0	0
СКВ	16 (2,8%)	2 (1,4%)	2 (0,7%)	9 (10,8%)
РА	19 (3,4%)	3 (2,0%)	5 (1,8%)	3 (3,6%)
СШ	16 (2,8%)	0	4 (1,4%)	8 (9,6%)
ССД	0	1 (0,7%)	0	0
Синдром Рейно	9 (1,6%)	2 (1,4%)	0	0
Рассеянный склероз	2 (0,4%)	0	2 (0,7%)	0
ИПЛ	3 (0,5%)	1 (0,7%)	0	0
Саркоидная реакция	0	0	1 (0,4%)	0

При аутоиммунном полигландулярном синдроме 1 типа – системном аутоиммунном заболевании, возникающем вследствие мутаций гена *AIRE*, наряду с иммуноопосредованными эндокринными патологиями также наблюдают АИГ в сочетании с другими аутоиммунными поражениями. В ретроспективном многоцентровом исследовании АИГ был диагностирован у 18 (41,9%) из 43 больных аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа. У пациентов, имевших АИГ, значимо чаще диагностировали энтеропатию (94% и 64%, $p=0,03$), поражения кожи (89% и 48%, $p=0,01$) и ИПЛ (61% и 24%, $p=0,03$) [41].

В многоцентровом исследовании, включившем 71 пациента с ПБХ-АИГ, внепеченочные поражения были диагностированы у 31 (43,6%) из них, при этом у 23 (32,3%) пациентов наблюдали 1 поражение, у 8 (11,3%) – 2 поражения [69]. При ПБХ-АИГ значимо чаще, чем при АИГ выявляли СШ (7,2% и 2,4%, соответственно, $p<0,001$) и ССД (4,7% и 0,8%, соответственно, $p<0,05$), реже – болезнь Крона (0,4% и 0,9%, соответственно, $p<0,05$) [116].

У больных АИГ с внепеченочными поражениями значимо чаще обнаруживали фиброз печени на ранних стадиях (20,9% и 6,5%, $p<0,001$), реже диагностировали асцит (6,3% и 13,6%, $p=0,008$) и коагулопатию (1,18% и 1,27%, $p=0,013$), однако значимых отличий по частоте ответа на лечение (93,5% и 94,5%, $p=0,584$) и печеночной выживаемости (71,8% и 58,0%, $p=0,153$) установлено не было [252]. В другом исследовании также наблюдали тенденцию к меньшей выраженности фиброза печени у больных с внепеченочными поражениями [169]. Не было различий по частоте ответа на иммунносупрессивную терапию (79% и 78%, $p>0,05$) и исходу в цирроз (52% и 54%, $p>0,05$) у больных АИГ из Бразилии с внепеченочными поражениями и без таковых [34]. В другом исследовании десятилетняя смертность пациентов с внепеченочными поражениями составила 27,2% (95% ДИ 25,2-29,4), у пациентов без внепеченочных поражений – 21,6% (95% ДИ 19,9-23,6). При наличии 1 внепеченочного поражения риск смерти увеличивался на 30% (ОР 1,3 (95% ДИ 1,06-1,48)), при наличии 2 и более поражений – на 54% (ОР 1,54 (95% ДИ 1,15-2,05)) [32].

1.2.2. Внепеченочные поражения при первичном билиарном холангите

Иммуноопосредованные внепеченочные поражения обнаруживали у 25,1% и 55,0% больных ПБХ азиатского и европейского происхождения, соответственно [46, 53]. Множественные аутоиммунные проявления наблюдали у 221 (61,2 %) из 361 больных ПБХ из стран Европы [80]. При этом 123 (34,1%) пациента имели 1 внепеченочное поражение, 70 (19,4%) – 2 поражения, 23 (6,4%) – 3 поражения, 5 (1,4%) – 4 поражения [24]. В российском ретроспективном одноцентровом исследовании среди 105 пациентов с ПБХ и системными поражениями 39 (37,1%) имели 1 внепеченочное проявление, 41 (39,0%) – 2 внепеченочных проявления, 25 (23,8%) – 3 внепеченочных проявления [6]. Наиболее частыми вариантами ассоциаций были сочетание СШ, ИПЛ и хронического туболоинтерстициального нефрита у 17 (16,2%) пациентов, сочетание СШ, ИПЛ, хронического туболоинтерстициального нефрита и хронического аутоиммунного тиреоидита у 7 (6,7%) пациентов [6].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования интервал между диагностированием внепеченочных поражений и ПБХ составил $4,0 \pm 1,5$ года [53]. В другом одноцентровом ретроспективном исследовании у 96 (66,2%) из 145 пациентов клинические проявления внепеченочных поражений манифестировали после дебюта ПБХ, у 35 (24,1%) – предшествовали дебюту ПБХ, у 10 (6,9%) – развивались одновременно с печеночным поражением. Интервал между появлением внепеченочных проявлений и клинической манифестацией заболевания печени составил $4,1 \pm 2,1$ года [6].

В ретроспективном многоцентровом исследовании в группе больных ПБХ (n=1032) по сравнению с контрольной группой (n=1041), сопоставленной по полу и возрасту, значимо чаще диагностировали СКВ (3% и 0,5%, соответственно, $p<0,001$), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (9% и 1%, соответственно, $p<0,001$), синдром Рейно (12% и 2%, соответственно, $p<0,001$), СШ (10% и 0,5%, соответственно, $p<0,001$) и ССД (2% и 0%, соответственно,

$p < 0,001$). Не было значимых различий по частоте выявления РА (10% и 8%, соответственно, $p > 0,05$), ПМ/ДМ (0,6% и 0,1%, соответственно, $p > 0,05$) и бронхиальной астмы (12% и 14%, соответственно, $p > 0,05$) [91].

В другом ретроспективном одноцентровом исследовании при ПБХ значимо чаще диагностировали аутоиммунные заболевания щитовидной железы (13% и 1%, $p < 0,001$), синдром Рейно (9% и 1%, $p < 0,001$), АИГ (6,0 и 0%, $p < 0,001$), СШ (7% и 0%, $p < 0,001$) и витилиго (2% и 0%, $p < 0,007$). Не было значимых различий по частоте выявления у больных ПБХ и лиц контрольной группы псориаза (6% и 5%, соответственно, $p > 0,05$), сахарного диабета 1 типа (4% и 4%, соответственно, $p > 0,05$), РА (3% и 1%, соответственно, $p > 0,05$), рассеянного склероза (1% и 1%, соответственно, $p > 0,05$), СКВ (1% и 0%, соответственно, $p > 0,05$), ВЗК (1% и 0%, соответственно, $p > 0,05$), ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита (1% и 0%, соответственно, $p > 0,05$), пернициозной анемии (1% и 0%, соответственно, $p > 0,05$), ПМ/ДМ (1% и 0%, соответственно, $p > 0,05$) и ССД (1% и 0%, соответственно, $p > 0,05$) [53].

Распространенность различных СЗСТ у пациентов с ПБХ значительно варьирует в зависимости от географического региона [6, 247, 248, 160]. В большинстве стран СШ является наиболее часто диагностируемым СЗСТ, тогда как СмЗСТ и ПМ/ДМ встречаются реже всего (Таблица 4).

Таблица 4 – Распространенность СЗСТ у пациентов с ПБХ [6, 247, 248, 160]

	Великобритания (n=160)	Италия (n=170)	Китай (n=322)	Россия (n=145)
СШ	40 (25,0%)	6 (3,5%)	121 (37,6%)	59 (40,7%)
ССД	12 (8,0%)	21 (12,3%)	9 (2,8%)	8 (5,5%)
СКВ	2 (1,3%)	3 (1,8%)	12 (3,7%)	0
РА	27 (17,0%)	3 (1,8%)	9 (2,8%)	2 (1,4%)
ПМ/ДМ	0	1 (0,6%)	10 (3,1%)	1 (0,7%)
СмЗСТ	0	1 (0,6%)	0	0

Установлено наличие локусов генетической предрасположенности, общих как для ПБХ, так и СЗСТ: *HLA-DQB1*, *STAT4*, *IRF5*, *MMEL1* и *CTLA4* – для ПБХ и РА, *IRF5* – для ПБХ и СКВ, *STAT4* и *IRF5* – для ПБХ, ССД и СШ [246, 215].

У больных ПБХ, помимо СЗСТ, также обнаруживают ряд других синдромов и моноорганных поражений: артралгии (19,3-42%), сухой синдром (72-100%), хронический туболоинтерстициальный нефрит (16,6%), почечный канальцевый ацидоз (50-60%), автономную и сенсорную полинейропатии (54-81%), миокардит (4%) [6, 31, 119, 192].

Факторы риска внепеченочных поражений при ПБХ неясны. В ретроспективном исследовании Floreani и соавт. не было выявлено различий между группами пациентов европейского происхождения с внепеченочными проявлениями и без таковых по возрасту на момент установления диагноза, ИМТ, частоте курения и употребления алкоголя в токсических дозах, серопозитивности по АМА-M2 и АНА, гистологическим стадиям заболевания печени и общей выживаемости. При многофакторном анализе только женский пол был ассоциирован с увеличением риска развития внепеченочных проявлений (ОШ 4,8, 95 % ДИ 1,6-13,7, $p=0,004$) [80]. В российском ретроспективном одноцентровом исследовании факторами риска системных проявлений ПБХ были длительность заболевания более 5 лет, наличие РФ в сыворотке крови и IV гистологическая стадия ПБХ [6].

Факторами риска развития СЗСТ у пациентов с ПБХ было наличие АЦА (ОШ 24,5, 95% ДИ 5,5-108,8, $p=0,0001$), АНА (ОШ 23,9, 95% ДИ 5,6-101,8, $p=0,0001$) и синдрома Рейно (ОШ 20,2, 95% ДИ 5,7-71,2, $p=0,0001$) [160]. В исследовании Watt и соавт. аутоиммунные поражения чаще обнаруживали у больных, имевших АНА (75,0% и 50,0%, $p<0,01$) и не имевших АМА-M2 (79,0% и 49,9%, $p<0,01$) [248]. В других исследованиях подобных различий выявлено не было [80, 266]. Отмечена более высокая распространенность РА у пациентов с ПБХ, серопозитивных по анти-grp210 и антителам к ламину В (24,0% и 5,6%, $p<0,05$) [176].

Прогностическое значение СЗСТ у пациентов с ПБХ остается предметом изучения. Не было выявлено значимых различий по частоте развития осложнений ЦП, ГЦК и смертности вследствие печеночной патологии у пациентов европейского происхождения с СЗСТ и без таковых [80]. У пациентов азиатского происхождения биохимический ответ на лечение УДХК значимо чаще наблюдали при отсутствии СЗСТ (85,7% и 40%, $p=0,023$) [148]. В когорте больных ПБХ, имевших СШ, значимо чаще диагностировали ЦП (80,4% и 66,7%, $p=0,003$) и наблюдали меньшую общую выживаемость [152]. СКВ у пациентов азиатского происхождения было ассоциировано с худшим ответом на лечение ПБХ и меньшей общей выживаемостью [47, 75]. Отмечено более благоприятное течение ПБХ у пациентов европейского происхождения, имеющих ССД [195, 145]. Лечение УДХК не влияло на течение сухого синдрома, синдрома Рейно, хронического аутоиммунного тиреоидита, суставного синдрома и не влияло на риск развития внепеченочных поражений при ПБХ [266].

Внепеченочные поражения при ПБХ могут определять тяжесть состояния и быть причиной смерти. В российском одноцентровом ретроспективном исследовании у 29 (20,0%) из 145 пациентов системные проявления преобладали по тяжести течения над поражением печени [6]. 1 пациент скончался вследствие декомпенсации вторичной легочной гипертензии на фоне ССД, 1 – умер от осложнений, вызванных поражением миокарда в рамках ССД, 1 – умер от дыхательной недостаточности, вызванной СППЛ [80]. В китайском исследовании 1 (0,13%) из 769 больных ПБХ скончался от осложнений ИПЛ [76].

1.2.3. Внепеченочные поражения при первичном склерозирующем холангите

Распространенность внепеченочных аутоиммунных поражений у больных ПСХ европейского происхождения по данным различных исследователей варьирует от 71,4% до 79,6% [1, 140]. Без учета язвенного колита, болезни Крона

и АИГ, преобладающих в структуре внепеченочных иммуноопосредованных поражений при ПСХ, частота других аутоиммунных проявлений составляет от 13,8 до 25,0% [140, 198, 200]. У 22,7% больных ПСХ обнаруживали 2 и более аутоиммунных проявления, у 4,3% – 3 аутоиммунных проявления, у 1,1% – 4 аутоиммунных проявления [1, 140]. В исследовании Rupp и соавт. внепеченочные поражения были диагностированы до ПСХ у 11 (39,3%) из 28 больных [198].

По данным различных работ частота ВЗК при ПСХ варьирует от 50 до 86% [81]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, включившем 7121 пациента из европейских стран, Австралии и США, язвенный колит был диагностирован у 3989 (56,0%) больных ПСХ, болезнь Крона – у 786 (11,0%) [249]. В другом одноцентровом исследовании ПСХ был диагностирован у 4,04% больных язвенным колитом и 0,58% больных болезнью Крона [83].

Факторами риска развития ПСХ при ВЗК считают мужской пол (ОШ 2,771, $p=0,022$), тотальное поражение толстой кишки (ОШ 2,855, $p=0,011$), отсутствие курения сигарет (ОШ 9,253, $p=0,030$) и аппендэктомию в анамнезе (ОШ 4,114, $p=0,019$) [83]. При полногеномном поиске ассоциаций было установлено, что *GPR35* является общим локусом генетической предрасположенности как для ПСХ, так и язвенного колита [72].

Как ПСХ, так и ВЗК имеют особенности течения при сочетании. У взрослых больных ПСХ и язвенным колитом по сравнению с больными ПСХ без любого ВЗК риск неблагоприятного течения заболевания печени увеличен на 15%, а по сравнению с пациентами, имеющими с ПСХ в сочетании с болезнью Крона – на 56% [249]. У детей, наоборот, наблюдали более высокую пятилетнюю выживаемость до трансплантации при наличии ВЗК (73% и 58%, $p<0,01$), однако это могло быть объяснено значимо меньшей частотой ПСХ-АИГ в группе пациентов, имевших ВЗК (28% и 51%, $p<0,01$) [62]. ПСХ может иметь полностью бессимптомное течение при ВЗК, возможна и обратная ситуация [249].

При развитии ПСХ у пациентов с язвенным колитом чаще наблюдают поражение правых отделов толстой кишки, ретроградный илеит, более высокий

риск развития колоректального рака и паучита после колпроктэктомии [80]. Болезнь Крона при ПСХ чаще протекает с преимущественным поражением толстой кишки [80]. Колэктомия при ВЗК уменьшает риск возврата ПСХ в трансплантате печени [80]. У больных ВЗК развитие ПСХ сопряжено с увеличением риска холангиоцеллюлярной карциномы в 5,2 раз (SIR 5,2, 95% ДИ 4,8-5,7), гепатоцеллюлярной карциномы – 2,4 раза (SIR 2,4, 95% ДИ 2,0-2,7), рака поджелудочной железы – в 1,3 раза (SIR 1,3, 95% CI 1,2-1,5) [260].

Наряду с ВЗК при ПСХ также обнаруживают и другие внепеченочные поражения. Спектр и частота данных внепеченочных иммуноопосредованных поражений при ПСХ представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Спектр и частота внепеченочных поражений при ПСХ [1, 140, 198, 200]

	Германия (n=195)	Швеция (n=119)	Нидерланды (n=241)	Россия (n=93)
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	5 (2,6%)	9 (8,4%)	10 (4,1%)	7 (7,5%)
Сахарный диабет 1 типа	4 (2,1%)	12 (10,1%)	9 (3,7%)	1 (1,1%)
Целиакия	2 (1,0%)	2 (1,7%)	2 (0,8%)	0
Аутоиммунная гемолитическая анемия	2 (1,0%)	0	0	1 (1,1%)
Витилиго	1 (0,5%)	2 (1,7%)	2 (0,8%)	4 (4,3%)
Васкулиты	1 (0,5%)	1 (0,8%)	1 (0,4%)	8 (8,6%)
Сакроилиит	1 (0,5%)	1 (0,8%)	1 (0,4%)	0
РА	0	4 (3,4%)	3 (1,2%)	0
Хронический гломерулонефрит	0	2 (1,7%)	0	1 (1,1%)
Псориаз	7 (3,6%)	5 (4,2%)	6 (2,5%)	1 (1,1%)
ИПЛ	0	1 (0,8%)	0	1 (1,1%)
Саркоидная реакция	4 (2,1%)	1 (0,8%)	10 (4,1%)	2 (2,2%)

Пациенты с внепеченочными поражениями, не относящимися к ВЗК, имели значимо больший возраст на момент установления диагноза ПСХ (40 (15,0; 71,0) и 33 (3,0; 69,0) лет, соответственно, $p=0,038$) [140].

Прогностическое значение внепеченочных поражений, не относящихся к ВЗК и АИГ, у больных ПСХ не вполне ясно. В одноцентровых исследованиях Saarinen, Lamberts и Александровой не было выявлено различий в клинических проявлениях и исходах ПСХ у пациентов с внепеченочными поражениями и без таковых [1, 140, 200]. Напротив, в исследовании Rupp и соавт. наблюдали значимо большую выживаемость до трансплантации печени у пациентов без внепеченочных поражений (16,3 и 8,9 лет, соответственно, $p<0.01$) [198].

1.3. Поражение легких как внепеченочное проявление аутоиммунных заболеваний печени

1.3.1. Интерстициальное поражение легких

История изучения

Turner-Warwick и соавт. в 1968 г. впервые представили серию клинических наблюдений молодых пациентов с хроническим активным гепатитом и интерстициальным легочным фиброзом, в том числе на стадии «сотового» легкого [230]. Karlsh и соавт. в 1969 г. впервые описали мультиорганный неказеозный гранулематоз у пациентки с ПБХ [126]. В 1973 г. Golding и соавт. выявили интерстициальный легочный фиброз при гистологическом исследовании биоптатов легких 2 больных ПБХ [93].

В России приоритет в изучении проблемы легочных проявлений хронических заболеваний печени принадлежит З.А. Апросиной, Б.М. Корневу и Т.Н. Лопаткиной [2, 3, 12].

Эпидемиология

В европейской популяции распространенность ИПЛ при ПБХ в 1970-1980-е годы оценивали от 2,2 до 5,4% [93, 154, 217]. В одноцентровом исследовании

ИПЛ были диагностированы у 3% мужчин и 2% женщин, имевших ПБХ [154]. Во всех вышеуказанных исследованиях для скрининга ИПЛ применяли рентгенографию ОГК, что могло привести к пропуску ИПЛ у части больных, и, как следствие, занижению истинной распространенности ИПЛ. В 3 одноцентровых исследованиях, проведенных в Китае в 2000-е годы с применением КТ ОГК, ИПЛ у больных ПБХ были выявлены в 2,5%, 10,0% и 15,7% случаев [151, 209, 76]. В китайской популяции ИПЛ чаще обнаруживали у женщин, чем у мужчин (16,3% и 10,5%, соответственно), средний возраст больных, имевших ИПЛ, был больше [209]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, включившем 1554 больных ПБХ из Канады, США, Турции и стран Европы, ИПЛ имело место в 4 (0,3%) наблюдениях [70]. По результатам мета-анализа 12 исследований, включивших 3084 больных ПБХ европейского, азиатского и африканского происхождения, распространенность ИПЛ при ПБХ была оценена в 5,1 % (95% ДИ 3,1-7,2), при этом сравниваемые выборки характеризовались значительной гетерогенностью ($I^2=90,4$, $p<0,001$) [147]. Предполагаемая частота развития ИПЛ при ПБХ была сопоставимой с таковой для РА (5,0% (95% ДИ 4,0-7,0), $I^2=95,33$, $p<0,001$), ССД (3,7% (95% ДИ 3,1-4,4) $I^2=88,86$ $p<0,001$), СКВ (2% (95% ДИ 1,0-2,0), $I^2=74,29$, $p<0,001$) и почечного канальцевого ацидоза (4,3% (95% ДИ 0,9-7,8), $I^2=95,31$, $p<0,001$) при данном заболевании [147].

Установлена более высокая частота развития ИПЛ у пациентов, имеющих ПБХ в сочетании СЗСТ. В одноцентровом китайском исследовании, включившем пациентов с ПБХ и СЗСТ, ИПЛ были диагностированы у 22,3% пациентов с СШ, 33,0% пациентов с ССД, 11,0% пациентов с РА и 20,0% пациентов с ПМ, тогда как у больных без СЗСТ распространенность ИПЛ составила 7,6% [247]. В Канаде ИПЛ также чаще обнаруживали у больных ПБХ, имеющих ССД (13,0% и 2,6%) [264]. Другой распространенной ассоциацией аутоиммунных поражений при ПБХ является сочетание ИПЛ с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и почечным канальцевым ацидозом [8, 172, 163]. В исследовании Mason и соавт. 5 из 9 больных с ПБХ и почечным канальцевым ацидозом имели ИПЛ [163].

Распространенность ИПЛ при АИГ у взрослых европейцев по результатам одноцентровых исследований варьировала от 0,4% до 1,5% [252, 34, 224, 169, 251]. В когорте пациентов из Бразилии ИПЛ наблюдали у 1 (0,7%) из 115 больных АИГ 1 типа и ни одного из 28 больных с АИГ 2 типа [34]. В отличие от других АЗП, при АИГ описано развитие ИПЛ и в детском возрасте [41, 183, 178]. Так, в когорте из 18 детей, имевших АИГ в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов, 11 (61,0%) имели ИПЛ [41]. Описаны единичные случаи одновременного развития ИПЛ и АИГ у детей с мутацией гена LRBA [153].

Частота ИПЛ при ПСХ в европейской популяции оценивалась разными авторами от 1,6% до 4,0% [140, 198, 200].

В российских одноцентровых ретроспективных исследованиях распространенность ИПЛ при ПБХ составила 27,6%, при АИГ – 4,1%, при ПСХ – 3,2% [1, 6, 15]. Оценка распространенности ИПЛ в этих работах частично была основана на результатах рентгенографии ОГК.

Иммунный альвеолит

Иммунный альвеолит представляет собой ранний этап развития ИПЛ при ПБХ, который характеризуется персистирующим лимфоцитозом жидкости БАЛ у пациентов без клинических и рентгенологических признаков ИПЛ [243, 216].

Wallaert и соавт. сравнивали клеточный состав БАЛ у 12 больных с ПБХ, 9 больных с ЦП алкогольной этиологии и 10 здоровых добровольцев. Все участники исследования не имели каких-либо респираторных симптомов и патологических изменений при рентгенографии ОГК. В ходе исследования было выявлено значимо большее содержание Т-лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с ПБХ с преобладанием среди Т-лимфоцитов CD4-положительных, у них же определялось большее количество активированных альвеолярных макрофагов. Ограничением данной работы было включение в исследование 7 больных имевших наряду с ПБХ и СШ, что не позволило достоверно вклад каждого из заболеваний в генез ИПЛ у этих пациентов [243].

В другом исследовании определяли цитоз жидкости бронхоальвеолярного лаважа у 10 больных с ПБХ без респираторных симптомов и сравнивали его с таковым у 15 больных саркоидозом легких и 10 здоровых добровольцев. У всех 15 пациентов с саркоидозом легких и у 6 из 10 пациентов с ПБХ был выявлен лимфоцитоз лаважной жидкости. Соотношение $CD4^+/CD8^+$ субпопуляций Т-лимфоцитов было сопоставимым в группе ПБХ и саркоидоза легких и составило 4,13:1 и 5,6:1, соответственно. При последующем наблюдении у 5 из 6 больных с лимфоцитарным альвеолитом при КТ ОГК были выявлены интерстициальные изменения в легких [216]. Сходные изменения состава жидкости БАЛ также были обнаружены при саркоидозе легких, гиперчувствительном пневмоните, а также у пациентов с болезнью Крона и СШ без документированного ИПЛ [243, 214, 157, 242, 241, 244]. Частота развития субклинического альвеолита при ПБХ была сопоставимой с таковой при вышеперечисленных заболеваниях и составила 50-60% [244].

Предполагается, что при ПБХ цитотоксическому поражению может подвергаться не только билиарный, но и альвеолярный эпителий [170, 205, 89]. Поражение эпителия различной локализации, опосредованное аутореактивными Т-лимфоцитами, могут лежать в основе патогенеза поражения легких при ПБХ [170, 205, 89].

Таким образом, у значительной части больных ПБХ может развиваться лимфоцитарный альвеолит, представляющий собой ранний этап развития ИПЛ. В то же время, нераскрытым остаётся вопрос о скорости прогрессирования субклинического иммунного альвеолита и частоте его перехода в клинически значимое ИПЛ. Опубликованных исследований по проблеме иммунного альвеолита и патогенезе ИПЛ при АИГ, ПСХ и перекрестных синдромах в настоящее время нет.

Саркоидная реакция и саркоидоподобное поражение легких

Распространенность СПЛ при ПБХ у пациентов европеоидного происхождения по оценкам различных исследователей варьировала от 0,3 до 2,7%

[70, 159]. В российском ретроспективном одноцентровом исследовании СППЛ наблюдали у 4 (2,7%) из 145 больных ПБХ [6]. По результатам мета-анализа 3 ретроспективных исследований, включившего 1945 пациентов, распространенность СППЛ при ПБХ была оценена в 1,0% (95% ДИ 1,0-2,0), сравниваемые выборки имели умеренную гетерогенность ($I^2=72,74$, $p=0,03$) [147].

В когорте из 1737 больных саркоидозом испанского происхождения ПБХ наблюдали у 9 (0,52%) пациентов, при этом все из них были женщинами. ОШ развития ПБХ при саркоидозе по сравнению с общей популяцией составило 16,6 (95% ДИ 8,6-31,9) [36]. Среди 1510 больных саркоидозом, проживающих в Великобритании, ПБХ был диагностирован в 3 (0,2%) случаях, частота саркоидоза не превышала таковую в общей популяции [189].

Установлено наличие генетически-обусловленных предпосылок к сочетанию ПБХ и СППЛ. У потомков больных ПБХ шведского происхождения риск развития саркоидоза был выше в 1,91 раз (SIR 1,91 (95% ДИ 1,36-2,55), $p<0,001$), тогда как у потомков больных саркоидозом риск развития ПБХ увеличен в 1,62 раза (SIR 1,62 (95% ДИ 0,96-2,46), $p=0,04$) [227].

Саркоидная реакция при ПБХ характеризуется разнообразием морфологических и клинических проявлений. У больных ПБХ и ПБХ-АИГ неказеозные гранулемы саркоидного типа обнаруживали в печени, легочном интерстиции, альвеолах, стенках бронхов, плевре, абдоминальных, внутригрудных и шейных лимфатических узлах, слезных и слюнных железах, костном мозге, коже, мышцах, головном мозге, зрительном нерве [82, 38, 108, 211, 35, 17, 74, 129, 102, 114]. Саркоидная реакция при ПБХ может быть как генерализованной, так и локальной с изолированным вовлечением печени, кожи или мышц [38, 211, 129, 102, 114]. Кожная экзантема, обусловленная гранулематозным поражением дермы и эпидермиса, может быть первым клиническим проявлением ПБХ [129].

Наиболее часто гранулемы при ПБХ обнаруживают в печени. По данным различных авторов частота выявления печеночных гранул составляет от 42 до

57% [236, 68, 258]. Печеночные гранулемы при ПБХ чаще обнаруживают на ранних стадиях поражения печени [236, 68, 258], их количество уменьшается с прогрессированием заболевания [173]. Гранулемы не содержат очагов некроза, состоят преимущественно гистиоцитов и эпителиодных клеток, иногда могут иметь в составе гигантские клетки [236, 68, 258]. В центре гранулем локализуются CD4-позитивные Т-лимфоциты [19]. Наряду с вышеперечисленными типами клеток в печеночных гранулемах при ПБХ также обнаруживают незрелые дендритные клетки и IgM-позитивные плазмоциты, экспрессирующие CD11c [258].

Патогенез гранулематозного поражения печени при ПБХ неизвестен. Обсуждалась возможная роль иммунных комплексов, содержащих билиарные антигены, в генезе печеночного гранулематоза при ПБХ [225]. Установлено, что IgM подавляет созревание дендритных клеток печеночных гранулем [258].

В серии из 120 патологоанатомических исследований умерших больных ПБХ неказеозные гранулемы легких и внутригрудных лимфатических узлов были выявлены в 2 (1,6%) случаях [217]. В работе Lee и соавт. неказеозные гранулемы были обнаружены в биоптатах легких у 13 (81%) из 16 больных ПБХ с КТ-признаками ИПЛ. В большинстве случаев гранулемы были эпителиодноклеточными, рыхлыми и напоминали таковые в печеночных биоптатах. Гранулемы обнаруживали в перибронхиальной строме (n=10), легочном интерстиции (n=9), альвеолярном пространстве (n=8) и плевре (n=2). У 10 и 13 пациентов обнаруживали изолированно расположенные вне гранулем гигантские многоядерные клетки [142]. Наряду с эпителиодноклеточными, в легочных биоптатах у пациентов с СППЛ и ПБХ также находили и гигантоклеточные гранулемы [38, 74]. При гистологическом исследовании пораженных лимфатических узлов обнаруживали конгломераты эпителиодноклеточных или гигантоклеточных неказеозных гранулем, полностью или субтотально замещающих нормальную ткань лимфатического узла [129].

Типичные КТ-проявления СППЛ при ПБХ включают увеличение медиастинальных и бронхопульмональных лимфатических узлов изолированно или в сочетании с двусторонним мелкоочаговым поражением с перибронховаскулярной локализацией и преобладанием в верхних и средних сегментах легких. Также наблюдают интерстициальные изменения по типу утолщения междольковых перегородок, зон «матового стекла», солидные или множественные фокусы консолидации, очаги по типу «обратного гало» [84].

При исследовании функции внешнего дыхания у пациентов с СППЛ и прогрессирующим интерстициальным легочным фиброзом выявляют снижение ФЖЕЛ и диффузионной способности по монооксиду углерода [35, 84, 218].

СППЛ при ПБХ может протекать как бессимптомно, так и манифестировать малопродуктивным кашлем, лихорадкой, артралгиями, реже – одышкой и болью в грудной клетке [129, 19]. Описано развитие массивного кровохарканья как первого клинического проявления СППЛ у пациентки с ПБХ [90]. При физическом обследовании пациентов ПБХ, имеющих СППЛ, могут обнаруживаться крепитация, сухие хрипы, а также узловатая эритема и другие кожные поражения [19, 84, 90].

Kishor и соавт. на основе своих и других ранее опубликованных клинических наблюдений проанализировали клинико-рентгенологические особенности СППЛ при ПБХ у 15 пациентов [129]. 14 (93,3%) из них были женщинами, средний возраст составил 34 года. Бессимптомное течение СППЛ наблюдали у 12 (80,0%) из 15 пациентов. У 3 пациентов клиническая картина характеризовалась сочетанием сухого кашля и болей в грудной клетке, сухого кашля и одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке и одышки при физической нагрузке, соответственно. Поражение кожи, представленное подкожными узелками и папулами, наблюдали у 5 (33,3%) из 15 пациентов. Гранулемы саркоидного типа были обнаружены в биоптатах печени у 10 (66,6%) из 15 пациентов. Снижение ФЖЕЛ и/или диффузионной способности по монооксиду углерода различной степени тяжести наблюдали у 7 (46,7%) из 15

пациентов. Рентгенологическая картина СППЛ характеризовалась двусторонним мелкоочаговым диссеминированным поражением у 7 (46,7%) пациентов, сочетанием лимфаденопатии ВГЛУ и двустороннего мелкоочагового диссеминированного поражения – у 5 (33,3%) пациентов, изолированной лимфаденопатией ВГЛУ – у 2 (13,3%) пациентов, солидным очаговым поражением – у 1 (6,7%) пациента. АМА-М2 в диагностически значимом титре (минимальный выявленный титр – 1:160, максимальный – 1:1560) были обнаружены у всех 15 пациентов. Уровень общего IgM сыворотки крови превышал референсные значения у 6 из 7 пациентов. Активность АПФ была повышена у 3 из 5 пациентов. Иммуносупрессивную терапию проводили у 12 пациентов, применяли ГКС и метотрексат. В 11 (91,7%) из 12 случаев СППЛ регрессировало в результате лечения. В 1 случае наблюдали спонтанное обратное развитие изолированной медистинальной лимфаденопатии. Летальный исход вследствие осложнений ЦП наступил в 2 случаях [129].

В другом исследовании оценивали ответ на лечение и исходы заболевания у 17 пациентов с СППЛ при ПБХ [19]. Все больные были женского пола, средний возраст составил 48 лет. Иммуносупрессивную терапию ГКС проводили у 11 пациентов, у 10 (90,9%) из них наблюдали регресс легочного поражения. Прогрессирующее течение СППЛ не было зафиксировано ни в одном случае, в том числе у 6 пациенток, не получивших иммуносупрессивную терапию. Неблагоприятный исход наблюдали у 2 больных в возрасте 41 года и 49 лет, скончавшихся вследствие осложнений ЦП.

Особенности течения СППЛ у больных ПБХ после трансплантации печени остаются малоизученными. В наблюдении Kishor и соавт. у пациентки 56 лет с ПБХ и гранулематозным поражением кожи, легких и ВГЛУ в течение 11 лет после трансплантации печени не наблюдали как рецидива ПБХ, так и признаков активности саркоидной реакции [129]. СППЛ у больных ПБХ может манифестировать в отдаленном периоде после трансплантации печени при продолжающейся иммуносупрессивной терапии. Описано развитие *de novo* СППЛ

у пациентки 50 лет через 18 месяцев после трансплантации печени в связи с декомпенсированным ЦП в исходе ПБХ [98]. В другом клиническом наблюдении появление изолированного кожного гранулематоза у пациентки 57 лет сопровождало рецидиву ПБХ в печеночном графте через 9 лет после трансплантации печени [25].

Частота СППЛ у больных АИГ в странах Европы по данным разных исследований варьирует от 0,4% до 2,8% [224, 169, 32, 251]. В российском одноцентровом ретроспективном исследовании СППЛ не было диагностировано ни у одного из 73 пациентов [15]. Распространенность СППЛ у больных ПБХ-АИГ и ПСХ-АИГ изучена мало. В многоцентровом ретроспективном исследовании СППЛ было зарегистрировано у 1 (1,4%) из 71 пациентов с ПБХ-АИХ европейского происхождения [69]. Опубликовано единичное наблюдение бессимптомно протекавшего СППЛ у пациента 24 лет с ПСХ-АИГ и болезнью Крона [202].

Среди 1510 больных саркоидозом, проживающих в Великобритании, АИГ был диагностирован в 4 (0,26%) случаях. ОШ развития АИГ при саркоидозе по сравнению с общей популяцией составило 6,7 (95% ДИ 1,8-17,1) [189]. В когорте из 1737 больных саркоидозом испанского происхождения, АИГ наблюдали у 3 (0,17%) пациентов. ОШ развития АИГ при саркоидозе по сравнению с общей популяцией составило 9,0 (95% ДИ 2,9-28,0) [36]. В ретроспективном одноцентровом исследовании, включившем 1237 больных саркоидозом тайваньского происхождения, АИГ не был диагностирован ни в одном случае [253]. Родственники больных саркоидозом шведского происхождения имели более высокий риск развития АИГ (SIR 1,47 (95% ДИ 1,01-2,02), $p=0,03$) [227].

Клинические особенности течения саркоидной реакции и СППЛ у пациентов с АИГ остаются малоизученными. Во всех 3 опубликованных клинических наблюдениях СППЛ при АИГ поражение легких протекало бессимптомно и стало случайной находкой при обследовании. Заболевшие были женщинами 22, 50 и 33 лет, одна из них также страдала ССД. У первой из них

наблюдали изолированное поражение лимфатических узлов средостения, у второй – поражение лимфатических узлов средостения и двустороннюю легочную мелкоочаговую диссеминацию, у третьей – поражение лимфатических узлов средостения и очаговое поражение селезенки. Гранулемы в биоптатах печени не были обнаружены ни в одном случае, АИГ был диагностирован одновременно с СППЛ в 2 наблюдениях. Во всех случаях наблюдали полный ответ как АИГ, так и СППЛ на терапию системными ГКС [174, 121, 150].

Наряду с СППЛ у пациентов с АИГ может развиваться и изолированное гранулематозное поражение кожи. Описан феномен «оживших» рубцов у пациентки 40 лет как первое клиническое проявление бессимптомного протекавшего АИГ [162]. При биопсии кожи в области рубцов были обнаружены неказеозные эпителиодноклеточные гранулемы в дермисе, последующее целенаправленное обследование не выявило гранулематозного поражения другой локализации [162]. Brito и соавт. сообщили о развитии интерстициального гранулематозного дерматита на 27 неделе беременности у пациентки 28 лет с АИГ в фазе ремиссии [143].

Распространенность СППЛ в европейской популяции больных ПСХ по результатам нескольких исследований оценивалась от 0,8% до 4,1% [140, 198, 200]. В российском одноцентровом ретроспективном исследовании СППЛ было диагностировано у 2 (2,2%) из 93 больных ПСХ [1]. В исследовании Lamberts и соавт. СППЛ, выявленное у 10 (4,1%) из 171 пациентов, было третьим по частоте внепеченочным иммуноопосредованным поражением, уступая по распространенности лишь ВЗК (61,8%) и АИГ (6,2%) [140]. У 7 из 10 пациентов СППЛ было диагностировано до ПСХ, особенности клинического течения СППЛ авторы исследования не уточняли. Гранулемы в легких были обнаружены у всех 10 пациентов, печеночные гранулемы – у 2 из 10 пациентов [140]. В исследовании Rupp и соавт. СППЛ было диагностировано у 4 (2,1%) из 195 пациентов. В 1 из 4 случаев осложнения, вызванные СППЛ, были причиной смерти больного [198].

В клинико-морфологическом наблюдении Van Steenberg и соавт. у пациента 30 лет, страдавшего ПСХ, язвенным колитом и холангиоцеллюлярной карциномой общего желчного протока, неказеозные эпителиодноклеточные гранулемы были обнаружены в лимфатических узлах ворот печени и средостения, не пораженных опухолью. Авторы наблюдения предположили возможность развития системной саркоидной реакции у пациентов с холангиоцеллюлярной карциномой, развивающейся на фоне ПСХ [236].

Стриктуры крупных внепеченочных желчевыводящих протоков при поражении печени в рамках саркоидоза при визуализирующих исследованиях сходны с таковыми при ПСХ, поэтому верификация ПСХ у пациентов с СППЛ может представлять трудности [228, 109]. Поражение желчевыводящих протоков при ПСХ, в отличие от такового при саркоидозе, морфологически характеризуется формированием зон концентрического фиброза и рубцовых стриктур, не претерпевающих обратное развитие в процессе иммуносупрессивной терапии [115]. Рекомендуется выполнение биопсии печени для исключения гранулематозного поражения печени и желчевыводящих протоков у пациентов с саркоидозом в анамнезе и впервые выявленными при визуализации стриктурами внепеченочных желчевыводящих протоков [228].

Организующаяся пневмония

Распространенность ОП при АЗП неизвестна. У взрослых в настоящее время описано развитие ОП только при ПБХ [142]. У детей ОП наблюдали только при АИГ в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа [178].

Гистологические признаки ОП при исследовании биоптатов легкого обнаруживали у 7 (43,7%) из 16 больных ПБХ с КТ-картиной ИПЛ [142]. Наряду с классическим морфологическим вариантом ОП, при ПБХ также описано развитие острой фибринозной ОП и гранулематозной ОП [142, 95, 127, 144, 231]. Гранулематозная ОП наряду с типичными гистологическими признаками ОП (полиповидная грануляционная ткань, состоящая из воспалительного инфильтрата и фибробластов и заполняющая просветы терминальных бронхиол и

альвеол) характеризуется наличием рыхлых эпителиодноклеточных гранулем без некроза с локализацией в перибронхиальной строме и интерстиции, а также гигантских многоядерных клеток. Ряд авторов рассматривает гранулематозную ОП как один из наиболее распространенных и характерных вариантов ИПЛ при ПБХ [142, 231]. ОП при ПБХ, характеризуется выраженной лимфоцитарной, реже – эозинофильной инфильтрацией бронхиол и интерстиция [142]. Фокусы ОП в легочных биоптатах также обнаруживали у больных ПБХ, имевших ЛИП, НСИП и ОИП [142, 220, 40].

К характерным клиническим проявлениям ОП при ПБХ относят сухой кашель или кашель с отхождением небольшого количества мокроты, фебрильную лихорадку и одышку. Реже наблюдают дыхательную недостаточность, кровохарканье и боль в грудной клетке. ОП клинически может предшествовать печеночному поражению при ПБХ [167]. Рентгенологически ОП при ПБХ характеризуется наличием зон консолидаций легкого, чаще множественных, реже – солидных, имеющих тенденцию к субплевральной или перибронховаскулярной локализации и миграции [142, 231, 220, 167]. Изменения в легких, как правило, имеют асимметричный характер, но могут иметь и одностороннюю локализацию [142]. К другим, менее специфичным, КТ-признакам ОП при ПБХ относят диффузные уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, симптом «обратного гало», мелкоочаговые изменения и медиастинальную лимфаденопатию [142].

Диагностика ОП у больных ПБХ может представлять трудности в связи со схожестью клинико-рентгенологической картины ОП и бактериальной пневмонии. Неэффективность антибактериальной терапии, быстрый клинический, рентгенологический и лабораторный ответ на лечение ГКС являются аргументами в пользу наличия ОП [220]. В отличие от бактериальной пневмонии, все описанные случаи развития ОП у пациентов с ЦП в рамках ПБХ, не приводили к ЦП [142, 231, 220, 167].

ОП при ПБХ характеризуется благоприятным прогнозом, хорошим ответом на лечение ГКС и склонностью к рецидивам при отмене иммуносупрессивной терапии [220, 167, 59]. Несмотря на эффективность ГКС в лечении ОП, данное легочное поражение может развиваться у пациентов с ПБХ, уже получающих иммуносупрессивную терапию [220]. Описана манифестация ОП у пациента с ПБХ, длительное время лечившегося ритуксимабом в связи с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [231].

Неспецифическая и обычная интерстициальная пневмония

О возможности развития диффузного интерстициального легочного фиброза при АИГ и ПБХ известно с момента появления первых исследований по данной теме, однако фиброзирующие ИПЛ при АЗП долгое время не были предметом систематического изучения [93, 230].

В многоцентровом ретроспективном исследовании фибротическая НСИП была диагностирована у 4 (25,0%), ОИП – у 2 (12,5%) из 16 больных ПБХ [142]. При КТ ОГК наблюдали признаки «сотового легкого» у 19 (10,9%) из 178 больных ПБХ азиатского происхождения [209]. Выраженный интерстициальный легочный фиброз был обнаружен в 2 из 5 биоптатов легких пациентов с ПБХ-ассоциированным ИПЛ [209].

Описаны целлюлярный и фибротический варианты НСИП, а также ОИП у пациентов с АИГ, ПБХ и ПБХ-АИГ [40, 79, 110, 86, 206, 234, 100]. Имеются два клинико-морфологических наблюдения ИПЛ с прогрессирующим интерстициальным легочным фиброзом у больных с ПСХ, в обоих случаях смерть наступила от прогрессирующей дыхательной недостаточности [117, 223].

При гистологическом исследовании легких больных ОИП обнаруживают зоны грубого интерстициального фиброза, приводящие к формированию «сотового легкого», и фокусы миофибробластов. Изменения локализуются преимущественно в субплевральных отделах и характеризуются временной гетерогенностью [79, 110]. В морфологической картине НСИП может преобладать клеточная инфильтрация легочного интерстиция (преимущественно

лимфоцитами), что соответствует целлюлярному варианту НСИП, или признаки диффузного равномерного интерстициального фиброза, что соответствует фибротическому варианту НСИП [40, 86, 206, 234, 100].

Рентгенологические изменения в легких как при НСИП, так и при ОИП характеризуются симметричностью, субплевральной локализацией и преобладанием в базальных отделах легких. Наблюдают утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция, тракционные бронхоэктазы а также изменения по типу «сотового легкого» на продвинутой стадии поражения легких. При НСИП, в отличие от ОИП, также могут обнаруживаться распространенные зоны уплотнения легочной ткани по типу матового стекла и феномен интактности непосредственно прилежащих к плевре зон легкого [40, 79, 110, 86, 206, 234, 100].

НСИП и ОИП при АЗП в большинстве случаев развиваются у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, однако описано развитие фиброзирующего ИПЛ с исходом в «сотовое легкое» у девочки 4 лет с АИГ [63]. Нарастающая одышка и малопродуктивный кашель, обусловленные НСИП или ОИП, могут быть первыми клиническими проявлениями АИГ, ПБХ и ПБХ-АИГ [40, 110, 234, 107, 73]. В данных наблюдениях ИПЛ находилось на продвинутой стадии развития и сопровождалось выраженными нарушениями показателей ФЖЕЛ и диффузионной способности по монооксиду углерода [79, 110, 234]. К типичным клиническим проявлениям ОИП и НСИП при АЗП относят прогрессирующую одышку, кашель без мокроты и рестриктивную дыхательную недостаточность, формирующуюся на продвинутой стадии течения ИПЛ. При аускультации обнаруживают крепитацию в проекции базальных сегментов легких. У части пациентов наблюдают гипертрофическую остеоартропатию [40, 79, 110, 86, 206, 234, 100].

В лечении целлюлярной НСИП при АИГ и ПБХ эффективны ГКС и иммуносупрессанты, в результате иммуносупрессивной терапии изменения в легких могут претерпевать обратное развитие [40, 73]. Фибротическая НСИП и

ОИП, в отличие от других вариантов ИПЛ при АЗП не поддаются иммуносупрессивной терапии, имеют неблагоприятный прогноз течения и могут приводить к смерти пациентов от дыхательной недостаточности [107, 111, 104, 179]. Вместе с тем, описан случай стабильного непрогрессирующего течения ОИП у пациентки с ПБХ без какого-либо специфического лечения поражения легких [110]. Активность поражения и скорость прогрессирования фиброза печени при ПБХ у пациентов с фиброзирующим ИПЛ может оставаться низкой, описана спонтанная ремиссия ПБХ [104]. ИПЛ с выраженными рестриктивными вентиляционными нарушениями рассматривается как противопоказание к трансплантации печени [138].

Как НСИП, так и ОИП могут развиваться у пациентов, серопозитивных по АМА-М2, но не имеющих ПБХ [177, 43]. Циркулирующие АМА-М2 были обнаружены у 6 (25,0%) из 24 пациентов с НСИП, ОИП и ОП, не имевших каких-либо СЗСТ и АЗП [43]. Обсуждается возможность включения АМА-М2 в лабораторный домен диагностических критериев интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками [43].

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

Описано развитие ЛИП у пациентов с ПБХ и АИГ, однако распространенность ЛИП при этих заболеваниях неизвестна [66, 135, 42, 250, 134, 194, 240]. В одноцентровом китайском исследовании 3 из 5 пациентов с ПБХ и морфологически верифицированным ИПЛ имели фокусы ЛИП в биоптате легкого [209]. В другой серии клинко-морфологических наблюдений 2 (11,1%) из 18 пациентов с ЛИП имели ПБХ [134].

Гистологическая картина ЛИП при АЗП определяется инфильтрацией бронхиол и интерстиция лимфоцитами, плазмócитами и гистиоцитами. При иммуногистохимическом исследовании легких могут обнаруживаться иммунные комплексы, содержащие IgG и C1q [240].

Поражение печени, как правило, предшествует развитию ЛИП, однако наблюдали и обратную ситуацию [134]. Связи между активностью и стадией

течения АЗП, его ответом на лечение и риском возникновения ЛИП не установлено, но описана манифестация ЛИП на фоне иммуносупрессивной терапии у пациентов с АИГ в стадии ремиссии [66, 135, 250]. Наличие СШ является фактором риска развития ЛИП у пациентов с ПБХ [151, 209]. Описано сочетание ЛИП и правостороннего экссудативного плеврита у пациентки с ПБХ и CREST-синдромом [194].

ЛИП у пациентов с АЗП клинически может проявляться одышкой в покое и при физической нагрузке, лихорадкой, кашлем с отхождением небольшого количества мокроты, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, реже – торакалгиями [66, 135, 42, 250, 134, 194, 240].

Наряду с рестриктивными вентиляционными нарушениями у пациентов с ЛИП и ПБХ при спирометрии также обнаруживают и бронхообструкцию, что связывают с наличием лимфоцитарного бронхиолита, ассоциированного с ЛИП [151, 209].

Рентгенологически ЛИП у больных АЗП может проявляться двусторонними распространенными зонами уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, утолщением междольковых перегородок, бронхиолитом и увеличением лимфатических узлов средостения [66, 135, 42, 250, 134, 194, 240]. Ни в одном из опубликованных наблюдений ЛИП при ПБХ и АИГ не было описано наличие множественных кист в легких – специфичного для ЛИП рентгенологического признака [66, 135, 42, 250, 134, 194, 240].

В большинстве наблюдений ЛИП характеризовалась благоприятным течением и ответом на лечение ГКС и азатиоприном, однако описан случай смерти больной, страдавшей ПБХ и СШ, от дыхательной недостаточности вследствие прогрессирования ЛИП [240]. ЛИП при ПБХ может претерпевать обратное развитие после трансплантации печени [138].

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких

Интерстициальные пневмонии у больных АЗП могут быть не только внепеченочным проявлением АЗП, но и осложнением лекарственной терапии.

Сообщалось о развитии интерстициальных пневмоний у 6 (14%) из 43 больных ПБХ, получавших лечение метотрексатом и не имевших перед началом лечения доказанного поражения легких. Через несколько недель после начала приема препарата у больных развивались лихорадка, кашель без продукции мокроты и дыхательная недостаточность. Во всех случаях, кроме одного, закончившегося смертью больной от системного микоза, интерстициальные пневмонии разрешались и не рецидировали после отмены метотрексата и, в некоторых наблюдениях, лечения системными ГКС. В пользу лекарственной этиологии поражения легких у данной группы больных свидетельствовала временная связь между развитием интерстициальной пневмонии и началом лечения метотрексатом [208]. В исследовании Steenbergen и соавт. наблюдали развитие лекарственно-индуцированного ИПЛ у 1 (12,5%) из 8 больных ПБХ через 6 месяцев после начала лечения метотрексатом. ИПЛ регрессировало после отмены метотрексата и лечения ГКС [235].

Сочетанное иммуноопосредованное поражение печени и легких также может иметь место в рамках системных лекарственных реакций. Описано одномоментное развитие лекарственно-индуцированных АИГ и интерстициальных пневмоний после лечения нитрофурантоином [39, 164, 184, 219, 24, 203, 255, 128]. В большинстве случаев данные поражения наблюдали у женщин пожилого возраста, однако причина такой предрасположенности неизвестна [39, 164, 184, 219, 24, 203, 255, 128]. Интервал между развитием поражения легких и печени и началом приема нитрофурантоина составлял от нескольких недель до нескольких лет, что позволило предполагать ведущую роль гиперчувствительности замедленного типа в реализации нитрофурантоин-индуцированных лекарственных реакций [39, 164, 184, 219, 24, 203, 255, 128]. В когорте пациентов с нитрофурантоин-индуцированным поражением печени различные легочные симптомы сопутствовали острому течению гепатита в 12% случаев, хроническому течению гепатита – в 23% случаев [219]. В большинстве наблюдений в клинической картине преобладали симптомы поражения печени,

АИГ также определял тяжесть состояния и прогноз пациентов [39, 164, 184, 219, 24, 203, 255]. В одном случае потребовалось проведение трансплантации печени в связи с фульминантным течением лекарственно-индуцированного АИГ, причем был отмечен быстрый регресс интерстициальной пневмонии сразу после проведения трансплантации печени [128]. Среди респираторных симптомов отмечали малопродуктивный кашель, одышка, дыхательная недостаточность, в том числе с потребностью в респираторной поддержке [39, 164, 184, 219, 24, 203, 255, 128]. Рентгенологическая картина характеризовалась интерстициальными изменениями с преимущественной локализацией в базальных сегментах легких, также описывали зоны консолидации и правосторонний малый плевральный выпот [164, 203]. После прекращения приема нитрофурантоина наблюдали обратное развитие как АИГ, так и ИПЛ, однако в некоторых случаях для индукции ремиссии требовалось назначение иммуносупрессивной терапии [39, 164, 184, 219, 24, 203]. Сочетанное нитрофурантоин-индуцированное поражение печени и легких может протекать бессимптомно или с преобладанием в клинической картине одного органного поражения [24].

Описано развитие лекарственно-индуцированных АИГ и ОП у 2 молодых женщин, применявших миноциклин для лечения акне [196, 131]. В первом случае в результате назначения преднизолона и отмены миноциклина поражение легких и печени претерпело обратное развитие, во втором наблюдении исход заболевания остался неизвестен [196, 131].

Jones и соавт. сообщили об одновременном развитии АИГ и ОП у женщины 67 лет после лечения доксициклином в течение 14 дней. Несмотря на отмену доксициклина и первоначальный полный ответ на лечение преднизолоном легочное поражение имело стероидзависимое течение. При генетическом тестировании было установлено, что пациентка является носителем полиморфизма *HLA-B*35:01* [118].

Мео и соавт. описали одномоментное развитие АИГ-подобного поражения печени, интерстициальной пневмонии и DRESS-синдрома у женщины,

получавшей в течение 3 недель лечение ранелатом стронция по поводу генерализованного остеопороза. В результате отмены препарата и лечения метилпреднизолоном наблюдали положительную клиническую динамику поражения кожи и легких, однако потребовалось длительное лечение системными ГКС в связи с сохраняющейся активностью поражения печени [63].

1.3.2. Поражение дистальных бронхов

Спирометрия выявляет обструкцию на уровне дистальных отделов бронхиального дерева, по данным различных исследований, у 1,6%-6,7% больных ПБХ, не имеющих бронхиальную астму или хроническую обструктивную болезнь легких [55, 137, 209]. Установлено, при ПБХ риск развития бронхообструктивных нарушений превышает общепопуляционный в 2,91 раз (95% ДИ 1,7-4,9), риск развития хронического бронхита – в 2,04 раз (95% ДИ 2,5-6,7) [147, 133]. В исследовании Uddenfeldt и соавт. тяжелая эмфизема легких была диагностирована у 1 (1,5%) из 65 больных ПБХ, ранее никогда не курившего и не подвергавшегося длительному воздействию аэрополлютантов [232]. Частота поражения дистальных бронхов при ПСХ и АИГ неизвестна.

Среди морфологических вариантов иммунноопосредованного бронхиолита при ПБХ были описаны констриктивный, лимфоцитарный, деструктивный, при АИГ – облитерирующий и фолликулярный бронхиолиты [183, 178, 153, 220, 42, 134, 240, 196]. Наблюдений неинфекционных бронхиолитов при ПСХ нет.

У детей с АИГ в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа поражение дыхательных путей в форме лимфоцитарного или облитерирующего бронхиолита может сочетаться с ИПЛ и ассоциировано с наличием циркулирующих антител к KCNRG – антигену, экспрессируемому в эпителии терминальных бронхиол [18]. Антитела к KCNRG были обнаружены у 7 (87,5%) из 8 детей с бронхиолитом и у 1 (1,0%) из 102 детей без поражения легких. 5 (62,5%) из 8 детей с поражением дистальных бронхов имели АИГ [18].

В серии наблюдений у 12 (75,0%) из 16 больных ПБХ в перибронхиолярной строме были выявлены плотные лимфоцитарные инфильтраты, у 10 (62,5%) из 16 пациентов обнаруживали неказеозные гранулемы той же локализации. Изменения в значительной степени напоминали дуктоцентрические лимфоцитарные инфильтраты и эпителиодноклеточные неказеозные гранулемы, обнаруженные в печени тех же пациентов [142]. Морфологическое сходство лимфоцитарного бронхиолита с хроническим негнойным деструктивным холангитом и сиалоаденитом при ПБХ позволяет обсуждать наличие общих антигенов-мишеней для иммунного ответа в железистых тканях [6, 142, 42, 57, 229]. Другой морфологической особенностью лимфоцитарного бронхиолита у пациентов с ПБХ является частое его сочетание с ИПЛ [142].

Иммуноопосредованные бронхиолиты при АЗП могут иметь как бессимптомное течение, являясь случайной находкой при КТ ОГК или гистологическом исследовании легких, так и проявляться кашлем, одышкой или лихорадкой. Бронхиолит у пациентов АЗП имеет благоприятный прогноз течения [183, 178, 153, 220, 42, 134, 240, 196].

Риск развития бронхоэктазов при ПБХ превышает общепопуляционный в 3,23 раза (95% ДИ 1,8-5,9) [133]. Помимо тракционных бронхоэктазов, обнаруживаемых при выраженном интерстициальном легочном фиброзе, при АЗП также были описаны и бронхоэктазы, возникающие вследствие рецидивирующих бактериальных инфекций в бронхиальном дереве у больных АИГ и ПСХ с сопутствующими врожденными иммунодефицитными заболеваниями [153, 113, 156].

1.3.3. Очаговое поражение легких

В одноцентровом китайском исследовании очаговое поражение легких наблюдали у 45 (25,0%) из 178 пациентов с ПБХ [209]. В другом одноцентровом исследовании очаговые изменения наблюдали у 7 (10,3%) из 68 больных ПБХ

европейского происхождения [213]. Частота очагового поражения легких при АИГ и ПСХ неизвестна.

При ПБХ наблюдают как диссеминированное мелкоочаговое поражение, так и солидные очаги [209, 250, 213, 27]. Очаговое поражение легких при ПБХ, как правило, протекает бессимптомно и является случайной находкой при визуализации ОГК. При гистологическом исследовании очаговых поражений легких у больных ПБХ обнаруживают лимфогистоцитарные инфильтраты, эпителиодноклеточные неказеоные гранулемы и очаговый фиброз [142, 250, 27].

1.3.4. Поражение плевры

Описано развитие экссудативного плеврита у пациентов с АИГ как изолированно, так и на фоне ИПЛ и полисерозита [183, 193, 50, 259]. Экссудативный и сухой плеврит при ПБХ наблюдали у больных с ЛИП [194, 27]. У пациентов, имеющих ПБХ в сочетании с СЗСТ, экссудативному плевриту может сопутствовать и экссудативный перикардит [112].

Риск развития плеврита при ПБХ превышает общепопуляционный в 4,1 раза (95% ДИ 2,6-6,3) [133]. Частота плеврита при АИГ неизвестна. При рентгенографии ОГК обнаруживали плевральный выпот малого объема у 1 (1,7%) из 60 пациентов с хроническим активным гепатитом [50]. В российском одноцентровом ретроспективном исследовании плеврит был диагностирован у 3 (4,1%) из 73 больных АИГ [15].

При гистологическом исследовании плевры у больных ПБХ наблюдали лимфоцитарные инфильтраты, гранулемы саркоидного типа и фиброз [142].

Как сухой, так и экссудативный плеврит при АЗП претерпевает обратное развитие в результате иммуносупрессивной терапии и имеет благоприятный прогноз течения [183, 194, 27].

1.3.5. Легочная артериальная гипертензия

Установлено наличие ассоциации идиопатической ЛАГ с ПБХ. ЛАГ при ПБХ чаще обнаруживали у пациентов, страдающих СЗСТ. ЛАГ была диагностирована у 22,2% больных с ССД, у 10,7% – с СШ, у 8,3% – с СКВ и ни у одного из больных с РА и ПМ/ДМ. У пациентов без СЗСТ частота ЛАГ составила 6,4% [247]. В другом исследовании легочную гипертензию любого типа при ПБХ значимо чаще обнаруживали у пациентов азиатского происхождения с ССД (54,5% и 21,4%, $p=0,004$) [264].

В одноцентровом исследовании, включившем пациентов европейского происхождения без СЗСТ, идиопатическая ЛАГ была диагностирована у 5 (3,7%) из 134 больных ПБХ и ни у одного из 77 больных ПСХ [23]. Частота идиопатической ЛАГ при АИГ неизвестна, опубликованы единичные клинические наблюдения [4, 30, 125, 171].

Факторы риска развития ЛАГ при ПБХ неизвестны. В одноцентровом китайском исследовании легочную гипертензию наблюдали у 21 (11,8%) из 178 пациентов с ПБХ. Авторы не уточняли, были ли среди них больные с идиопатической ЛАГ [210]. Легочную гипертензию значимо чаще обнаруживали у пациентов, имевших портальную гипертензию, СШ, феномен Рейно, ИПЛ, анти-SS-A и антитела к кардиолипину [210].

ЛАГ у больных АЗП может манифестировать одышкой в покое или при физических нагрузках и нарушениями сердечного ритма [257, 245, 158]. ЛАГ может быть первым клиническим проявлением АИГ [30]. ЛАГ при АЗП характеризуется прогрессирующим течением и определяет неблагоприятный прогноз пациента. Сообщалось о случае смерти больного ПБХ без ЦП вследствие декомпенсации правожелудочковой недостаточности на фоне идиопатической ЛАГ [210]. В лечении ЛАГ при АЗП могут применяться ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и антагонисты эндотелиновых рецепторов 1 типа [125, 171]. Опубликовано наблюдение частичного регресса легочной гипертензии после

трансплантации органокомплекса легких, сердца и печени пациентке с ПБХ и идиопатической ЛАГ [245].

1.3.6. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии

Установлено, что риски развития ТЭЛА при АИГ и ПБХ в течение первого года после установления диагноза более чем в 10 и 7 раз, соответственно, превышают общепопуляционные [265]. По результатам ретроспективного многоцентрового исследования у пациентов европейского происхождения обнаружено увеличение риска венозных тромбоэмболий при АИГ и ПБХ на 124% и 29%, соответственно [190].

Венозные тромбоэмболические осложнения при ПСХ не были предметом систематического изучения. В ретроспективном исследовании причин смерти у 45 пациентов с ПСХ в 1 (2,2%) случае летальный исход наступил вследствие ТЭЛА [52].

Обсуждается несколько причин повышенной частоты развития венозных тромбоэмболий при АЗП. Выявлена тенденция к увеличению риска развития тромбозов различной локализации у больных АИГ – носителей антител к фосфолипидам, однако частота легочных тромбоэмболий в данной работе не уточнялась [21]. Установлено наличие прямой корреляции между частотой выявления антител к бета-2-гликопротеину, кардиолипину и активностью печеночного поражения при АИГ и ПБХ, что позволяет обсуждать ассоциацию между активностью ПБХ и АИГ и риском венозных тромбоэмболических осложнений [261, 87].

Продemonстрировано существование нарушений системы гемостаза при ПБХ и ПСХ, приводящих к формированию гиперкоагуляционного статуса. Так, при ПБХ тенденция к гиперкоагуляции наблюдается уже на ранних стадиях заболевания, однако не выявляется рутинными тестами и может быть обнаружена только при тромбоэластометрии [238]. Среди причин развития гиперкоагуляции

при аутоиммунных холестаstaticеских заболеваниях печени рассматривают увеличение экспрессии CD42b, LIBS-1, Р-селектина и гликопротеина IIb на поверхности мембран тромбоцитов, увеличение продукции тромбина и уменьшение активности фибринолиза, повышение уровней циркулирующего тканевого фактора и гомоцистеина, снижение концентрации антикоагулянтных протеинов [238, 204, 186, 29].

1.3.7. Легочный васкулит

Изолированный легочный васкулит наблюдали у больных ПБХ, ПСХ и АИГ [6, 240, 122, 26]. Описано развитие некротизирующего саркоидного гранулематоза при ПБХ [85]. Частота легочного васкулита при ПБХ оценивается в 0,7%, при ПСХ и АИГ она неизвестна [6].

Поражение сосудов легких при АЗП характеризуются вариабельным клиническим течением и может быть как случайной находкой при гистологическом исследовании биоптатов легких, так и проявляться массивным легочным кровотечением [240, 122]. Васкулит при ПБХ морфологически проявляется лейкоцитоклазией, имеет иммунокомплексный механизм развития, может вовлекать артерии, артериолы и капилляры, локализованные в коже и легких [240, 64].

Кроме изолированного легочного васкулита у больных с АЗП могут также развиваться АНЦА-ассоциированные системные васкулиты и синдром Гудпасчера [33, 22]. Появление кровохарканья и одышки в сочетании с быстро прогрессирующим гломерулонефритом у пациента с АЗП требует исключения, в первую очередь, АНЦА-ассоциированных системных васкулитов и синдрома Гудпасчера [33].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В основе работы лежит анализ результатов наблюдения за 175 пациентами с АЗП, проходившими обследование и лечение в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева в период с января 2018 г. до апреля 2022 г.. Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами медицинских исследований, заложенными Хельсинкской декларацией, и было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №20-21, заседание от 18.11.2021 г.).

Критериями включения в исследование были: согласие на участие в исследовании, возраст не менее 18 лет, наличие у пациента одного из перечисленных заболеваний: АИГ, ПБХ, ПСХ, ПБХ-АИГ и ПСХ-АИГ.

Критериями невключения в исследование были: отказ от участия в исследовании, возраст менее 18 лет, наличие HBV или HCV-инфекции, либо одного из перечисленных СЗСТ: СШ, ССД, РА, СКВ, ПМ/ДМ, АФС, СмЗСТ и IgG4-ассоциированного системного заболевания.

Поражения легких выявляли и классифицировали на основании результатов визуализирующих (КТ ОГК) и гистологических (биопсия легких и/или лимфатических узлов) исследований. У пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией с поражением легких, впервые выявленные патологические изменения паренхимы легких не считали внепеченочным проявлением АЗП.

Проводили сопоставление демографических, клинических и лабораторных показателей у пациентов с поражением легких и без такового. Устанавливали особенности течения и факторы, ассоциированные с вариантами поражения легких. Наблюдение за пациентами проводили с момента включения в исследование до момента окончания исследования, наступления смерти от любых причин или

трансплантации печени. Оценивали легочную и печеночную выживаемость. Неблагоприятным легочным исходом считали смерть от осложнений легочного поражения. Неблагоприятным печеночным исходом считали смерть от осложнений ЦП или трансплантацию печени.

2.2. Методы обследования пациентов

Проводили изучение анамнеза, сбор жалоб, физическое обследование. Инструментальные и лабораторные исследования выполняли в подразделениях Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Применяли стандартные методы обследования больных гепатологического профиля, включая общие клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, иммунологические исследования, коагулограмму, УЗИ и КТ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, эластографию печени.

В рамках исследования всем пациентам выполняли КТ ОГК и исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии. При наличии показаний дополнительно проводили: трансторакальную эхокардиографию с расчетом систолического давления в легочной артерии (у 34 пациентов), бронхоскопию с биопсией слизистой оболочки бронхов или бронхоальвеолярным лаважом (у 9 пациентов), исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода при задержке дыхания на вдохе (у 8 пациентов) и гистологические исследования (пункционная или хирургическая биопсия печени – у 88 пациентов, биопсия лимфатических узлов различной локализации – у 10 пациентов, хирургическая или трансбронхиальная биопсия легких – у 9 пациентов, биопсия кожи – у 2 пациентов).

При спирометрии оценивали показатели ФЖЕЛ и ОФВ1. При выявлении бронхообструктивных нарушений дополнительно проводили бронходилатационный тест для оценки обратимости бронхообструкции. Осуществляли дозированные 4 ингаляции по 100 мкг сальбутамола с интервалом

в 30 секунд. Исследование повторяли через 15 минут, пробу считали положительной при увеличении показателя ОФВ1 на 12% и больше при одновременном увеличении его абсолютного значения на 200 мл и больше. Оценку спирометрических показателей и построение заключения по спирометрическому исследованию проводили в соответствии с рекомендациями американского торакального и европейского респираторных обществ [165].

КТ ОГК проводили при задержке дыхания на высоте вдоха в положении на спине, при наличии артефактов изображения исследование повторяли в положении на животе и на выдохе. При необходимости исключать тромбоэмболию ветвей легочной артерии проводили КТ ОГК с внутривенным контрастированием йодсодержащим контрастным препаратом, оценивали наличие дефектов контрастирования ствола и ветвей легочной артерии (до уровня субсегментарных) в артериальную фазу. КТ-паттерны, соответствующие ИПЛ, определяли согласно рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного обществ [199]. Двусторонние ретикулонодулярные изменения с перилимфатическим распределением, преимущественной локализацией в верхних и средних сегментах легких изолированно или в сочетании с двусторонним увеличением лимфатических узлов средостения и/или корней легких классифицировали как саркоидоподобное поражение легких (СППЛ) [56]. Субклиническое ИПЛ (С-ИПЛ) диагностировали при выявлении интерстициальных изменений (зоны матового стекла изолированно или в сочетании с утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция), занимавших менее 5% от общей площади легочной паренхимы, отсутствии любых респираторных симптомов и сохранной вентиляционной функции легких, что определялось как значение ФЖЕЛ > 80% от должных величин [106]. При невозможности отнести интерстициальное поражение, выявленное при КТ ОГК и/или гистологических исследованиях, к какому-либо известному паттерну ИПЛ констатировали наличие неклассифицируемого ИПЛ (Н-ИПЛ).

Критерием лимфаденопатии было увеличение размера лимфатического узла более 10 мм по короткой оси. Очаговые изменения подразделяли на очаги низкой рентгеновской плотности по типу “матового стекла” и очаги солидного типа. Очаговое поражение в рамках СППЛ и ОП отдельно не учитывали.

У 68 пациентов проводили качественное определение *in vitro* антител класса IgG человека к 9 различным антигенам печени: AMA-M2 (пируват-дегидрогеназному комплексу), M2-3E (ВРО, белку субъединиц E2 дегидрогеназ альфа-2-оксикислот внутренней мембраны митохондрий), sp100 (белку ядерных гранул, ядерных пятен), PML (белку промиелоцитарной лейкемии, ядерных пятен), gp210 (интегральному белку ядерной мембраны, комплекс ядерных пор), LKM-1 (микросомам печени и почек; цитохрому P450 IID6), LC-1 (цитозольному антигену печени 1 типа; формиминотрансферазе-циклодеаминазе), SLA/LP (растворимому печеночному антигену/печеночно-панкреатическому антигену) и Ro-52 (рибонуклеопротеину с молекулярной массой 52 кДа) в сыворотке крови. Исследование проводили на основе иммуноблота антител с помощью набора EUROLINE Profile Autoimmune Liver Diseases (IgG), Германия. Тестовые стрипы инкубировали на первой стадии реакции с образцом разведенной сыворотки крови пациента. При наличии антигенов в образце крови специфические антитела класса IgG (а также классов IgA и IgM) связывались с соответствующими антигенами. Для обнаружения связанных антител проводили вторую инкубацию с использованием ферментного конъюгата (антитела к IgG, меченные ЦФ).

2.3. Критерии оценки тяжести и динамики поражения печени и легких

Стадии фиброза печени при гистологическом исследовании печени классифицировали по системе полуколичественной оценки фиброза, предложенной Knodell [130]. Фиброзу 1 стадии соответствовало звездчатое расширение портальных трактов за счет фиброза и воспалительной инфильтрации, фиброзу 2 стадии – звездчатое расширение портальных трактов в

сочетании с единичными порто-портальными септами, фиброзу 3 стадии – множественные порто-портальные и порто-центральные септы, фиброзу 4 стадии – ЦП.

ЦП диагностировали на основании выявления его непосредственных признаков при гистологическом исследовании печени (ложные печеночные долики, разделенные широкими соединительнотканными септами) или по совокупности результатов визуализирующих исследований (бугристость контуров печени, узлы-регенераты, диспропорция сегментов печени, расширение воротной и селезеночной вен, увеличение размеров селезенки, формирование портокавальных венозных анастомозов) и эластографии печени. Декомпенсацию ЦП констатировали при первом появлении асцита, ПЭ 2 и более стадии по классификации West-Haven (Таблица 6), кровотечения из ВРВП. Рекомпенсацию ЦП устанавливали при полном обратном развитии в результате лечения всех вышеперечисленных осложнений и стойкой (в течение не менее 12 месяцев) нормализации лабораторных показателей синтетической функции печени.

Таблица 6 – Классификация ПЭ по West-Haven [78]

Стадии	Сознание	Психический статус	Неврологические симптомы
0	Не изменено	Снижение концентрации внимания и памяти	Увеличение времени выполнения психометрических тестов
1	Нарушение ритма сна и бодрствования	Раздражительность, тревожность, эйфория	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
2	Сомноленция	Апатия, агрессия, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, гипертонус мышц
3	Сопор	Дезориентация в пространстве и времени, делирий, амнезия	Астериксис, нистагм, мышечная ригидность
4	Кома	-	Атония, арефлексия

Для определения степени тяжести нарушения функции печени и оценки вероятности наступления неблагоприятного печеночного исхода у пациентов с ЦП применяли прогностические системы Child-Turcotte-Pugh (Таблица 7) и MELD ($10 \times ((0,957 \times \ln(\text{креатинин})) + (0,378 \times \ln(\text{общий билирубин})) + (1,12 \times \ln(\text{МНО}))) + 6,43$) [48, 187, 124]. У больных, имевших ЦП в исходе ПБХ, ПСХ, ПБХ-АИГ и ПСХ-АИГ применяли модифицированный вариант системы Child-Turcotte-Pugh с повышенными пороговыми значениями общего билирубина сыворотки крови.

Таблица 7 – Прогностическая система Child-Turcotte-Pugh [48, 187]

Параметры	Баллы		
	1	2	3
ПЭ, стадии по West-Haven	нет	стадии 1-2	стадии 3-4
Асцит	нет	малый, контролируемый	значительный, трудно поддающийся лечению
Общий билирубин (мкмоль/л) – для пациентов без холестатических заболеваний	<35	35-50	>50
Общий билирубин (мкмоль/л) – для пациентов с холестатическими заболеваниями	<70	70-170	>170
Альбумин (г/л)	>3,5	28-35	<2,8
МНО	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Общий балл	5-6	7-9	10-15
Класс ЦП	A	B	C

Критерием биохимического ответа на лечение УДХК у пациентов с ПБХ было снижение активности АСТ и ЩФ сыворотки крови менее 1,5 ВГН и нормализация уровня общего билирубина в сыворотке крови через 1 год после начала терапии [54]. Биохимический ответ на лечение УДХК при ПСХ

устанавливали при нормализации активности ЩФ сыворотки крови через 1 год после начала терапии [44]. Полный биохимический ответ на иммуносупрессивную терапию при АИГ констатировали при нормализации активности АЛТ и уровня общего IgG сыворотки крови через 6 месяцев после начала иммуносупрессивной терапии, неполный биохимический ответ констатировали при сохранении активности трансаминаз и уровня общего IgG сыворотки крови выше референсных значений [58].

У пациентов с поражением легких оценивали динамику клинических проявлений, КТ-картины и показателей функции внешнего дыхания. Нарастание площади ИПЛ, увеличение количества или размеров очагов, появление ранее не выявлявшихся патологических изменений другого типа при КТ ОГК расценивали как отрицательную КТ-динамику (прогрессирование). Уменьшение площади интерстициального или очагового поражения, полное обратное развитие имевшихся патологических изменений расценивали как положительную КТ-динамику (регрессирование). При наличии ИПЛ оценивали динамику показателя ФЖЕЛ, у пациентов с поражением дистальных бронхов оценивали динамику показателей ФЖЕЛ и ОФВ1.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программного пакета SPSS версии 22,0 (The Statistical Package for the Social Sciences, Чикаго, Соединенные Штаты Америки). Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Переменные в зависимости от нормальности распределения были представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медиан и межквартильного интервала. Качественные переменные представляли в виде абсолютных значений и доли в процентах. При нормальном распределении количественные показатели двух независимых групп сравнивали с помощью Т-критерия Стьюдента, при

распределении, отличающемся от нормального – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений в группе менее 10. Для параметров, выявленных при однофакторном анализе, проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Для определения направленности и силы взаимосвязи признаков применяли метод корреляционного анализа Спирмена. При анализе выживаемости использовали метод Каплана-Майера, для оценки достоверности различий в выживаемости между группами использовали логарифмический ранговый критерий. Факторы, влияющие на вероятность наступления неблагоприятных исходов, анализировали при помощи регрессии Кокса. При анализе печеночной выживаемости в качестве комбинированной конечной точки принимали трансплантацию печени или смерть от осложнений ЦП. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 175 пациентов: 149 женщин (85,1%) и 26 мужчин (14,9%). Медиана возраста на момент включения в исследование составила 52,0 (37,0; 60,0) года. Длительность наблюдения была 32,5 (21,8; 42,5) месяца.

У 77 (44,0%) из 175 пациентов был диагностирован ПБХ, у 41 (23,4%) – АИГ, у 21 (12,0%) – ПСХ, у 20 (11,4%) – ПСХ-АИГ, у 16 (9,1%) – ПБХ-АИГ. Перекрестные синдромы в общей сложности имели 36 (20,6%) из 175 пациентов.

ПСХ с поражением только малых внутрипеченочных желчевыводящих протоков наблюдали у 7 (17,1%) из 41 пациентов, имевших ПСХ изолированно или в рамках ПСХ-АИГ. Лекарственно-индуцированный АИГ имел место у 3 (1,7%) из 175 пациентов.

Поражение печени находилось на стадии цирроза у 99 (56,6%) из 175 пациентов, в том числе декомпенсированного – у 47 (26,8%) из 175 пациентов. В листе ожидания трансплантации печени состояли 16 (9,1%) из 175 пациентов. Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст на момент установления диагноза, лет, Ме (МКР)	52,0 (37,0; 60,0)
Мужчины / женщины, n (%)	26 (14,9%) / 149 (85,1%)
ИМТ, кг/м ² , Ме (МКР)	24 (21,0; 27,0)
Курение сигарет, n (%)	30 (17,2%)
Употребление алкоголя в токсических дозах, n (%)	7 (4,0%)
Ожирение, n (%)	29 (16,6%)
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (25,1%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	18 (10,3%)

Продолжение таблицы 8

Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (6,3%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	19 (10,9%)
ХБП, n (%)	29 (16,6%)
Онкологические заболевания, n (%)	13 (7,4%)
Вид АЗП	
ПБХ, n (%)	77 (44,0%)
АИГ, n (%)	41 (23,4%)
ПСХ, n (%)	21 (12,0%)
ПСХ-АИГ, n (%)	20 (11,4%)
ПБХ-АИГ, n (%)	16 (9,1%)
ЦП, n (%)	99 (56,6%)
Декомпенсированный ЦП, n (%)	47 (26,8%)
Нахождение в листе ожидания трансплантации печени, n (%)	16 (9,1%)

Среди больных с ПБХ-АИГ, ПБХ и АИГ абсолютное большинство составили женщины (100%, 94,8% и 90,2%, соответственно). В группе пациентов с ПСХ доля мужчин и женщин была сопоставимой (47,6% и 52,4%, соответственно), в когорте больных ПСХ-АИГ незначительно преобладали (60,0%) пациенты женского пола (Таблица 9).

Таблица 9 – Пол пациентов в зависимости от вида АЗП

Пол	Все пациенты (n=175)	Вид АЗП				
		ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ-АИГ (n=16)	ПСХ-АИГ (n=20)
Мужской	26 (14,9%)	4 (5,2%)	2 (47,6%)	4 (9,8%)	0	8 (40,0%)
Женский	149 (85,1%)	73 (94,8%)	4 (52,4%)	37 (90,2%)	16 (100%)	12 (60,0%)

Медиана возраста на момент начала заболевания составила 43 (31,0; 52,0) года. Наиболее ранний возраст начала болезни был 1 год, тогда как наиболее

поздний – 75 лет. Пациенты с ПСХ-АИГ характеризовались наименьшим возрастом начала заболевания – 17,5 (13,0; 32,5) лет, тогда как наибольший возраст отмечали у пациентов с ПБХ – 47,0 (41,0; 54,0) лет. Возраст манифестации заболевания у пациентов с АИГ составил 43 (18,0; 54,0) года, у пациентов с ПСХ – 34 (23,5; 43,0) года, у пациентов с ПБХ-АИГ – 49,5 (40,3; 52,8) лет. Различия в возрасте дебюта заболевания были статистически значимы ($p=0,001$). Возраст начала заболевания в зависимости от варианта АЗП представлен на Рисунке 1.

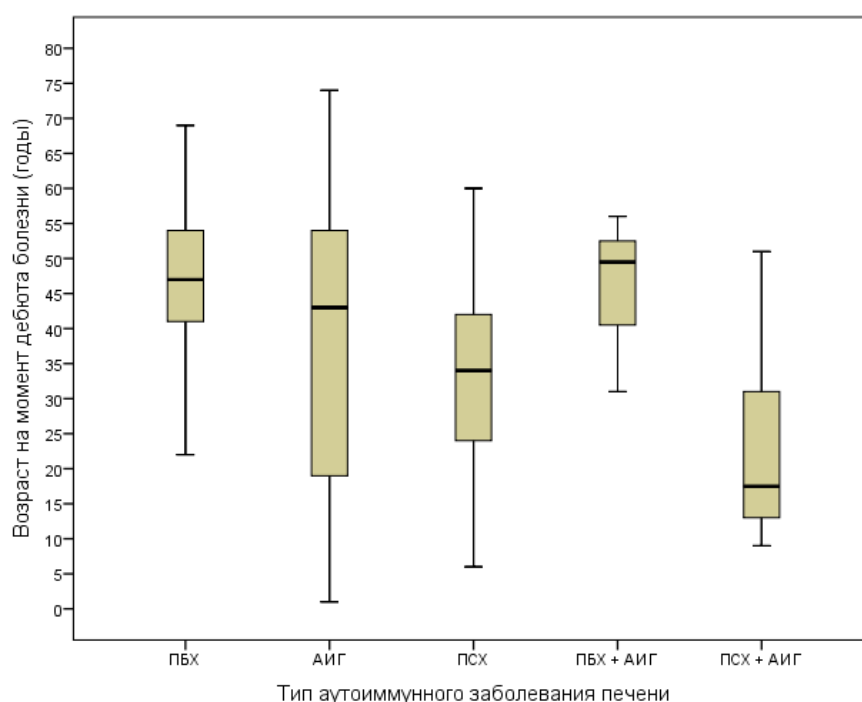


Рисунок 1 – Возраст начала заболевания в зависимости от вида АЗП

В группе пациентов с АИГ, в отличие от пациентов с другими АЗП, наблюдали бимодальный тип распределения заболеваемости с двумя пиками в возрастных категориях от 10 до 25 лет и от 50 до 65 лет (Рисунок 2).

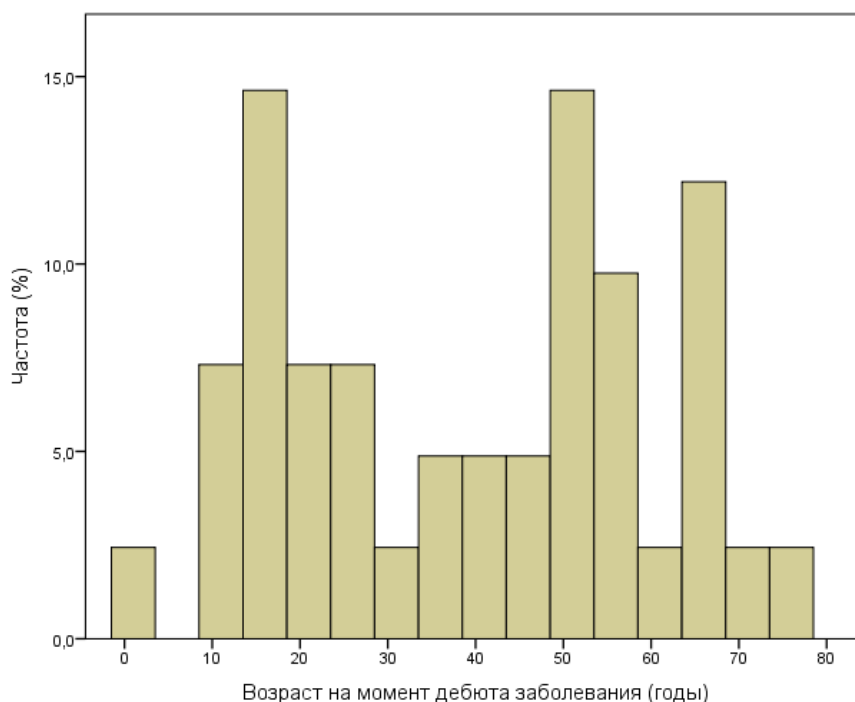


Рисунок 2 – Заболеваемость АИГ в зависимости от возраста

Спектр и частота антител

АМА-M2-негативный вариант ПБХ был у 9 (9,7%) пациентов, АМА-M2-позитивный вариант – у 84 (90,3%) из 93 пациентов, имевших ПБХ изолированно или в рамках перекрестного синдрома ПБХ-АИГ. Среди 46 пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ, у которых исследовали иммуноблот печеночных АНА, 22 (47,8%) имели анти-grp210, 16 (34,8%) – анти-sp100, 5 (10,9%) – анти-PML, 7 (15,2%) – анти-SS-A.

Серонегативный вариант АИГ был диагностирован у 9 (11,7%) пациентов, серопозитивный вариант – у 68 (88,3%) пациентов. АНА были выявлены у 50 из 74 (67,6%) пациентов, ASMA – у 28 (58,3%) из 48, анти-LC-1 – у 8 (21,6%) из 37, анти-LKM-1 – у 4 (8,7%) из 46, анти-SLA/LP – у 5 (14,3%) из 35, анти-дсДНК – у 19 (40,4%) из 47, пАНЦА – у 6 (37,5%) из 16, цАНЦА – у 1 (6,25%) из 16.

Определяли наличие АНЦА у 18 из 41 пациентов с ПСХ и ПСХ-АИГ, 7 из них (38,9%) имели пАНЦА, 1 (5,6%) – цАНЦА.

Частота выявления различных антител у обследованных пациентов представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Спектр и частота антител в зависимости от вида АЗП

Тип антител	Вид АЗП					
	Всего (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ-АИГ (n=16)	ПСХ-АИГ (n=20)
АНА	116/167 (69,5%)	62 (84,9%)	4 (20,0%)	28 (70,0%)	12 (75,0%)	10 (55,6%)
анти-SMA	31/87 (35,6%)	3/27 (11,1%)	0/11	15/26 (57,7%)	6/10 (60,0%)	7/13 (53,8%)
анти-LC-1	9/95 (9,5%)	0/49	1/9 (11,1%)	4/20 (20,0%)	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)
анти-LKM-1	6/111 (5,4%)	0/54	2/11 (18,2%)	2/26 (7,7%)	0/8	2/12 (16,7%)
анти-SLA/LP	6/93 (6,5%)	1/50 (2,0%)	0/8	5/18 (27,8%)	0/8	0/9
АМА-M2	88/172 (51,2%)	69/77 (89,6%)	0/20	1/39 (2,6%)	15/16 (93,8%)	3/20 (15,0%)
анти-gp210	22/68 (32,4%)	21/42 (50,0%)	0/6	0/13	1/4 (25,0%)	0/3
анти-sp100	16/68 (23,5%)	14/42 (33,3%)	0/6	0/13	2/4 (50,0%)	0/3
анти-PML	5/68 (7,4%)	5/42 (11,9%)	0/6	0/13	0/4	0/3
анти-SS-A	16/78 (20,5%)	9/46 (19,6%)	0/8	6/14 (42,9%)	1/6 (16,7%)	0/4
АЦА	7/10 (70,0%)	5/6 (83,3%)	НО*	НО	2/2 (100%)	0/2
пАНЦА	9/38 (23,7%)	0/12	3/10 (30,0%)	2/3 (66,6%)	0/5	4/8 (50,0%)
цАНЦА	3/38 (7,9%)	2/12 (16,7%)	0/10	0/3	0/5	1/8 (12,5%)
анти-дсДНК	26/95 (27,4%)	7/41 (17,1%)	0/7	9/22 (40,9%)	4/11 (36,4%)	6/14 (42,9%)

* не определяли

Стадии фиброза печени

Результаты полуколичественной оценки фиброза в биоптатах печени 84 пациентов приведены в Таблице 11. Наиболее высокая доля пациентов с минимальным фиброзом печени (1 стадии) была в группах больных с ПБХ и АИГ (по 37,5% в каждой). Пропорция пациентов с фиброзом 4 стадии (циррозом) была сопоставима при всех АЗП (почти у каждого третьего пациента), кроме когорты больных ПБХ, где она составила 18,8%.

Таблица 11 – Стадии фиброза при гистологическом исследовании печени

Стадии фиброза печени	Все пациенты (n=84)	Вид АЗП				
		ПБХ (n=32)	ПСХ (n=10)	АИГ (n=16)	ПБХ-АИГ (n=11)	ПСХ-АИГ (n=15)
1	23 (27,4%)	12 (37,5%)	2 (20,0%)	6 (37,5%)	1 (9,1%)	2 (13,3%)
2	19 (22,6%)	5 (15,6%)	4 (40,0%)	2 (12,5%)	3 (27,3%)	5 (33,3%)
3	19 (22,6%)	9 (28,1%)	1 (10,0%)	3 (18,8%)	3 (27,3%)	3 (20,0%)
4	23 (27,4%)	6 (18,8%)	3 (30,0%)	5 (31,2%)	4 (36,4%)	5 (33,3%)

Эластография печени была выполнена у 74 (42,3%) из 175 пациентов. Медиана жесткости печени составила 11,3 (8,5; 15,9) кПа при ПБХ, 12,1 (7,8; 16,0) кПа при АИГ, 11,0 (7,5; 17,3) кПа при ПСХ, 13,9 (9,5; 19,2) кПа при ПБХ-АИГ, 11,7 (6,4; 18,7) кПа при ПСХ-АИГ и значимо не различалась при различных вариантах АЗП ($p=0,942$).

Клиническая картина АЗП

Продолжительность заболевания с момента появления его первых клинических или лабораторных проявлений до установления диагноза составила 22 (8,0; 54,0) месяца. Клинические проявления печеночного поражения на момент установления диагноза присутствовали у 103 (58,9%) из 175 пациентов.

Клиническую картину преимущественно определяли гепатомегалия (79,4%), спленомегалия (45,3%), «малые» печеночные знаки (36,8%) и желтуха (26,4%). Симптомы, обусловленные холестазом, – кожный зуд (50,6%), гиперпигментация кожных покровов (28,7%), ксантомы и ксантелазмы (6,3%) преобладали у пациентов, имевших ПСХ, ПБХ и перекрестные синдромы. Наиболее распространенными иммунноопосредованными проявлениями были суставной (33,3%) и «сухой» (27,0%) синдромы, значительно реже наблюдали узловатую эритему (1,7%), феномен Рейно (1,1%) и гипертрофическую остеоартропатию (0,6%). Как суставной, так «сухой» синдромы имел почти каждый второй пациент с ПБХ-АИГ (50,0% и 56,3%, соответственно), что

превышало частоту данных проявлений у пациентов с другими АЗП. Бессимптомное течение АЗП наблюдали у 7 (4,0%) из 175 пациентов.

Исход поражения печени в цирроз с наибольшей частотой наблюдали у пациентов с ПСХ-АИГ (65,0%), реже всего ЦП формировался у пациентов с ПБХ (51,9%). Наибольшая частота декомпенсации ЦП была зарегистрирована у пациентов АИГ (36,6%), наименьшая – у пациентов с ПСХ (19,0%). Наиболее частым проявлением декомпенсации ЦП был асцит, выявленный у 40 (22,9%) из 175 пациентов, в том числе напряженный у 4 (2,3%) и осложненный спонтанным бактериальным асцитом-перитонитом у 3 (1,7%) пациентов. Реже отмечали ПЭ (13,7%) и кровотечения из ВРВП (4,6%). Асцит чаще развивался у больных АИГ, где его наблюдали более чем у трети пациентов (36,6%), тогда как ПЭ преобладала в когорте пациентов с ПСХ-АИГ (20,0%). Кровотечения из ВРВП с наибольшей частотой развивались у пациентов с ПСХ-АИГ (10,0%).

Другие осложнения ЦП включали кровотечения из вен геморроидального венозного сплетения (6,3%), геморрагии других локализаций (8,6%), тромбоз вен портальной системы (3,4%), тромбоз глубоких или поверхностных вен конечностей (3,4%) и гепаторенальный синдром по типу ХБП (1,1%).

У 1 (2,4%) из 41 больных с ПСХ и ПСХ-АИГ была диагностирована холангиоцеллюлярная карцинома ворот печени. Ни у одного пациента в ходе исследования не было зарегистрировано гепатоцеллюлярной карциномы.

Легочные осложнения ЦП наблюдали у 10 (21,3%) из 47 пациентов с декомпенсированным ЦП. Портопульмональная гипертензия имела место у 1 пациента, напряженный асцит, осложненный рестриктивной дыхательной недостаточностью – у 1, малый печеночный гидроторакс – у 8. Среди 8 пациентов с печеночным гидротораксом 4 имели правосторонний выпот, 3 – двусторонний, 1 – левосторонний. Легочные осложнения ЦП с наибольшей частотой обнаруживали при ПСХ (14,3%) и АИГ (12,2%), как пациенты с ПБХ-АИГ таковых не имели.

Бактериальные инфекции наблюдали у 28 (28,3%) из 99 пациентов с ЦП и у 16 (21,1%) из 76 пациентов без ЦП ($p=0,297$), наиболее высокая частота их (29,3%) была зафиксирована у пациентов с АИГ. Преобладающей локализацией бактериальных инфекций были нижние дыхательные пути ($n=18$, 10,3%) и мочевыводящие пути ($n=16$, 9,1%). Спектр бактериальных инфекций нижних дыхательных путей, диагностированных во время проведения исследования, включал внебольничные пневмонии ($n=11$), нозокомиальные пневмонии ($n=2$), очаговый туберкулез легких ($n=3$), бактериальные обострения хронического бронхита ($n=1$) и хронической обструктивной болезни легких ($n=1$). В структуре бактериальных пневмоний преобладали бронхопневмонии ($n=7$), реже диагностировали двусторонние полисегментарные ($n=3$), лобарные ($n=2$) и сегментарную ($n=1$) пневмонии. Распространенность инфекций нижних дыхательных путей была сопоставимой при всех вариантах АЗП, однако, была более высокой среди пациентов, имевших ЦП (14,1% и 5,3%, $p=0,078$). Наблюдали тенденцию к большей распространенности бактериальных инфекций у пациентов с декомпенсацией ЦП (36,2% и 21,2%, $p=0,098$).

Микозы с поражением кожи или слизистых оболочек были зарегистрированы у 3 (3,0%) из 99 пациентов с ЦП и у 4 (5,2%) из 76 пациентов без ЦП ($p=0,621$). Грибковые поражения наиболее часто развивались у больных с ПСХ-АИГ (10,0%).

Значения баллов по системе Child-Turcotte-Pugh у пациентов с ЦП значимо не различались ($p=0,097$) при различных АЗП и составили 6,0 (5,0; 7,8) баллов при ПБХ, 6,0 (5,0; 9,0) баллов при АИГ, 6,0 (5,0; 7,5) баллов при ПСХ, 5,0 (5,0; 5,0) баллов при ПБХ-АИГ и 6,0 (5,0; 8,0) баллов при ПСХ-АИГ.

Значения индекса MELD значимо не различалось при различных АЗП ($p=0,484$) и составили 10,5 (8,3; 14,8) баллов при ПБХ, 12,0 (8,0; 12,5) баллов при АИГ, 12,0 (7,5; 17,0) баллов при ПСХ, 8,0 (6,5; 11,0) баллов при ПБХ-АИГ и 10,0 (7,0; 13,0) баллов при ПСХ-АИГ.

Клиническая характеристика пациентов с АЗП представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Клиническая характеристика АЗП

Симптомы и синдромы	Вид АЗП					
	Всего (n=175)	ПБХ (n = 77)	ПСХ (n = 21)	АИГ (n = 41)	ПБХ- АИГ (n =16)	ПСХ- АИГ (n = 20)
Гепатомегалия, n (%)	139 (79,4%)	70 (90,9%)	18 (85,7%)	20 (48,8%)	15 (93,8%)	16 (80,0%)
Спленомегалия, n (%)	78/172 (45,3)	37 (48,1%)	11 (57,9%)	15 (36,6%)	7 (43,8%)	8 (42,1%)
Желтуха, n (%)	46 (26,4%)	24 (31,2%)	7 (33,3%)	7 (17,1%)	2 (12,5%)	6 (30,0%)
«Малые» печеночные знаки, n (%)	64 (36,8%)	27 (35,1%)	10 (47,6%)	10 (24,4%)	9 (56,3%)	8 (40,0%)
Кожный зуд, n (%)	88 (50,6%)	54 (70,1%)	13 (61,9%)	2 (4,9%)	9 (56,3%)	10 (50,0%)
Гиперпигментация кожи, n (%)	50 (28,7%)	34 (44,2%)	10 (47,6%)	2 (4,9%)	3 (18,8%)	1 (5,0%)
Ксантелазмы и ксантомы, n (%)	11 (6,3%)	7 (9,1%)	1 (4,8%)	0	2 (12,5%)	1 (5,0%)
Сухой синдром	47 (27,0%)	25 (32,5%)	5 (23,8%)	8 (19,5%)	9 (56,3%)	1 (5,0%)
Суставной синдром, n (%)	58 (33,3%)	25 (32,5%)	5 (23,8%)	13 (31,7%)	8 (50,0%)	7 (35,0%)
Гипертрофическая остеоартропатия, n (%)	1 (0,6%)	0	1 (4,8%)	0	0	0
Узловатая эритема, n (%)	3 (1,7%)	3 (3,9%)	0	0	0	0
Феномен Рейно, n (%)	2 (1,1%)	1 (1,3%)	0	0	1 (6,3%)	0
Лихорадка, n (%)	41 (23,4%)	16 (20,8%)	8 (38,1%)	6 (14,6%)	5 (31,3%)	6 (30,0%)
ЦП, n (%)	99 (56,6%)	40 (51,9%)	13 (61,9%)	24 (58,5%)	9 (56,3%)	13 (65,0%)
Декомпенсированный ЦП, n (%)	47 (26,8%)	22 (28,6%)	4 (19,0%)	15 (36,6%)	0	6 (30,0%)
Асцит, n (%)	40 (22,9%)	16 (20,8%)	4 (19,0%)	15 (36,6%)	0	5 (25,0%)
Клинически манифестная ПЭ, n (%)	24 (13,7%)	12 (15,6%)	1 (4,8%)	7 (17,1%)	0	4 (20,0%)
ВРВП, n (%)	61 (34,9%)	31 (40,3%)	6 (28,6%)	12 (29,3%)	6 (37,5%)	6 (30,0%)
Кровотечения из ВРВП, n (%)	8 (4,6%)	5 (6,5%)	0	1 (2,4%)	0	2 (10,0%)
Кровотечения из геморроидального венозного сплетения, n (%)	11 (6,3%)	5 (6,5%)	1 (4,8%)	2 (4,9%)	1 (6,3%)	2 (10,0%)
Кровотечения другой локализации, n (%)	15 (8,6%)	6 (7,8%)	0	6 (15,8%)	2 (12,5%)	1 (5,0%)

Продолжение таблицы 12

Тромбоз вен портальной системы, n (%)	6 (3,4%)	1 (1,3%)	2 (9,5%)	1 (2,4%)	1 (6,3%)	1 (5,0%)
Тромбоз вен другой локализации, n (%)	6 (3,4%)	2 (2,6)	1 (4,8%)	2 (4,9%)	0	1 (5,0%)
Гепаторенальный синдром по типу ХБП, n (%)	2 (1,1%)	1 (1,3%)	0	1 (2,4%)	0	0
Портопультмональная гипертензия, n (%)	1 (0,6%)	0	1 (4,8%)	0	0	0
Печеночный гидроторакс, n (%)	8 (4,6%)	1 (1,3%)	2 (9,5%)	4 (9,8%)	0	1 (5,0%)
Интеркуррентные бактериальные инфекции, n (%)	44 (25,1%)	20 (26,0%)	5 (23,8%)	12 (29,3%)	4 (25,0%)	3 (15,0%)
Спонтанный бактериальный асцит-перитонит, n (%)	3 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (4,8%)	0	0	1 (5,0%)
Бактериальные инфекции нижних дыхательных путей, n (%)	18 (10,3%)	8 (10,4%)	2 (9,5%)	5 (12,2%)	2 (12,5%)	1 (5,0%)
Интеркуррентные грибковые инфекции, n (%)	7 (4,0%)	3 (3,9%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	0	2 (10,0%)

Лечение

У всех пациентов, имевших ПБХ и ПСХ изолированно и в рамках перекрестных синдромов, проводили терапию УДХК. Биохимический ответ на лечение УДХК был достигнут у 49 из 91 (53,8%) пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ и у 17 (43,6%) из 41 пациентов с ПСХ и ПСХ-АИГ. У 2 пациентов с ПБХ и 2 пациентов с ПСХ биохимический ответ оценить не удалось из-за срока наблюдения менее 12 месяцев. У 42 (46,2%) пациентов с ПБХ и 24 (56,4%) пациентов с ПСХ, не достигших целевых биохимических показателей после 12 месяцев монотерапии УДХК, дополнительно применяли фенофибрат или безафибрат.

У 73 (94,8%) из 77 пациентов, имевших АИГ изолированно или в рамках перекрестных синдромов, проводили лечение преднизолоном или метилпреднизолоном в сочетании с азатиоприном. Иммуносупрессивную терапию не проводили в связи с декомпенсированным ЦП в терминальной стадии

у 4 (5,2%) пациентов с АИГ. Полный биохимический ответ на лечение ГКС и азатиоприном наблюдали у 69 (97,2%) из 71 пациентов. У 1 (1,4%) из 71 пациентов регистрировали неполный биохимический ответ на лечение ГКС и азатиоприном. У 1 (1,4%) пациента отмечали гепатотоксичность азатиоприна, применяли микофеноловую кислоту в сочетании с ГКС. Ответ на иммуносупрессивную терапию не оценивали в связи с коротким сроком наблюдения у 2 (2,7%) из 73 пациентов с АИГ.

В связи с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями и поражениями у 23 (13,2%) из 175 больных также проводили лечение другими иммуносупрессивными препаратами, в том числе с потенциалом пневмотоксичности: у 2 (1,1%) – метотрексатом, у 18 (10,3%) – производными 5-аминосалициловой кислоты (месалазин и сульфасалазин), у 3 (1,7%) – поочередное лечение обоими указанными препаратами. У 2 (1,1%) из 175 пациентов применяли генно-инженерные биологические препараты моноклональных антител: ритуксимаб и инфликсимаб, соответственно.

Всем пациентам с ЦП (n=76, 43,4%) назначали лактулозу энтерально. У пациентов с асцитом 2 или 3 степени (n=40, 22,8%) по классификации IAS применяли петлевые диуретики (фуросемид, торасемид), антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон), внутривенные инфузии 20,0% раствора альбумина. Пациентам с ВРВП 2 и 3 степени (n=39, 22,3%) назначали карведилол или пропранолол с целью первичной и вторичной профилактики кровотечения из ВРВП. Рифаксимин-альфа или норфлоксацин применяли с целью первичной профилактики асцита-перитонита и лечения ПЭ у пациентов с декомпенсированным ЦП. Эндоскопическое лигирование ВРВП было осуществлено у 25 (14,3%) пациентов, имевших ВРВП 3 степени или кровотечение из ВРВП. Лечебный лапароцентез с дозированной эвакуацией асцитической жидкости и восполнением инфузиями 20,0% раствора альбумина выполняли у 4 (2,3%) пациентов с напряженным асцитом.

Исходы

Медиана длительности наблюдения составила 31,0 (15,0; 41,0) месяц. Декомпенсацию ЦП наблюдали у 47 (26,8%) из 99 пациентов с ЦП. Рекомпенсация ЦП в результате лечения была достигнута у 12 (25,5%) из 47 пациентов. Среди 12 пациентов, достигших рекомпенсации ЦП, 8 (66,6%) имели АИГ, 2 (16,6%) – ПСХ-АИГ, 2 (16,6%) – ПБХ.

Среди 35 пациентов с сохранявшейся декомпенсацией ЦП 16 (45,7%) состояли в листе ожидания трансплантации печени. Трансплантация печени была выполнена у 6 пациентов, из которых 1 умер во время операции и 5 успешно перенесли оперативное вмешательство и на момент завершения исследования имели функционирующий трансплантат печени.

В течение исследования умер 21 (12,0%) из 175 пациентов, при этом 17 (80,9%) из них имели декомпенсированный ЦП. Из 17 пациентов умерших от осложнений ЦП, 8 (47,0%) находились в листе ожидания трансплантации печени на момент начала исследования. В 16 случаях причиной летального исхода были различные осложнения терминальной стадии ЦП. 1 пациентка с ПСХ-АИГ погибла после развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической вследствие тяжелого обострения АИГ в раннем послеродовом периоде. 4 пациента умерли вследствие внепеченочных патологий (2 пациента – вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, 1 пациентка – вследствие прогрессирующей дыхательной недостаточности, вызванной ИПЛ, 1 пациентка – вследствие прогрессирования рака молочной железы).

3.2. Внепеченочные поражения

Внепеченочные иммунноопосредованные поражения присутствовали у 121 (69,1%) из 175 пациентов, большинство из которых были женского пола (n=103, 85,1%). Распространенность системных проявлений была сходной среди мужчин и женщин (69,2% и 69,1%, соответственно, $p=0,977$). Пациенты с внепеченочными

поражениями характеризовались большим возрастом на момент дебюта заболевания (45,5 (37,2; 54,0) и 32,0 (17,0; 47,0) лет, $p < 0,001$). Сравнение возраста в группах пациентов с внепеченочными поражениями и без таковых представлено на Рисунке 3.

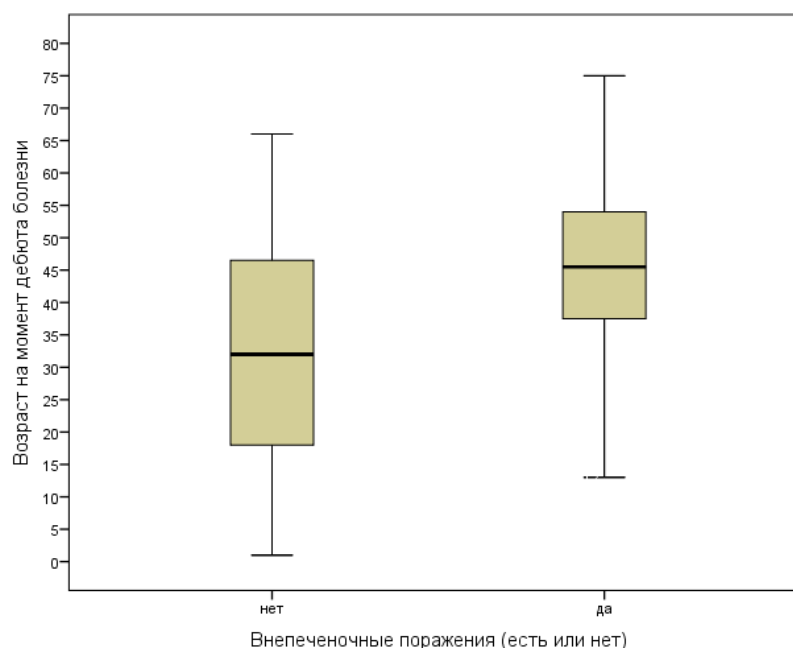


Рисунок 3 – Возраст в зависимости от наличия внепеченочных поражений

Ассоциированные аутоиммунные поражения наблюдали у 13 (81,3%) из 16 пациентов при ПБХ-АИГ, у 57 (74,0%) из 77 при ПБХ, у 15 (71,4%) из 21 при ПСХ, у 14 (70,0%) из 20 при ПСХ-АИГ и у 22 (53,7%) из 41 при АИГ.

В структуре иммунноопосредованных поражений преобладали различные варианты поражения легких (50,9%), щитовидной железы (21,1%), тонкой и толстой кишки (12,6%) и различные кожные поражения (8,0%). У 22 (12,6%) из 175 пациентов внепеченочные поражения (ИПЛ – у 14 пациентов, поражение дистальных бронхов – у 1 пациента, язвенный колит – у 6 пациентов, псориатический артрит – у 1 пациента) преобладали по активности течения над поражением печени и занимали ведущее место в клинической картине на момент проведения исследования.

Спектр и частота внепеченочных поражений представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Спектр и частота внепеченочных поражений при АЗП

Внепеченочные поражения	Вид АЗП					
	Всего (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ- АИГ (n=16)	ПСХ- АИГ (n=20)
Всего, n (%)	121 (69,1%)	57 (74,0%)	15 (71,4%)	22 (53,7%)	13 (81,3%)	14 (70,0%)
Поражение легких, n (%)	88 (50,3%)	46 (59,7%)	9 (42,8%)	15 (36,6%)	13 (81,3%)	5 (25,0%)
Хронический аутоиммунный тиреодит, n (%)	29 (16,5%)	13 (16,9%)	4 (19,0%)	6 (14,6%)	3 (18,8%)	3 (15,0%)
Диффузный токсический зоб, n (%)	7 (3,4%)	3 (3,9%)	2 (9,5%)	2 (4,9%)	0	0
Подострый аутоиммунный тиреоидит, n (%)	1 (0,6%)	1 (1,3%)	0	0	0	0
Аутоиммунный атрофический гастрит, n (%)	1 (0,6%)	1 (1,3%)	0	0	0	0
Язвенный колит, n (%)	17 (9,7%)	1 (1,3%)	11 (5,2%)	0	0	5 (25,0%)
Болезнь Крона, n (%)	5 (2,9%)	1 (1,3%)	1 (4,8%)	0	0	3 (15,0%)
Целиакия, n (%)	2 (1,1%)	0	0	1 (2,4%)	0	1 (5,0%)
Витилиго, n (%)	4 (2,3%)	2 (2,6%)	0	1 (2,4%)	1 (6,25%)	0
Хроническая рецидивирующая крапивница, n (%)	4 (2,3%)	4 (5,2)	0	0	0	0
Псориаз, n (%)	5 (2,9%)	3 (3,9%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	0	0
Псориатический артрит, n (%)	2 (1,1%)	1 (1,3%)	0	1 (2,4%)	0	0
Узловатое пруриго, n (%)	1 (0,6%)	1 (1,3%)	0	0	0	0
Хронический гломерулонефрит, n (%)	5 (2,9%)	1 (1,3%)	0	0	0	4 (20,0%)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, n (%)	3 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	0	0
Аутоиммунная гемолитическая анемия, n (%)	2 (1,1%)	1 (1,3%)	1 (4,8%)	0	0	0
Иммунная тромбоцитопения, n (%)	1 (0,6%)	0	0	0	1 (6,25%)	0
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, n (%)	1 (0,6%)	0	0	1 (2,4%)	0	0
Полинейропатия, n (%)	5 (2,9%)	1 (1,3%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	2 (12,5%)	0

У 74 (42,3%) из 175 пациентов регистрировали 1 внепеченочное поражение, у 38 (21,7%) – 2, у 7 (4,0%) – 3, у 2 (1,1%) – 4 (Таблица 14). Множественные (2 и более) поражения чаще обнаруживали при ПСХ (47,6%) и ПБХ-АИГ (43,8%).

Таблица 14 – Количество внепеченочных поражений при АЗП

Количество внепеченочных поражений	Вид АЗП					
	Все пациенты (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ-АИГ (n=16)	ПСХ-АИГ (n=20)
0	54 (30,9%)	20 (26,0%)	6 (28,6%)	19 (46,3%)	3 (18,6%)	6 (30,0%)
1	74 (42,3%)	41 (53,2%)	5 (23,8%)	15 (36,6%)	6 (37,5%)	7 (35,0%)
2	38 (21,7%)	13 (16,9%)	6 (28,6%)	5 (12,2%)	7 (43,8%)	7 (35,0%)
3	7 (4,0%)	2 (2,6%)	3 (14,3%)	2 (4,9%)	0	0
4	2 (1,1%)	1 (1,3%)	1 (4,8%)	0	0	0

Множественные внепеченочные поражения у мужчин и женщин наблюдали с сопоставимой частотой (30,7% и 26,1%, соответственно, $p=0,625$), количество внепеченочных поражений у мужчин и женщин представлено в Таблице 15.

Таблица 15 – Количество внепеченочных поражений у мужчин и женщин

Количество внепеченочных поражений	Все пациенты (n = 175)	Пол	
		Мужской (n=26)	Женский (n=149)
0	54 (30,8%)	8 (30,8%)	46 (30,9%)
1	74 (42,3%)	10 (38,5%)	64 (42,9%)
2	38 (21,7%)	7 (26,9%)	31 (20,8%)
3	7 (4,0%)	1 (3,8%)	6 (4,0%)
4	2 (1,1%)	0	2 (1,3%)

Медиана возраста на момент начала заболевания у пациентов, имевших 1, 2, 3 и 4 внепеченочных поражения, составила 32,0 (17,0; 47,0), 47,5 (38,0; 55,3), 43,0 (33,5; 53,5) и 43,0 (37,0; 52,0) года, соответственно, различия в возрасте не были статистически значимы ($p=0,467$).

Оценивали ответ на лечение и исходы у пациентов с внепеченочными поражениями ($n=121$) и у пациентов без таковых ($n=54$). Сравнительная характеристика исходов АЗП в зависимости от наличия внепеченочных поражений представлена в Таблице 16. В группе больных, имевших внепеченочные поражения, наблюдали тенденцию к меньшей частоте декомпенсации ЦП (41,2% и 61,3%, $p=0,063$), но более высокой частоте наступления смерти вследствие любых причин (15,7% и 5,6%, $p=0,061$).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика исходов в зависимости от наличия внепеченочных поражений

Исходы	Внепеченочные поражения есть ($n=121$)	Внепеченочных поражений нет ($n=54$)	p
Ответ АИГ на лечение, n (%)	43/44 (97,7%)	26/27 (96,3%)	1,0
Ответ ПСХ на лечение, n (%)	10/28 (35,7%)	7/11 (63,6%)	0,114
Ответ ПБХ на лечение, n (%)	38/68 (55,9%)	11/23 (47,8%)	0,503
Исход в ЦП, n (%)	68/121 (56,2%)	31/54 (57,4%)	0,882
Декомпенсация ЦП, n (%)	28/68 (41,2%)	19/31 (61,3%)	0,063
Рекомпенсация ЦП, n (%)	5/28 (17,9%)	7/19 (36,8%)	0,182
Неблагоприятный печеночный исход, n (%)	16/121 (13,2%)	7/54 (13,0%)	0,962
Смерть по любой причине, n (%)	19/121 (15,7%)	3/54 (5,6%)	0,061

3.3. Спектр и частота вариантов поражения легких

Поражение легких было диагностировано у 88 (50,3%) из 175 пациентов, чаще его регистрировали у женщин, чем у мужчин (53,0% и 34,6%, соответственно, $p=0,093$).

Пациенты, имевшие поражение легких, характеризовались значимо большим возрастом, чем пациенты без такового (47,0 (39,9; 55,0) и 38,0 (20,0; 49,0) лет, соответственно, $p<0,001$). Сравнение возраста пациентов с поражением легких и без такового представлено на Рисунке 4.

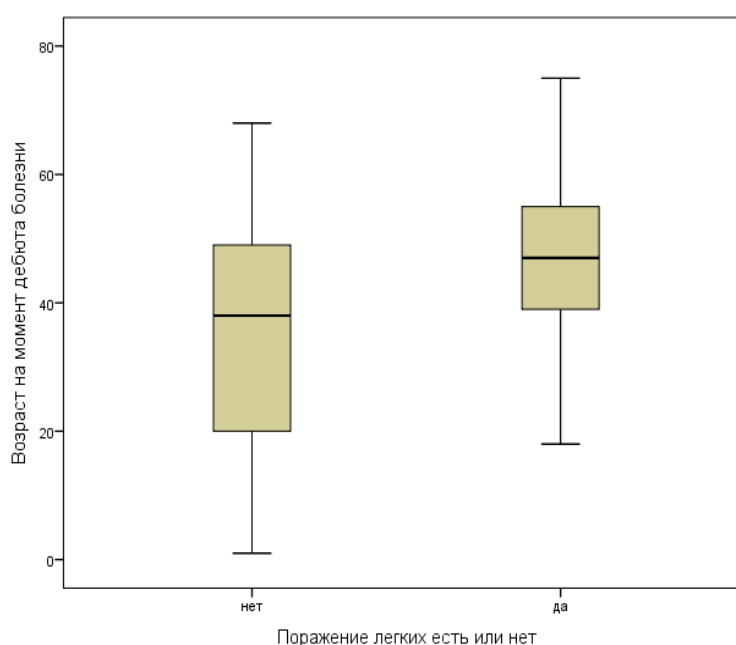


Рисунок 4 – Возраст пациентов в зависимости от наличия поражения легких

У 52 (59,1%) из 88 пациентов легочные поражения выявляли после АЗП, у 14 (15,9%) – до АЗП, у 22 (25,0%) легочное и печеночное поражение диагностировали одновременно. Поражение легких протекало манифестно у 39 (44,3%) из 88 пациентов.

Поражение дистальных бронхов наблюдали у 45 (25,7%) из 175 пациентов, ИПЛ – у 42 (24,0%), очаговое поражение легких – у 24 (13,7%), поражение плевры – у 6 (3,4%), изолированную медиастинальную лимфаденопатию – у 3 (1,7%),

тромбоэмболию ветвей легочной артерии – у 3 (1,7%), легочный васкулит – у 1 (0,6%). Сочетание нескольких вариантов поражения легких наблюдали у 27 (15,4%) из 175 пациентов. Не было пациентов с идиопатической ЛАГ.

Частота поражения легких при ПБХ-АИГ составила 81,3%, при ПБХ – 59,7%, при ПСХ – 42,9%, при АИГ – 36,6%, при ПСХ-АИГ – 25,0%. При ПБХ и ПБХ-АИГ поражение легких диагностировали значительно чаще, чем при остальных вариантах АЗП (63,4% и 35,4%, соответственно, $p < 0,001$).

При ПБХ и ПБХ-АИГ с наибольшей частотой обнаруживали ИПЛ (37,7% и 56,3%, соответственно), при ПСХ, АИГ и ПСХ-АИГ – поражение дистальных бронхов (19,0%, 24,4% и 20,0%, соответственно). Варианты легочных поражений при АЗП представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Спектр и частота вариантов поражения легких при АЗП

Варианты поражения легких	Всего (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ-АИГ (n=16)	ПСХ-АИГ (n=20)
ИПЛ, n (%)	42 (24,0%)	29 (37,7%)	2 (9,5%)	2 (4,9%)	9 (56,3%)	0
Поражение дистальных бронхов, n (%)	45 (25,7%)	20 (26,0%)	4 (19,0%)	10 (24,4%)	7 (43,8%)	4 (20,0%)
Очаговое поражение легких, n (%)	24 (13,7 %)	9 (11,7%)	3 (14,3%)	4 (9,8%)	5 (31,2%)	3 (15,0%)
Поражение плевры, n (%)	6 (3,4%)	3 (3,9%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	1 (6,3%)	0
Изолированная медиастинальная лимфаденопатия, n (%)	3 (1,7%)	2 (2,6%)	1 (4,8%)	0	0	0
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии, n (%)	3 (1,7%)	2 (2,6%)	0	1 (2,4%)	0	0
Легочный васкулит, n (%)	1 (0,6%)	1 (1,3%)	0	0	0	0
Всего (в том числе – с сочетанным поражением), n (%)	88 (50,3%)	46 (59,7%)	9 (42,8%)	15 (36,6%)	13 (81,3%)	5 (25,0%)

У 61 (69,3%) из 88 пациентов был диагностирован 1 вариант поражения легких, у 19 (21,6%) – 2, у 7 (7,9%) – 3, у 1 (1,1%) – 4. Пропорция пациентов, имевших только один вариант вовлечения легких (почти каждый третий случай), была сопоставимой при всех АЗП, кроме ПСХ-АИГ, где частота составляла 15%. Сочетанное поражение легких с наибольшей частотой наблюдали при ПБХ-АИГ, где 2 и более варианта поражения легких разного типа имелись у 43,8% пациентов (Таблица 18).

Таблица 18 – Количество вариантов поражения легких

Количество вариантов поражения	Все пациенты (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ-АИГ (n=16)	ПСХ-АИГ (n=20)
1	61 (34,9%)	31 (40,3%)	8 (38,1%)	13 (31,7%)	6 (37,5%)	3 (15,0%)
2	19 (10,8%)	11 (14,3%)	0	1 (2,4%)	5 (31,3%)	2 (10,0%)
3	7 (4,0 %)	3 (3,9%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	2 (12,5%)	0
4	1 (0,6%)	1 (1,3%)	0	0	0	0
Всего	88 (50,3%)	46 (59,7%)	9 (42,8%)	15 (36,6%)	13 (81,3%)	5 (25,0%)

3.4. Характеристика вариантов поражения легких

3.4.1. Интерстициальное поражение легких

ИПЛ было диагностировано у 42 (24,0%) из 175 пациентов. Частота ИПЛ при ПБХ-АИГ составила 56,3%, при ПБХ – 37,7%, при ПСХ – 9,5%, при АИГ – 4,9%. ИПЛ не обнаруживали при ПСХ-АИГ. ИПЛ значимо чаще диагностировали при ПБХ и ПБХ-АИГ, чем при остальных вариантах АЗП (40,9% и 4,9%, соответственно, $p < 0,001$).

В структуре вариантов ИПЛ наблюдали СППЛ (n=14, 33,3%), С-ИПЛ (n=10, 23,8%), ОП (n=9, 21,4%), Н-ИПЛ (n=5, 11,9%), НСИП (n=3, 7,1%) и ОИП (n=1, 2,4%).

Наибольшее разнообразие вариантов ИПЛ регистрировали при ПБХ (СППЛ, ОП, НСИП, С-ИПЛ, Н-ИПЛ) и ПБХ-АИГ (СППЛ, ОП, ОИП, С-ИПЛ, Н-ИПЛ), тогда как при АИГ обнаруживали только С-ИПЛ и Н-ИПЛ, а при ПСХ – только ОП. Спектр и частота вариантов ИПЛ в зависимости от вида АЗП представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Спектр и частота вариантов ИПЛ в зависимости от АЗП

Вариант ИПЛ	Все пациенты (n = 175)	ПБХ (n = 77)	ПСХ (n = 21)	АИГ (n = 41)	ПБХ-АИГ (n = 16)	ПСХ-АИГ (n = 20)
СППЛ, n (%)	14 (8,0%)	11 (14,3%)	0	0	3 (18,8%)	0
ОП, n (%)	9 (5,1%)	7 (9,1%)	2 (9,5%)	0	0	0
НСИП, n (%)	3 (1,7%)	3 (3,9%)	0	0	0	0
ОИП, n (%)	1 (0,6%)	0	0	0	1 (6,3%)	0
С-ИПЛ, n (%)	10 (5,7%)	6 (7,8%)	0	1 (2,4%)	3 (18,8%)	0
Н-ИПЛ, n (%)	5 (2,8%)	2 (2,6%)	0	1 (2,4%)	2 (12,5%)	0
Всего, n (%)	42 (24,0%)	29 (37,7%)	2 (9,5%)	2 (4,9%)	9 (56,3%)	0

СППЛ обнаруживали только при ПБХ (n=11) и ПБХ-АИГ (n=3). Варианты ИПЛ, ассоциированные с прогрессирующим интерстициальным легочным фиброзом (НСИП и ОИП), были диагностированы только у пациентов с ПБХ (n=3) и ПБХ-АИГ (n=1).

У 21 (50,0%) из 42 пациентов ИПЛ сочетались с другими вариантами поражения легких. ИПЛ значимо чаще диагностировали у пациентов, имевших сочетанное поражение легких (77,8% и 14,2%, $p < 0,001$).

Поражение дистальных бронхов было диагностировано у 16 (38,1%) из 42 пациентов с ИПЛ, очаговое поражение – у 6 (14,3%), поражение плевры – у 4 (9,5%).

Рентгенологическая и морфологическая характеристика ИПЛ

КТ-картина СППЛ характеризовалась очаговым поражением легких по типу двусторонней мелкоочаговой перилимфатической диссеминации у 13 (92,8%) из 14 пациентов, в том числе – с преимущественной локализацией очагов в верхних и средних отделах легких у 4 (28,6%) из 14 пациентов. У 3 (21,4%) из 14 пациентов обнаруживали перилимфатические очаги в междолевой плевре. Медиастинальную лимфаденопатию наблюдали у 12 (85,7%) из 14 пациентов, преимущественно отмечали вовлечение бифуркационных, бронхопульмональных и паратрахеальных лимфатических узлов. Интерстициальные изменения по типу уплотнения междолькового интерстиция или зон «матового стекла» обнаруживали у 10 (71,4%) из 14 пациентов. Ни в одном случае не было выявлено КТ-признаков выраженного интерстициального фиброза. КТ-картина СППЛ представлена в Таблице 20.

Таблица 20 – КТ-картина СППЛ

№	Диагноз, возраст, пол	Очаговые изменения	Вовлечение лимфатических узлов	Интерстициальные изменения
1	ПБХ-АИГ, 31, женщина	Двусторонняя Перилимфатическая среднеочаговая диссеминация во всех отделах	Бифуркационные, бронхопульмональные, паратрахеальные	Уплотнение междолькового интерстиция во всех отделах
2	ПБХ, 32, женщина	Двусторонняя перилимфатическая мелкоочаговая диссеминация во всех отделах	Паратрахеальные, субкаринарные	Уплотнение междолькового интерстиция во всех отделах
3	ПБХ, 46, женщина	Двусторонняя перилимфатическая мелкоочаговая диссеминация во всех отделах	Бифуркационные, бронхопульмональные, паратрахеальные	-

Продолжение таблицы 20

4	ПБХ-АИГ, 49, женщина	Двусторонняя перилимфатическая мелкоочаговая диссеминация во всех отделах	Бифуркационные, бронхопульмональные, паратрахеальные	Уплотнение междолькового интерстиция в верхних и средних отделах
5	ПБХ, 65, женщина	Двусторонняя перилимфатическая мелкоочаговая диссеминация преимущественно в верхних и средних отделах	Бифуркационные, бронхопульмональные, паратрахеальные, наддиафрагмальные	-
6	ПБХ, 37, женщина	Двусторонняя мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация во всех отделах	Бифуркационные, бронхопульмональные, Паратрахеальные, перикардальные, параортальные	Лобулярные зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»
7	ПБХ, 55, женщина	Двусторонняя мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация преимущественно в верхних отделах	-	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с перибронхиальной локализацией во всех отделах
8	ПБХ, 47, женщина	Двусторонняя мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация во всех отделах	Паратрахеальные, параортальные, бифуркационные	Уплотнение междолькового интерстиция во всех отделах
9	ПБХ, 56, женщина	Двусторонняя мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация во всех отделах	Паратрахеальные, бифуркационные	-
10	ПБХ, 40, женщина	-	Паратрахеальные, параортальные	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно в верхних отделах
11	ПБХ-АИГ, 46, женщина	Двусторонняя мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация преимущественно в верхних и средних отделах	Паратрахеальные, параортальные, бронхопульмональные	Уплотнение междолькового интерстиция преимущественно в верхних отделах

Продолжение таблицы 20

12	ПБХ-АИГ, 35, женщина	Двусторонняя мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация преимущественно в верхних отделах	Паратрахеальные, параортальные, бронхопульмональные, наддиафрагмальные	Уплотнение междолькового интерстиция преимущественно в верхних отделах
13	ПБХ, 52, женщина	Двусторонняя перилимфатическая мелкоочаговая диссеминация во всех отделах	Бронхопульмональные, паратрахеальные, параортальные, бифуркационные	-
14	ПБХ, 80, мужчина	Двусторонняя перилимфатическая мелкоочаговая диссеминация во всех отделах	-	Уплотнение междолькового и внутридолькового интерстиция во всех отделах

Гистологические исследования (кроме биопсии печени) были выполнены у 7 из 14 пациентов с КТ-паттерном СППЛ (видеоассистированная торакоскопическая биопсия легкого у 1 пациентки, трансбронхиальная биопсия легких у 1 пациентки, трансбронхиальная биопсия лимфатических узлов средостения у 3 пациенток, биопсия надключичных лимфатических узлов у 2 пациенток и биопсия кожи у 2 пациенток). Во всех случаях в исследуемом материале обнаруживали множественные неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы саркоидного типа.

На Рисунке 5 представлена морфологическая картина поражения медиастинального лимфатического узла у пациентки с ПБХ и СППЛ. В препарате лимфоидная ткань лимфатического узла замещена дискретно расположенными неказеозными эпителиоидноклеточными гранулемами.

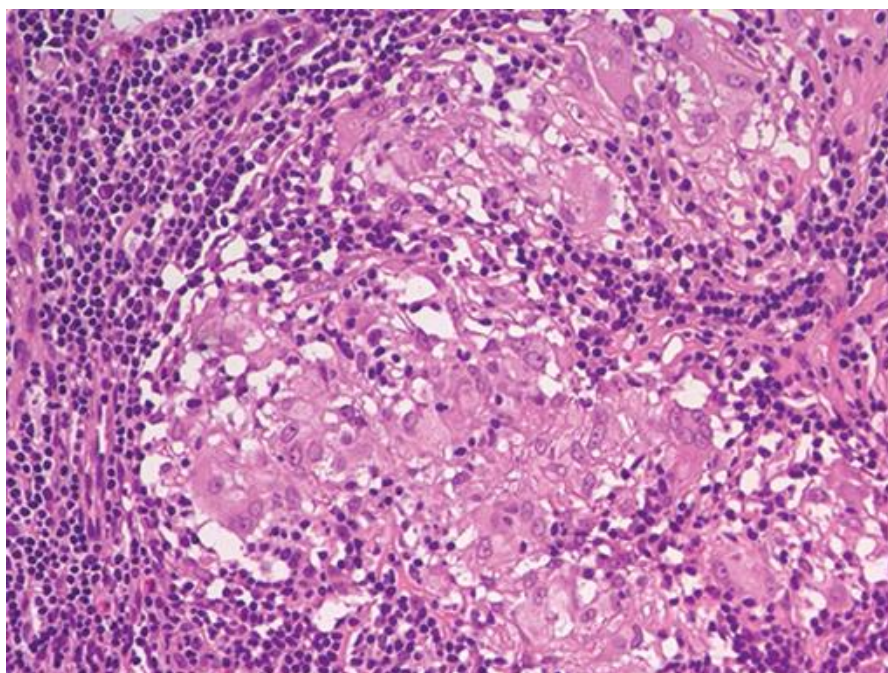


Рисунок 5 – Морфологическая картина поражения медиастинального лимфатического узла у пациентки с ПБХ и СППЛ (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$)

Выявленные при КТ ОГК изменения в легких у 10 пациентов с С-ИПЛ включали ограниченные двусторонние зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе – в сочетании с негрубым уплотнением внутридолькового и междолькового интерстиция (3 из 10 случаев). Интерстициальные изменения имели преимущественно субплевральную локализацию и обнаруживались во всех сегментах легких.

КТ-картина ОП характеризовалась наличием зон уплотнения легочной ткани по типу консолидации, интерстициальными изменениями, медиастинальной лимфаденопатией и поражением плевры. Консолидации имели двустороннюю локализацию и множественный характер, располагаясь во всех сегментах легких у 8 из 9 пациентов, в 1 случае консолидации обнаруживали только в базальных сегментах легких. У 2 из 9 пациентов наблюдали очаги по типу «обратного гало». Консолидации имели субплевральное расположение у 3 из 9 пациентов, перибронховаскулярное – у 3 из 9. У 6 из 9 пациентов зоны инфильтрации легочной ткани имели мигрирующий характер. Медиастинальную лимфаденопатию наблюдали в 4 из 9 случаях, наиболее часто вовлекались

бифуркационные лимфатические узлы. Интерстициальные изменения, представленные зонами «матового стекла», обнаруживали у 7 из 9 пациентов. В 1 из 9 случаев наблюдали негрубое утолщение внутридолькового интерстиция, ни у одного пациента не было КТ-признаков выраженного интерстициального фиброза. Поражение плевры, выявленное у 3 из 9 пациентов, было представлено утолщением листков междолевой плевры, двусторонним малым экссудативным плевритом и односторонним малым экссудативным плевритом, соответственно. КТ-картина ОП представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – КТ-картина ОП

№	Диагноз, возраст, пол	Консолидации легочной ткани	Вовлечение лимфатических узлов	Интерстициальные изменения	Поражение плевры
1	ПБХ, 42, женщина	Двусторонние Субплевральные В базальных отделах легких	-	-	-
2	ПБХ, 34, женщина	Двусторонние Субплевральные перибронхо-васкулярные Во всех отделах легких	-	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	-
3	ПСХ, 44, женщина	Двусторонние Хаотично расположенные Во всех отделах легких Мигрирующие	-	Утолщение внутридолькового интерстиция	Утолщение листков междолевой плевры
4	ПБХ, 63, женщина	Двусторонние В том числе – по типу «обратного гало» Хаотично расположенные Во всех отделах легких Мигрирующие	Паратрахеальные Бифуркационные	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	-
5	ПБХ, 33, женщина	Двусторонние Хаотично расположенные Во всех отделах легких Мигрирующие	-	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	Двусторонний малый экссудативный плеврит

Продолжение таблицы 21

6	ПСХ, язвенный колит, 38, мужчина	Двусторонние Хаотично расположенные Во всех отделах легких Мигрирующие	Бифуркационные	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	-
7	ПБХ, 47, женщина	Двусторонние Субплевральные перибронхо- васкулярные Во всех отделах легких Мигрирующие	Паратрахеальные Бифуркационные	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	Односторон- ний малый экссудативный плеврит
8	ПБХ, 45, женщина	Двусторонние В том числе - по типу «обратного гало» Перибронхо- васкулярные Во всех отделах легких	Наддиафрагмаль- ные Бифуркационные	Зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»	-
9	ПБХ, 57, женщина	Двусторонние Хаотично расположенные Мигрирующие Во всех отделах легких	-	-	-

Хирургическая биопсия легкого, выполненная у 3 (2 с ПБХ, 1 с ПСХ) из 9 пациентов с КТ-паттерном ОП, во всех случаях показала наличие полиповидной грануляционной ткани, заполнявшей просветы терминальных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол. Также наблюдали инфильтрацию лимфоцитами, плазмócитами, гистиоцитами межальвеолярных перегородок, интерстиция и бронхов. В 1 наблюдении присутствовали гистологические признаки васкулита с вовлечением артериол. В 2 наблюдении наряду с типичными морфологическими проявлениями ОП отмечали наличие единичных неказеозных эпителиодноклеточных гранул в альвеолярном пространстве.

Рентгенологическая картина у 3 больных с НСИП определялась двусторонними распространенными зонами уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с утолщением внутривдолькового и междолькового

интерстиция в базальных сегментах легких. КТ-картина в большей степени соответствовала клеточному варианту НСИП у 2 из 3 пациентов. У 1 из 3 пациентов наряду с вышеуказанными изменениями также отмечали наличие грубого интерстициального фиброза, тракционных бронхоэктазов, мелких «сот» с субплевральным расположением, что позволило диагностировать фибротический вариант НСИП. Медиастинальная лимфаденопатия была обнаружена 1 из 2 пациентов с клеточной НСИП (вовлечение паратрахеальных и субкаринарных лимфатических узлов) и пациентки с фибротической НСИП (вовлечение паратрахеальных лимфатических узлов).

У пациентки с КТ-паттерном ОИП наблюдали утолщение внутривдолькового и междолькового интерстиция в сочетании с множественными мелкими «сота́ми» с субплевральной локализацией в задне-базальных сегментах легких.

Биопсию легких выполняли у 3 из 5 пациентов с неклассифицируемым КТ-паттерном. Гистологические изменения в ткани легких больных с Н-ИПЛ включали плотную лимфоцитарную инфильтрацию междольковых перегородок ($n=3$), единичные гигантские клетки ($n=2$), единичные неказеозные гигантоклеточные гранулемы ($n=2$), пенистые макрофаги ($n=2$), скопления эозинофилов ($n=2$) и интерстициальный легочный фиброз ($n=1$). Результаты гистологических исследований указывали на вовлечение легочного интерстиция, однако морфологическая картина не согласовывалась с КТ-картиной, вследствие чего классифицировать ИПЛ не было возможно. В 2 других случаях без морфологической верификации КТ-паттерн интерстициального поражения не соответствовал ни одному известному паттерну ИПЛ.

В наблюдениях 1, 3 и 5 клинические проявления включали кашель с отхождением малого количества мокроты и одышку при незначительных физических нагрузках, лихорадку отмечали в наблюдении 5. Легочное поражение протекало бессимптомно в наблюдениях 2 и 4.

Рентгенологическая и морфологическая характеристика Н-ИПЛ представлена в Таблице 22.

Таблица 22 – Характеристика пациентов с Н-ИПЛ

№	Диагноз, возраст, пол	КТ-картина	Гистологическая картина
1	ПБХ, 52, женщина	Двусторонние сливающиеся зоны уплотнения легочной ткани по типу очагов по типу «обратного гало» Увеличение паратрахеальных, бифуркационных, преперикардальных лимфатических узлов Утолщение листков париетальной плевры	Инфильтрация интерстиция лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами Единичная гигантоклеточная неказеозная гранулема, гемолизированные эритроциты и пенистые макрофаги в альвеолах
2	ПБХ, 39, женщина	Двусторонние зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» Двусторонние мелкие очаги солидного типа с хаотичной локализацией Увеличение наддиафрагмальных лимфатических узлов	-
3	ПБХ-АИГ, 52, женщина	Утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, бронхиолит в базальных сегментах легких	Инфильтрация интерстиция лимфоцитами Умеренный интерстициальный фиброз
4	ПБХ-АИГ, 42, женщина	Двусторонняя среднеочаговая диссеминация с хаотичной локализацией Утолщение междолькового интерстиция в базальных сегментах легких	Гигантоклеточные неказеозные гранулемы, гигантские клетки, лимфоциты, плазмоциты, эозинофилы, пенистые макрофаги с локализацией в интерстии и альвеолах
5	Лекарственно-индуцированный АИГ, 44, женщина	Двусторонние распространенные зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с утолщением междолькового интерстиция с хаотичной локализацией	-

Клиническая характеристика вариантов ИПЛ

Респираторные симптомы, обусловленные ИПЛ, были первым клиническим проявлением АЗП у 9 (21,4%) из 42 пациентов, однако все из них имели отклонения печеночных функциональных тестов на момент клинического дебюта поражения легких. Наиболее распространенными клиническими проявлениями ИПЛ были кашель (n=21, 50,0%), в том числе – с отхождением

мокроты (n=11, 26,2%), лихорадка (n=18, 42,8%), одышка в покое или при физической нагрузке (n=17, 40,5%), реже наблюдали боли в грудной клетке (n=4, 9,5%). Дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки (подача увлажненной кислородо-воздушной смеси через назальные канюли или лицевую маску), осложняла течение ИПЛ у 5 (11,9%) из 42 пациентов. Дыхательная недостаточность протекала остро с последующим разрешением у 4 из 5 пациентов, у 1 больной наблюдали прогрессирование хронической дыхательной недостаточности. 19 (45,2%) из 42 пациентов с ИПЛ не имели каких-либо респираторных симптомов. При физическом исследовании выявляли крепитацию у 9 (21,4%) из 42 пациентов, сухие экспираторные хрипы – у 7 (16,7%) из 42 пациентов. Поражение легких преобладало по активности течения над поражением печени у 14 (33,3%) из 42 пациентов с ИПЛ.

Далее представлены два клинических наблюдения, демонстрирующие особенности течения ИПЛ у пациентов с ПБХ.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка В. 70 лет, длительное время страдала артериальной гипертензией, нарушениями пуринового обмена. С 2006 г. отмечала появление и медленное нарастание одышки, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. Симптомы связывала с наличием хронической сердечной недостаточности, наблюдалась у кардиолога. В январе 2017 г. в ходе очередного обследования в кардиологическом отделении при КТ ОГК впервые были выявлены рентгенологические признаки ИЗЛ, после чего пациентка была госпитализирована для обследования и лечения в пульмонологическое отделение Клиники им. Е.М. Тареева. При осмотре обращало на себя внимание наличие синдрома Рейно при отсутствии других клинических и лабораторных признаков СЗСТ. Клинических проявлений заболевания печени не было. КТ-картина позволила диагностировать фибротический вариант НСИП (Рисунок 6), после чего было начато лечение преднизолоном и азатиоприном. Тогда же впервые было выявлено повышение активности ЩФ до 2 ВГН, ГГТ – до 2,5 ВГН и наличие

АМА-М2, на основании чего был диагностирован ПБХ с легочными проявлениями (НСИП). После начала лечения УДХК отмечали нормализацию активности ЩФ и ГГТ, однако, несмотря на иммуносупрессивную терапию было отмечено прогрессирование ИПЛ, нарастание хронической дыхательной недостаточности и появление клинических признаков декомпенсированной правожелудочковой сердечной недостаточности. При ЭХО-КГ были выявлены признаки тяжелой легочной гипертензии, расчетное систолическое давление в легочной артерии составило 108 мм рт.ст.. При перфузионной сцинтиграфии легких наблюдали признаки тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей правой и левой легочных артерий. Источник тромбоэмболии установить не удалось. Была диагностирована хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия на фоне вторичной в рамках ИПЛ, проводили лечение ривароксабаном и силденафилом с незначительным эффектом в отношении легочной гипертензии. Пациентка умерла в июне 2019 г. вследствие декомпенсации дыхательной недостаточности на фоне прогрессирования НСИП и нарастания легочной гипертензии. Результаты патологоанатомического исследования подтвердили клинический диагноз.



Рисунок 6 – КТ-картина фибротической НСИП у пациентки В.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка Ю. 35 лет, врач-реаниматолог. В июле 2018 г. отметила появление фебрильной лихорадки и кашля с отхождением небольшого количества прозрачной мокроты. Была госпитализирована по месту жительства, при лабораторных исследованиях отмечали повышение уровня С-РБ до 192 мг/л при нормальных значениях прокальцитонина (0,21 нг/мл) и общего количества лейкоцитов периферической крови (8,19 тысяч/мкл). При КТ ОГК были выявлены множественные зоны уплотнения легочной ткани по типу консолидаций, на основании чего была диагностирована внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Проводили лечение антибактериальными препаратами разных классов без эффекта в отношении симптомов. Тогда же было выявлено повышение активности ЩФ до 2,3 ВГН, АЛТ и АСТ – до 4 ВГН и наличие циркулирующих АМА-М2. Предполагалось наличие СЗСТ, протекавшего с поражением легких. После начала лечения преднизолоном в дозе 90 мг/сут *ex juvantibus* был отмечен быстрый регресс респираторных симптомов и положительная рентгенологическая динамика. Через 7 суток после окончания лечения преднизолоном и выписки из стационара вновь появилась высокая лихорадка, развилась дыхательная недостаточность, что сопровождалось отрицательной динамикой КТ-картины (Рисунок 7). В результате пульс-терапии преднизолоном в течение 3 суток было отмечено разрешение респираторных симптомов и регресс легочных консолидаций при КТ ОГК, далее пациентка продолжала принимать преднизолон перорально, состояние оставалось удовлетворительным. В марте 2019 г. впервые была обследована в Клинике им. Е.М. Тареева. При ретроспективном анализе медицинской документации больной было установлено, что изменения функциональных печеночных тестов отмечали с мая 2017 г., однако никаких клинических проявлений поражения печени и легких на тот момент не было. По результатам обследования в Клинике диагностирован ПБХ с легочными проявлениями (ОП). Назначено лечение УДХК, продолжено лечение ГКС с постепенным снижением дозы.

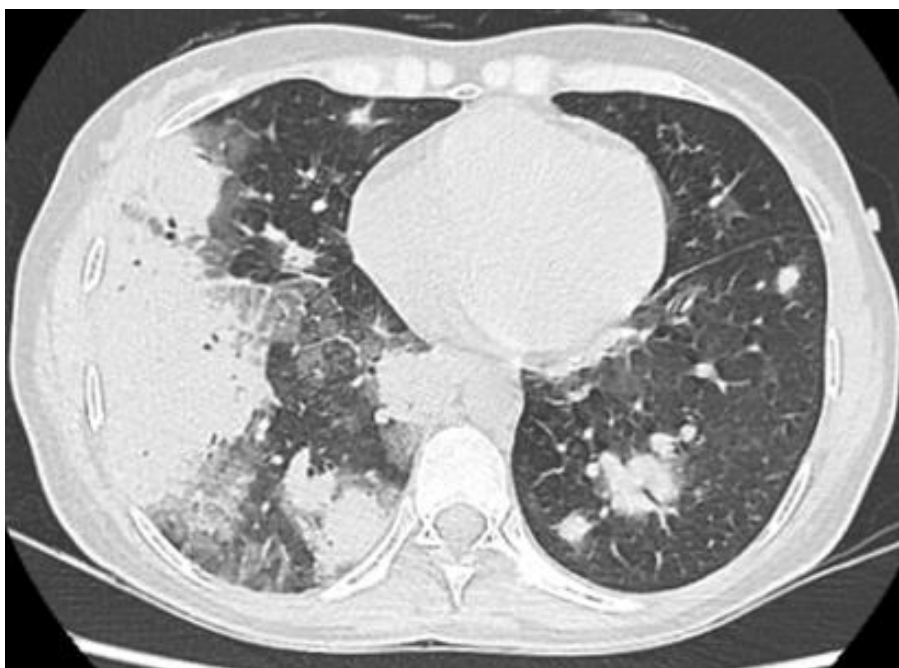


Рисунок 7 – КТ-картина ОП у пациентки Ю.

Таким образом, в представленных клинических наблюдениях респираторные симптомы, обусловленные ПБХ-ассоциированным ИПЛ, стали дебютным проявлением заболевания, протекавшего без типичных печеночных симптомов. ИПЛ преобладало по активности течения над поражением печени, что определило неблагоприятный жизненный прогноз у первой пациентки. Отклонение результатов функциональных печеночных тестов от нормы позволило заподозрить наличие аутоиммунного холестатического заболевания печени, что было подтверждено выявлением АМА-M2.

Лихорадку с наибольшей частотой обнаруживали при СППЛ (64,3%) и Н-ИПЛ (60,0%), одышку – при ОП (66,7%) и Н-ИПЛ (60,0%); дыхательную недостаточность – при НСИП (33,3%) и ОИП (100,0%); кашель – при ОП (77,8%); кашель с отхождением мокроты – при Н-ИПЛ (60,0%); боли в грудной клетке – при Н-ИПЛ (20,0%). Пациенты с С-ИПЛ респираторных симптомов не имели. При аскультации выявляли сухие хрипы при всех ИПЛ кроме НСИП, преимущественно при Н-ИПЛ (60,0%), крепитацию выявляли только у больных с ОП (55,6%), НСИП (100%) и ОИП (100%). Респираторные симптомы у пациентки с ОИП включали одышку при незначительных физических нагрузках,

дыхательную недостаточность, сухой кашель, при аскультации обнаруживали крепитацию и сухие хрипы. Клинические проявления различных вариантов ИПЛ обобщены в Таблице 23.

Таблица 23 – Клиническая характеристика вариантов ИПЛ

Признак	Всего (n=42)	ОП (n=9)	НСИП (n=3)	ОИП (n=1)	СППЛ (n=14)	Н-ИПЛ (n=5)	С-ИПЛ (n=10)
Лихорадка, n (%)	18 (42,8%)	5 (55,6%)	1 (33,3%)	0	9 (64,3%)	3 (60,0%)	0
Одышка, n (%)	17 (40,5%)	6 (66,7%)	1 (33,3%)	1 (100%)	6 (42,9%)	3 (60,0%)	0
Балл по mMRC, Ме (МКР)	0 (0-1,0)	1,0 (0,0-1,5)	1,0 (0,0-1,5)	2	0,5 (0-1,0)	1,0 (0-2,0)	0
Дыхательная недостаточность, n (%)	5 (11,9%)	2 (22,2%)	1 (33,3%)	1 (100%)	1 (7,1%)	0	0
Кашель, n (%)	21 (50,0%)	7 (77,8%)	1 (33,3%)	1 (100%)	9 (64,3%)	3 (60,0%)	0
Кашель с отхождением мокроты, n (%)	11 (26,2%)	3 (33,3%)	1 (33,3%)	0	4 (28,6%)	3 (60,0%)	0
Боли в грудной клетке, n (%)	4 (9,5%)	1 (11,1%)	0	0	2 (14,3%)	1 (20,0%)	0
Сухие хрипы, n (%)	7 (16,7%)	2 (22,2%)	0	1 (100%)	1 (7,1%)	3 (60,0%)	0
Крепитация, n (%)	9 (21,4%)	5 (55,6%)	3 (100%)	1 (100%)	0	0	0
Бессимптомное течение, n (%)	19 (54,8%)	2 (22,2%)	1 (33,3%)	0	4 (28,6%)	2 (40,0%)	10 (100%)

Саркоидная реакция

Анализировали особенности течения саркоидной реакции у 14 больных с СППЛ. Симптомы, обусловленные саркоидной реакцией, были первым клиническим проявлением ПБХ у 5 (35,7%) из 14 пациентов. В 1 (7,1%) из 14 случаев наблюдали острое течение саркоидной реакции по типу синдрома Лефгрена, что стало первым клиническим проявлением ПБХ. Было установлено

наличие саркоидоза с поражением легких у отца одной из пациенток, имевших СППЛ и ПБХ.

Представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее особенности течения саркоидной реакции с вовлечением легких у пациентки с ПБХ.

Клиническое наблюдение 3.

Пациентка С. 52 лет, офисный работник. Длительное время страдала хроническим аутоиммунным тиреодитом, каких-либо жалоб на самочувствие не имела. В 2003 г. при обследовании в рамках диспансеризации при рентгенографии ОГК впервые была выявлена картина двусторонней мелкоочаговой диссеминации в легких в сочетании с лимфаденопатией медиастинальных лимфатических узлов. На основании рентгенологической картины и отрицательных тестов на туберкулез был диагностирован саркоидоз с поражением легких и ВГЛУ, иммуносупрессивную терапию не проводили. Состояние пациентки оставалось удовлетворительным до 2010 г., когда появился генерализованный кожный зуд. При биохимическом исследовании крови в январе 2011 г. обращало на себя внимание повышение активности ЩФ до 2 ВГН, ГГТ – до 4 ВГН. В феврале 2011 г. пациентка была обследована в Клинике им. Е.М.Тареева. Впервые были выявлены АМА-M2 в титре 1:160, повышение уровня общего IgM сыворотки крови до 272 мг/дл. При КТ ОГК отмечали полный регресс всех ранее выявлявшихся патологических изменений в легких. При биопсии печени были обнаружены признаки слабо выраженного холангита междольковых желчных протоков и портального фиброза; на территории портальных трактов отдельно от желчных протоков находились неказеозные гранулемы, сложенные из компактно расположенных эпителиодных и многоядерных гигантских клеток и окруженные валом лимфоцитов. По результатам обследования был диагностирован ПБХ с системными проявлениями: хроническим аутоиммунным тиреодитом и СППЛ. В результате лечения УДХК был достигнут регресс клинических и лабораторных проявлений холестаза. В течение 10 лет наблюдения сохраняется полная ремиссия СППЛ, поражение печени не прогрессирует.

Таким образом, в изложенном клиническом наблюдении СППЛ, развившееся за несколько лет до клинического дебюта ПБХ, характеризовалось бессимптомным благоприятным течением и претерпело обратное развитие в отсутствие иммуносупрессивной терапии.

В рамках саркоидной реакции наряду с поражением легких также наблюдали вовлечение кожи у 5 пациентов (узловатая эритема – у 1 пациента, папулы и подкожные узелки – у 4 пациентов), периферической нервной системы – у 4 пациентов (поражение лицевого нерва у 2 пациентов, поражение периферических нервов конечностей – у 2 пациентов), очаговое поражение селезенки – у 2 пациентов. Поражение нервной системы, представленное поражением периферических нервов, было ведущим по тяжести клиническим проявлением саркоидной реакции у 1 (7,1%) из 14 пациентов.

Морфологическая характеристика поражения печени у 10 пациентов (8 – с ПБХ, 2 – с ПБХ-АИГ), имевших СППЛ, представлена в Таблице 24. Во всех случаях наблюдали несомненные гистологические признаки ПБХ, представленные различными проявлениями холангиопатии, в том числе – дуктопению у 4 из 10 пациентов. Эпителиодноклеточные неказеозные гранулемы печени обнаруживали у 7 из 10 из пациентов. У 1 из 7 пациентов наряду с эпителиодноклеточными обнаруживали и гигантоклеточные гранулемы. У 6 из 7 пациентов гранулемы обнаруживали не только на территории портальных трактов вблизи пораженных желчных протоков, но и в паренхиме печени. Продвинутые стадии фиброза печени обнаруживали у 4 пациентов. Обращало на себя внимание наличие гистологических признаков васкулита мелких артерий и вен в биоптате печени у 4 из 10 пациентов.

У 1 из 10 пациентов (наблюдение №1) при магнитнорезонансной холангиопанкреатографии наблюдали стриктуры крупных внутрипеченочных желчевыводящих протоков в правой доле печени, обусловленные гранулематозным поражением в рамках саркоидной реакции.

Таблица 24 – Морфологическая характеристика поражения печени у 10 пациентов с СППЛ

№	Диагноз, возраст, пол	Гранулематозное поражение печени	Поражение желчевыводящих протоков	Стадия фиброза печени	Другие изменения
1	ПБХ, 40, женщина	Конгломерат из дискретно расположенных эпителиоидноклеточных гранулем в паренхиме	Пролиферация желчных протоков Дуктопения	1	Перивенулярный склероз Сегментарные флебиты центральных вен
2	ПБХ-АИГ, 31, женщина	Эпителиоидноклеточные гранулемы в паренхиме и портальных трактах	Хронический негнойный деструктивный холангит	2	Ступенчатые некрозы
3	ПБХ-АИГ, 49, женщина	Нет	Пролиферация желчных протоков	4	Ступенчатые некрозы Фиброз стромы долек и стенок центральных вен
4	ПБХ, 65, женщина	Эпителиоидноклеточные гранулемы в паренхиме и портальных трактах	Хронический негнойный деструктивный холангит Дуктопения	3	Нет
5	ПБХ, 46, женщина	Нет	Хронический негнойный деструктивный холангит Дуктопения Очаговый перидуктальный склероз	2	Сегментарный флебит ветвей воротной вены Умеренный склероз стенок центральных вен Утолщение ветвей печеночной артерии
6	ПБХ, 80, мужчина	Нет	Хронический негнойный деструктивный холангит	1	Ступенчатые некрозы
7	ПБХ, 32, женщина	Одиночные и образующие конгломераты штампованные эпителиоидноклеточные гранулемы с единичными многоядерными гигантскими клетками в паренхиме	Хронический негнойный деструктивный холангит Гиперплазия желчных дуктулов Дуктопения	3	Васкулит ветвей печеночной артерии Умеренный склероз и сегментарный флебит стенок центральных вен

Продолжение таблицы 24

8	ПБХ-АИГ, 46, женщина	Эпителиоидноклеточные гранулемы в паренхиме	Хронический негнойный деструктивный холангит	3	Ступенчатые некрозы
9	ПБХ, 37, женщина	Эпителиоидноклеточные гранулемы на территории портальных трактов и в прилежащей паренхиме	Хронический негнойный деструктивный холангит	2	Ступенчатые некрозы Васкулит ветвей печеночной артерии
10	ПБХ, 52, женщина	Эпителиоидноклеточные и гигантоклеточные гранулемы в портальных трактах	Хронический негнойный деструктивный холангит Пролиферация желчных протоков	1	Ступенчатые некрозы

На Рисунке 8 представлена морфологическая картина гранулематозного поражения печени в наблюдении №1. В паренхиме печени определяется конгломерат нессливающихся неказеозных эпителиоидноклеточных гранул, разделенных тонкими прослойками соединительной ткани.

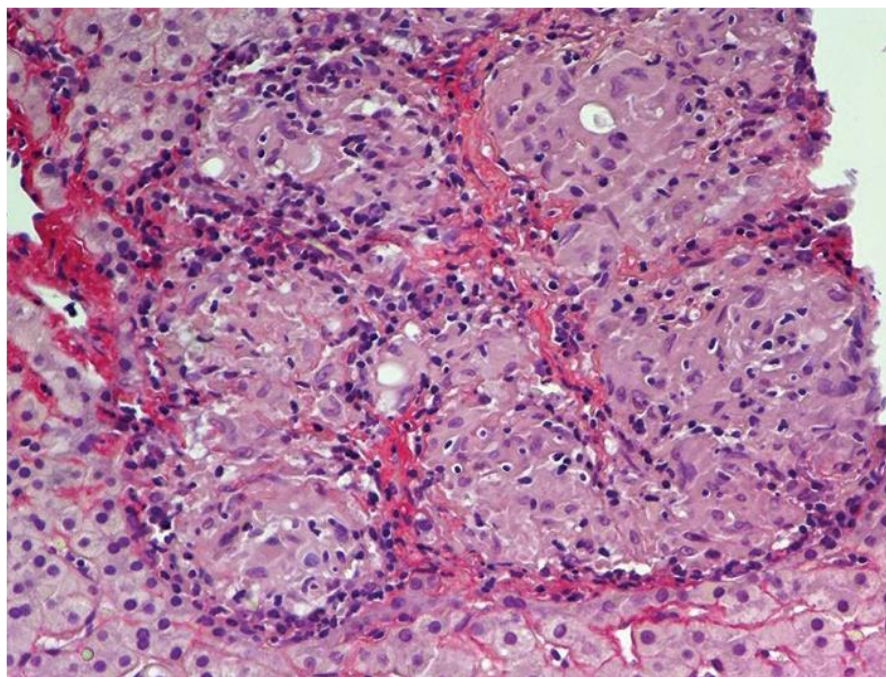


Рисунок 8 – Морфологическая картина поражения печени у пациентки с саркоидной реакцией и ПБХ (окраска пикросириусом; увеличение $\times 200$)

Активность АПФ сыворотки крови определяли у 13 пациентов (10 – с ПБХ, 2 – с ПБХ-АИГ, 1 – с ПСХ), 8 из которых имели СППЛ, 3 – ОП и 1 – Н-ИПЛ. Активность АПФ у пациентов, имевших СППЛ (95,5 (67,4; 114,3) ЕД/л) превышала таковую у пациентов без СППЛ (51,2 (48,8; 61,1) ЕД/л), различия были статистически значимыми ($p=0,045$). Наибольшая активность АПФ при СППЛ составила 267 ЕД/л, минимальная – 6 ЕД/л. У пациентов, имевших гранулемы в печени, активность АПФ значимо не отличалась от таковой у пациентов без печеночных гранулем ($77,8 \pm 44,7$ и $67,3 \pm 26,9$ ЕД/л, соответственно, $p=0,571$).

Сравнение уровня С-РБ при различных вариантах ИПЛ

Наибольший уровень С-РБ сыворотки крови обнаруживали при ОП (192,0 мг/л). Медиана уровня С-РБ составила 2,4 (1,0; 19,0) мг/л при ОП, 9,6 (5,8; 12,8) мг/л – при НСИП, 3,7 (2,0; 5,0) мг/л – при СППЛ, 1,33 (0,1; 2,7) мг/л – при Н-ИПЛ, 2,9 (0,5; 6,7) мг/л при С-ИПЛ, 6,0 мг/л – при ОИП. Статистически значимых различий в уровне С-РБ не было ($p=0,581$). Сравнительная характеристика уровня С-РБ в зависимости от варианта ИПЛ представлена на Рисунке 9.

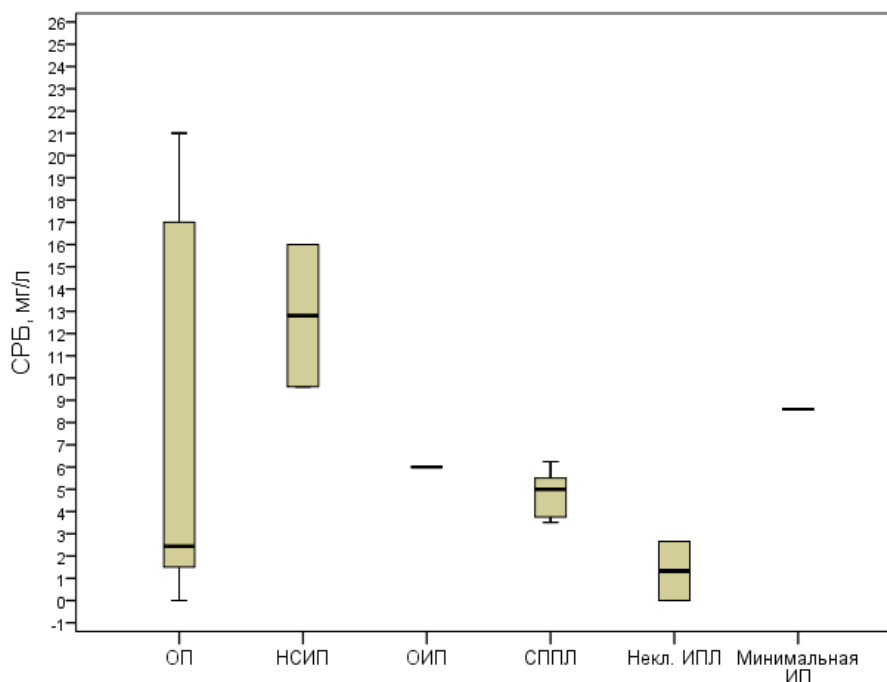


Рисунок 9 – Уровень С-РБ сыворотки крови при различных вариантах ИПЛ

Характеристика показателей функции внешнего дыхания при ИПЛ

Наименьшие значения ФЖЕЛ обнаруживали у пациентов с НСИП (85,0% (75,0; 87,0)) и ОИП (78,0%). При ОП медиана ФЖЕЛ составила 103,5% (89,5; 109,0), при СППЛ – 102,0% (94,5; 109,0), при Н-ИПЛ – 108,0% (112,3; 77,8), при С-ИПЛ – 99,5% (97,8; 110,3), различия не были статистически значимыми ($p=0,15$). Сравнение вариаций показателя ФЖЕЛ у пациентов с различными вариантами ИПЛ представлено на Рисунке 10.

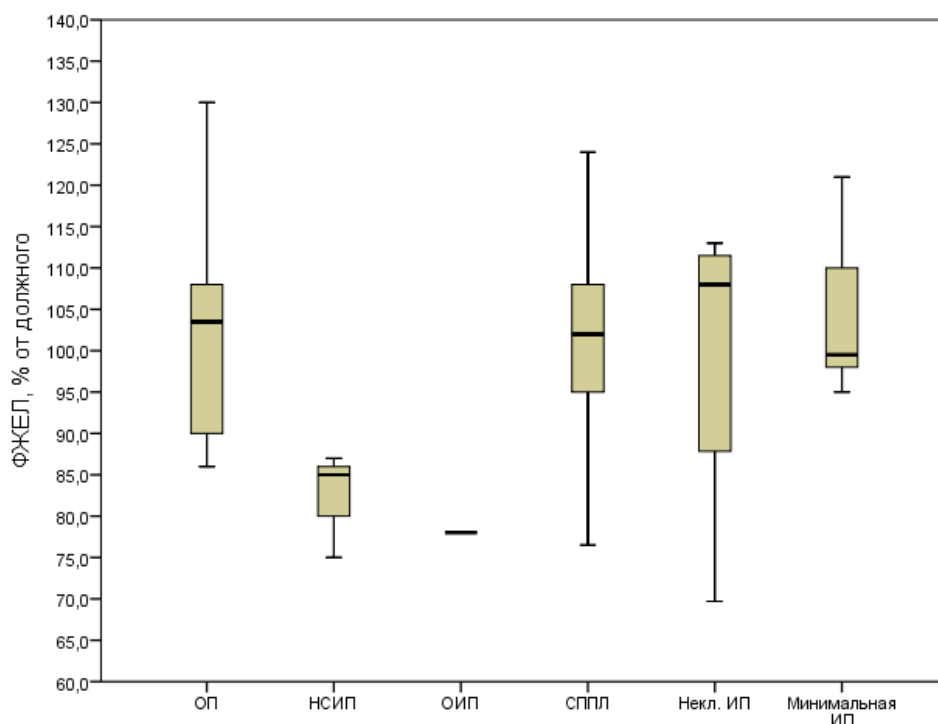


Рисунок 10 – ФЖЕЛ при различных вариантах ИПЛ

Значения показателя ОФВ1 у пациентов с Н-ИПЛ (88,0% (74,5; 104,5)) и ОИП (81,0%) были меньше, чем при НСИП (92,0% (81,0; 97,0)), ОП (96,5% (90,5; 112,5)), СППЛ (97,5% (88,8; 122,3)) и С-ИПЛ (109,0% (102,0; 118,5)), различия имели тенденцию к статистической значимости ($p=0,078$). Сравнение значений показателя ОФВ1 у пациентов с различными вариантами ИПЛ представлено на Рисунке 11.

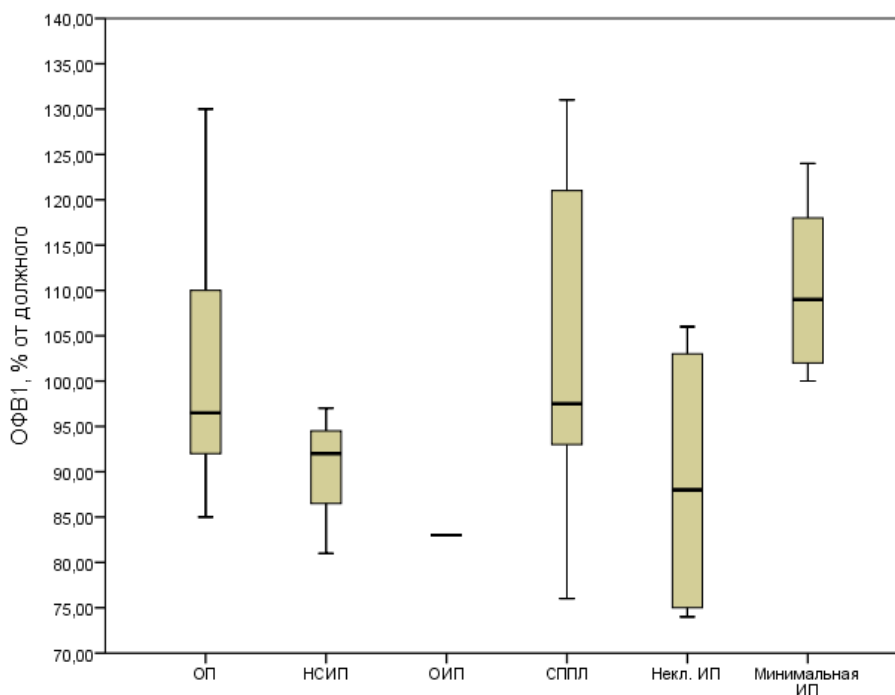


Рисунок 11 – ОФВ1 при различных вариантах ИПЛ

Определяли диффузионную способность легких по монооксиду углерода с коррекцией на уровень гемоглобина крови у 8 пациентов с ИПЛ. Наибольшее значение показателя составило 101% (у пациентки с Н-ИПЛ), наименьшее – 30% (у пациентки с фибротической НСИП), медиана – 73,5% (37,8; 87,8). Снижение диффузионной способности легких не в пропорции к легочным объемам обнаруживали у 4 из 8 пациентов, 2 из которых имели легочную гипертензию смешанного генеза (вторичную на фоне ИПЛ и поражения левых отделов сердца).

Характеристика стадий фиброза печени у пациентов с ИПЛ

Проводили полуколичественную оценку фиброза при гистологическом исследовании биоптатов печени у 21 (50,0%) из 42 пациентов с ИПЛ и 63 (47,3%) из 133 пациентов без ИПЛ. При наличии ИПЛ значимо реже обнаруживали фиброз 4 стадии (5,0% и 34,4%, $p=0,001$), чаще обнаруживали фиброз 2 (30,0% и 20,3%, $p=0,035$) и 3 стадий (40,0% и 17,2%, $p=0,02$). Частота стадий фиброза в зависимости от наличия ИПЛ представлена на Рисунке 12.

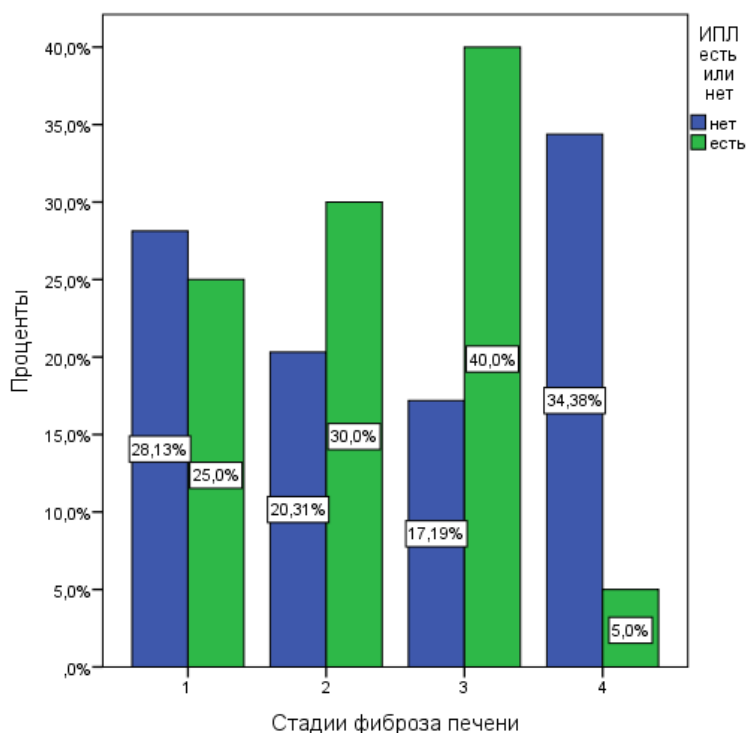


Рисунок 12 – Стадии фиброза печени в зависимости от наличия ИПЛ

Характеристика ИПЛ у пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ

Сравнивали клинические, демографические и лабораторные показатели при наличии ИПЛ и в отсутствие такового в когорте пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ. Пациенты значимо не различались по возрасту и полу. Ожирение было более распространено среди больных с ИПЛ (34,2% и 14,5%, $p=0,042$). Пациенты с ИПЛ имели меньшую жесткость печени при эластографии (7,9 (5,6; 12,6) кПа и 14,2 (8,2; 26,3) кПа, $p=0,006$) и реже имели ЦП (39,5% и 61,8%, $p=0,034$). Гранулемы печени с более высокой частотой выявляли при наличии ИПЛ (50,0% и 22,2%, $p=0,053$). Субклиническое течение поражения печени чаще отмечали у больных с ИПЛ (52,6 и 23,6%, $p=0,004$). У больных с ИПЛ наблюдали более высокие значения лейкоцитов крови (6,0 (4,6; 7,4) тыс/мкл и 4,4 (3,4; 6,0) тыс/мкл, $p=0,001$) и чаще обнаруживали АМА-М2 (100% и 83,6%, $p=0,01$). Наблюдали тенденцию к большей частоте ответа на лечение УДХК при наличии ИПЛ (64,9% и 46,3%, $p=0,081$).

Сравнительная характеристика больных представлена в Таблице 25.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика пациентов с ИПЛ и без при ПБХ и ПБХ-АИГ

Показатели	Все пациенты (n=93)	Пациенты с ИПЛ (n=38)	Пациенты без ИПЛ (n=55)	p
Женский пол, n (%)	89 (95,7%)	37 (97,4%)	52 (94,5%)	0,642
Возраст начала заболевания, лет, СЗ ± СО	47,1 ± 1,0	45,4 ± 10,4	48,2 ± 9,5	0,181
Курение, n (%)	18 (19,4%)	7 (18,4%)	11 (20,0%)	1,0
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности, n (%)	4 (4,3%)	2 (5,3%)	2 (3,6%)	0,704
Ожирение, n (%)	21 (22,6%)	13 (34,2%)	8 (14,5%)	0,042
Внепеченочные поражения кроме ИПЛ, n (%)	29 (31,2%)	10 (26,3%)	19 (34,5%)	0,4
ПБХ-АИГ, n (%)	16 (17,2%)	9 (23,7%)	7 (12,7%)	0,263
ЦП, n (%)	49 (52,7%)	15 (39,5%)	34 (61,8%)	0,034
Гранулемы печени, n (%)	18/45 (40,0%)	9/18 (50,0%)	6/27 (22,2%)	0,053
Жесткость печени, кПа, Ме (МКР)	11,4 (6,9; 17,4)	7,9 (5,6; 12,6)	14,2 (8,2; 26,3)	0,006
Балл по Child-Turcotte-Pugh, Ме (МКР)	6,0 (5,0; 7,0)	5,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 8,0)	0,147
Балл по MELD, Ме (МКР)	10,0 (8,0; 13,0)	9,0 (8,0; 11,0)	10,5 (8,0; 15,8)	0,265
ОФВ1, % от должного, Ме (МКР)	102,0 (88,7; 115,7)	99,5 (90,0; 117,2)	105,0 (88,0; 110,7)	0,807
ФЖЕЛ, % от должного, Ме (МКР)	101,0 (90,0; 110,0)	99 (85,0; 114,3)	103 (91,5; 110,0)	0,373
Субклиническое течение поражения печени, n (%)	33 (35,5%)	20 (52,6%)	13 (23,6%)	0,004
Кожный зуд, n (%)	63 (67,7%)	20 (52,6%)	43 (78,2%)	0,01
Гиперпигментация кожи, n (%)	37 (39,8%)	8 (21,1%)	29 (52,7%)	0,002
Асцит, n (%)	16 (17,2%)	4 (10,5%)	12 (21,8%)	0,176
ВРВП, n (%)	36 (38,7%)	13 (34,2%)	23 (41,8%)	0,459
ПЭ, n (%)	11 (11,8%)	2 (5,3%)	9 (16,4%)	0,190
Сухой синдром, n (%)	34 (36,6%)	13 (34,2%)	21 (38,2%)	0,696
Суставной синдром, n (%)	33 (35,5%)	17 (44,7%)	16 (29,1%)	0,121
Кожный синдром, n (%)	17 (18,3%)	9 (23,7%)	8 (14,5%)	0,287
Лихорадка, n (%)	21 (22,6%)	17 (44,7%)	4 (7,3%)	<0,001
Одышка, n (%)	22 (23,7%)	16 (42,1%)	6 (10,9%)	0,001
Кашель, n (%)	25 (26,9%)	19 (50,0%)	6 (10,9%)	<0,001
Тромбоциты, * 10 ⁹ /л, СЗ ± СО	194,6 ± 9,9	215,7 ± 81,7	180,4 ± 102,5	0,083
Лейкоциты, * 10 ⁹ /л, Ме (МКР)	5,2 (3,8; 6,7)	6,0 (4,6; 7,4)	4,4 (3,4; 6,0)	0,001
Нейтрофилы, * 10 ⁹ /л, Ме (МКР)	2,8 (2,0; 3,7)	3,2 (2,6; 4,5)	2,5 (2,0; 3,1)	0,003
Альбумин, г/л, Ме (МКР)	40,6 (36,0; 42,6)	40,3 (36,4; 42,0)	40,6 (35,3; 42,8)	0,827
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (МКР)	21,4 (13,1; 39,5)	16,7 (12,5; 30,8)	23,2 (15,5; 46,4)	0,084

Продолжение таблицы 25

ЩФ, ЕД/л, Ме (МКР)	507,0 (296,5; 1018,7)	585,0 (230,5; 1053,0)	487,0 (319,0; 945,0)	0,914
ГГТ, ЕД/л, Ме (МКР)	128,5 (45,0; 339,0)	148,0 (42,5; 463,0)	124,0 (48,0; 255,0)	0,602
IgM общий (г/л), Ме (МКР)	2,6 (1,8; 4,2)	3,1 (2,1; 6,2)	2,3 (1,7; 3,4)	0,033
РФ, n (%)	25/75 (33,3%)	13/32 (40,6%)	12/43 (27,9%)	0,248
Гипокомплементемия, n (%)	11/44 (25,0%)	6/19 (31,6%)	5/25 (25,0%)	0,489
АМА-M2, n (%)	84 (90,3%)	38 (100%)	46 (83,6%)	0,01
анти-gp210, n (%)	22/46 (47,8%)	5/14 (35,7%)	17/32 (53,1%)	0,346
анти-sp100, n (%)	16/46 (34,8%)	4/14 (28,6%)	12/32 (37,5%)	0,739
анти-PML, n (%)	5/46 (10,9%)	1/14 (7,1%)	4/32 (12,5%)	1,0
анти-SS-A, n (%)	10/52 (19,2%)	3/18 (16,7%)	7/34 (20,6%)	1,0
Ответ на лечение УДХК, n (%)	49/91 (53,8%)	24/37 (64,9%)	25/54 (46,3%)	0,081

Уровень общего IgM сыворотки крови (Рисунок 13) был выше у пациентов с ИПЛ (3,1 (2,1; 6,2) г/л) по сравнению с пациентами без ИПЛ (2,3 (1,7; 3,4) г/л), различия были статистически значимыми ($p=0,033$). Максимальный уровень общего IgM у пациентов с ИПЛ составил 12,1 г/л, что более чем в 5 раз превышало нормальные значения.

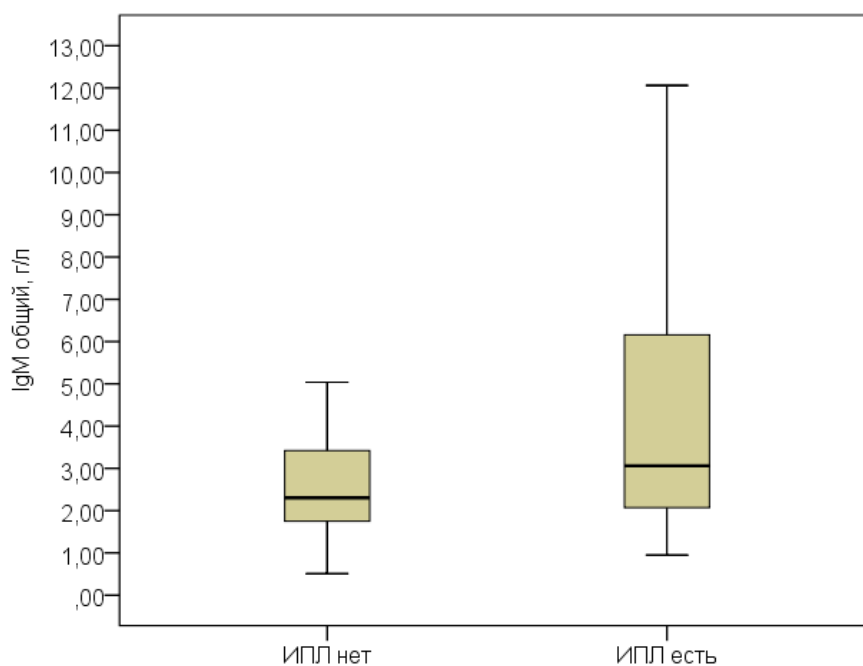


Рисунок 13 – Уровень общего IgM сыворотки крови в зависимости от наличия ИПЛ у больных ПБХ и ПБХ-АИГ

Более высокие уровни общего IgM сыворотки крови обнаруживали у пациентов, имевших Н-ИПЛ (6,4 (1,9; 11,0) г/л), С-ИПЛ (6,0 (1,9; 7,1) г/л) и ОП (5,9 (4,5; 10,6) г/л) по сравнению с пациентами, имевшими ОИП (3,75 г/л), НСИП (2,7 (1,9; 4,8) г/л) и СППЛ (2,2 (1,9; 2,8) г/л). Степень различий не достигала статистической значимости ($p=0,101$). Сравнительная характеристика уровня общего IgM сыворотки крови в зависимости от варианта ИПЛ представлена на Рисунке 14.

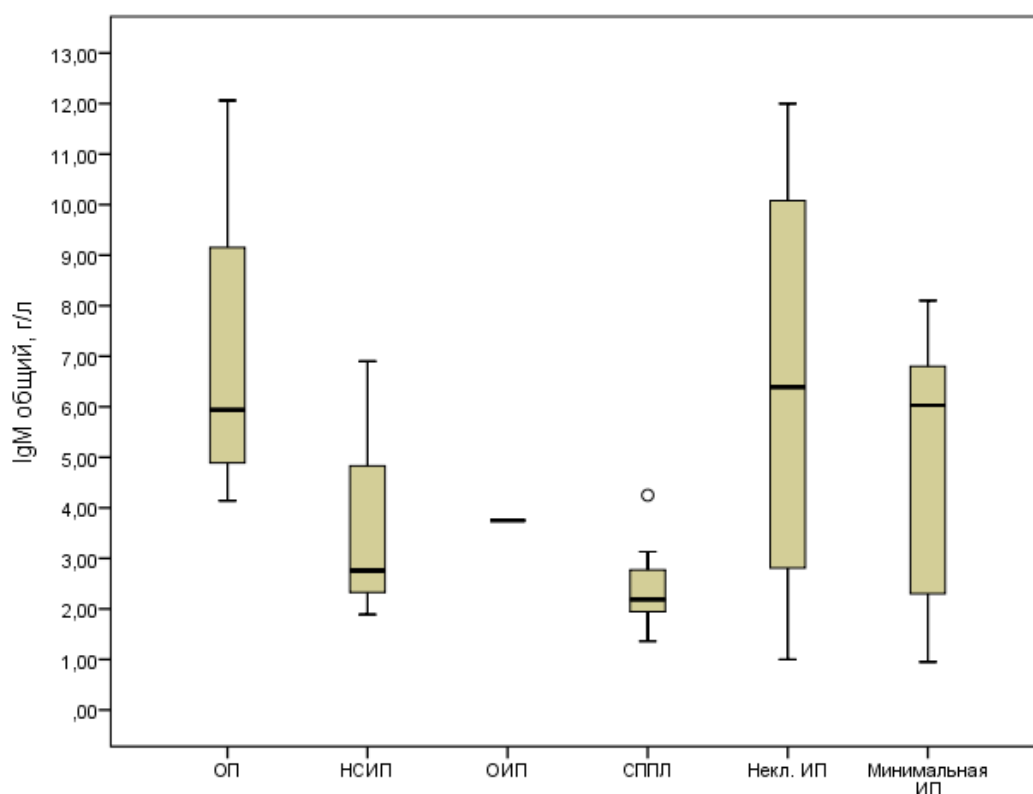


Рисунок 14 – Уровень общего IgM сыворотки крови при вариантах ИПЛ у больных ПБХ и ПБХ-АИГ

При многофакторном анализе с поправкой на пол, возраст, статус курения и применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности такие факторы как субклиническое течение поражения печени (ОШ 11,509 (95% ДИ 1,210-109,421), $p=0,033$), наличие гранулем в печени (ОШ 17,754 (95% ДИ 1,805-174,631), $p=0,014$), увеличение уровня общего IgM (ОШ 1,535 (95% ДИ 1,067-2,208),

$p=0,02$) и лейкоцитов крови (ОШ 2,356 (95% ДИ 1,170-4,747), $p=0,016$) ассоциировались с ИПЛ при ПБХ и ПБХ-АИГ (Таблица 26).

Таблица 26 – Факторы, ассоциированные с ИПЛ при ПБХ и ПБХ-АИГ, в логистической регрессионной модели

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст начала заболевания	0,971 (0,930-1,014)	0,181		
Женский пол	2,135 (0,214-21,336)	0,519		
Курение	0,903 (0,315-2,589)	0,85		
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности	1,472 (0,198-10,935)	0,705		
Ожирение	3,055 (1,118-8,350)	0,029		
Субклиническое течение поражения печени	3,590 (1,474-8,743)	0,005	11,509 (1,210-109,421)	0,033
Кожный зуд	0,310 (0,126-0,765)	0,011		
Гиперпигментация кожи	0,239 (0,093-0,614)	0,003		
ЦП	0,403 (0,173-0,941)	0,036		
Гранулемы печени	6,4 (1,402-29,209)	0,017	17,754 (1,805-174,631)	0,014
Жесткость печени	0,852 (0,738-0,983)	0,028		
Уровень лейкоцитов	1,460 (1,134-1,881)	0,003	2,356 (1,170-4,747)	0,016
Тромбоциты	1,004 (0,999-1,009)	0,088		
Уровень IgM общего	1,254 (1,035-1,520)	0,021	1,535 (1,067-2,208)	0,02
Наличие АМА-М2	1,825 (1,504-2,218)	0,009		
Ответ на лечение УДХК	2,142 (0,905-5,067)	0,083		

Более высокие уровни общего IgM сыворотки крови обнаруживали у больных ПБХ и ПБХ-АИГ с высокой иммунологической активностью заболевания. Значения показателя были выше среди больных, у которых определялись АМА-М2 (2,5 (2,0; 3,7) г/л и 1,85 (1,8; 2,8) г/л, $p=0,056$), анти-дсДНК (5,0 (2,1; 8,5) г/л и 2,2 (1,8; 3,0) г/л, $p=0,01$), РФ (4,7 (1,9; 8,5) г/л и 2,3 (1,8; 3,0) г/л, $p=0,002$) и гипокомplementемия (2,4 (2,1; 5,1) г/л и 2,3 (1,8; 3,1) г/л,

$p=0,054$). Регистрировали большие уровни общего IgM в сыворотке крови у пациентов с гранулемами печени по сравнению с пациентами без таковых (2,8 (2,0; 6,4) г/л и 2,2 (1,5; 4,7) г/л, соответственно) однако различия не были статистически значимыми ($p=0,218$).

ЦП реже диагностировали у больных ПБХ и ПБХ-АИГ, имевших гранулемы в печени (26,7% и 66,7%, $p=0,025$). У пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ, имевших печеночные гранулемы, значения индекса MELD были меньше таковых у пациентов без печеночных гранул, однако различия не достигали статистической значимости (8,0 (6,0; 9,0) и 9,0 (7,0; 11,0) баллов, соответственно, $p=0,232$). При наличии гранул в печени чаще отмечали гипокомплементию (50,0% и 12,5%, $p=0,069$).

Оценка динамики течения ИПЛ

Анализировали динамику показателя ФЖЕЛ за время проведения исследования (длительность наблюдения 32,5 (21,8; 42,5) месяца) у пациентов, имевших ИПЛ. Динамика ФЖЕЛ продемонстрирована на Рисунке 15.

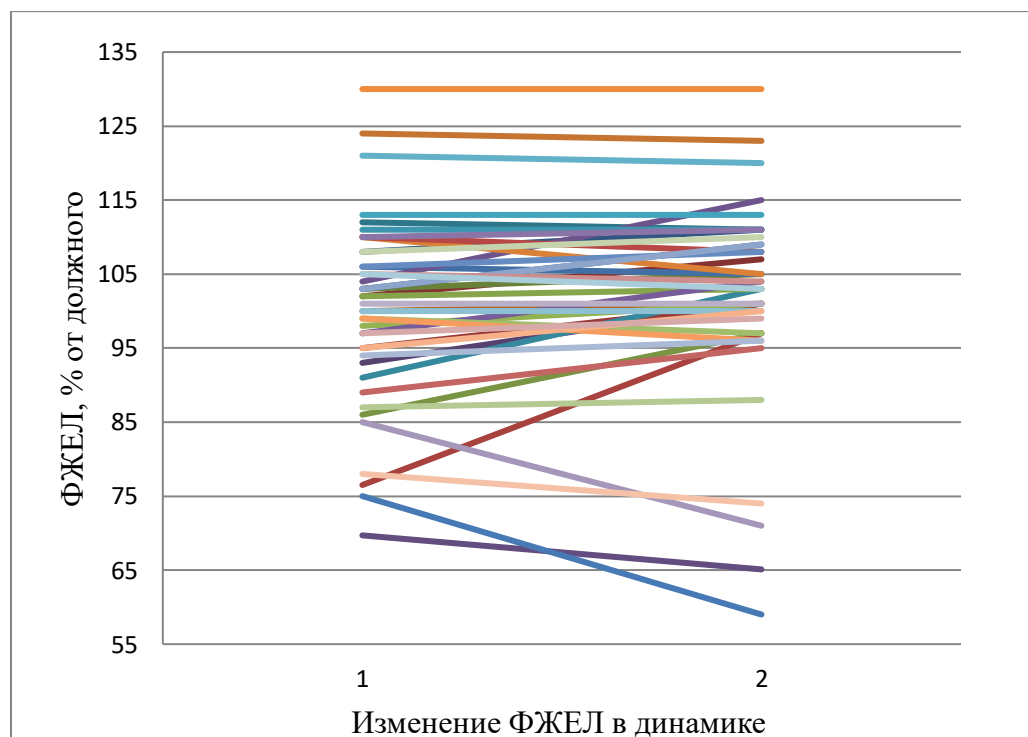


Рисунок 15 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов с ИПЛ (n=42)

Наблюдали снижение ФЖЕЛ на 5% и более у 3 (7,1%) из 42 пациентов, все из которых имели отрицательную КТ-динамику (1 – фибротическая НСИП, 1 – целлюлярная НСИП, 1 – Н-ИПЛ).

Прирост ФЖЕЛ на 5% и более имел место у 10 (23,8%) из 42 пациентов, все из которых имели положительную КТ-динамику. У 29 (69,0%) из 42 пациентов значимой динамики ФЖЕЛ не наблюдали, при этом 2 (6,9%) из них имели незначительную отрицательную КТ-динамику (ОП и Н-ИПЛ), 16 (55,2%) – положительную КТ-динамику, 7 (24,1%) – отсутствие КТ-динамики, у 4 (13,8%) пациентов динамика КТ-картины была неизвестна.

Оценивали динамику КТ-картины у 38 (90,4%) из 42 пациентов с ИПЛ за время проведения исследования (32,5 (21,8; 42,5) месяца). У большинства (n=26, 68,4%) пациентов наблюдали лекарственно-индуцированное или спонтанное регрессирование ИПЛ. У 7 (18,4%) из 38 пациентов рентгенологическая картина ИПЛ не претерпевала изменений, у 5 (13,2%) из 38 пациентов наблюдали прогрессирующее течение ИПЛ. Характеристика вариантов течения ИПЛ представлена в Таблице 27.

Таблица 27 – КТ-динамика вариантов ИПЛ

Динамика ИПЛ	ОП (n=9)	НСИП (n=2)	ОИП (n=1)	СППЛ (n=13)	Н-ИПЛ (n=5)	С-ИПЛ (n=8)	Всего (n=38)
Отсутствие динамики, n (%)	0	0	1 (100%)	2 (15,4%)	0	4 (50,0%)	7 (18,4%)
Регрессирование, n (%)	8 (88,9%)	0	0	11 (84,6%)	3 (60,0%)	4 (50,0%)	26 (68,4%)
Прогрессирование, n (%)	1 (11,1%)	2 (100%)	0	0	2 (40,0%)	0	5 (13,2%)

При всех вариантах ИПЛ, кроме НСИП и ОИП, регистрировали переменное течение ИПЛ. Наблюдалось прогрессирование НСИП у обеих пациенток. У больной с ОИП КТ-картина была статичной в краткосрочном периоде наблюдения (6 месяцев). У 2 пациенток с НСИП и пациентки с ОИП применяли системные ГКС и азатиоприн по печеночным показаниям.

У 11 из 13 пациентов, имевших СППЛ, и у 8 из 9 пациентов, имевших ОП, наблюдали положительную КТ-динамику легочного поражения. У 1 из 11 пациентов с СППЛ наблюдали спонтанное обратное развитие легочного поражения, у остальных 10 применяли системные ГКС и азатиоприн. Спонтанное регрессирование ОП имело место 2 из 8 пациентов, у других 6 пациентов применяли системные ГКС и азатиоприн. Регрессирование ИПЛ наблюдали у 3 из 5 больных с Н-ИПЛ и 4 из 8 пациентов с С-ИПЛ, у всех из них проводили иммуносупрессивную терапию системными ГКС и азатиоприном.

КТ-картина не претерпевала изменений у 4 пациентов с С-ИПЛ, (иммуносупрессивная терапия по печеночным показаниям проводилась у 1 пациентки) и 2 пациенток с СППЛ, 1 из которых получала иммуносупрессивную терапию системными ГКС и азатиоприном. Наблюдали увеличение площади поражения легких у 1 пациентки с ОП, 2 пациенток с Н-ИПЛ, у всех из них не проводили иммуносупрессивную терапию на момент проведения исследования. Прогрессирование НСИП имело место у 2 пациенток несмотря на комбинированную иммуносупрессивную терапию. Таким образом, отсутствие ответа легочного поражения на лечение системными ГКС и азатиоприном было зафиксировано у 5 (13,1%) из 38 больных с ИПЛ: 2 пациенток с НСИП, 1 пациентки с ОИП, 1 пациентки с С-ИПЛ и 1 пациентки с СППЛ.

Анализировали клинические, демографические и лабораторные показатели у пациентов, имевших положительную динамику течения ИПЛ, и у пациентов без таковой. Сравнительная характеристика пациентов представлена в Таблице 28. Пациенты с положительной КТ-динамикой ИПЛ имели значимо меньшие возраст начала заболевания ($41,1 \pm 11,3$ лет и $50,1 \pm 11,2$ лет, $p=0,033$), значения индекса MELD (7,0 (6,0; 9,0) баллов и 14,0 (8,0; 13,8) баллов, $p=0,038$) и уровня С-РБ (3,5 (0,1; 5,5) мг/л и 10,5 (5,0; 12,3) мг/л, $p=0,015$). Наблюдали тенденцию к меньшей жесткости печени при эластографии (8,4 (5,9; 12,0) кПа и 15,2 (13,0; 16,8) кПа, $p=0,078$) и более высокому уровню лейкоцитов (5,0 (3,9; 6,9) тыс/мкл и 4,1 (3,7; 5,7) тыс/мкл, $p=0,087$) у больных, имевших регрессирование ИПЛ.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика пациентов с регрессированием ИПЛ и без такового

Показатели	Все пациенты (n=38)	Регрессирование ИПЛ есть (n=26)	Регрессирования ИПЛ нет (n=12)	<i>p</i>
Женский пол, n (%)	37 (97,4%)	25 (96,2%)	12 (100,0%)	1,0
Возраст начала заболевания, лет, СЗ ± СО	44,5 ± 11,7	41,1 ± 11,3	50,1 ± 11,2	0,033
Курение сигарет, n (%)	5 (13,2%)	3 (11,5%)	2 (16,7%)	0,643
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности, n (%)	3 (7,9%)	3 (11,5%)	0	0,538
Ожирение, n (%)	13 (34,2%)	9 (34,6%)	4 (33,3%)	0,938
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (42,1%)	10 (38,5%)	6 (50,0%)	0,725
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (18,4%)	6 (23,1%)	1 (8,3%)	0,395
ХБП, n (%)	8 (21,1%)	5 (19,2%)	3 (25,0%)	0,689
Наличие ПБХ или ПБХ-АИГ, n (%)	34 (89,5%)	22 (84,6%)	12 (100,0%)	0,287
Ответ ПБХ на лечение, n (%)	22/33 (66,7%)	17/22 (77,3%)	5/11 (45,5%)	0,117
Применение азатиоприна, n (%)	14 (36,8%)	11 (42,3%)	3 (25,0%)	0,472
Применение системных ГКС, n (%)	27 (71,1%)	22 (84,6%)	5 (41,7%)	0,017
ЦП, n (%)	15 (39,5%)	8 (30,8%)	7 (58,3%)	0,157
Балл по Child-Turcotte-Pugh, Me (МКР)	5,0 (5,0; 8,0)	5,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 8,0)	0,694
Балл по MELD, Me (МКР)	8,0 (6,0; 10,0)	7,0 (6,0; 9,0)	14,0 (8,0; 13,8)	0,038
Внепеченочные поражения кроме ИПЛ, n (%)	12 (31,6%)	10 (38,5%)	2 (16,7%)	0,268
Жесткость печени, кПа, Me (МКР)	12,8 (11,3; 16,6)	8,4 (5,9; 12,0)	15,2 (13,0; 16,8)	0,078
ОФВ1, % от должного, Me (МКР)	100,0 (92,3; 110,0)	100,0 (79,3; 120,0)	104,0 (85,5; 116,0)	0,985
ФЖЕЛ, % от должного, Me (МКР)	101,0 (91,5; 109,5)	104,0 (95,8; 112,8)	99,0 (77,4; 110,0)	0,51
Сухой синдром, n (%)	14 (36,8%)	9 (34,6%)	5 (41,7%)	0,728
Суставной синдром, n (%)	17 (44,7%)	14 (53,8%)	3 (25,0%)	0,161
Кожные поражения, n (%)	10 (26,3%)	8 (30,8%)	2 (16,7%)	0,453
Медиастинальная лимфаденопатия, n (%)	20 (52,6%)	14 (53,8%)	6 (50,0%)	0,825
Лихорадка, n (%)	19 (50,0%)	14 (53,8%)	5 (41,7%)	0,728

Продолжение таблицы 28

Одышка, n (%)	19 (50,0%)	15 (57,7%)	4 (33,3%)	0,295
Кашель, n (%)	21 (55,3%)	15 (57,7%)	6 (50,0%)	0,734
Кашель с отхождением мокроты, n (%)	12 (31,6%)	8 (30,8%)	4 (33,3%)	0,874
Тромбоциты, * 10^9 /л, СЗ ± СО	201,8 ± 98,8	236,3 ± 100,5	183,3 ± 57,5	0,112
Лейкоциты, * 10^9 /л, Ме (МКР)	4,3 (3,9; 5,3)	5,0 (3,9; 6,9)	4,1 (3,7; 5,7)	0,087
С-РБ, мг/л, Ме (МКР)	3,6 (1,0; 6,8)	3,5 (0,1; 5,5)	10,5 (5,0; 12,3)	0,015
IgM общий (г/л), Ме (МКР)	1,9 (1,2; 5,7)	2,5 (1,3; 5,7)	6,9 (2,3; 8,1)	0,327
IgG общий (г/л), Ме (МКР)	13,7 (8,9; 14,9)	14,8 (12,2; 18,7)	17,3 (11,3; 33,2)	0,388
IgA общий (г/л), Ме (МКР)	3,8 (1,5; 4,6)	2,6 (2,1; 3,0)	1,9 (1,4; 5,9)	0,907
анти-дсДНК, n (%)	5/23 (21,7%)	4/17 (23,5%)	1/6 (16,7%)	0,726
анти-SS-A, n (%)	4/20 (20,0%)	3/16 (18,8%)	1/4 (25,0%)	0,78
АНА, n (%)	28/35 (80,0%)	18/24 (75,0%)	10/11 (90,9%)	0,392
РФ, n (%)	13/35 (37,1%)	9/25 (36,0%)	4/10 (40,0%)	0,825

Проводили многофакторный анализ предикторов регрессирования ИПЛ с поправкой на возраст начала заболевания, пол, статус курения, применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности, лечение ГКС и азатиоприном (Таблица 29). Лечение системными ГКС было ассоциировано с увеличением вероятности регрессирования ИПЛ (ОШ 8,444 (95% ДИ 1,524-46,787), $p=0,015$), больший возраст начала заболевания – с уменьшением вероятности регрессирования ИПЛ (ОШ 0,914 (95% ДИ 0,837-0,997), $p=0,043$).

Таблица 29 – Факторы регрессирования ИПЛ в логистической регрессионной модели

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст начала заболевания	0,919 (0,846-0,997)	0,042	0,914 (0,837-0,997)	0,043
Женский пол	0,891 (0,078-6,427)	1,0		
Курение	0,652 (0,094-4,525)	0,665		
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности	0,754 (0,065-5,834)	0,867		

Продолжение таблицы 29

Лечение системными ГКС	7,7 (1,609-36,86)	0,011	8,444 (1,524-46,787)	0,015
Лечение азатиоприном	2,2 (0,481-10,066)	0,31		
Уровень лейкоцитов крови	1,486 (0,943-2,344)	0,088		
Жесткость печени при эластографии	0,627 (0,364-1,08)	0,092		

В группе из 26 пациентов, имевших положительную КТ-динамику течения ИПЛ, не было зафиксировано неблагоприятных легочных исходов, неблагоприятный печеночный исход вследствие осложнений ЦП наступил в 1 случае (пациентка с ПБХ и СППЛ). Не наблюдали неблагоприятных печеночных и легочных исходов у всех 7 пациентов с отсутствием значимой динамики ИПЛ. Прогрессирование ИПЛ было сопряжено с неблагоприятным исходом у 3 из 5 пациентов. В 1 случае прогрессирование ИПЛ (фибротическая НСИП) привело к смерти пациентки от дыхательной недостаточности, в 2 других случаях (Н-ИПЛ и целлюлярная НСИП) летальный исход наступил вследствие осложнений терминальной стадии ЦП.

3.4.2 Поражение дистальных бронхов

Поражение дистальных бронхов было диагностировано у 45 (25,7%) из 175 пациентов. Частота поражения бронхиального дерева при ПБХ-АИГ составила 43,8%, при ПБХ – 26,0%, при АИГ – 24,4%, при ПСХ-АИГ – 20,0%, при ПСХ – 19,0%. Различия в частоте поражения дистальных бронхов при ПБХ и ПБХ-АИГ (29,0%) и остальных АЗП (22,0%) не были значимы ($p=0,285$).

Поражение дистальных бронхов было представлено утолщением стенок бронхов ($n=29$, 64,4%), центрилобулярной эмфиземой ($n=18$, 40,0%), бронхоэктазами и бронхиолоэктазами ($n=8$, 17,8%), центрилобулярными очагами ($n=4$, 8,9%) и «воздушными ловушками» ($n=2$, 4,4%), в том числе – в сочетании.

Тракционные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы у пациентов с фиброзирующими ИПЛ не учитывали. Спектр и частота вариантов поражения дистальных бронхов приведены в Таблице 30.

Таблица 30 – Спектр и частота вариантов поражения дистальных бронхов

Вариант поражения	Все пациенты (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ-АИГ (n=16)	ПСХ-АИГ (n=20)
Центрилобулярные очаги, n (%)	4 (2,3%)	1 (1,3%)	0	0	3 (18,8%)	0
«Воздушные ловушки», n (%)	2 (1,1%)	0	2 (9,5%)	0	0	0
Бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, n (%)	8 (4,6%)	4 (5,2%)	2 (9,5%)	1 (2,4%)	1 (6,3%)	0
Утолщение стенок бронхов, n (%)	29 (16,6%)	14 (18,2%)	1 (4,8%)	8 (19,5%)	5 (31,3%)	1 (5,0%)
Центрилобулярная эмфизема, n (%)	18 (10,3%)	7 (9,1%)	3 (14,3%)	1 (2,4%)	4 (25,0%)	3 (15,0%)
Всего (в том числе – с несколькими вариантами), n (%)	45 (25,7%)	20 (26,0%)	4 (19,0%)	10 (24,4%)	7 (43,8%)	4 (20,0%)

Спектр поражений дистальных бронхов при ПБХ-АИГ и ПБХ включал 4 варианта (центрилобулярные очаги, бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, утолщение стенок бронхов, центрилобулярная эмфизема), при ПСХ – 4 («воздушные ловушки», бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, утолщение стенок бронхов, центрилобулярная эмфизема), при АИГ – 3 (бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, утолщение стенок бронхов, центрилобулярная эмфизема), при ПСХ-АИГ – 2 (утолщение стенок бронхов, центрилобулярная эмфизема).

Утолщение стенок бронхов, центрилобулярная эмфизема и центрилобулярные очаги были наиболее распространены у пациентов с ПБХ-АИГ (31,3%, 25,0% и 18,8%, соответственно), бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, «воздушные ловушки» с наибольшей частотой (по 9,5% для каждого варианта) выявляли у пациентов с ПСХ. «Воздушные ловушки» выявляли только при ПСХ, центрилобулярные очаги – только при ПБХ и ПБХ-АИГ.

Характеристика поражения дистальных бронхов

В 22 (48,9%) из 45 случаев поражение дистальных бронхов сочеталось с другими вариантами поражения легких. Поражение дистальных бронхов значимо чаще диагностировали у пациентов, имевших сочетанное поражение легких, чем у пациентов без такового (81,5% и 15,5%, соответственно, $p < 0,001$). ИПЛ имели 16 (35,6%) из 45 пациентов с поражением дистальных бронхов, очаговое поражение легких – 8 (17,8%) из 45, поражение плевры – 4 (8,9%) из 45.

Локализация и распространенность поражений дистальных бронхов представлена в Таблице 31. У 3 из 4 пациентов центрилобулярные очаги характеризовались двусторонней локализацией. Утолщение стенок бронхов у большинства пациентов ($n=25$, 86,2%) имело двусторонний и множественный характер. Бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, «воздушные ловушки» и центрилобулярная эмфизема имели одностороннюю и двустороннюю локализацию с сопоставимой частотой.

Таблица 31 – Локализация вариантов поражения дистальных бронхов

Вариант поражения	Всего	Единичные	Множественные	Односторонние	Двусторонние
Центрилобулярные очаги, n (%)	4	0/4	4/4 (100,0%)	1/4 (25,0%)	3/4 (75,0%)
«Воздушные ловушки», n (%)	2	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)
Бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, n (%)	8	4/8 (50,0%)	4/8 (50,0%)	4/8 (50,0%)	4/8 (50,0%)
Утолщение стенок бронхов, n (%)	29	4/29 (13,8%)	25/29 (86,2%)	4/29 (13,8%)	25/29 (86,2%)
Центрилобулярная эмфизема, n (%)	18	8/18 (44,4%)	10/18 (55,6%)	8/18 (44,4%)	10/18 (55,6%)

Гистологические признаки вовлечения дистальных бронхов наблюдали у 2 из 9 больных с выполненной биопсией легких. Обе пациентки имели ПБХ. В обоих случаях обнаруживали полиповидную фибробластическую ткань в просветах терминальных, респираторных бронхиол и альвеол. Наряду с вышеперечисленными морфологическими проявлениями ОП в первом наблюдении также отмечали перибронхиолярную лимфоцитарную

инфильтрацию, во втором наблюдении – инфильтрацию стенок терминальных бронхиол лимфоцитами и гигантскими многоядерными клетками.

Клиническая картина поражения дистальных бронхов характеризовалась бессимптомным течением у 27 (60,0%) пациентов и наличием респираторных симптомов у 18 (40,0%) пациентов, 13 (72,2%) из которых имели ИПЛ и другие варианты легочных поражений.

Анализировали особенности клинической картины у 5 (11,1%) пациентов с изолированным поражением дистальных бронхов. Наблюдали одышку при физических нагрузках и хронический кашель с отхождением малого количества негнойной мокроты у 2 пациентов в возрасте 65 и 71 лет с утолщением стенок бронхов и центрилобулярной эмфиземой; одышку при физических нагрузках у 1 пациентки 76 лет с центрилобулярной эмфиземой; хронический кашель без отхождения мокроты у пациентки 67 лет с утолщением стенок бронхов; хронический кашель без отхождения мокроты у пациентки 63 лет с бронхоэктазами в пределах одного сегмента легких.

При спирометрии бронхообструкцию обнаруживали у 13 (28,9%) из 45 пациентов с поражением дистальных бронхов. Бронхообструкция была обратимой у 7 (53,8%) из 13 пациентов. Медиана ОФВ₁ у пациентов с поражением дистальных бронхов составила 100,0% (88,5; 109,0), ФЖЕЛ – 101,0% (89,5; 110,0). Пациенты с двусторонним поражением бронхиального дерева, имели меньшие показатели ОФВ₁ (95,0% (79,0; 104,0) по сравнению с пациентами с односторонним поражением (107,0% (95,0; 124,0), различия были статистически значимы ($p=0,047$). Значимых различий в значении показателя ФЖЕЛ при двустороннем и одностороннем поражении бронхиального дерева не было (91,0% (79,8; 105,0) и (102,0% (90,0; 130,0), соответственно, $p=0,234$). Сравнение вариаций показателя ОФВ₁ в группах больных с двусторонним и односторонним поражением представлено на Рисунке 16.

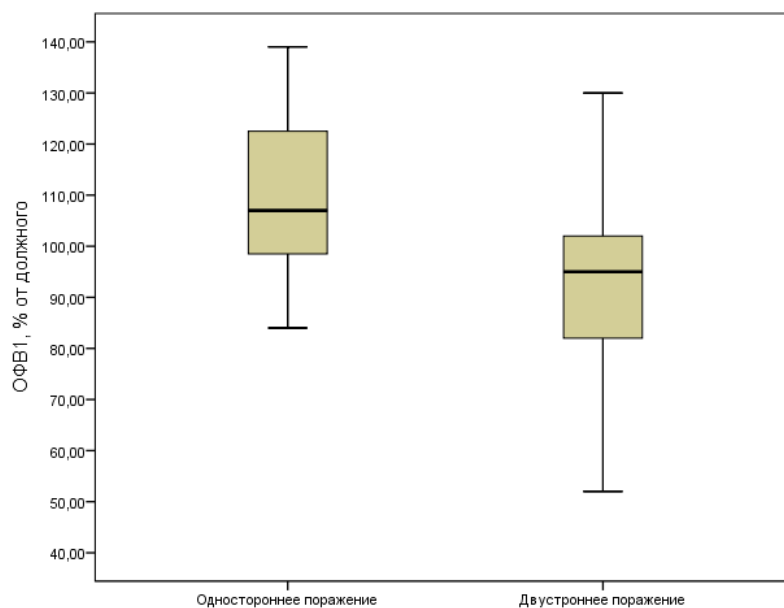


Рисунок 16 – Сравнение ОФВ1 у пациентов с двусторонним поражением дистальных бронхов и без такового

Сравнивали стадии фиброза печени при гепатобиопсии у 24 пациентов с поражением дистальных бронхов и у 63 пациентов без такового (Рисунок 17). Пациенты, имевшие поражение дистальных бронхов, значительно чаще имели фиброз печени 4 стадии (39,1% и 22,9%, $p=0,032$).

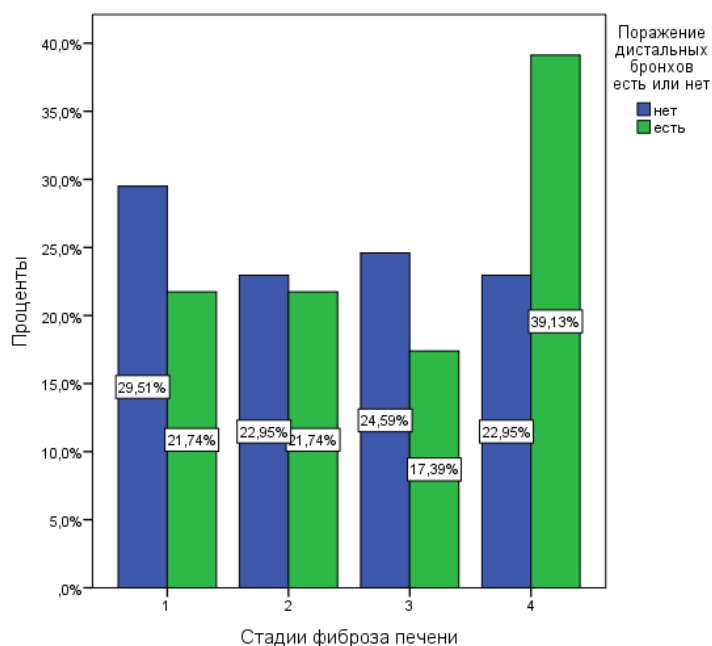


Рисунок 17 – Стадии фиброза печени в зависимости от наличия поражения дистальных бронхов

Сопоставляли клинические, демографические и лабораторные показатели у пациентов с вовлечением дистальных бронхов и без такового. Пациенты с поражением дистальных бронхов по сравнению с пациентами без такового имели больший возраст начала заболевания ($49,8 \pm 13,6$ лет и $37,8 \pm 15,5$ лет, $p < 0,001$), чаще страдали артериальной гипертензией (48,9% и 16,9%, $p < 0,001$) и ХБП (40,0% и 8,5%, $p < 0,001$), имели иммуноопосредованные поражения кожи (28,9% и 10,8%, $p = 0,007$). Кашель (35,6% и 13,1%, $p = 0,002$) и одышку (37,8% и 10,0%, $p < 0,001$) с большей частотой наблюдали при поражении дистальных бронхов. Сравнительная характеристика пациентов представлена в Таблице 32.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика пациентов с поражением дистальных бронхов и без такового

Показатели	Все пациенты (n=175)	Пациенты с поражением дистальных бронхов (n=45)	Пациенты без поражения дистальных бронхов (n=130)	<i>p</i>
Женский пол, n (%)	149 (85,1%)	41 (91,1%)	108 (83,1%)	0,231
Возраст начала заболевания, лет, СЗ \pm СО	$40,9 \pm 15,9$	$49,8 \pm 13,6$	$37,8 \pm 15,5$	<0,001
Курение сигарет, n (%)	30 (17,1%)	8 (17,8%)	22 (16,9%)	0,896
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности, n (%)	23 (13,1%)	5 (11,1%)	18 (13,8%)	0,8
Ожирение, n (%)	29 (16,6%)	9 (33,3%)	12 (18,2%)	0,25
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (25,1%)	23 (48,9%)	22 (16,9%)	<0,001
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	18 (10,3%)	4 (8,9%)	14 (10,8%)	0,72
ХБП, n (%)	29 (16,6%)	18 (40,0%)	11 (8,5%)	<0,001
Наличие ПБХ или ПБХ-АИГ, n (%)	93 (53,1%)	27 (60,0%)	66 (50,8%)	0,285
Наличие ПСХ или ПСХ-АИГ, n (%)	41 (23,4%)	8 (17,5%)	33 (25,4%)	0,299
ЦП, n (%)	99 (56,6%)	25 (55,6%)	74 (56,9%)	0,873
Балл по Child-Turcotte-Pugh, Ме (МКР)	6,0 (5,0; 7,0)	5,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,3)	0,474
Балл по MELD, Ме (МКР)	10,0 (8,0; 13,0)	9,0 (8,0; 12,0)	10,0 (8,0; 14,0)	0,518
Внепеченочные поражения кроме ИПЛ, n (%)	69 (39,4%)	22 (48,9%)	47 (36,2%)	0,132
ВЗК, n (%)	22 (12,6%)	3 (6,7%)	19 (14,6%)	0,201
Жесткость печени, кПа, Ме (МКР)	10,8 (7,5; 13,9)	11,3 (7,5; 19,4)	9,9 (7,5; 13,5)	0,279

Продолжение таблицы 32

ОФВ1, % от должного, Ме (МКР)	100,0 (88,5; 109,0)	95,5 (83,3; 107,8)	101,1 (91,5; 114,0)	0,275
ФЖЕЛ, % от должного, Ме (МКР)	101,0 (89,5; 110,0)	92,5 (83,5; 106,0)	101,0 (92,5; 110,0)	0,246
Субклиническое течение поражения печени, n (%)	72 (41,1%)	20 (44,4%)	52 (40,0%)	0,603
Сухой синдром, n (%)	48 (27,4%)	13 (28,9%)	35 (26,9%)	0,847
Суставной синдром, n (%)	58 (33,1%)	18 (40,0%)	40 (30,8%)	0,274
Поражение кожи, n (%)	27 (15,4%)	13 (28,9%)	14 (10,8%)	0,007
Лихорадка, n (%)	41 (23,4%)	13 (28,9%)	28 (21,5%)	0,315
Одышка, n (%)	30 (17,1%)	17 (37,8%)	13 (10,0%)	<0,001
Кашель, n (%)	33 (18,9%)	16 (35,6%)	17 (13,1%)	0,002
Кашель с мокротой, n (%)	20 (11,4%)	11 (24,4%)	9 (6,9%)	0,005
Тромбоциты, * $10^9/\text{л}$, $\text{СЗ} \pm \text{СО}$	201,8 \pm 98,8	192,4 \pm 89,2	205,1 \pm 102,1	0,461
Лейкоциты, * $10^9/\text{л}$, Ме (МКР)	5,6 (4,4; 7,6)	4,5 (3,1; 6,4)	5,8 (4,5; 8,9)	0,665
IgM общий (г/л), Ме (МКР)	2,2 (1,5; 3,4)	1,8 (1,1; 2,1)	2,8 (1,6; 4,1)	0,202
IgG общий (г/л), Ме (МКР)	15,2 (12,6; 20,4)	13,6 (10,5; 20,2)	15,8 (13,1; 20,5)	0,939
IgA общий (г/л), Ме (МКР)	2,3 (1,7; 3,1)	2,4 (1,8; 3,3)	2,1 (1,6; 3,0)	0,229
анти-дсДНК, n (%)	26/95 (27,4%)	5/24 (20,8%)	21/71 (29,6%)	0,597
анти-SS-A, n (%)	16/78 (20,5%)	5/22 (22,7%)	11/56 (19,6%)	0,763
АНА, n (%)	116/167 (69,5%)	32/43 (74,4%)	84/124 (67,7%)	0,413
РФ, n (%)	40/130 (30,8%)	10/38 (26,3%)	30/92 (32,6%)	0,536

При многофакторном анализе с поправкой на пол, возраст, статус курения и применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности такие факторы как больший возраст начала заболевания (ОШ 1,053 (95% ДИ 1,016-1,093), $p=0,005$) и наличие ХБП (ОШ 4,457 (95% ДИ 1,468-13,532), $p=0,008$) были ассоциированы с поражением дистальных бронхов (Таблица 33).

Таблица 33 – Факторы, ассоциированные с поражением дистальных бронхов при АЗП, в логистической регрессионной модели

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст начала заболевания	1,061 (1,031-1,091)	$<0,001$	1,053 (1,016-1,093)	0,005
Женский пол	2,088 (0,678-6,427)	0,199		
Курение	1,061 (0,435-2,588)	0,896		

Продолжение таблицы 33

Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности	0,778 (0,271-2,233)	0,64		
АГ	4,696 (2,234-9,87)	<0,001		
ХБП	7,212 (3,056-17,02)	<0,001	4,457 (1,468-13,532)	0,008
Поражение кожи	3,366 (1,438-7,878)	0,005		

Наблюдали прямую корреляцию слабой силы ($\rho=0,218$, $p=0,062$) между значением показателя ОФВ1 и скоростью клубочковой фильтрации (Рисунок 18).

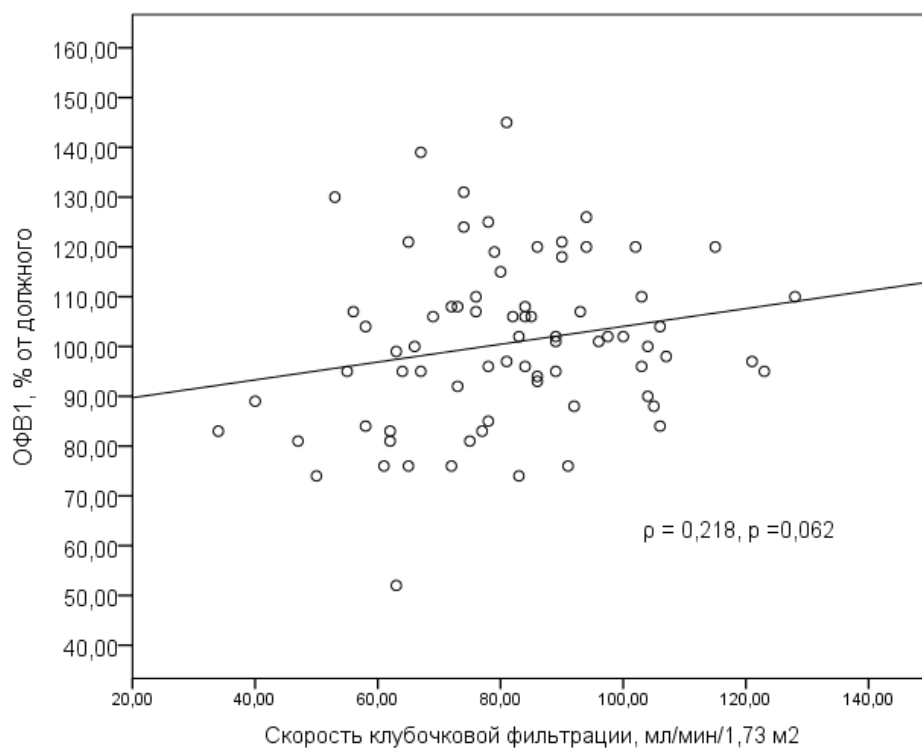


Рисунок 18 – Корреляция между ОФВ1 и скоростью клубочковой фильтрации

Сравнивали клинические, демографические и лабораторные показатели у пациентов с поражением дистальных бронхов и без такового в когорте больных, имевших ПБХ и ПБХ-АИГ. Пациенты с поражением дистальных бронхов в сравнении с пациентами без такового имели больший возраст начала заболевания ($51,9 \pm 11,0$ и $45,2 \pm 8,8$ лет, $p=0,005$), реже испытывали кожный зуд (40,7% и

78,8%, $p<0,001$), чаще страдали артериальной гипертензией (63,0% и 21,2%, $p<0,001$) и ХБП (44,4% и 6,1%, $p<0,001$), с большей частотой имели кашель (51,9% и 16,7%, $p<0,001$), в том числе – с отхождением мокроты, одышку (48,1% и 13,6%, $p<0,001$) и демонстрировали биохимический ответ на терапию УДХК (81,5% и 42,2%, $p<0,001$). В группе с поражением дистальных бронхов наблюдали меньшие значения активности ЩФ (392,0 (196,0; 748,0) ЕД/л и 593,0 (362,5; 1191,0) ЕД/л, $p=0,008$) и большую долю больных, имевших анти-sp100 в сыворотке крови (63,6% и 25,7%, $p=0,032$). Сравнительная характеристика представлена в Таблице 34.

Таблица 34 – Сравнительная характеристика больных с ПБХ и ПБХ-АИГ с поражением дистальных бронхов и без такового

Показатели	Все пациенты (n=93)	Пациенты с поражением дистальных бронхов (n=27)	Пациенты без поражения дистальных бронхов (n=66)	<i>p</i>
Женский пол, n (%)	89 (95,7%)	24 (88,9%)	65 (98,5%)	0,072
Возраст начала заболевания, лет, СЗ ± СО	47,5 (41,0; 43,8)	51,9 ± 11,0	45,2 ± 8,8	0,005
Курение сигарет, n (%)	18 (19,4%)	8 (29,6%)	10 (15,2%)	0,148
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности, n (%)	4 (4,3%)	1 (3,7%)	3 (4,5%)	0,856
Ожирение, n (%)	21 (22,6%)	9 (33,3%)	12 (18,2%)	0,170
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (33,3%)	17 (63,0%)	14 (21,2%)	<0,001
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	13 (14,0%)	3 (11,1%)	10 (15,2%)	0,75
ХБП, n (%)	16 (17,2%)	12 (44,4%)	4 (6,1%)	<0,001
ПБХ-АИГ, n (%)	16 (17,2%)	7 (25,9%)	9 (13,6%)	0,224
ЦП, n (%)	49 (52,7%)	13 (48,1%)	36 (54,5%)	0,575
Гранулемы печени, n (%)	15/45 (33,3%)	2/12 (16,7%)	13/33 (39,4%)	0,283
Жесткость печени, кПа, Ме (МКР)	11,1 (7,3; 14,0)	11,3 (8,5; 14,2)	12,0 (8,5; 17,4)	0,691
Балл по Child-Turcotte-Pugh, Ме (МКР)	6,0 (5,0; 7,0)	5,0 (5,0; 7,0)	6,0 (5,0; 7,0)	0,474
Балл по MELD, Ме (МКР)	10,0 (8,0; 13,0)	9,0 (8,5; 13,0)	10,5 (8,0; 13,8)	0,518
Внепеченочные поражения кроме ИПЛ, n (%)	29 (31,2%)	12 (44,4%)	17 (25,8%)	0,089

Продолжение таблицы 34

ОФВ1, % от должного, Ме (МКР)	104,0 (88,0; 120,0)	96,0 (84,0; 108,0)	105,0 (90,0; 119,0)	0,303
ФЖЕЛ, % от должного, Ме (МКР)	101,0 (90,0; 130,0)	94,0 (85,0; 110,0)	102,0 (95,0; 110,0)	0,317
Субклиническое течение поражения печени, n (%)	33 (35,5%)	13 (48,1%)	20 (30,3%)	0,151
Кожный зуд, n (%)	63 (67,7%)	11 (40,7%)	52 (78,8%)	<0,001
Гиперпигментация кожи, n (%)	37 (39,8%)	7 (25,9%)	30 (45,5%)	0,104
Сухой синдром, n (%)	34 (36,6%)	9 (33,3 %)	25 (37,9%)	0,679
Суставной синдром, n (%)	33 (35,5%)	11 (40,7%)	22 (33,3%)	0,634
Поражение кожи, n (%)	17 (18,3%)	8 (29,6%)	9 (13,6%)	0,083
Лихорадка, n (%)	21 (22,6%)	10 (37,0%)	11 (16,7%)	0,054
Одышка, n (%)	22 (23,7%)	13 (48,1%)	9 (13,6%)	<0,001
Кашель, n (%)	25 (26,9%)	14 (51,9%)	11 (16,7%)	<0,001
Кашель с отхождением мокроты, n (%)	13 (14,0%)	9 (33,3%)	4 (6,1%)	<0,001
Тромбоциты, * 10^9 /л, СЗ \pm СО	194,6 \pm 95,8	192,5 \pm 89,2	205,1 \pm 102,1	0,694
Лейкоциты, * 10^9 /л, Ме (МКР)	5,2 (3,8; 6,7)	5,8 (4,1; 7,0)	5,3 (4,1; 7,3)	0,461
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (МКР)	22,3 (13,1; 35,9)	21,9 (12,8; 30,1)	20,9 (13,7; 39,1)	0,345
ЩФ, ЕД/л, Ме (МКР)	545,0 (273,3; 1018,8)	392,0 (196,0; 748,0)	593,0 (362,5; 1191,0)	0,008
IgM общий (г/л), Ме (МКР)	2,7 (1,8; 4,2)	2,1 (1,3; 4,1)	2,7 (1,9; 4,5)	0,183
IgG общий (г/л), Ме (МКР)	14,5 (11,4; 19,1)	13,3 (10,2; 18,2)	15,5 (11,9; 19,6)	0,083
РФ, n (%)	25/75 (33,3%)	6/24 (25,0%)	19/51 (37,3%)	0,431
АМА-M2, n (%)	84 (90,3%)	25 (92,6%)	59 (89,4%)	1,0
анти-grp210, n (%)	22/46 (47,8%)	4/11 (36,4%)	18/35 (51,4%)	0,496
анти-sp100, n (%)	16/46 (34,8%)	7/11 (63,6%)	9/35 (25,7%)	0,032
анти-PML, n (%)	5/46 (10,9%)	0/11 (7,1%)	5/35 (14,3%)	0,317
анти-SS-A, n (%)	10 (19,2%)	4/14 (28,6%)	6/38 (15,8%)	0,428
анти-дсДНК, n (%)	11/52 (21,2%)	3/16 (18,8%)	8/36 (22,2%)	0,777
Ответ на УДХК, n (%)	49/91 (53,8%)	22/27 (81,5%)	27/64 (42,2%)	<0,001

При многофакторном анализе с поправкой на пол, возраст, статус курения и применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности наличие ХБП (ОШ 22,775 (95% ДИ 1,395-371,841), $p=0,028$) и серопозитивность по анти-sp100 (ОШ 14,557 (95% ДИ 1,406-150,693), $p=0,025$) были ассоциированы с поражением дистальных бронхов у больных ПБХ и ПБХ-АИГ (Таблица 35).

Таблица 35 – Факторы, ассоциированные с поражением дистальных бронхов при ПБХ и ПБХ-АИГ, в логистической регрессионной модели

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст начала заболевания	1,078 (1,023-1,135)	0,005		
Женский пол	0,123 (0,012-1,241)	0,076		
Курение	2,358 (0,812-6,843)	0,115		
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности	0,808 (0,08-8,127)	0,856		
Артериальная гипертензия	6,314 (2,372-16,807)	<0,001		
ХБП	12,4 (3,502-43,905)	<0,001	22,775 (1,395-371,841)	0,028
Кожный зуд	0,185 (0,07-0,487)	<0,001		
Ответ на лечение ПБХ	6,036 (2,026-17,941)	0,001		
Активность ЩФ	0,999 (0,998-1,0)	0,044		
Наличие анти-sp100	5,056 (1,194-21,413)	0,028	14,557 (1,406-150,693)	0,025
Поражение кожи	2,667 (0,901-7,89)	0,076		

Оценка динамики поражения дистальных бронхов

Анализировали динамику ОФВ1 и ФЖЕЛ за время проведения исследования (медиана наблюдения 30,0 (12,5; 41,0) месяцев) у 29 пациентов с поражением дистальных бронхов, не имевших ИПЛ.

Наблюдали снижение ОФВ1 на 7%, 4% и 8% у 3 пациентов с двусторонним поражением дистальных бронхов по типу хронического бронхита и центрилобулярной эмфиземой и на 3% у пациентки с бронхиолитом. Наблюдали прирост ОФВ на 4% у 2 пациенток с положительной динамикой течения бронхиолита и на 6% у 1 пациентки с утолщением стенок бронхов в процессе разрешения ТЭЛА субсегментарных ветвей правой легочной артерии. У других 22 пациентов значимой динамики показателя не наблюдали. Динамика ОФВ1 у пациентов представлена на Рисунке 19.

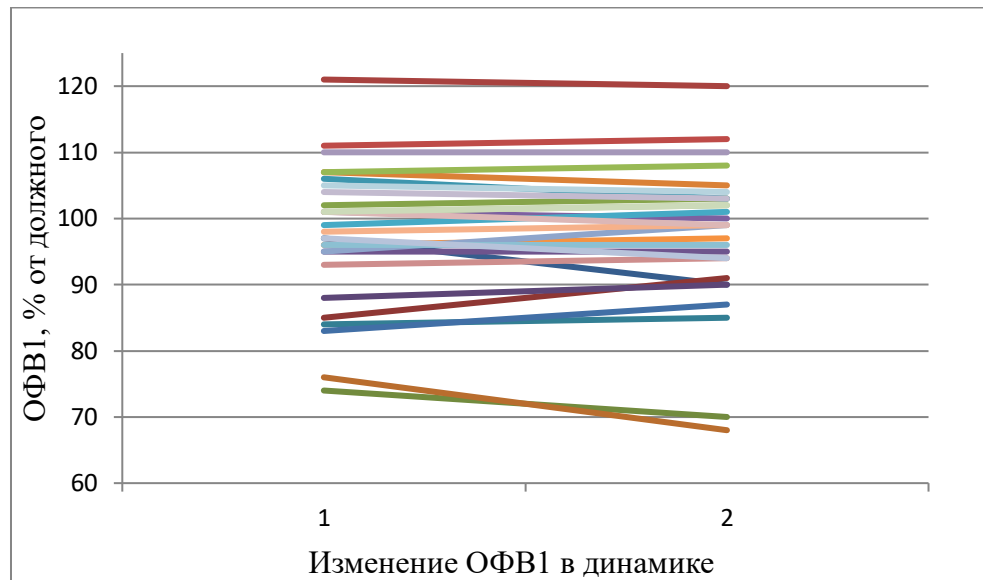


Рисунок 19 – Динамика ОФВ1 у пациентов с поражением дистальных бронхов (n=29)

Наблюдали снижение ФЖЕЛ на 5% у 1 пациента с двусторонним поражением дыхательных путей по типу хронического бронхита и центрилобулярной эмфиземой. Наблюдали прирост ФЖЕЛ на 7% у 1 пациентки с утолщением стенок бронхов в процессе разрешения ТЭЛА субсегментарных ветвей правой легочной артерии. У 27 пациентов значимой динамики не наблюдали. Динамика ФЖЕЛ у пациентов представлена на Рисунке 20.

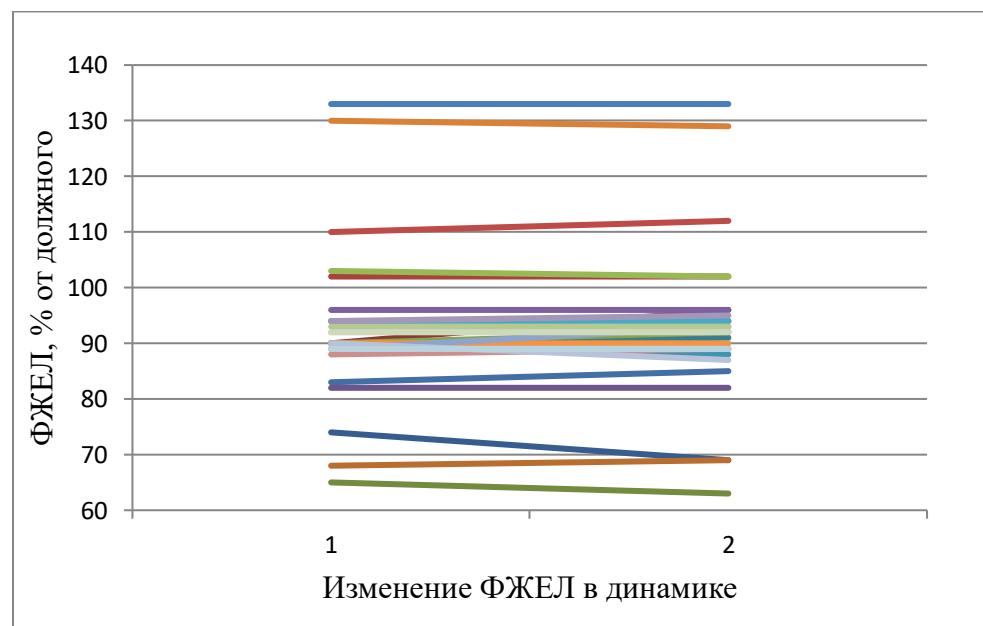


Рисунок 20 – Динамика ФЖЕЛ у пациентов с поражением дистальных бронхов (n=29)

Оценивали клиническую и рентгенологическую динамику поражения дистальных бронхов у 27 из 45 пациентов (медиана наблюдения 30,0 (12,5; 41,0) месяцев). У всех 8 больных с центрилобулярной эмфиземой, 21 из 22 больных с утолщением стенок бронхов и 3 из 4 больных с бронхоэктазами и бронхиолоэктазами КТ-картина была статичной.

У 2 из 4 пациенток с локальными центрилобулярными очагами и «воздушными ловушками», что было расценено как проявление иммуноопосредованного бронхиолита, наблюдали обратное развитие легочного поражения. Обе из них имели ПБХ-АИГ и получали лечение ГКС и азатиоприном. У 1 пациентки с ПСХ наблюдали рецидивирующее течение бронхиолита при отмене иммуносупрессивной терапии ГКС и азатиоприном.

Прогрессирующее поражение бронхиального дерева, представленное хроническим бронхитом, бронхиолитом и бронхоэктазами, наблюдали у 1 (3,7%) из 27 пациенток. Особенности течения поражения легких у данной пациентки представлены в клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение 4.

Пациентка Е. 52 лет, врач-терапевт. Считает себя больной с 2010 г., когда появились повторяющиеся эпизоды затрудненного дыхания и приступообразного кашля с отхождением вязкой стекловидной мокроты. Пациентка самостоятельно применяла сальбутамол при появлении вышеуказанных симптомов. В сентябре 2012 г. впервые отметила появление кожного зуда, артралгий и выраженной общей слабости. В октябре 2012 г. была госпитализирована в стационар по месту жительства. При лабораторных исследованиях крови обращало на себя внимание повышение активности трансаминаз до 18 ВГН, ГГТ – до 5 ВГН, ЩФ – до 2 ВГН, уровня общего белка – до 91 г/л, при УЗИ органов брюшной полости наблюдали гепатомегалию и абдоминальную лимфаденопатию. В феврале 2013 г. впервые была обследована в Клинике им. Е.М. Тареева. При лабораторных исследованиях крови наблюдали повышение уровня гамма-глобулинов до 29,6 г/л, впервые были обнаружены АМА-

М2 в диагностически значимом титре. Жесткость печени при эластографии соответствовала фиброзу печени 3 стадии. При КТ ОГК были обнаружены признаки бронхита и бронхиолита, утолщение внутривдольного и междолькового интерстиция преимущественно в базальных сегментах легких. При спирометрии наблюдали обратимую бронхообструкцию легкой степени на уровне дистальных отделов бронхов. По результатам обследования впервые был диагностирован ПБХ-АИГ с внепеченочными проявлениями: сочетанным поражением легких, представленным поражением дистальных бронхов и ИПЛ, и полинейропатией. После начала лечения ГКС, азатиоприном и УДХК наблюдали нормализацию активности АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ, регресс гипергаммаглобулинемии. При последующем наблюдении отмечали регрессирование интерстициальных изменений в базальных сегментах легких, но увеличение количества очагов бронхиолита и размеров бронхоэктазов, прогрессирование бронхообструктивных нарушений по данным спирометрии. При неоднократных обследованиях, в том числе с применением бронхоальвеолярного лаважа, был исключен инфекционный генез бронхиолита. Применение ингаляционных ГКС в сочетании с β 2-агонистами позволило достичь контроля респираторных симптомов.

В представленном наблюдении симптомы, обусловленные поражением бронхиального дерева и ИПЛ, предшествовали появлению клинических симптомов печеночного поражения и стали первым проявлением ПБХ-АИГ. Несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию бронхиолит имел прогрессирующее течение.

3.4.3. Очаговое поражение легких

Очаговое поражение легких было диагностировано у 24 (13,7%) из 175 пациентов. Центрилобулярные очаги, обнаруженные у 4 (2,3%) из 175 пациентов, классифицировали как поражение дистальных бронхов и очаговым поражением

не считали. Очаговое поражение в рамках ОП, СППЛ и Н-ИПЛ также учитывали отдельно.

В группе из 24 пациентов с очаговым поражением 9 (37,5%) больных имели ПБХ, 5 (20,8%) – ПБХ-АИГ, 4 (16,7%) – АИГ, 3 (12,5%) – ПСХ-АИГ, 3 (12,5%) – ПСХ. Очаговое поражение с сопоставимой частотой обнаруживали у пациентов, имевших ПБХ и ПБХ-АИГ (15,1%), и пациентов с другими АЗП (12,2%), различия в частоте выявления не были значимы ($p=0,583$). Частота очагового поражения при АЗП представлена в Таблице 36.

Таблица 36 – Частота очагового поражения легких

	Все пациенты (n = 175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ-АИГ (n=16)	ПСХ-АИГ (n=20)
Очаговое поражение легких	24 (13,7 %)	9 (11,7%)	3 (14,3%)	4 (9,8%)	5 (31,2%)	3 (15,0%)

Большинство пациентов с очаговыми поражениями составляли женщины (n=21, 87,5%), средний возраст составил $42,3 \pm 14,3$ лет. Не было значимых различий в возрасте пациентов с очаговым поражением из без такового ($42,3 \pm 14,3$, и $40,6 \pm 16,1$ лет, соответственно, $p=0,631$), а также распространенности данного варианта поражения среди мужчин и женщин (11,5% и 14,1%, соответственно, $p=0,727$), у курильщиков и никогда не куривших (10,0% и 14,5%, соответственно, $p=0,771$).

Очаговое поражение было представлено очагами солидного типа у 16 (66,6%) из 24 пациентов, очагами низкой рентгенологической плотности по типу «матового стекла» – у 6 (25,0%) и сочетанием обоих типов поражений – у 2 (8,4%). Средний размер солидных очагов составлял $5,1 \pm 1,5$ мм, очагов по типу «матового стекла» – $12,0 \pm 2,2$ мм.

Многоочаговое поражение имели 15 (62,5%) из 24 пациентов. Очаги имели двустороннюю локализацию у 7 (29,2%) из 24 пациентов, одностороннюю – у 17

(70,8%) из 24 пациентов. Перилимфатическое расположение наблюдали у 10 (41,7%) из 24 пациентов, случайное расположение – у 14 (58,3%) из 24 пациентов. Спектр и частота вариантов очагового поражения представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Спектр и частота вариантов очагового поражения легких

Характеристика очаговых поражений		Всего (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ- АИГ (n=16)	ПСХ- АИГ (n= 20)
По плотности	солидные, n (%)	16 (9,1%)	7 (9,1%)	1 (4,8%)	4 (9,8%)	3 (18,8%)	1 (5,0%)
	по типу «матового стекла», n (%)	6 (3,4%)	2 (2,6%)	2 (9,5%)	0	2 (12,5%)	0
	оба варианта, n (%)	2 (1,1%)	0	0	0	0	2 (10,0%)
По количеству	единичные, n (%)	9 (5,1%)	5 (6,5%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	2 (12,5%)	0
	множественные, n (%)	15 (8,6%)	4 (5,2%)	2 (9,5%)	3 (7,3%)	3 (18,8%)	3 (15,0%)
По локализации	односторонние, n (%)	17 (9,7%)	8 (10,4%)	1 (4,8%)	2 (4,9%)	5 (31,3%)	1 (5,0%)
	двусторонние, n (%)	7 (4,0%)	1 (1,3%)	2 (9,5%)	2 (4,9%)	0	2 (10,0%)
По распространению	случайное, n (%)	14 (8,0%)	5 (6,5%)	2 (9,5%)	2 (4,9%)	2 (12,5%)	3 (15,0%)
	перилимфати- ческие, n (%)	10 (5,7%)	4 (5,2%)	1 (4,8%)	2 (4,9%)	3 (18,8%)	0

Очаги солидного типа имели двустороннюю локализацию в 5 из 18 случаев, Диссеминация имела ограниченный характер у 3 пациентов и была распространенной у 2 пациентов. Очаги по типу «матового стекла» имели двустороннюю локализацию в пределах 1 сегмента в каждом легком у 2 из 8 пациентов.

В 11 (45,8%) из 24 наблюдений очаговые поражения сочетались с другими вариантами поражения легких. Очаговые поражения любого типа значимо чаще диагностировали у пациентов, имевших сочетанное поражение легких (40,7% и 8,8%, $p < 0,001$).

У 20 (80,0%) из 25 пациентов с очаговым поражением респираторные симптомы отсутствовали, 5 (20,0%) пациентов имели симптомы, обусловленные наличием других вариантов поражения легких.

Динамика КТ-картины очагового поражения была прослежена у 11 пациентов: у 7 (63,6%) из них количество и размеры очагов оставались неизменными, у 4 (36,4%) очаги уменьшались в размерах или полностью регрессировали. Естественное течение очагового поражения имело место у 5 (20,8%) из 24 пациентов. В 19 (79,2%) случаях до выявления легочных очагов проводили иммуносупрессивную терапию (системные ГКС у 19 пациентов, азатиоприн – у 13 пациентов) по печеночным или внепеченочным показаниям.

3.4.4. Поражение плевры

Поражение плевры было диагностировано у 6 (3,4%) из 175 пациентов. Все больные были женщинами, их средний возраст составил $48,2 \pm 10,2$ лет. Из них 3 имели ПБХ, 1 – ПБХ-АИГ, 1 – АИГ, 1 – ПСХ, не было диагностировано плевритов у больных ПСХ-АИГ. Частота плеврита при всех АЗП, кроме ПСХ-АИГ, была сопоставимой. Вовлечение плевры было представлено экссудативным плевритом у 2 пациенток и сухим плевритом у 4 пациенток. Спектр и частота вариантов поражения плевры представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Спектр и частота вариантов поражения плевры

	Все пациенты (n=175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n =21)	АИГ (n =41)	ПБХ- АИГ (n=16)	ПСХ- АИГ (n=20)
Экссудативный плеврит, n (%)	2 (1,1%)	2 (2,6%)	0	0	0	0
Сухой плеврит, n (%)	4 (2,3%)	1 (1,3%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	1 (6,3%)	0
Всего, n (%)	6 (3,4%)	3 (3,9%)	1 (4,8%)	1 (2,4%)	1 (6,3%)	0

Экссудативный плеврит имели 2 больные с ПБХ и ОП. В первом случае выпот объемом 250-300 мл локализовался в правом реберно-диафрагмальном синусе, во втором случае выпот объемом 150-200 мл располагался в левом и правом реберно-диафрагмальных синусах. У обеих пациенток развитие плеврита совпало по времени с дебютом ОП. Зоны поражения легких при ОП имели субплевральную локализацию в обоих случаях. При клиническом обследовании отмечали лихорадку и малопродуктивный кашель, обусловленные ОП, и ослабление дыхания при аскультации в проекции задне-базальных отделах легких. Экссудативный плеврит сохранялся на протяжении острой фазы течения ОП и претерпевал обратное развитие вместе с ОП после начала лечения ГКС и азатиоприном. Рецидивов плеврального поражения не было в обоих случаях. При торакоскопической биопсии легкого у первой пациентки, наблюдали склерозирование висцеральной плевры, прилежащей к области поражения паренхимы легких.

У всех 4 пациенток, имевших сухой плеврит, поражение было случайной находкой при КТ ОГК и протекало бессимптомно. В первом случае у пациентки с ПБХ и Н-ИПЛ наблюдали утолщение париетальной плевры, прилежащей к пораженным сегментам обоих легких. Во втором случае у пациентки с ПСХ и ОП имело место уплотнение междолевой плевры обоих легких. В третьем случае у пациентки с ПБХ-АИГ и бронхиолитом наблюдали локальное уплотнение париетальной плевры правого легкого. В четвертом случае у пациентки с АИГ, не имевшей других легочных поражений, наблюдали уплотнение междолевой плевры левого легкого. Во всех наблюдениях, кроме второго, поражение плевры регрессировало в результате иммуносупрессивной терапии ГКС и азатиоприном.

3.4.5. Поражение лимфатических узлов средостения

Медиастинальная лимфаденопатия была выявлена у 23 (13,1%) из 175 пациентов. Из них 18 (78,3%) имели ПБХ, 3 (13,0%) – ПБХ-АИГ, 2 (8,7%) – ПСХ.

Распространенность медиастинальной лимфаденопатии у больных, имевших ПБХ и ПБХ-АИГ (22,6%), превышала таковую в группе больных ПСХ (9,5%), различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

У 20 (87,0%) из 23 пациентов наблюдали ИПЛ, у 3 (13,0%) пациентов медиастинальная лимфаденопатия протекала изолированно. Частота поражения лимфатических узлов средостения при АЗП представлена в Таблице 39.

Таблица 39 – Частота медиастинальной лимфаденопатии при АЗП

	Все пациенты (n = 175)	ПБХ (n=77)	ПСХ (n=21)	АИГ (n=41)	ПБХ- АИГ (n=16)	ПСХ- АИГ (n=20)
В рамках ИПЛ, n (%)	20 (11,4%)	16 (20,8%)	1 (4,8%)	0	3 (18,7%)	0
Изолированная, n (%)	3 (1,7%)	2 (2,6%)	1 (4,8%)	0	0	0
Всего, n (%)	23 (13,1%)	18 (23,4%)	2 (9,5%)	0	3 (18,7%)	0

В группе больных с поражением лимфатических узлов средостения преобладали женщины (n=21, 91,3%), средний возраст пациентов составил $41,7 \pm 12,2$ лет. Не было различий в возрасте у пациентов, имевших медиастинальную лимфаденопатию, из у пациентов без таковой ($41,7 \pm 12,2$, и $40,7 \pm 16,4$, соответственно, $p=0,793$), в распространенности данного варианта поражения среди мужчин и женщин (7,7% и 14,1%, соответственно, $p=0,535$), у курильщиков и никогда не куривших (10,0% и 13,8%, соответственно, $p=0,77$).

Регистрировали вовлечение паратрахеальных лимфатических узлов у 14 пациентов, бифуркационных – у 11 пациентов, парааортальных – у 6 пациентов, наддиафрагмальных – у 6 пациентов, бронхопульмональных – у 4 пациентов, преперикардальных – у 3 пациентов, субкаринарных – у 2 пациентов. Размеры увеличенных лимфатических узлов варьировали от 10 до 30 мм, достигая наибольших значений у пациентов с СППЛ. У 22 (95,6%) из 23 пациентов с медиастинальной лимфаденопатией лимфатические узлы имели однородную

структуру, у 1 пациентки с СППЛ, верифицированным морфологически, имелись кальцинаты, локализованные в центральной области пораженных лимфатических узлов. Увеличенные лимфатические средостения образовывали конгломераты у 2 пациенток с СППЛ. При последующем наблюдении за 19 пациентами при КТ ОГК наблюдали уменьшение размеров лимфатических узлов у 13 (68,4%) пациентов, сохранение прежних размеров – у 6 (31,6%) пациентов.

Гистологические исследования медиастинальных лимфатических узлов выполняли у 4 пациентов, во всех случаях были выявлены множественные неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы, субтотально замещающие ткань лимфатического узла.

Среди 23 пациентов с медиастинальной лимфаденопатией 20 (87,0%) имели увеличение лимфатических узлов брюшной полости (преимущественно, ворот печени), 2 (8,7%) – надключичных лимфатических узлов, 1 (4,3%) – паховых лимфатических узлов, 1 (4,3%) – забрюшинных лимфатических узлов, 1 (4,3%) – подмышечных лимфатических узлов. Медиастинальную лимфаденопатию значимо чаще диагностировали у больных, имевших увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов (24,1% и 3,3%, $p < 0,001$). У всех пациентов, имевших увеличение лимфатических узлов, не относящихся к абдоминальным или медиастинальным, было морфологически подтвержденное СППЛ.

Поражение лимфатических узлов средостения значимо чаще обнаруживали у пациентов, имевших ИПЛ (47,6% и 2,3%, $p < 0,001$), и у пациентов, которых АЗП манифестировали легочными поражениями (88,9% и 9,0%, $p < 0,001$). В структуре вариантов ИПЛ у пациентов с медиастинальной лимфаденопатией преобладало СППЛ ($n=12$, 60,0%), менее распространены были ОП ($n=4$, 20,0%), НСИП ($n=2$, 10,0%) и Н-ИПЛ ($n=2$, 10,0%), различия были статистически значимы ($p=0,003$). Различий по частоте выявления медиастинальной лимфаденопатии у пациентов с поражением дистальных бронхов и без такового не было (11,1% и 13,8%, соответственно, $p=0,8$). У пациентов с сочетанным поражением легких поражение

медиастинальных лимфатических узлов обнаруживали чаще (25,9% и 10,8%, соответственно, $p=0,056$).

Изолированное увеличение лимфатических узлов средостения наблюдали у 1 пациента с ПСХ и 2 пациенток с ПБХ. У всех из них также было обнаружено увеличение лимфатических узлов гепатодуоденальной связки без вовлечения лимфатических узлов других анатомических групп.

У первого пациента 44 лет, имевшего ПСХ на стадии компенсированного ЦП в сочетании с язвенным колитом и хроническим аутоиммунным тиреоидитом, наблюдали увеличение наддиафрагмальных лимфатических узлов до 12 мм. У второй пациентки 54 лет с ПБХ на стадии компенсированного ЦП без сопутствующих аутоиммунных поражений было обнаружено увеличение лимфатических узлов бифуркационной и паратрахеальной группы до 12 и 11 мм, соответственно. Динамику лимфаденопатии у обоих пациентов проследить не удалось. Особенности течения медиастинальной лимфаденопатии у третьей пациентки представлены в клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение 5.

У пациентки Т., 53 лет, длительно страдавшей ПБХ в сочетании с «сухим» синдромом, лимфаденопатия средостения и брюшной полости стала случайной находкой при наблюдении по поводу заболевания печени в феврале 2018 г.. При последующем обследовании, направленном на исключение лимфопролиферативного заболевания, при позитронной эмиссионной томографии наблюдали увеличение метаболизма радиофармпрепарата в лимфатических узлах гепатодуоденальной связки и преперикардальных лимфатических узлах. При гистологическом исследовании лимфатических узлов малого сальника были обнаружены неспецифические реактивные изменения во всех исследованных лимфатических узлах, гистологических признаков лимфопролиферативного заболевания обнаружено не было. При первой госпитализации в Клинику им. Е.М. Тареева в мае 2018 г. при КТ ОГК определялось увеличение наддиафрагмальных и преперикардальных

лимфатических узлов до 14 мм, при повторной госпитализации через 7 месяцев в ноябре 2018 г. отмечали спонтанное уменьшение размеров лимфатических узлов тех же групп до 11 мм. Уменьшение размеров лимфатических узлов происходило одновременно с уменьшением лабораторных проявлений холестаза в результате лечения УДХК. Лимфаденопатия средостения у данной пациентки была расценена как внепеченочное поражение в рамках ПБХ.

3.4.6. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии

ТЭЛА была диагностирована у 3 (1,7%) из 175 пациентов. Венозные тромбоэмболии составляли четверть (25,0%) от всех венозных тромбозов любой локализации (n=12), диагностированных в общей когорте пациентов. Все больные были женщинами в возрасте 48, 69 и 68 лет. Первые 2 из них имели ПБХ, третья страдала АИГ. Ни у одной из пациенток не было АФС и наследственных тромбофилий. Во всех случаях наблюдали поражение сегментарных ветвей легочной артерии. Особенности течения легочных венозных тромбоэмболий изложены в наблюдении №1 и в двух наблюдениях, представленных далее.

Клиническое наблюдение 5.

Пациентка Б. 68 лет, длительное время страдала артериальной гипертензией, ожирением, желчнокаменной болезнью. Заболела остро в марте 2018 г., когда появились одышка в покое, боли в правой половине грудной клетки и сухой кашель, была госпитализирована в стационар по месту жительства. При КТ ОГК с внутривенным контрастированием были выявлены симптом мозаичной легочной перфузии, релаксация правого купола диафрагмы, расширение ствола легочной артерии, дефекты контрастирования сегментарных ветвей правой легочной артерии в средней и нижней долях правого легкого. Обращало на себя внимание наличие гепатомегалии, повышение активности трансаминаз до 30 ВГН и уровня общего билирубина сыворотки крови до 36,6 мкмоль/л, увеличение СОЭ до 76 мм/час. Была диагностирована тромбоэмболия сегментарных ветвей

правой легочной артерии, проводили лечение низкомолекулярными гепаринами с положительной клинической динамикой. При обследовании в Клинике им. Е.М. Тареева в мае 2018 г. впервые было выявлено повышение уровня гамма-глобулинов до 57.5 г/л, наличие анти-дсДНК и АНА в титре 1:640, сохранялось повышение активности трансаминаз до 16 ВГН. При КТ ОГК отмечали положительную динамику в виде уменьшения размера ствола легочной артерии, регресс симптома мозаичной легочной перфузии. Не было выявлено других клинко-лабораторных проявлений, которые могли бы соответствовать СКВ. Результаты обследования позволили диагностировать АИГ высокой активности. В результате иммуносупрессивной терапии с применением преднизолона и азатиоприна наблюдали регресс гипергаммаглобулинемии и нормализацию печеночных лабораторных показателей, легочные тромбоэмболии впоследствии не рецидивировали.

Клиническое наблюдение 6.

У пациентки П. в возрасте 48 лет, имевшей целлюлярную НСИП и декомпенсированный ЦП в исходе ПБХ и алкогольного стеатогепатита, тромбоэмболия сегментарной ветви легочной артерии развилась через 3 года после появления первых клинических проявлений заболевания печени (кожный зуд). Возникновению тромбоэмболии предшествовал алкогольный эксцесс в августе 2017 г., осложнившийся развитием алкогольного гепатита тяжелого течения, в связи с чем проводили лечение преднизолоном с положительной клинко-лабораторной динамикой. В сентябре 2017 г. у пациентки развился тромбоз латеральной подкожной вены левой руки, осложнившийся тромбоэмболией сегментарной ветви легочной артерии правого легкого. При КТ ОГК с внутривенным контрастированием наряду с изменениями в рамках НСИП (зоны «матового стекла» и утолщение интерстиция в базальных сегментах легких) в 8 сегменте правого легкого наблюдали клиновидную зону консолидации с полостью распада в центре, прилежащую широким основанием к плевре, которая соответствовала инфарктной пневмонии. Применяли эноксапарин с

последующей конверсией на ривароксабан. Пациентка умерла в 2019 году вследствие осложнений декомпенсированного ЦП.

Таким образом, ТЭЛА была дебютным проявлением заболевания у пациентки с АИГ. ТЭЛА предшествовала летальному исходу за несколько месяцев до его наступления, осложняя течение как легочного, так и печеночного поражений у обеих пациенток с ПБХ.

3.4.7. Легочный васкулит

Гистологические признаки васкулита легочных артерий малого калибра были обнаружены у 1 из 9 пациентов с выполненной биопсией легких. Клинико-морфологические особенности поражения легких у данной больной изложены в представленном далее клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение 7.

Пациентка А., 51 год, курила в течение в 20 лет, длительное время страдала ожирением и артериальной гипертензией. В апреле 2011 г. остро развились фебрильная лихорадка, кашель с отхождением небольшого количества прозрачной мокроты и одышка в покое. При КТ ОГК были выявлены множественные зоны консолидации легочной ткани в обоих легких в сочетании с правосторонним экссудативным плевритом малого объема. Несмотря на эмпирическую антибактериальную терапию несколькими препаратами наблюдали сохранение респираторных симптомов и увеличение площади легочного поражения. В июне 2011 г. для уточнения причины поражения легких была выполнена торакоскопическая биопсия 8 сегмента левого легкого. При гистологическом исследовании биоптата легкого была обнаружена полиповидная грануляционная ткань в просветах бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол, инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазмócитами и гистиоцитами, а также поражение мелких артерий и артериол, представленное пролиферацией эндотелия и инфильтрацией интимы лимфоцитами,

плазмócитами и гигантскими многоядерными клетками. На основании результатов гистологического исследования было диагностирована ОП. Проводили лечение ГКС, наблюдали положительную клинìко-рентгенологическую динамику ОП, после чего лечение ГКС было прекращено. В апреле 2013 г. в связи с возвратом ОП, лечение системными ГКС было возобновлено. В декабре 2013 г. впервые обследована в Клинике им. Е.М. Тареева, при лабораторных исследованиях крови обращало на себя внимание наличие АМА-М2 и АНА с цитоплазматическим типом свечения в титре 1:640, повышение уровня общего IgM до 5 ВГН, РФ - до 70 ВГН, циркулирующих иммунных комплексов – до 2 ВГН, С-РБ – до 3 ВГН, активности ЩФ – до 2 ВГН, ГГТ – до 4 ВГН. При дообследовании не было обнаружено моноклональных иммуноглобулинов и их свободных цепей, АНЦА, криоглобулинов, а также плазмóцитоза костного мозга, что позволило исключить наличие плазмóклеточных дискразий, АНЦА-ассоциированных и криоглобулинемического васкулитов. При биопсии печени были обнаружены признаки хронического негнойного деструктивного холангита и фиброза печени 3 стадии. Результаты обследования позволили диагностировать ПБХ с внепеченочными проявлениями в дебюте заболевания: ОП, экссудативным плевритом и легочным васкулитом. После начала лечения ГКС и УДХК наблюдали обратное развитие всех легочных проявлений, полный биохимический ответ ПБХ. Через 9 лет наблюдения сохранялась бесстероидная ремиссия всех вышеуказанных легочных поражений, поражение печени не прогрессировало.

Таким образом, особенностью данного клинического наблюдения стало развитие сочетанного поражения легких, в том числе с формированием легочного васкулита, редкого варианта вовлечения легких при АЗП, у пациентки с высокой иммунологической активностью ПБХ, протекавшего без печеночных симптомов. Патогенетическая терапия ПБХ позволила достичь ремиссии как поражения печени, так и легочных поражений.

3.4.8. Сочетанное поражение легких

Почти у каждого третьего пациента ($n=27$, 30,7%) вовлечение легких характеризовалось сочетанием нескольких вариантов поражения. С наибольшей частотой сочетанное поражение легких обнаруживали у пациентов с ПБХ-АИГ (43,8%). Сочетанное поражение у пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ обнаруживали значительно чаще, чем при других заболеваниях (23,7% и 6,1%, $p=0,001$). Частота сочетанного поражения легких при АЗП представлена в Таблице 40.

Таблица 40 – Частота сочетанного поражения легких

	Все пациенты ($n=175$)	ПБХ ($n=77$)	ПСХ ($n=21$)	АИГ ($n=41$)	ПБХ-АИГ ($n=16$)	ПСХ-АИГ ($n=20$)
Сочетанное поражение легких	27 (15,4%)	15 (19,5%)	1 (4,8%)	2 (4,9%)	7 (43,8%)	2 (10,0%)

Сочетанное поражение имели 1 (11,1%) из 9 мужчин и 26 (33,3%) из 79 женщин с вовлечением легких, различия имели тенденцию к статистической значимости ($p=0,083$). Данные по частоте выявления поражений нескольких типов в зависимости от пола представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Количество вариантов поражений легких в зависимости от пола

Количество вариантов поражения легких	Все пациенты ($n=88$)	Пол	
		Мужской ($n=9$)	Женский ($n=79$)
1	61 (69,3%)	8 (88,9%)	53 (67,1%)
2	19 (21,6%)	1 (11,1%)	18 (22,8%)
3	7 (7,9%)	0	7 (8,9%)
4	1 (1,1%)	0	1 (1,2%)

Возраст пациентов без поражения легких, с 1, 2, 3 и 4 вариантами поражения легких составил 38,0 (20,0; 49,0), 46,0 (37,5; 56,0), 48,0 (41,0; 52,0), 49,5 (44,0; 53,0) и 47 лет, соответственно ($p=0,325$).

Варианты сочетанного поражения легких у 27 пациентов представлены в Таблице 42. Наиболее распространенным вариантом сочетанного поражения легких было сочетание ИПЛ с поражением дистальных бронхов, которое наблюдали у 16 (59,2%) из 27 пациентов.

Таблица 42 – Варианты сочетанного поражения легких

№	Диагноз, возраст, пол	Поражение дистальных бронхов	ИПЛ	Очаговое поражение легких	Поражение плевры	Поражение сосудов легких
1	ПБХ, 46 мужской	Утолщение стенок бронхов	ОП	-	Плеврит выпотной	Васкулит артерий
2	ПБХ, 44, женский	Утолщение стенок бронхов	С-ИПЛ	Один солидного типа	-	-
3	ПБХ-АИГ, 48, женский	Центри-лобулярная эмфизема	-	Один по типу матового стекла	-	-
4	АИГ, 67, женский	Утолщение стенок бронхов	-	-	-	Тромбо-эмболия ветвей легочной артерии
5	ПБХ-АИГ, 52, женский	-	С-ИПЛ	Единичные односторонние солидного типа	-	-
6	ПСХ, 44, женский	Бронхиолит Бронхоэктазы	ОП	-	Плеврит сухой	-
7	ПБХ, 57, женский	Утолщение стенок бронхов	НСИП	-	-	Тромбо-эмболия ветвей легочной артерии
8	ПСХ-АИГ, 39, женский	Утолщение стенок бронхов	-	Один по типу матового стекла	-	-

Продолжение таблицы 42

9	ПБХ-АИГ, 52, женский	Бронхиолит Бронхоэктазы	Н-ИПЛ	Один солидного типа	-	-
10	ПБХ, 46, женский	Утолщение стенок бронхов	С-ИПЛ	-	-	
11	ПСХ-АИГ, 23, женский	Утолщение стенок бронхов Центри- лобулярная эмфизема	-	Двусторонние очаги солидного типа с хаотичной локализацией	-	-
12	ПБХ, 30, женский	Утолщение стенок бронхов	СППЛ	-	-	-
13	ПБХ, 48, женский	-	Н-ИПЛ	-	Плеврит сухой	-
14	АИГ, 53, женский	Утолщение стенок бронхов	С-ИПЛ	Один солидного типа	-	-
15	ПБХ-АИГ, 50, женский	-	С-ИПЛ	Единичные односторонние солидного типа	-	-
16	ПБХ-АИГ, 75, женский	Утолщение стенок бронхов Центри- лобулярная эмфизема	ОИП	-	-	-
17	ПБХ-АИГ, 53, женский	Бронхиолит Утолщение стенок бронхов	-	Один по типу матового стекла	Плеврит сухой	-
18	ПБХ, 42, женский	-	С-ИПЛ	Один солидного типа	-	-
19	ПБХ, 48, женский	Бронхоэктазы	С-ИПЛ	-	-	-
20	ПБХ, 34, женский	Утолщение стенок бронхов	ОП	-	-	-
21	ПБХ, 44, женский	-	НСИП	-	-	Тромбо- эмболия ветвей легочной артерии

Продолжение таблицы 42

22	ПБХ, 45, женский	Утолщение стенок бронхов	ОП	-	-	-
23	ПБХ-АИГ, 41, женский	Утолщение стенок бронхов Центри- лобулярная эмфизема	СППЛ	-	-	-
24	ПБХ, 59, женский	Утолщение стенок бронхов	С-ИПЛ	-	-	-
25	ПБХ, 62, мужской	Бронхоэктазы	СППЛ	-	-	-
26	ПБХ, 33, женский	Утолщение стенок бронхов	ОП	-	Плеврит выпотной	-
27	ПБХ, 51, женский	Центри- лобулярная эмфизема	-	Единичные односторонние солидного типа	-	-

При сочетанном поражении легких ИПЛ занимало ведущее место у 11 (40,7%) из 27 пациентов, ТЭЛА – у 2 (7,4%) из 27 пациентов, поражение дистальных бронхов – у 1 (3,7%) из 27 пациентов. У 13 (48,1%) из 27 пациентов с сочетанным поражением все патологические изменения в легких характеризовались бессимптомным течением.

Респираторные симптомы отсутствовали у 11 (40,7%) из 27 пациентов. Кашель наблюдали у 13 (48,1%) пациентов, в том числе – с отхождением мокроты – у 9 (33,3%) пациентов, одышку – у 14 (51,9%) пациентов, лихорадку – у 11 (40,7%) пациентов, дыхательную недостаточность, требующую респираторной поддержки, – у 4 (14,8%) пациентов.

Сопоставляли клинические и лабораторные показатели у пациентов с сочетанным поражением легких (n=27) и у пациентов с одним вариантом поражения легких (n=61). Сравнительная характеристика пациентов представлена в Таблице 43. В группе больных с сочетанным поражением легких наблюдали более большую долю лиц, куривших в настоящее время или прошлом (22,2% и

8,2%, $p=0,085$), страдавших ожирением (37,0% и 13,1%, $p=0,02$), артериальной гипертензией (51,9% и 31,1%, $p=0,064$), ХБП (33,3% и 16,4%, $p=0,095$), ПБХ или ПБХ-АИГ (81,5% и 60,7%, $p=0,084$), не было пациентов с ВЗК (0% и 11,5%, $p=0,095$). При наличии сочетанного поражения легких обнаруживали меньшие значения тромбоцитов периферической крови ($187,2 \pm 63,9$ тыс/мкл и $210,0 \pm 109,9$ тыс/мкл, $p=0,006$) и чаще наблюдали кашель (48,1% и 24,6%, $p=0,046$), одышку (51,9% и 19,7%, $p=0,005$) и серопозитивность по АНА (96,2% и 61,4%, $p=0,001$).

Таблица 43 – Сравнительная характеристика пациентов с сочетанным поражением легких и без такового

Показатели	Все пациенты с поражением легких (n=88)	Пациенты с сочетанным поражением легких (n=27)	Пациенты без сочетанного поражения легких (n=61)	p
Женский пол, n (%)	79 (89,8%)	26 (96,3%)	53 (86,9%)	0,265
Возраст начала заболевания, лет, СЗ \pm СО	46,2 \pm 13,7	47,2 \pm 12,3	45,7 \pm 14,4	0,471
Курение сигарет, n (%)	11 (12,5%)	6 (22,2%)	5 (8,2%)	0,085
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности, n (%)	10 (11,3%)	1 (3,7%)	9 (14,8%)	0,166
Ожирение, n (%)	18 (20,5%)	10 (37,0%)	8 (13,1%)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	33 (37,5%)	10 (51,9%)	19 (31,1%)	0,064
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	10 (11,4%)	2 (7,4%)	8 (13,1%)	0,717
ХБП, n (%)	19 (21,6%)	9 (33,3%)	10 (16,4%)	0,095
Наличие ПБХ или ПБХ-АИГ, n (%)	59 (67,0%)	22 (81,5%)	37 (60,7%)	0,084
ЦП, n (%)	47 (53,4%)	15 (55,6%)	32 (52,5%)	0,821
Балл по Child-Turcotte-Pugh, Ме (МКР)	5,0 (5,0; 7,0)	5,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 7,8)	0,083
Балл по MELD, Ме (МКР)	9,0 (8,0; 13,0)	9,0 (7,0; 10,0)	10,0 (8,0; 14,8)	0,792
Применение азатиоприна, n (%)	36 (40,9%)	13 (48,1%)	23 (37,7%)	0,358
Применение системных ГКС, n (%)	61 (69,3%)	21 (77,8%)	40 (65,6%)	0,252
Внепеченочные поражения кроме ИПЛ, n (%)	36 (40,9%)	12 (44,4%)	24 (39,3%)	0,654
ВЗК, n (%)	7 (8,0%)	0	7 (11,5%)	0,095
Жесткость печени, кПа, Ме (МКР)	11,0 (7,7; 14,0)	10,8 (5,2; 15,6)	11,3 (8,1; 14,0)	0,564

Продолжение таблицы 43

ОФВ1, % от должного, Ме (МКР)	100,0 (93,0; 107,5)	97,0 (83,0; 108,0)	101,0 (95,0; 107,8)	0,226
ФЖЕЛ, % от должного, Ме (МКР)	95,0 (89,0; 105,5)	98,0 (85,0; 105,0)	94,0 (89,0; 108,5)	0,958
Субклиническое течение поражения печени, n (%)	35 (39,8%)	14 (51,9%)	21 (34,4%)	0,123
Сухой синдром, n (%)	28 (31,8%)	10 (37,0%)	18 (29,5%)	0,62
Суставной синдром, n (%)	36 (40,9%)	9 (33,3%)	27 (44,3%)	0,336
Кожные поражения, n (%)	20 (22,7%)	7 (25,9%)	13 (21,3%)	0,783
Лихорадка, n (%)	27 (30,7%)	11 (40,7%)	16 (26,2%)	0,213
Одышка, n (%)	26 (29,5%)	14 (51,9%)	12 (19,7%)	0,005
Кашель, n (%)	28 (31,8%)	13 (48,1%)	15 (24,6%)	0,046
Кашель с отхождением мокроты, n (%)	16 (18,2%)	9 (33,3%)	7 (11,5%)	0,033
Тромбоциты, * 10 ⁹ /л, СЗ ± СО	202,9 ± 98,1	187,2 ± 63,9	210,0 ± 109,9	0,006
Лейкоциты, * 10 ⁹ /л, Ме (МКР)	5,6 (4,1; 6,8)	5,7 (4,1; 7,2)	5,6 (4,2; 6,7)	0,960
ЛДГ, ЕД/л, Ме (МКР)	410,0 (335,8; 446,0)	387,0 (335,0; 459,0)	420,0 (360,0; 443,0)	0,807
С-РБ, мг/л, Ме (МКР)	3,0 (1,0; 8,1)	3,2 (0,9; 12,1)	3,0 (1,0; 6,7)	0,943
IgM общий (г/л), Ме (МКР)	2,1 (1,2; 4,4)	2,1 (1,1; 6,1)	2,1 (1,2; 3,1)	0,387
IgG общий (г/л), Ме (МКР)	15,9 (11,9; 21,0)	14,3 (10,7; 21,0)	16,5 (12,3; 20,9)	0,917
IgA общий (г/л), Ме (МКР)	2,5 (1,8; 3,1)	2,4 (1,8; 3,2)	2,3 (1,8; 3,1)	0,954
анти-дсДНК, n (%)	11/47 (23,4%)	6/16 (37,5%)	5/31 (16,1%)	0,148
анти-SS-A, n (%)	9/40 (22,5%)	2/15 (19,0%)	7/25 (28,0%)	0,44
АНА, n (%)	60/83 (72,3%)	25/26 (96,2%)	35/57 (61,4%)	0,001
РФ, n (%)	23/70 (32,9%)	6/24 (25,0%)	17/46 (37,0%)	0,423
Гипокомплементемия, n (%)	12/39 (30,8%)	4/17 (23,5%)	8/22 (36,4%)	0,494

При многофакторном анализе с поправкой на пол, возраст и статус курения, применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности, лечение ГКС и азатиоприном только наличие ожирения (ОШ 4,24 (95% ДИ 1,4-12,836), $p=0,011$) ассоциировалось с сочетанным поражением легких (Таблица 44).

Таблица 44 – Факторы, ассоциированные с сочетанным поражением легких при АЗП, в логистической регрессионной модели

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст начала заболевания	1,008 (0,975-1,043)	0,635		
Женский пол	3,925 (0,466-33,063)	0,209		

Продолжение таблицы 44

Курение	3,2 (0,882-11,607)	0,077		
Применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности	0,222 (0,027-1,849)	0,164		
Лечение ГКС	1,837 (0,643-5,2)	0,256		
Лечение азатиоприном	1,534 (0,614-3,832)	0,359		
Ожирение	3,897 (1,326-11,456)	0,013	4,24 (1,4-12,836)	0,011
Артериальная гипертензия	4,236 (1,802-9,957)	0,001		
ХБП	3,2 (1,264-8,099)	0,014		
Серопозитивность по АНА	15,714 (1,986-124,37)	0,009		

Оценивали КТ-динамику сочетанного поражения легких у 23 из 27 пациентов. Отсутствовали значимые изменения КТ-картины у 6 (26,1%) из 23 пациентов, наблюдали обратное развитие легочных поражений у 12 (52,2%) из 23 пациентов. Отмечали разнонаправленную динамику вариантов поражения легких у 4 (17,4%) из 23 пациентов: прогрессирование бронхиолита и разрешение Н-ИПЛ у пациентки с ПБХ-АИГ; разрешение сухого плеврита и прогрессирование Н-ИПЛ у пациентки с ПБХ; отсутствие динамики поражения дистальных бронхов (хронический бронхит) и разрешение легочной тромбоэмболии у пациентки с АИГ; прогрессирование целлюлярной НСИП и разрешение легочной тромбоэмболии у пациентки с ПБХ. Сочетанное поражение легких прогрессировало у 1 (4,3%) из 27 пациентов – больной с фибротической НСИП, перенесшей тромбоэмболию ветвей легочной артерии. Венозная тромбоэмболия привела к декомпенсации дыхательной недостаточности и нарастанию вторичной легочной гипертензии, вызванной ИПЛ.

3.5. Прогностическое значение вариантов поражения легких

Поражения легких имели 11 (47,6%) из 21 умерших пациентов. Все умершие больные были женщинами, их средний возраст составил $55,1 \pm 11,7$ лет.

Не было иммуноопосредованных легочных поражений у всех 6 пациентов, перенесших трансплантацию печени. У 5 из 11 умерших пациентов наблюдали ИПЛ (ОИП, фибротическая НСИП, целлюлярная НСИП, СППЛ, Н-ИПЛ), у 3 – поражения дистальных бронхов (двусторонний бронхиолит, хронический бронхит в сочетании с центрилобулярной эмфиземой, хронический бронхит), у 2 – очаговые поражения легких (локально распространенные единичные солидные очаги), у 1 – изолированную медиастинальную лимфаденопатию. У 2 из 11 умерших пациентов легочное поражение (ИПЛ в обоих случаях) характеризовалось манифестным течением. Интервал между установлением диагноза АЗП (ПБХ – 8, ПБХ-АИГ – 1, АИГ – 1, ПСХ – 1) и выявлением вышеуказанных легочных поражений варьировал от 1 до 192 месяцев.

Осложнения терминальной стадии ЦП были причиной смерти у 9 из 11 пациентов с поражением легких, 8 из которых имели декомпенсированный ЦП уже до первого выявления легочных поражений. Острое нарушение мозгового кровообращения было причиной смерти 1 пациентки. Интервал между выявлением легочных поражений и летальным исходом варьировал от 2 до 38 месяцев.

Легочное поражение послужило непосредственной причиной смерти в 1 (4,8%) из 21 наблюдений. Летальный исход вследствие декомпенсации дыхательной недостаточности имел место у пациентки 69 лет, страдавшей с ПБХ и фибротической НСИП. Интервал между появлением первых рентгенологических признаков поражения легких и смертью составил 13 лет.

Оценивали прогностическое значение и влияние на печеночные исходы различных вариантов поражения легких. Сравнивали частоту ответа на лечение у пациентов с различными вариантами поражения легких (Таблица 45). При ПБХ и ПБХ-АИГ ответ на лечение УДХК чаще регистрировали у пациентов, имевших поражение дистальных бронхов (81,5% и 42,2%, $p=0,001$), ИПЛ (64,9% и 46,3%, $p=0,081$) и сочетанное поражение легких (72,7% и 47,8%, $p=0,041$).

Наблюдали тенденцию к статистически значимым различиям в частоте достижения ответа на лечение УДХК при наличии сочетанного поражения легких и без такового при ПСХ и ПСХ-АИГ (100% и 38,9%, $p=0,074$).

Таблица 45 – Ответ на лечение в зависимости от варианта поражения легких

	Ответ ПБХ и ПБХ-АИГ на лечение УДХК		Ответ ПСХ и ПСХ-АИГ на лечение УДХК		Ответ АИГ, ПБХ- АИГ и ПСХ-АИГ на иммуносупрессивную терапию		Рекомпенсация ЦП	
	нет (n=42)	есть (n=49)	нет (n=22)	есть (n=17)	нет (n=2)	есть (n=69)	нет (n=35)	есть (n=12)
ИПЛ								
ИПЛ нет, <i>n</i> (%)	29/54 (53,7%)	25/54 (46,3%)	21/37 (56,8%)	16/37 (43,2%)	2/61 (3,3%)	59/61 (96,7%)	30/41 (73,2%)	11/41 (26,8%)
ИПЛ есть, <i>n</i> (%)	13/37 (35,1%)	24/37 (64,9%)	1/2 (50,0%)	1/2 (50,0%)	0/10	10/10 (100,0%)	5/6 (83,3%)	1/6 (16,7%)
<i>p</i>	0,081		1,0		1,0		0,564	
Поражение дистальных бронхов								
Поражения дистальных бронхов нет, <i>n</i> (%)	37/64 (57,8%)	27/64 (42,2%)	18/31 (58,1%)	13/31 (41,9%)	1/52 (1,9%)	51/52 (98,1%)	29/38 (76,3%)	9/38 (23,7%)
Поражение дистальных бронхов есть, <i>n</i> (%)	5/27 (18,5%)	22/27 (81,5%)	4/8 (50,0%)	4/8 (50,0%)	1/19 (5,3%)	18/19 (94,7%)	6/9 (66,7%)	3/9 (33,3%)
<i>p</i>	0,001		0,709		0,446		0,674	
Очаговое поражение легких								
Очагового поражения нет, <i>n</i> (%)	34/77 (44,2%)	43/77 (55,8%)	19/33 (57,6%)	14/33 (42,4%)	1/59 (1,7%)	58/59 (98,3%)	32/42 (76,2%)	10/42 (23,8%)
Очаговое поражение есть, <i>n</i> (%)	8/14 (57,1%)	6/14 (42,9%)	3/6 (13,6%)	3/6 (17,6%)	1/12 (8,3%)	11/12 (91,7%)	3/5 (60,0%)	2/5 (40,0%)
<i>p</i>	0,398		0,731		0,311		0,59	
Сочетанное поражение легких								
Сочетанного поражения нет, <i>n</i> (%)	36/69 (52,2%)	33/69 (47,8%)	22/36 (61,1%)	14/36 (38,9%)	1/60 (1,7%)	59/60 (98,3%)	33/43 (76,7%)	10/43 (23,3%)
Сочетанное поражение есть, <i>n</i> (%)	6/22 (27,3%)	16/22 (72,7%)	0/3	3/3 (100%)	1/11 (9,1%)	10/11 (90,9%)	2/4 (50,0%)	2/4 (50,0%)
<i>p</i>	0,041		0,074		0,228		0,266	

Оценивали частоту наступления неблагоприятных исходов в зависимости от наличия поражения легких. Длительность наблюдения за пациентами без вовлечения легких и за пациентами с ИПЛ (30,0 (11,5; 40,5) и 32,5 (21,8; 42,5) месяцев, соответственно, $p=0,15$), поражением дистальных бронхов (31,0 (17,0; 41,0) и 30,0 (12,5; 41,0) месяцев, соответственно, $p=0,783$), очаговым поражением легких (31,0 (11,3; 39,0) и 31,0 (17,0; 41,0) месяцев, соответственно, $p=0,801$), сочетанным поражением легких (31,0 (14,3; 41,0) и 31,0 (17,0; 40,0) месяцев, соответственно, $p=0,698$) значимо не различалась.

Сравнительная характеристика исходов представлена в Таблице 46. При сочетанном поражении легких наблюдали меньшую частоту декомпенсации ЦП, различия не были статистически значимыми (26,7% и 51,2%, $p=0,097$).

Таблица 46 – Частота неблагоприятных исходов в зависимости от наличия легочных поражений

	Декомпенсация ЦП		Печеночный исход		Смерть по любой причине	
	нет (n=52)	есть (n=47)	нет (n=152)	есть (n=23)	нет (n=153)	есть (n=22)
ИПЛ						
ИПЛ нет, n (%)	41/82 (50,0%)	41/82 (50,0%)	113/133 (85,0%)	20/133 (15,0%)	116/133 (87,2%)	17/133 (12,8%)
ИПЛ есть, n (%)	11/17 (64,7%)	6/17 (35,3%)	39/42 (92,9%)	3/42 (7,1%)	37/42 (88,1%)	5/42 (12,9%)
p	0,299		0,294		1,0	
Поражение дистальных бронхов						
Поражения дистальных бронхов нет, n (%)	36/74 (48,6%)	38/74 (51,4%)	110/130 (84,6%)	20/130 (15,4%)	113/130 (86,9%)	17/130 (13,1%)
Поражение дистальных бронхов есть, n (%)	16/25 (64,0%)	9/25 (36,0%)	42/45 (93,3%)	3/45 (6,7%)	40/45 (88,9%)	5/45 (11,1%)
p	0,184		0,2		0,732	
Очаговое поражение легких						
Очагового поражения нет, n (%)	41/83 (49,4%)	42/83 (50,6%)	130/151 (86,1%)	21/151 (13,9%)	131/151 (86,8%)	20/151 (13,2%)
Очаговое поражение есть, n (%)	11/16 (68,8%)	5/16 (31,3%)	22/24 (91,7%)	2/24 (8,3%)	22/24 (91,7%)	2/24 (8,3%)
p	0,181		0,745		0,743	

Продолжение таблицы 46

Сочетанное поражение легких						
Сочетанного поражения нет, <i>n</i> (%)	41 (48,8%)	43/84 (51,2%)	127 (85,8%)	21/148 (14,2%)	130/148 (87,8%)	18/148 (12,2%)
Сочетанное поражение есть, <i>n</i> (%)	11 (73,3%)	4/15 (26,7%)	25 (92,6%)	2/27 (7,4%)	23/27 (85,2%)	4/27 (14,8%)
<i>p</i>	0,097		0,536		0,752	

Пациенты с сочетанным поражением легких и поражением печени на стадии компенсированного ЦП имели меньшую вероятность (ОР 0,369 (95% ДИ 0,13-1,0), $p=0,05$) декомпенсации ЦП (Рисунок 21).

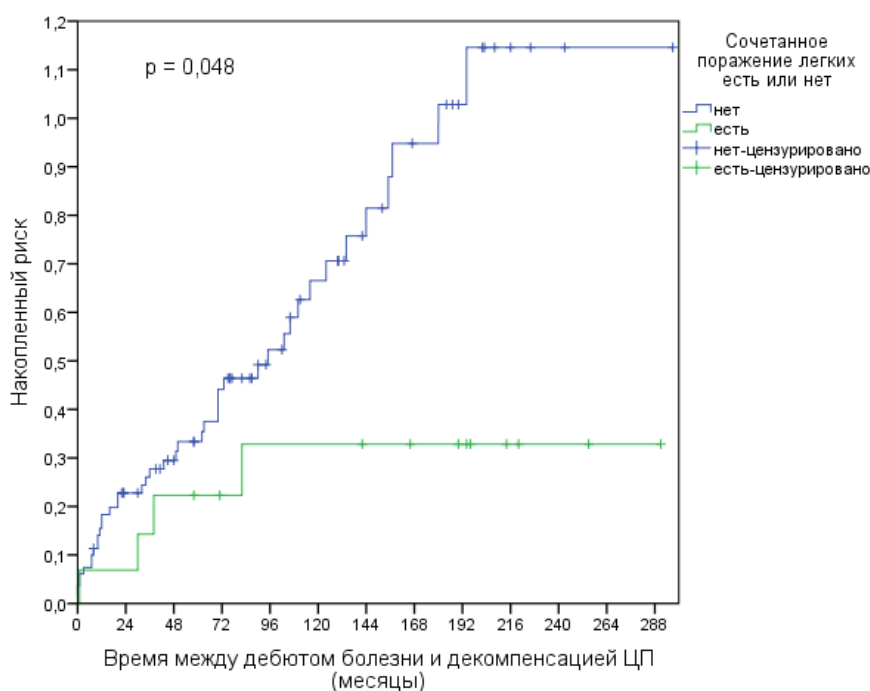


Рисунок 21 – Кумулятивный риск декомпенсации ЦП в зависимости от наличия сочетанного поражения легких

Наличие сочетанного поражения легких было сопряжено с меньшей вероятностью декомпенсации ЦП при однофакторном анализе, однако данный фактор утратил свою значимость при многофакторном анализе. Остальные варианты поражения легких предиктивного значения не имели. Результаты многофакторного анализа представлены в Таблице 47.

Таблица 47 – Факторы декомпенсации ЦП в регрессионной модели Кокса

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст начала заболевания	1,021 (1,0-1,042)	0,049		
Пол	1,117 (0,499-2,5)	0,787		
Сочетанное поражение легких	0,369 (0,13-1,0)	0,05		
ВРВП	3,133 (1,552-6,323)	0,001	4,36 (1,512-12,570)	0,006
Гемоглобин	0,979 (0,964-0,994)	0,005		
ПТИ	0,966 (0,951-0,981)	0,001		
Альбумин	0,91 (0,874-0,947)	0,001	0,943 (0,898-0,989)	0,017
Общий билирубин	1,006 (1,003-1,008)	0,001		
Натрий	0,854 (0,778-0,937)	0,001		
АСТ	1,007 (1,003-1,01)	0,001	1,004 (1,000-1,008)	0,029
«Малые» печеночные знаки	3,402 (1,686-6,867)	0,001		

Вероятность наступления неблагоприятного печеночного исхода (ОР 0,225 (95% ДИ 0,052-0,969), $p=0,045$) у пациентов с ИПЛ был меньше (Рисунок 22).

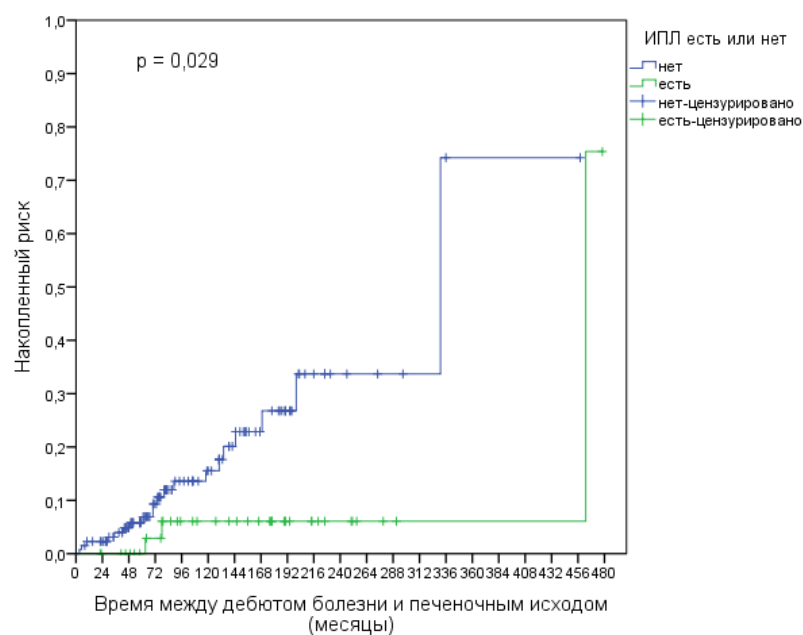


Рисунок 22 – Кумулятивный риск неблагоприятного печеночного исхода в зависимости от наличия ИПЛ

Наличие ИПЛ было ассоциировано со снижением вероятности наступления неблагоприятного печеночного исхода только при однофакторном анализе (Таблица 48). Поражения легких другого вида предиктивного значения не имели.

Таблица 48 – Факторы неблагоприятного печеночного исхода в регрессионной модели Кокса

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст начала заболевания	1,024 (0,995-1,055)	0,103	1,051 (1,006-1,098)	0,026
Пол	1,053 (0,354-3,167)	0,919		
Употребление алкоголя в токсических дозах	5,399 (1,571-18,557)	0,007		
ИПЛ	0,225 (0,052-0,969)	0,045		
Гемоглобин	0,940 (0,92-0,961)	0,001		
Тромбоциты	0,993 (0,988-0,998)	0,01		
ПТИ	0,947 (0,928-0,967)	<0,001	1,045 (1,007-1,085)	0,02
Альбумин	0,841 (0,796-0,888)	<0,001		
Общий билирубин	1,011 (1,008-1,014)	0,001		
Натрий	0,753 (0,666-0,851)	<0,001	0,721 (0,59-0,882)	0,001
Креатинин				
АСТ	1,008 (1,005-1,012)	<0,001	1,009 (1,001-1,016)	0,019
Асцит	18,085 (6,113-53,504)	<0,001	110,987 (5,149-2392,192)	0,003
ПЭ	41,799 (13,897-125,725)	<0,001	18,111 (3,778-86,811)	0,02
«Малые» печеночные знаки	11,419 (3,39-38,467)	<0,001		

Анализировали факторы наступления неблагоприятных исходов у пациентов, имевших ПБХ и ПБХ-АИГ. Сравнительная характеристика исходов представлена в Таблице 49. Меньшую частоту декомпенсации ЦП наблюдали при наличии сочетанного (18,2% и 52,6%, $p=0,083$) и очагового (11,1% и 52,5%, $p=0,03$) поражений легких.

Таблица 49 – Частота неблагоприятных исходов при ПБХ и ПБХ-АИГ в зависимости от наличия легочных поражений

	Декомпенсация ЦП		Печеночный исход		Смерть по любой причине	
	нет (n=27)	есть (n=22)	нет (n=79)	есть (n=14)	нет (n=79)	есть (n=14)
ИПЛ						
ИПЛ нет, n (%)	17/34 (50,0%)	17/34 (50,0%)	44/55 (80,0%)	11/55 (20,0%)	46/55 (83,6%)	9/55 (16,4%)
ИПЛ есть, n (%)	10/15 (66,6%)	5/15 (33,3%)	35/38 (92,1%)	3/38 (7,9%)	33/38 (86,8%)	5/38 (13,2%)
p	0,358		0,144		0,773	
Поражение дистальных бронхов						
Поражения дистальных бронхов нет, n (%)	18/36 (50,0%)	18/36 (50,0%)	54/66 (81,8%)	12/66 (18,2%)	56/66 (84,8%)	10/66 (15,2%)
Поражение дистальных бронхов есть, n (%)	9/13 (69,2%)	4/13 (30,8%)	25/27 (92,6%)	2/27 (7,4%)	23/27 (85,2%)	4/27 (14,8%)
p	0,333		0,144		0,967	
Очаговое поражение легких						
Очагового поражения нет, n (%)	19/40 (47,5%)	21/40 (52,5%)	66/79 (83,5%)	13/79 (16,5%)	66/79 (83,5%)	13/79 (16,5%)
Очаговое поражение есть, n (%)	8/9 (88,9%)	1/9 (11,1%)	13/14 (92,9%)	1/14 (7,1%)	13/14 (92,9%)	1/14 (7,1%)
p	0,03		0,686		0,686	
Сочетанное поражение легких						
Сочетанного поражения нет, n (%)	18/38 (47,4%)	20/38 (52,6%)	59/71 (83,1%)	12/71 (16,9%)	61/71 (85,9%)	10/71 (14,1%)
Сочетанное поражение есть, n (%)	9/11 (81,8%)	2/11 (18,2%)	20/22 (90,9%)	2/22 (9,1%)	18/22 (81,8%)	4/22 (18,2%)
p	0,083		0,506		0,734	

Вероятность декомпенсации ЦП при ПБХ и ПБХ-АИГ был значимо меньше при наличии ИПЛ (ОР 0,295 (95% ДИ 0,094-0,919), $p=0,035$) или сочетанного поражения легких (ОР 0,21 (95% ДИ 0,048-0,919), $p=0,038$) (Рисунки 23 и 24).

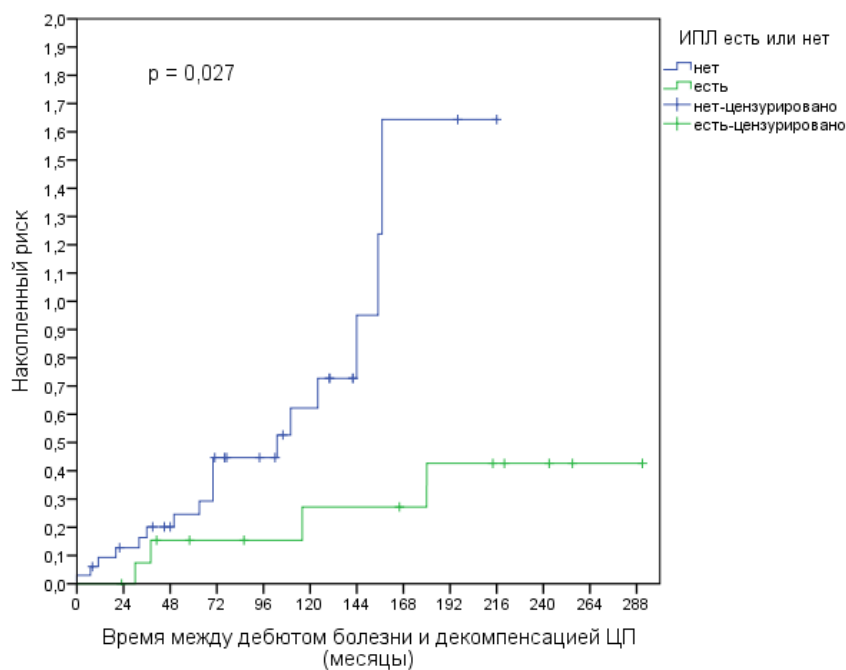


Рисунок 23 – Кумулятивный риск декомпенсации ЦП при ПБХ и ПБХ-АИГ в зависимости от наличия ИПЛ

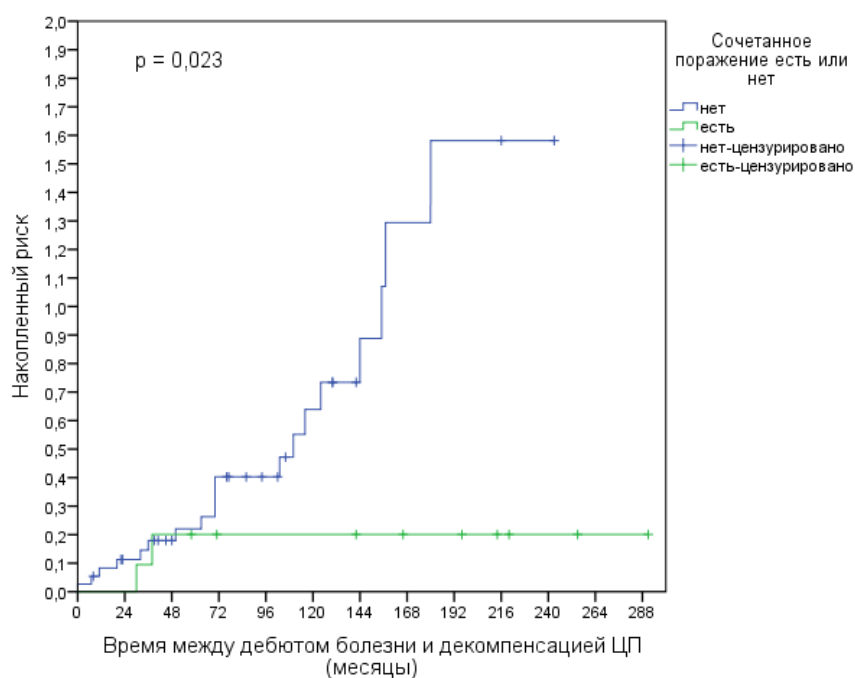


Рисунок 24 – Кумулятивный риск декомпенсации ЦП при ПБХ и ПБХ-АИГ в зависимости от наличия сочетанного поражения легких

Наличие сочетанного поражения и ИПЛ было сопряжено с уменьшением вероятности декомпенсации ЦП только при однофакторном анализе (Таблица 50).

Таблица 50 – Факторы декомпенсации ЦП при ПБХ и ПБХ-АИГ в регрессионной модели Кокса

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст начала заболевания	1,021 (0,969-1,075)	0,434		
Пол	1,438 (0,193-10,742)	0,723		
Сочетанное поражение легких	0,21 (0,048-0,919)	0,038		
ИПЛ	0,295 (0,094-0,919)	0,035		
ВРВП	4,701 (1,093-20,225)	0,038		
Гемоглобин	0,958 (0,936-0,981)	<0,001		
ПТИ	0,975 (0,95-1,0)	0,05		
Альбумин	0,877 (0,813-0,946)	<0,001	0,76 (0,606-0,954)	0,018
Общий билирубин	1,007 (1,004-1,011)	<0,001		
Натрий	0,783 (0,666-0,921)	0,003		
АСТ	1,008 (1,001-1,016)	0,019		
Ответ на лечение УДХК	0,41 (0,168-1,0)	0,05		

Вероятность неблагоприятного печеночного исхода при ПБХ и ПБХ-АИГ был значимо меньше при наличии ИПЛ (ОР 0,2 (95% ДИ 0,044-0,911), $p=0,038$), но при многофакторном анализе наличие ИПЛ утрачивало свою прогностическую значимость (Таблица 51).

Таблица 51 – Факторы неблагоприятных печеночных исходов при ПБХ и ПБХ-АИГ в регрессионной модели Кокса

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Возраст начала заболевания	1,038 (0,976-1,105)	0,237	1,276 (1,078-1,510)	0,005
Пол	21,180 (0,001-308,501)	0,673		
ЦП	57,644 (0,648-5128,411)	0,077		
Асцит	15,047 (4,087-55,399)	<0,001		
ВРВП	9,010 (1,985-40,893)	0,004		
ПЭ	25,885 (7,042-95,147)	<0,001	53,950 (2,404-1210,699)	0,012
Альбумин	0,834 (0,770-0,904)	<0,001		

Продолжение таблицы 51

Общий билирубин	1,012 (1,007-1,016)	<0,001		
ПТИ	0,956 (0,931-0,983)	0,001		
ИПЛ	0,2 (0,044-0,911)	0,038		
Ответ на лечение УДХК	0,089 (0,018-0,437)	0,003		

Десятилетняя печеночная выживаемость (Рисунок 25) у больных ПБХ и ПБХ-АИГ была значимо большей при наличии ИПЛ (93,2% и 79,9 %, $p=0,021$).

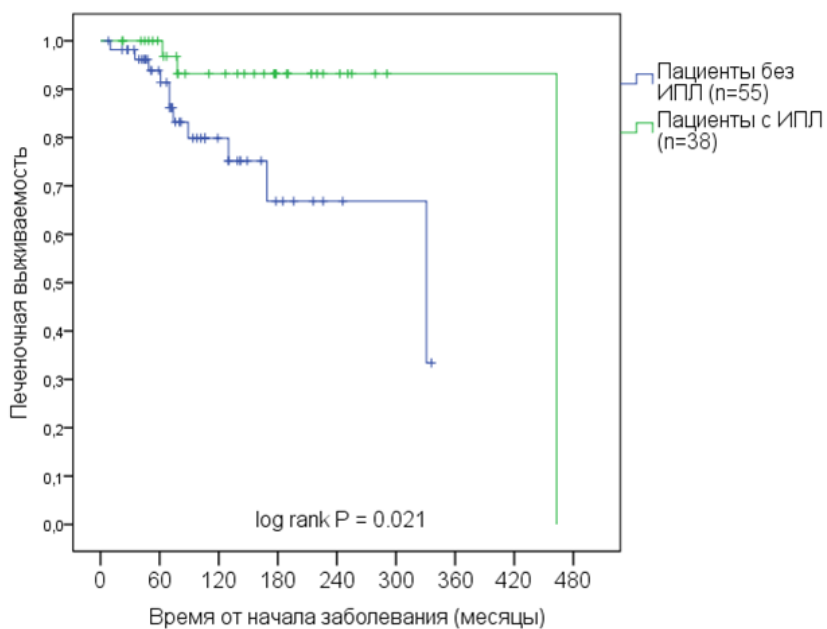


Рисунок 25 – Печеночная выживаемость при ПБХ и ПБХ-АИГ в зависимости от наличия ИПЛ

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе настоящего исследования мы проанализировали частоту, варианты течения, клинические, рентгенологические и морфологические особенности поражения легких у 175 пациентов, имевших ПБХ, АИГ, ПСХ, ПБХ-АИГ и ПСХ-АИГ. Медиана длительности наблюдения составила 31,0 (15,0; 41,0) месяц.

Поражение легких оказалось ведущим по частоте внепеченочным поражением при всех АЗП и было диагностировано у половины (50,3%) пациентов. Вовлечение легких любого типа чаще обнаруживали при ПБХ-АИГ (81,3%) и ПБХ (59,7%), чем при ПСХ (42,9%), АИГ (36,6%) и ПСХ-АИГ (25,0%).

ИПЛ значительно чаще обнаруживали при ПБХ-АИГ (56,3%) и ПБХ (37,7%), по сравнению с ПСХ (9,5%) и АИГ (4,9%). Не имели ИПЛ больные с ПСХ-АИГ. В нашем исследовании частота ИПЛ при АЗП превышала таковую в других работах, где при АИГ она оценивалась от 0,4 до 1,5%, при ПБХ – от 0,3 до 15,7%, при ПСХ – от 1,6% до 4,0% [151, 252, 34, 224, 69, 169, 75, 76, 140, 198, 200, 251].

Абсолютное большинство больных (90,5%) с ИПЛ имели ПБХ или ПБХ-АИГ. Результаты нашего исследования показали, что ИПЛ при ПБХ и ПБХ-АИГ гораздо более распространено, чем считалось ранее, и может быть обнаружено у значительной доли пациентов с ПБХ даже при отсутствии у них СЗСТ. В отличие от ранее проведенных ретроспективных исследований, где для выявления ИПЛ у части пациентов применяли рентгенографию ОГК, мы проводили проспективное исследование и применяли для скрининга легочных поражений нативную КТ ОГК. Другой причиной более высокой распространенности ИПЛ в обследованной нами группе пациентов могло быть наличие в выборке не только лиц с изначально неизвестной легочной картиной, но и больных, уже имевших на момент включения в исследование диагностированное ПБХ-ассоциированное ИПЛ.

Частота ИПЛ у пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ в нашем исследовании оказалась сопоставима с таковой при СШ (12-21%), ССД (44–50%), РА (7-15%), СКВ (3-10%) и СмЗСТ (39-72%) [120]. Высокая частота ИПЛ при ПБХ позволяет

рассматривать это заболевание как одну из причин иммуноопосредованного поражения легких наравне с СЗСТ [37].

При ПБХ и ПБХ-АИГ мы наблюдали те же КТ-паттерны ИПЛ, которые обнаруживали и при СЗСТ, кроме лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. Данный вариант ИПЛ ранее был описан при ПБХ, однако частота его неизвестна [250, 134, 240]. Мы предполагаем, что лимфоцитарная интерстициальная пневмония является редким вариантом ИПЛ при ПБХ и не была обнаружена в нашем исследовании вследствие относительно небольшого объема выборки.

Отличительной особенностью вовлечения легких при ПБХ в сравнении с таковым при СЗСТ является высокая распространенность при ПБХ гранулематозного поражения легких, напоминающего саркоидоз легких [123]. В нашем исследовании СППЛ превалировало в структуре вариантов ИПЛ (33,3%). СППЛ наблюдали исключительно при ПБХ и ПБХ-АИГ.

ПБХ и саркоидоз имеют ряд общих признаков, в том числе и схожесть клинико-рентгенологической картины поражения легких, что может затруднять их дифференциальную диагностику [5, 8]. В нашем исследовании у всех 14 пациентов, имевших СППЛ в рамках ПБХ, наблюдали типичную КТ-картину саркоидоза легких, которая характеризовалась наличием медиастинальной лимфаденопатии в сочетании с ретикулонодулярными изменениями. Предполагается существование сходных патогенетических механизмов вовлечения легких при данных заболеваниях. Отношение $CD4^+$ и $CD8^+$ субпопуляций лимфоцитов и клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с ПБХ сходны с таковыми при саркоидозе легких [216, 244]. При этом возможность развития при ПБХ других вариантов поражения легких, которые не наблюдаются у пациентов с саркоидозом, позволяет обсуждать наличие и альтернативных, отличных от реакций гиперчувствительности замедленного типа, механизмов вовлечения легких при ПБХ [123].

Мы так же как другие авторы, наряду с поражением легких отмечали вовлечение кожи и периферической нервной системы в рамках саркоидной

реакции при ПБХ [82, 211]. Симптомы, обусловленные саркоидной реакцией, были первым клиническим проявлением ПБХ у 5 (35,7%) из 14 пациентов, при этом все из них имели повышение активности ГГТ и ЩФ на момент верификации легочного поражения. В связи с этим мы считаем, что у пациентов с предполагаемым саркоидозом легких, имеющих клинические и/или лабораторные проявления холестаза, необходимо исключать наличие ПБХ. Методом скрининга является определение АМА-М2 и ПБХ-специфических АНА. В диагностически неясных случаях необходимо выполнение биопсии печени.

Эпителиодноклеточные неказеозные гранулемы в биоптате печени обнаруживали у 7 из 10 из пациентов с СППЛ. Дифференциальная диагностика ПБХ, протекающего с гранулематозом печени, и поражения печени в рамках саркоидоза может представлять трудности ввиду сходства морфологической картины [5, 8]. Печеночные гранулемы при ПБХ в противоположность таковым при саркоидозе менее четко оформлены и немногочисленны, не сливаются в конгломераты и локализуются преимущественно в пределах портального тракта вблизи пораженных междольковых желчевыводящих протоков [146]. Дуктопения, характерная для ПБХ, редко развивается при саркоидозе печени [146, 77]. Плотные перидуктальные воспалительные инфильтраты в сочетании с выраженным повреждением эпителия желчных протоков (florid duct lesions) также являются специфичным гистологическим признаком ПБХ, не свойственным для саркоидоза печени [146, 77]. В нашем исследовании морфологическая картина поражения печени у 6 из 7 пациентов, имевших печеночные гранулемы, характеризовалась одновременным наличием изменений, свойственных как для саркоидоза печени (эпителиодноклеточные гранулемы в паренхиме печени, в том числе образующие конгломераты), так и для поражения печени в рамках ПБХ (хронический негнойный деструктивный холангит, дуктопения).

Как правило, при поражении печени в рамках саркоидоза не обнаруживают циркулирующих АМА-М2 и АНА, специфичных для ПБХ. В исследовании, включившем 16 больных ПБХ и 38 больных саркоидозом легких, АМА-М2 были

обнаружены у всех пациентов с ПБХ и ни у одного пациента с саркоидозом легких [233]. В исследовании Lee и соавт. АМА-М2 обнаруживали у 6 из 7 пациентов с ПБХ и СППЛ [142]. АМА-М2 у пациентов с ПБХ и СППЛ могут не выявляться при реакции непрямой иммунофлюоресценции и обнаруживаться только при иммуноферментном анализе [221]. У всех 7 пациентов из нашего исследования, имевших гранулемы в печени, обнаруживали АМА-М2 и ПБХ-специфические АНА, поэтому наличие ПБХ сомнений не вызывало.

Повышение активности АПФ обнаруживают у 16-26% больных ПБХ (как с СППЛ, так и без него) и менее чем у 50% больных саркоидозом [19, 11, 14]. В нашем исследовании значимых различий в активности АПФ у пациентов, имевших гранулемы в печени, и пациентов, не имевших печеночных гранул, не было.

Клиническое значение гранулематозного поражения печени при ПБХ остается неясным. Lee и соавт. в своем исследовании показали более благоприятный прогноз поражения печени при ПБХ при наличии печеночных гранул [142]. В другой работе You и соавт. предположили, что формирование печеночных гранул при ПБХ может быть адаптивной реакцией в ответ на хроническое повреждение желчных протоков и позволяет уменьшить активность холангита [258]. В нашем исследовании у пациентов, имевших гранулемы, ЦП диагностировали значимо реже (26,7% и 66,7%, $p=0,025$). Только 1 из 14 пациентов, имевших СППЛ, умер от осложнений ЦП, при этом смерть наступила через 37 лет после клинического дебюта СППЛ. Таким образом, с учетом результатов нашего и вышеупомянутых исследований, нельзя исключать, что саркоидоподобная реакция при ПБХ может иметь протективный эффект, уменьшая скорость прогрессирования печеночного поражения.

При гистологическом исследовании биоптатов легких у 1 из 3 больных, имевших ОП, обнаруживали единичные неказеозные эпителиодноклеточные гранулемы. Неказеозные рыхлые гранулемы обнаруживали у 5 из 7 пациентов с гистологическими признаками ОП в биоптате легких [142]. Предполагается, что

сочетание данных гистологических изменений, наблюдаемое у части пациентов с ПБХ-ассоциированным ИПЛ, может являться особым гистологическим паттерном поражения легких (гранулематозная ОП), специфичным для ПБХ [209, 142].

У 3 больных (2 – с ПБХ), (1 – с ПБХ-АИГ) рентгенологическая и морфологическая картина ИПЛ не соответствовали какому-либо известному паттерну ИПЛ, поэтому мы не смогли классифицировать вариант ИПЛ в данных случаях. Lee и соавт. в своем исследовании также обращали внимание на то, что спектр патологических изменений, наблюдаемых при гистологическом исследовании биоптатов легких больных ПБХ не всегда можно отнести к какому-либо известному паттерну, однако отмечали сходство морфологической картины поражения печени и легких при данном заболевании [142]. Таким образом, морфологическая картина ИПЛ при ПБХ не всегда поддается классификации и в настоящее время является предметом продолжающихся исследований.

При КТ ОГК мы выявили С-ИПЛ у 10 (5,7%) из 175 пациентов с АЗП, абсолютное большинство которых составили больные ПБХ и ПБХ-АИГ. С-ИПЛ также ранее было описано при СЗСТ, в том числе – у пациентов с РА, ССД, антисинтетазным синдромом и СмЗСТ [106, 67]. Предполагается, что данный КТ-паттерн является рентгенологическим проявлением ИЗЛ на ранних этапах развития, в том числе и ИПЛ, ассоциированного с СЗСТ [7, 106, 67, 181]. Частота прогрессирования С-ИПЛ до клинически значимого ИПЛ при СЗСТ в разных исследованиях оценивалась от 34% до 57% при длительности наблюдения от 1,5 до 4,5 лет [106, 92, 60]. В нашем исследовании мы не зафиксировали ни в одном случае перехода С-ИПЛ в манифестное ИПЛ при наблюдении в течение 2,4 года.

Таким образом, скрининг ИПЛ в популяции пациентов с ПБХ позволяет не только выявить бессимптомно протекающее ИПЛ, но и диагностировать его на ранних этапах развития, когда легче контролировать течение заболевания и предотвратить его прогрессирование до продвинутой стадии.

Мы оценивали динамику КТ-картины ИПЛ у 38 (90,5%) из 42 пациентов. У 7 (18,4%) из 38 пациентов значимой динамики ИПЛ не было, у 26 (68,4%)

пациентов наблюдали положительную КТ-динамику. Спонтанный регресс ИПЛ отмечали у 3 (7,9%) из 38 пациентов, из которых 1 имел СППЛ, 2 – ОП (у всех был ПБХ). В исследовании Shimoda и соавт. ОП претерпевало обратное развитие в отсутствие иммуносупрессивной терапии у 16 (40,0%) из 40 больных [212]. Саркоидоз легких спонтанно регрессирует у 55-90% пациентов с ранними рентгенологическими стадиями [226]. Спонтанное обратное развитие СППЛ при ПБХ ранее было описано, тогда как ОП – нет [129]. Таким образом, ИПЛ у большинства пациентов характеризовалось непрогрессирующим течением. Мы считаем, что при отсутствии значимых нарушений функции внешнего дыхания у со стабильно протекающим ИПЛ возможна наблюдательная тактика ведения.

При многофакторном анализе больший возраст начала заболевания был ассоциирован с меньшими шансами регрессирования ИПЛ (ОШ 0,914 (95% ДИ 0,837-0,997, $p=0,043$), тогда как лечение системными ГКС – с большими шансами (ОШ 8,444 (95% ДИ 1,524-46,787), $p=0,015$). Наши данные согласуются с результатами других исследований, где также было показано менее благоприятное течение ИЗЛ в пожилом возрасте [132].

Отрицательная динамика течения ИПЛ у 5 (13,1%) из 38 пациентов была ассоциирована с вероятностью как неблагоприятного легочного, так и печеночного исходов. В связи с этим мы можем предположить, что больные с ПБХ, одновременно имеющие поражение печени на стадии цирроза и прогрессирующее ИПЛ, нуждаются в более частом наблюдении и контроле динамики не только поражения органов дыхания, но печеночной функции.

Субклиническое течение поражения печени было ассоциировано с ИПЛ у больных ПБХ и ПБХ-АИГ (ОШ 11,509 (95% ДИ 1,210-109,421), $p=0,033$). Более чем у половины (52,6%) больных ПБХ и ПБХ-АИГ, имевших ИПЛ, на момент установления диагноза отсутствовали симптомы заболевания печени. При этом у 26,3% пациентов с ИПЛ легочное поражение было диагностировано перед печеночным. Возможность бессимптомного течения ПБХ у пациентов с ПБХ-ассоциированным ИПЛ обуславливает необходимость исключения ПБХ у всех

пациентов с ИПЛ неясного происхождения. В ретроспективном многоцентровом исследовании ИПЛ, ассоциированное с ПБХ, составляло 1,4% от всех вариантов ИПЛ у пациентов европейского происхождения [161]. Мы считаем, что целесообразен двухэтапный подход к проведению скрининга. Активность ГГТ и ЩФ сыворотки крови следует определять у всех больных с ИПЛ. Исследование иммуноблота ПБХ-специфических АНА рекомендовано всем пациентам с ИПЛ, имеющим персистирующее повышение активности ГГТ и ЩФ. С другой стороны, из наших наблюдений следует, что у всех больных ПБХ, имеющих бессимптомное течение печеночного поражения, также необходимо исключать наличие ИПЛ.

В обследованной нами когорте все пациенты с ИПЛ имели АМА-M2, тогда как в группе пациентов без ИПЛ они не были выявлены в 16,4% случаев. Shen и соавт. также продемонстрировали более высокую распространенность АМА-M2 у пациентов с ИПЛ (92,3% против 80,0%) [209]. В другой работе АМА-M2 были обнаружены у 10 из 11 (90,9%) пациентов с ПБХ-ассоциированным ИПЛ [151]. Различия в частоте выявления АМА-M2 могут быть объяснены применением в нашем исследовании более чувствительной лабораторной методики на основе иммуноферментного анализа для детекции этого типа антител в сыворотке крови больных.

Как в нашем исследовании, так и в работах других авторов было установлено, что у больных ПБХ, серопозитивных по АМА-M2, наблюдали более высокий уровень общего IgM сыворотки крови [139, 201, 262]. В настоящее время неизвестно, имеет ли при ПБХ IgM ту же антигенную специфичность, что и АМА-M2. Было показано, что иммунные комплексы, циркулирующие в крови больных ПБХ, содержат АМА-M2 и антиген-мишень данных антител [97, 16]. При этом по-прежнему не выяснено, является ли повышенный уровень общего IgM сыворотки крови при ПБХ лабораторным эпифеноменом или отражает вовлеченность IgM в формирование внепеченочных органных поражений при данном заболевании. В пользу последнего предположения свидетельствует то,

что иммунные комплексы, содержащие IgM, были выявлены при гистологическом исследовании биоптатов кожи и почек пациентов, имеющих иммуноопосредованное поражение данных органов в рамках системных проявлений ПБХ [149, 188, 191, 101]. Вопрос о возможности IgM-содержащих иммунных комплексов индуцировать легочное поражение при ПБХ остается открытым. Иммунные комплексы, включающие IgG и C1q компонент комплемента, но не IgM, были выявлены в легочном интерстиции пациента с ПБХ-ассоциированным ИПЛ [240]. В нашем же исследовании повышенный уровень общего IgM был предиктором ИПЛ при ПБХ и ПБХ-АИГ (ОШ 1,535 (95% ДИ 1,067-2,208), $p=0,02$), что позволяет обоснованно предполагать вовлеченность IgM в процесс формирования легочного поражения при ПБХ. Таким образом, роль иммунокомплексных реакций иммунитета в развитии ИПЛ при ПБХ в настоящее время остается не конца раскрытой и должна стать предметом дальнейших исследований.

Роль АНА в развитии внепеченочных проявлений ПБХ исследована недостаточно. Nickowitz и соавт. в своей работе не выявили корреляции между наличием анти-grp210 и антител к ламину В и наличием всех внепеченочных поражений кроме РА [176]. Распространенность ИПЛ у пациентов с данными типами АНА не была оценена в данном исследовании. Не было выявлено отличий по частоте выявления АНА любого типа и антител к кардиолипину в группах пациентов имевших и не имевших ИПЛ [209]. В настоящее время установлена роль анти-grp210 как независимого фактора неблагоприятного течения печеночного поражения при ПБХ [99]. В нашей работе не было выявлено статистически значимых различий по частоте выявления ПБХ-специфичных АНА в группах пациентов с ИПЛ и без такового, хотя и была отмечена тенденция к меньшей частоте серопозитивности по анти-grp210 в группе пациентов с ИПЛ. Мы предполагаем, что ПБХ-специфичные АНА направлены преимущественно против антигенов билиарного эпителия и не вовлечены в поражение легочного

интерстиция, что объясняет отсутствие значимых отличий по частоте их выявления в данных группах.

В нашем исследовании уровень лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови был более высоким у пациентов с ИПЛ, хотя при этом их средние показатели не выходили за пределы нормальных значений. При многофакторном анализе более высокий уровень лейкоцитов был предиктором ИПЛ. В нескольких исследованиях была продемонстрирована роль нейтрофилов в патогенезе ИЗЛ, показана их способность индуцировать развитие легочного интерстициального фиброза через различные механизмы [263, 51, 65]. Вышеперечисленные факты и результаты нашего исследования в совокупности позволяют предполагать возможную роль нейтрофилов в патогенезе ПБХ-ассоциированного ИПЛ. С другой стороны, более высокие уровни нейтрофилов и лейкоцитов в группе пациентов с ИПЛ могли быть объяснены меньшей распространенностью гиперспленизма в рамках портальной гипертензии у данных больных, если принять во внимание меньшую частоту ЦП и тенденцию к большему уровню тромбоцитов в группе пациентов с ИПЛ.

Поражение дистальных бронхов было диагностировано у 45 (25,7%) из 175 пациентов, оказавшись наиболее распространенным легочным проявлением АЗП. Вовлечение бронхов с наибольшей частотой обнаруживалось при ПБХ-АИГ (43,8%), характеризовалось наибольшим разнообразием вариантов – при ПБХ, ПБХ-АИГ и ПСХ.

В нашем исследовании частота выявления при КТ ОГК у больных ПБХ-АИГ утолщения стенок бронхов (31,3%), центрилобулярной эмфиземы (25,0%), нетракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов (6,3%), центрилобулярных очагов (18,8%) была меньше таковой при СЗСТ. При РА и СШ утолщение стенок бронхов обнаруживали у 83% и 36% пациентов, соответственно, центрилобулярную эмфизему – у 50% и 96%, нетракционные бронхоэктазы – у 17% и 36%, центрилобулярные очаги – у 50% и 40% [168, 61].

Вовлечение бронхов у 60,0% больных характеризовалось бессимптомным течением и приводило к, преимущественно, легкой бронхообструкции у 28,9% пациентов. В других ретроспективных исследованиях бронхообструктивные нарушения при ПБХ обнаруживали у 1,6%-6,7% пациентов без клинических признаков поражения легких [55, 137, 209]. Мы предполагаем, что различия в частоте выявления бронхообструкции в нашем и других исследованиях могли быть обусловлены, в том числе и тем, что более трети (35,6%) пациентов в нашем исследовании наряду с вовлечением дистальных бронхов также имели ИПЛ.

Прогностическое значение патологии дистальных воздухопроводящих путей при АЗП неизвестно. Мы оценивали в краткосрочной перспективе КТ-динамику у 27 (60%) из 45 пациентов с вовлечением дистальных бронхов, при этом у 26 (96,2%) из них наблюдали стабильное течение бронхиального поражения. Описано быстро прогрессирующее течение лимфоцитарного бронхиолита у больной ПБХ, который осложнился фатальной вторичной бактериальной инфекцией нижних дыхательных путей [42]. В нашем исследовании поражение воздухопроводящих путей, представленное утолщением стенок бронхов, бронхиолитом и бронхоэктазами, имело прогрессирующее течение и преобладало по активности над поражением печени у 1 (2,2%) из 45 пациентов.

Таким образом, поражение дистальных бронхов, хотя и является одним из наиболее распространенных легочных проявлений АЗП, с точки зрения прогноза характеризуется благоприятным течением в краткосрочной перспективе и редко определяет тяжесть состояния пациента. Целесообразен скрининг поражения дистальных бронхов, в первую очередь, у больных с ПБХ-АИГ.

Наличие ХБП (ОШ 4,457 (95% ДИ 1,468-13,532), $p=0,008$) и большой возраст начала заболевания (ОШ 1,053 (95% ДИ 1,016-1,093, $p=0,005$) заболевания были ассоциированы с вероятностью поражения дистальных бронхов. Установлено наличие общих генетически-детерминированных факторов риска как для болезней дистальных воздухопроводящих путей, так и болезней почек [88]. В

популяционном исследовании NHANES бронхообструкцию чаще обнаруживали у пациентов с ХБП (15,6%) по сравнению с пациентами, не имевшими ХБП (13,3%). Снижение скорости клубочковой фильтрации на каждые 5 мл/мин/1,73м² увеличивало риск развития бронхообструктивных заболеваний на 3%, увеличение возраста на каждый 1 год – на 6%. Увеличение альбумин-креатининового соотношения мочи более 30 мг/г увеличивало риск развития бронхообструкции на 42%. Риск поражения дистальных бронхов возрастал на 5,3% с каждым 1 годом возраста. В нашем исследовании наблюдали прямую корреляцию слабой силы ($p=0,218$) между скоростью клубочковой фильтрации и ОФВ1, что согласуется с результатами исследования NHANES [175].

Наличие ХБП сохраняло предиктивную значимость в отношении вероятности поражения дистальных бронхов (ОШ 22,775 (95% ДИ 1,395-371,841), $p=0,028$) в ходе субанализа факторов в выборке пациентов ПБХ и ПБХ-АИГ. Мы предполагаем, что более значимая более высокая частота ХБП у больных ПБХ и ПБХ-АИГ, имевших поражение дистальных бронхов (44,4% и 6,1%, $p<0,001$), могла быть обусловлена наличием у данных пациентов сочетанного поражения легких и почек в рамках системных проявлений ПБХ. Сочетание хронического тубулоинтерстициального нефрита и/или почечного канальцевого ацидоза и поражения легких является одним из наиболее распространенных вариантов внепеченочных поражений при ПБХ и обнаруживается у 22,9%-55,5% больных [6, 163]. Предполагается, что при ПБХ, так же как и при СШ, возможно одновременное иммуноопосредованное поражение эпителия различной органной локализации, в том числе – бронхиального и почечных канальцев [172, 205, 89]. С учетом частой ассоциации у больных ПБХ вышеуказанных вариантов поражения легких и почек представляется целесообразным скрининг поражения дыхательных путей у всех пациентов, имеющих нарушение функции почек и наоборот.

Серопозитивность по анти-sp100 была ассоциирована с большей вероятностью поражения дистальных бронхов при ПБХ (ОШ 14,557 (95% ДИ

1,406-150,693), $p=0,025$). Белок sp100 является структурным компонентом ядер клеток и участвует в процессе транскрипции. Анти-sp100 обнаруживаются у 13-44% больных ПБХ и считаются высокоспецифичным маркером заболевания [103, 239]. В исследовании Wichmann и соавт. было показано, что анти-sp100 могут также обнаруживаться у больных с ИЗЛ, не имеющих заболевания печени [239]. В нашем исследовании из 16 больных ПБХ, серопозитивных по анти-sp100, 3 (18,7%) имели ИПЛ, 7 (43,7%) – поражение дистальных бронхов. Частота выявления анти-sp100 у пациентов с поражением дистальных бронхов превышала таковую у пациентов без поражения дистальных бронхов (63,6% и 25,7%, $p=0,032$). Мы допускаем, что причиной данного феномена может быть экспрессия белка sp100 в клетках бронхиального эпителия пораженных бронхов. Роль анти-sp100 как лабораторного маркера поражения дистальных бронхов при ПБХ подлежит дальнейшему изучению в более масштабных исследованиях.

Мы наблюдали очаговое поражение легких у 13,7% больных, почти у половины (45,8%) из которых оно сочеталось с другими вариантами вовлечения легких. Поражение с наибольшей частотой обнаруживали при ПБХ-АИГ (31,2%). В других исследованиях очаги легких наблюдали у 25% больных ПБХ [209, 142, 213]. Частота выявления легочных очагов при ПБХ сопоставима с таковой при СЗСТ: 45% при СШ, 25% – при РА [168, 61]. Очаговое поражение легких при ПБХ может возникать как изолированно, так и в рамках СППЛ или ОП [142, 213].

У всех пациентов в нашем исследовании данный вариант вовлечения легких характеризовался стабильным и бессимптомным течением. У 79,2% пациентов с очаговым поражением легких в прошлом или на момент исследования проводили иммуносупрессивную терапию системными ГКС и/или азатиоприном по печеночным или внепеченочным показаниям. В связи с этим мы не можем в полной мере исключать, что обнаруженные при КТ ОГК легочные очаги могли быть остаточными проявлениями другого иммуноопосредованного варианта поражения легких, например ИПЛ, претерпевшего в результате применения

препаратов с иммуносупрессивным механизмом действия лекарственно-индуцированные патоморфоз и частичное регрессирование.

Медиастинальную лимфаденопатию выявляли почти у каждого четвертого пациента с ПБХ (23,4%), каждого пятого – с ПБХ-АИГ (18,7%) и каждого десятого – с ПСХ (9,5%). В 87,0% случаев медиастинальная лимфаденопатия обнаруживалась у больных, имевших ИПЛ. У 13,0% пациентов увеличение лимфатических узлов средостения не сопровождалось другими вариантами поражения легких. Outwater и соавт. наблюдали увеличение паракардиальных лимфатических узлов у 23,8% больных ПБХ, не имевших других легочных поражений органов грудной клетки [180]. При гистологическом исследовании пораженных лимфатических узлов у больных ПБХ обнаруживают реактивную гиперплазию лимфоидной ткани, гиперплазию синусов, гистиоцитоз синусов и фиброз [180]. Мы проследили течение лимфаденопатии у больной ПБХ, имевшей вовлечение наддиафрагмальных, преперикардиальных и абдоминальных лимфатических узлов. Лимфаденопатия была случайной находкой при обследовании, имела реактивный характер, что было подтверждено гистологическим исследованием, и претерпевала спонтанное обратное развитие. Таким образом, при ПБХ имеется неспецифическая реактивная гиперплазия лимфатических узлов, которая, у части больных может вовлекать медиастинальные лимфатические узлы.

Плеврит был диагностирован у 6 (3,4%) из 175 пациентов. Поражение плевры чаще обнаруживалось у больных с ПБХ, преимущественно сопутствовало острой фазе течения ОП и характеризовалось благоприятным течением во всех случаях. Особенностью наблюдений было сочетание плеврита с ИПЛ или поражением дистальных бронхов у 5 из 6 пациентов. В исследовании Lee и соавт. поражение плевры, представленное лимфоцитарной инфильтрацией и фиброзом обнаруживали у 5 (31,2%) из 16 больных с различными вариантами ИПЛ [142]. Было описано одновременное развитие ЛИП, фолликулярного бронхиолита и экссудативного плеврита при ПБХ [194]. У 2 из 6 пациентов мы наблюдали

экссудативный плеврит малого объема, регрессировавший в результате лечения системными ГКС и азатиоприном. Экссудативный плеврит большего объема при ПБХ наблюдают преимущественно у больных с СЗСТ в рамках полисерозита, поэтому выявление плеврального выпота в сочетании с перикардитом у пациентов с ПБХ без ЦП требует исключения СЗСТ [112]. Частота поражения плевры при ПБХ в нашем исследовании была сопоставима с таковой при РА (3%) и СШ (5%) и была меньше, чем при СКВ (до 50%) [142, 168, 71].

Тромбоэмболия субсегментарных ветвей легочной артерии была диагностирована у 3 (1,7%) из 175 пациентов. Особенностью первого наблюдения было развитие ТЭЛА у пациентки с АИГ без каких-либо других факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений. Данное обстоятельство согласуется с результатами других исследований, где было показано, что наличие АИГ увеличивает вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений. ТЭЛА также стала первым проявлением АИГ, в связи с чем представляется обоснованным скрининг АИГ у всех больных ТЭЛА, имеющих признаки персистирующего гепатита высокой активности при биохимическом анализе крови.

Особенностью двух других наблюдений стало развитие ТЭЛА у больных ПБХ, имевших НСИП прогрессирующего течения. У одной из пациенток ТЭЛА привела к декомпенсации дыхательной недостаточности и смерти через несколько месяцев, у второй – предшествовала летальному исходу вследствие поражения печени. Установлено, что наличие ИЗЛ сопряжено с увеличением риска венозных тромбоэмболических осложнений. В ретроспективном исследовании ТЭЛА была диагностирована у 7 (14,6%) из 48 больных ИЗЛ [20]. В другом исследовании частота ТЭЛА при ИЗЛ составила 1%, факторами риска ТЭЛА были возраст более 80 лет, наличие дыхательной недостаточности и варикозной болезни вен нижних конечностей [222]. Исходя из наших собственных данных и результатов других исследований, можно предполагать, что больные ПБХ, имеющие ИПЛ, имеют более высокую вероятность ТЭЛА, чем пациенты без ИПЛ. Развитие ТЭЛА

может быть сопряжено с декомпенсацией как поражения печени, так и легких, и приводить к увеличению вероятности смерти больных вследствие обоих поражений. Исключать ТЭЛА необходимо у всех больных, имеющих ПБХ в сочетании с ИПЛ, при декомпенсации дыхательной недостаточности.

Мы наблюдали гистологические признаки легочного васкулита в 1 из 9 биоптатов легких пациентов, имевших ИПЛ. Особенностью наблюдения было сочетание у пациентки с ПБХ нескольких вариантов поражения легких: ОП, правостороннего малого экссудативного плеврита и легочного васкулита. Имеется лишь одно клиничко-морфологическое наблюдение сочетания ИПЛ и легочного васкулита при ПБХ. Поражение легких проявилось массивным легочным кровотечением, дыхательной недостаточностью и привело к гибели пациентки [240]. В нашем наблюдении васкулит характеризовался вовлечением артерий и артериол, однако не проявлялся легочным кровотечением. Ранее была показана возможность развития при ПБХ иммунокомплексного васкулита [64, 149, 188]. С учетом повышения количества циркулирующих иммунных комплексов и уровня РФ в крови мы также не могли в полной мере исключать иммунокомплексный генез васкулита у вышеописанной больной. Таким образом, легочный васкулит является самым редким вариантом поражения легких ПБХ и характеризуется вариабельным клиническим течением. Легочный васкулит, ассоциированный с ПБХ является диагнозом исключения, который должен быть установлен только после исключения у пациента других вариантов системных васкулитов.

Ни у одного из пациентов в нашем исследовании не была выявлена идиопатическая ЛАГ. У всех больных легочная гипертензия имела вторичный характер и была обусловлена наличием ИПЛ, патологии левых отделов сердца или перенесенной в прошлом ТЭЛА. ЛАГ обнаруживается у 3,7-6,4% пациентов ПБХ, не имеющих СЗСТ, и у 8,3-54,5% пациентов, имеющих ПБХ в сочетании с СЗСТ, также описаны единичные случаи при АИГ [210, 247, 264, 23, 4, 30, 125, 171]. С учетом значимо более высокой распространенности данного варианта

поражения легких при наличии СЗСТ, скрининг ЛАГ целесообразен, в первую очередь, у больных ПБХ, имеющих СЗСТ.

У 30,7% пациентов вовлечение легких характеризовалось сочетанием нескольких вариантов поражения. Наиболее частым сочетанием (59,2%) была комбинация поражения дистальных бронхов и ИПЛ, преимущественно у пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ (87,1%). В исследовании Lee и соавт. поражение бронхов и бронхиол, преимущественно представленное лимфоцитарной инфильтрацией, наблюдали у 66,6% больных ПБХ, имевших ИПЛ [142]. При ПБХ частота сочетанного поражения бронхиального дерева и легочного интерстиция сопоставима с таковой при СЗСТ. В исследовании Хи и соавт. поражение малых бронхов при ИПЛ, ассоциированном с СЗСТ, наблюдали у 60% больных с СШ, у 45,8% – с ССД, 44,4% – с СКВ и 42,9% – с РА [254]. Сочетанное поражение дистальных бронхов и легочного интерстиция при СЗСТ было ассоциировано с большим снижением ОФВ₁, ФЖЕЛ и диффузионной способности по монооксиду углерода по сравнению с пациентами, имеющими только ИПЛ [254]. Мы наблюдали тенденцию к меньшим значениям ОФВ₁ у пациентов с сочетанным поражением легких, но не было значимых различий в значениях ФЖЕЛ. У пациентов с сочетанным поражением легких значимо чаще наблюдали одышку и кашель, однако у большинства пациентов сочетанное поражение легких не характеризовалось прогрессирующим или осложненным течением. Прогностически неблагоприятным было сочетание НСИП и тромбоэмболии субсегментарных ветвей легочной артерии у 2 пациенток, обе из которых умерли через несколько месяцев после легочной тромбоэмболии.

Мы выявили значимо более высокую распространенность ожирения в группе пациентов с сочетанным поражением легких (37,0% и 13,1%, $p=0,02$). Ожирение было ассоциировано с большей вероятностью сочетанного поражения легких (ОШ 4,24 (95% ДИ 1,4-12,836), $p=0,011$). В настоящее время установлена взаимосвязь между наличием ожирения и увеличением риска развития ряда легочных патологий, в том числе – бронхиальной астмы, хронической

обструктивной болезни легких и ИЗЛ [155, 207]. Среди причин существования такой ассоциации рассматриваются легочные эффекты инсулинорезистентности, нарушения легочного микробиома и патологические иммунные процессы, опосредуемые такими медиаторами, как TNF- α , MCP-1 и TGF- β 1 [182, 96, 49].

Роль метаболических нарушений в патогенезе легочных поражений, ассоциированных с АЗП, ранее не была предметом изучения. При СЗСТ ожирение увеличивает риск развития и тяжесть течения органных поражений, в том числе – поражения легких [94]. Наличие ожирения ассоциировано с увеличением риска развития ИПЛ при РА и является фактором риска неблагоприятного течения ИПЛ, ассоциированного с ПМ/ДМ [136, 256]. Вследствие малого количества легочных исходов и относительно небольшой длительности наблюдения мы не смогли оценить прогностическое значение ожирения у пациентов с поражением легких. Исходя из результатов нашего исследования можно предполагать, что пациенты с АЗП, в первую очередь – с ПБХ и ПБХ–АИГ, страдающие ожирением, нуждаются в скрининге легочных поражений в приоритетном порядке. С целью снижения риска развития сочетанного поражения легких всем больным АЗП, страдающим ожирением, рекомендовано снижение массы тела. Роль ожирения как фактора сочетанного поражения легких при АЗП нуждается в дальнейшем изучении.

Поражение легких преобладало по активности течения над поражением печени у 15 (17,0%) из 88 пациентов, 14 из которых имели ИПЛ, 1 – поражение дистальных бронхов. Осложнения, вызванные поражением легких (НСИП), были причиной смерти у 1 (1,1%) из 88 пациентов.

Прогностическое значение вариантов легочных поражений у пациентов с АЗП ранее не было предметом систематического изучения. В одноцентровом ретроспективном исследовании ИПЛ стало причиной смерти 2 (1,4%) из 145 пациентов с ПБХ [6]. Известно о возможности гибели больных ПБХ вследствие прогрессирования НСИП, ОИП и СППЛ [107, 111, 104, 179]. В нашем проспективном исследовании мы впервые оценили прогностическое значение не

только ИПЛ, но и других вариантов поражения легких. Ограничениями работы были относительно небольшой объем выборки и малая длительность наблюдения (32 месяца).

В нашем исследовании поражение легких характеризовалось значительной вариабельностью клинических проявлений, демонстрируя возможность не только манифестного, но и скрытого течения. У 55,7% пациентов с различными вариантами поражения легких не было каких-либо респираторных симптомов. Таким образом, возможность оккультного течения прогностически значимых легочных поражений, в первую очередь ИПЛ при ПБХ и ПБХ-АИГ, делает целесообразным скрининг ассоциированных легочных поражений у больных с данными АЗП.

Мы оценили прогностическое значение ИПЛ и сочетанного поражения легких в отношении динамики поражения печени при ПБХ и ПБХ-АИГ. Наличие ИПЛ было сопряжено с меньшим риском декомпенсации ЦП (ОР 0,295 (95% ДИ 0,094-0,919), $p=0,035$) и наступления неблагоприятных печеночных исходов (ОР 0,2 (95% ДИ 0,044-0,911) $p=0,038$), сочетанного поражения легких – с меньшим риском декомпенсации ЦП (ОР 0,21 (95% ДИ 0,048-0,919), $p=0,038$). У больных, имевших ИПЛ, поражение дистальных бронхов или сочетанное поражение легких, отмечали значимо большую частоту ответа на лечение при ПБХ.

Десятилетняя печеночная выживаемость у пациентов с ПБХ оценивается от 63% до 94% [141, 10]. В настоящее время неизвестно, является ли ИПЛ детерминантой прогноза печеночного поражения при ПБХ. Shen и соавт. не выявили какой-либо корреляции между наличием ИПЛ и риском в прогностической системе Мейо у пациентов с ПБХ [209]. Мы не оценивали в настоящем исследовании вероятность неблагоприятного печеночного исхода по модели Мейо, однако десятилетняя бессобытийная выживаемость была более высокой у пациентов, имевших ИПЛ (93,2% и 79,9%, $p=0,021$). Вместе с тем, при многофакторном анализе наличие ИПЛ не сохранило предиктивную значимость в отношении снижения вероятности наступления комбинированного печеночного

исхода, поэтому мы считаем, что ИПЛ при ПБХ, хотя и ассоциировано с более легким течением печеночного поражения, не может считаться независимым предиктором благоприятного печеночного прогноза.

ВЫВОДЫ

1. Поражение легких было диагностировано у 88 (50,3%) из 175 пациентов с АЗП, чаще его наблюдали при ПБХ-АИГ (81,3%) и ПБХ (59,7%), значимо реже – при ПСХ (42,8%), АИГ (36,6%) и ПСХ-АИГ (25,0%).

2. Поражение дистальных бронхов наблюдали у 25,7% пациентов, интерстициальное поражение легких – у 24,0%, очаговое поражение легких – у 13,7%, поражение плевры – у 3,4%, изолированную медиастинальную лимфаденопатию – у 1,7%, тромбоэмболию ветвей легочной артерии – у 1,7%, легочный васкулит – у 0,6%. Сочетанное поражение легких имели 15,4% пациентов. При ПБХ и ПБХ-АИГ с наибольшей частотой обнаруживали интерстициальное поражение легких (37,7% и 56,3%, соответственно), при ПСХ, АИГ и ПСХ-АИГ – поражение дистальных бронхов (19,0%, 24,4% и 20,0%, соответственно).

3. В структуре вариантов интерстициального поражения легких преобладали саркоидоподобное поражение легких (33,3%), субклиническое интерстициальное поражение легких (23,8%) и организующаяся пневмония (21,4%), среди вариантов поражения дистальных бронхов – утолщение стенок бронхов (64,4%) и центрилобулярная эмфизема (40,0%).

4. При ПБХ и ПБХ-АИГ риск интерстициального поражения легких ассоциировался с субклиническим течением поражения печени (ОШ 11,509 (95% ДИ 1,210-109,421), $p=0,033$), наличием неказеозных гранул в печени (ОШ 17,754 (95% ДИ 1,805-174,631), $p=0,014$), увеличением уровня общего IgM (ОШ 1,535 (95% ДИ 1,067-2,208), $p=0,02$) и лейкоцитов крови (ОШ 2,356 (95% ДИ 1,170-4,747), $p=0,016$). При всех АЗП с риском поражения дистальных бронхов ассоциировались больший возраст начала заболевания (ОШ 1,053 (95% ДИ 1,016-1,093), $p=0,005$) и наличие ХБП (ОШ 4,457 (95% ДИ 1,468-13,532), $p=0,008$), с риском сочетанного поражения легких – наличие ожирения (ОШ 4,24 (95% ДИ 1,4-12,836), $p=0,011$).

5. Поражение легких протекало манифестно у 39 (44,3%) из 88 пациентов, в том числе преобладало по степени активности над поражением печени у 15 (17,0%) пациентов (14 – с интерстициальным поражением легких, 1 – с поражением дистальных бронхов) и было причиной смерти 1 (1,1%) пациента. Не было отмечено параллелизма между активностью течения легочного и печеночного поражений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Скрининг ассоциированных легочных поражений показан всем пациентам с ПБХ и ПБХ-АИГ. Для скрининга может применяться нативная КТ ОГК. У пациентов с АИГ, ПСХ и ПСХ-АИГ выполнение КТ ОГК с целью исключения ассоциированного поражения легких целесообразно при наличии клинических признаков поражения легких.

2. Повышенный уровень общего IgM сыворотки крови у пациентов с АЗП может быть рассмотрен как лабораторный индикатор вероятности наличия ИПЛ. Определение уровня общего IgM сыворотки крови имеет диагностическое значение при ИПЛ, ассоциированном с ПБХ и ПБХ-АИГ.

3. Рекомендовано исключать АЗП у всех пациентов с ИПЛ неясного происхождения. Целесообразен пошаговый подход к скринингу АЗП, предполагающий определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ сыворотки крови и, при выявлении стойких и значимых отклонений от нормы вышеуказанных показателей, исследование иммуноблота антител при АЗП.

4. У всех пациентов с саркоидозом легких, имеющих клинические и/или лабораторные проявления холестаза, необходимо исключать наличие ПБХ и ПБХ-АИГ. Методом скрининга является определение АМА-М2 и ПБХ-специфических АНА. В диагностически неясных случаях рекомендовано выполнение биопсии печени.

5. Необходим мониторинг выявленных легочных поражений. Для оценки динамики течения поражения легких могут применяться нативная КТ ОГК, спирометрия и определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода. При отсутствии значимых нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с минимальным или непрогрессирующим легочным поражением возможна наблюдательная тактика ведения. При прогрессирующем поражении легких показана иммуносупрессивная терапия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

анти-дсДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте

анти-gr210 – антитела к протеину gr210

анти-LC-1 – антитела к цитозольному антигену печени 1 типа

анти-LKM-1 – антитела к микросомам печени и почек 1 типа

анти-SLA/LP – антитела к растворимому печеночному антигену/печеночно-панкреатическому антигену

анти-SMA – антитела к гладкой мускулатуре

анти-sp100 – антитела к протеину sp100

анти-SS-A – антитела к протеину SS-A

анти-PML – антитела к протеину PML

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЗП – аутоиммунные заболевания печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМА-M2 – антимитохондриальные антитела 2 типа

АНА – антинуклеарные антитела

цАНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов с цитоплазматическим типом свечения

пАНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФС – антифосфолипидный синдром

АЦА – антицентромерные антитела

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВГН – верхняя граница нормы

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГКС – глюкокортикостероиды

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИПЛ – интерстициальное поражение легких

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

МНО – международное нормализованное отношение

ОГК – органы грудной клетки

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

Н-ИПЛ – неклассифицируемое интерстициальное поражение легких

ОП – организующаяся пневмония

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПБХ – первичный билиарный холангит

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

ПМ/ДМ – полимиозит/дерматомиозит

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ПСХ-АИГ – первичный склерозирующий холангит в сочетании с аутоиммунным гепатитом

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЭ – печеночная энцефалопатия

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

С-ИПЛ – субклиническое интерстициальное поражение легких

СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани

СКВ – системная красная волчанка

СмЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СППЛ – саркоидоподобное поражение легких

ССД – системная склеродермия

СШ – синдром Шегрена

С-РБ – С-реактивный белок

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ХБП – хроническая болезнь почек

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЦП – цирроз печени

ASMA – антитела к гладкой мускулатуре

IAC – International Ascites Club (Международный клуб по изучению асцита)

MELD – Model For End-Stage Liver Disease (модель терминальной стадии заболевания печени)

mMRC – Modified Medical Research Council (Модифицированный опросник

Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки)

SIR – standard incidence ratio (стандартизированный уровень заболеваемости)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е.А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.01.04 / [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2016. – с. : ил..
2. Апросина, З.Г. Внутригрудной и генерализованный гранулематоз при хронических диффузных заболеваниях печени, обусловленных вирусом гепатита В / З.Г. Апросина, А. С. Дроздова, Е. А. Коган, Б. М. Корнев // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63. – № 8. – С. 120-125.
3. Апросина, З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание / З.Г. Апроксина // Москва : Медицина. – 1981. – 248 с.
4. Ахметзянова, Э.Х. Легочная артериальная гипертензия и заболевания печени / Э. Х. Ахметзянова, В.В. Гайнитдинова, З.Г. Габдрахимова, Г.И. Гареева // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 61-63.
5. Бровко, М.Ю. Сочетание саркоидоза и первичного билиарного холангита у пациентки с синдромом холестаза / М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, М.В. Калашников [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 2. – С. 193-198.
6. Бурневич, Э.З. Системные проявления первичного билиарного цирроза : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.00.05 / [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московская медицинская академия"]. – Москва, 2003. – 160 с.: ил.
7. Калашников, М.В. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: предикторы смерти и развития системного заболевания соединительной ткани / М. В. Калашников, Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко [и др.] // XVIII Национальный конгресс терапевтов: сборник статей по итогам конференции. – Терапия. – 2023. – Т. 9. – № 7S. – С. 1-381.

8. Калашников, М.В. Клинико-рентгенологическая характеристика интерстициального поражения легких при первичном билиарном холангите / М.В. Калашников, Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 36. – № 1. – С. 21-29.
9. Калашников, М.В. Поражение легких при аутоиммунном гепатите: результаты одноцентрового проспективного исследования / М.В. Калашников, Л.А. Акулкина, М. Ю. Бровко [и др.] // XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием: сборник трудов конгресса. – Дизайн Пресс; под редакцией акад. А.Г. Чучалина. – Москва, 2024. – С. 78-79.
10. Калашников, М.В. Поражение легких при аутоиммунных заболеваниях печени: частота, варианты и особенности течения / М.В. Калашников, Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия – 2025. – Т. 34. – № 4. – С. 44-48.
11. Лесняк, В.Н. Аутоиммунный гепатит в сочетании с саркоидозом (клиническое наблюдение) / В. Н. Лесняк // Клиническая практика. – 2010. – № 1. – С. 14-19.
12. Лопаткина, Т.Н. Гранулематоз легких при хроническом активном гепатите (описание случая) / Т.Н. Лопаткина, З.Г. Апросина, Б.М. Корнев [и др.] // Терапевтический архив. – 1985. – № 6. – С. 136–139.
13. Попова, Е.Н. Вариантная форма аутоиммунного гепатита/первичного билиарного цирроза в сочетании с генерализованным саркоидозом / Е.Н. Попова, Т.П. Некрасова, Е.Л. Танащук [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6. – № 3. – С. 51.
14. Фомин, В.В. Поражение печени при саркоидозе / В.В. Фомин, М.Ю. Бровко, М. В. Калашников [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 4. – С. 4-12.
15. Филатова, А.Л. Внепеченочные проявления аутоиммунного гепатита : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.05 / [Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего

профессионального образования "Российский университет дружбы народов"]. – Москва, 2004. – 161 с.: ил.

16. Aibara, N. Investigation of immune complexes formed by mitochondrial antigens containing a new lipoylated site in sera of primary biliary cholangitis patients / N. Aibara, K. Ohyama, M. Nakamura [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2021. – Vol. 204. – № 3. – P. 335-343.

17. Alempijevic, T. Primary biliary cirrhosis and hepatic sarcoidosis: A case report / T. Alempijevic, A. Sokic-Milutinovic, L. Toncev [et al.] // *Vojnosanitetski pregled*. – 2014. – Vol. 71. – № 1. – P. 83-86.

18. Alimohammadi, M. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen / M. Alimohammadi, N. Dubois, F. Sköldbberg [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106. – № 11. – P. 4396-4401.

19. Allan, P. F. Pulmonary Manifestations of Primary Autoimmune Hepatobiliary Disease / P. F. Allan, C. R. Powers, M. J. Morris // *Clinical Pulmonary Medicine*. – 2005. – Vol. 12. – № 4. – P. 232-245.

20. Alsilmi, R. The Prevalence of Pulmonary Embolism in Patients With Interstitial Lung Disease: A Cross-Sectional Retrospective Study / R. Alsilmi. // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. 1-7.

21. Ambrosino, P. Autoimmune Liver Diseases and Antiphospholipid Antibodies Positivity: a Meta-analysis of Literature Studies / P. Ambrosino, R. Lupoli, G. Spadarella [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 25-34.

22. Amezcua-Guerra, L. M. Microscopic polyangiitis associated with primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? / L. M. Amezcua-Guerra, P. Prieto, R. Bojalil [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2006. – Vol. 33. – № 11. – P. 2351-2353.

23. An, J. A Novel Association Between Primary Biliary Cholangitis and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension : PhD dissertation / J. An // University of Alberta. – 2020.
24. Appleyard, S. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series / S. Appleyard, R. Saraswati, D. A. Gorard // Journal of Medical Case Reports. – 2010. – Vol. 4. – Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin. – № 1. – P. 311.
25. Armali, Z. Skin granulomas after liver transplantation: unusual presentation of recurrent primary biliary cirrhosis / Z. Armali, L. Bassan, R. Bergman [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2000. – Vol. 32. – № 4. – P. 717.
26. Bar-Dayana, Y. Pulmonary alveolar hemorrhage in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis / Y. Bar-Dayana, S. Ben-Zikrie, G. Fraser [et al.] // The Israel Medical Association journal: IMAJ. – 2002. – Vol. 4. – № 6. – P. 464-465.
27. Bartosiewicz, M. Interstitial lung disease in patients with primary biliary cirrhosis / M. Bartosiewicz, I. Siemion-Szcześniak, M. Jędrych [et al.] // Pneumonologia I Alergologia Polska. – 2012. – Vol. 80. – № 5. – P. 471-481.
28. Baven-Pronk, M. A. M. C. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis / M. A. M. C. Baven-Pronk, M. Biewenga, J. J. Van Silfhout [et al.] // Clinical and Translational Gastroenterology. – 2018. – Vol. 9. – № 6. – P. e165.
29. Ben-Ari, Z. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography / Z. Ben-Ari, M. Panagou, D. Patch [et al.] // Journal of Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – № 3. – P. 554-559.
30. Bertino, G. A case of overlap syndrome: autoimmune idiopathic hepatitis/pulmonary idiopathic hypertension / G. Bertino, A. M. Ardiri, P. M. Boemi [et al.] // La Clinica Terapeutica. – 2007. – Vol. 158. – № 4. – P. 313-315.
31. Bian, S. Cardiac involvement in patients with primary biliary cholangitis: A 14-year longitudinal survey-based study / S. Bian, H. Chen, L. Wang [et al.] // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. e0194397.

32. Birn-Rydder, R. Extrahepatic autoimmune diseases in autoimmune hepatitis: Effect on mortality / R. Birn-Rydder, M. D. Jensen, P. Jepsen [et al.] // *Liver International*. – 2022. – Vol. 42. – № 11. – P. 2466-2472.
33. Bissuel, F. Pulmonary Hemorrhage and Glomerulonephritis in Primary Biliary Cirrhosis / F. Bissuel, T. Bizollon, F. Dijoud [et al.] // *Hepatology*. – 1992. – Vol. 16. – № 6. – P. 1357-1361.
34. Bittencourt, P. L. Frequency of Concurrent Autoimmune Disorders in Patients With Autoimmune Hepatitis: Effect of Age, Gender, and Genetic Background / P. L. Bittencourt, A. Q. Farias, G. Porta [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 42. – № 3. – P. 300-305.
35. Bories, C. Primary biliary cirrhosis and sarcoidosis. Association or unique disease? / C. Bories, M. Certin, A. Lavergne [et al.] // *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*. – 1984. – Vol. 8. – № 11. – P. 851-855.
36. Brito-Zerón, P. Coexistence of immune-mediated diseases in sarcoidosis. Frequency and clinical significance in 1737 patients / P. Brito-Zerón, R. Pérez-Alvarez, C. Feijoo-Massó [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2021. – Vol. 88. – № 6. – P. 105236.
37. Brovko, M. Lung involvement in autoimmune liver diseases / M. Brovko, M. Kalashnikov, L. Akulkina [et al.]. // *ILD/DPLD of known origin ERS International Congress 2019 abstracts*. – European Respiratory Society, 2019. – Vol. 54. – Suppl. 63. – PA1374.
38. Byrne, J. P. Cutaneous granulomata with primary biliary cirrhosis / J. P. Byrne, A. M. Cochrane, D. I. Williams, R. Williams // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. – 1977. – Vol. 70. – № 12. – P. 897-898.
39. Carvalho de Matos, A. Concomitant Nitrofurantoin-Induced Autoimmune Hepatitis and Interstitial Lung Disease / A. Carvalho de Matos, C. Pais Macedo, P. Afonso Mendes [et al.] // *GE - Portuguese Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 29. – № 4. – P. 273-279.

40. Cavazza, A. Cellular non-specific interstitial pneumonia as a pulmonary manifestation of primary biliary cirrhosis / A. Cavazza, G. Rossi, D. Corradi [et al.] // *Pathology*. – 2010. – Vol. 42. – № 6. – P. 596-598.
41. Chascsa, D. M. APECED-Associated Hepatitis: Clinical, Biochemical, Histological and Treatment Data From a Large, Predominantly American Cohort / D. M. Chascsa, E. M. N. Ferré, Y. Hadjiyannis [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73. – APECED-Associated Hepatitis. – № 3. – P. 1088-1104.
42. Chatte, G. Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in a patient with primary biliary cirrhosis / G. Chatte, N. Streichenberger, O. Boillot [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 1995. – Vol. 8. – № 1. – P. 176-179.
43. Chaurasia, S. The Clinical, Radiological, and Laboratory Profile of Patients With Interstitial Pneumonitis With Autoimmune Features From India: An Observational, Cross-Sectional Study / S. Chaurasia, A. Haran, P. Chawla [et al.] – // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 1-6.
44. Chazouilleres, O. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis / O. Chazouilleres, U. Beuers, A. Bergquist [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 77. – № 3. – P. 761-806.
45. Chazouillères, O. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy / O. Chazouillères, D. Wendum, L. Serfaty [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – № 2. – P. 296-301.
46. Chen, S. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis / S. Chen, M.-Q. Li, W.-J. Duan [et al.] // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2022. – Vol. 21. – № 6. – P. 577-582.
47. Cheng, C. Clinical characteristics and prognosis of concomitant systemic lupus erythematosus and primary biliary cholangitis / C. Cheng, Z. Wang, L. Wang [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40. – № 5. – P. 1819-1826.
48. Child, C. G. Surgery and portal hypertension / C. G. Child, J. G. Turcotte // *Major Problems in Clinical Surgery*. – 1964. – Vol. 1. – P. 1-85.

49. Chioma, O. S. Role of the Microbiome in Interstitial Lung Diseases / O. S. Chioma, L. E. Hesse, A. Chapman [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 595522.
50. Chrispin, A. R. The Chest Radiograph in “Juvenile” Cirrhosis (Active Chronic Hepatitis) / A. R. Chrispin, L. Lessof // *The British Journal of Radiology*. – 1965. – Vol. 38. – № 453. – P. 685-690.
51. Chrysanthopoulou, A. Neutrophil extracellular traps promote differentiation and function of fibroblasts / A. Chrysanthopoulou, I. Mitroulis, E. Apostolidou [et al.] // *The Journal of Pathology*. – 2014. – Vol. 233. – № 3. – P. 294-307.
52. Claessen, M. M. H. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis / M. M. H. Claessen, F. P. Vleggaar, K. M. A. J. Tytgat [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – № 1. – P. 158-164.
53. Corpechot, C. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis / C. Corpechot, Y. Chrétien, O. Chazouillères [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol. 53. – № 1. – P. 162-169.
54. Corpechot, C. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome / C. Corpechot, O. Chazouillères, R. Poupon // *Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol. 55. – № 6. – P. 1361-1367.
55. Costa, C. Primary biliary cirrhosis: lung involvement / C. Costa, A. Sambataro, S. Baldi [et al.] // *Liver*. – 1995. – Vol. 15. – № 4. – P. 196-201.
56. Criado, E. Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with Pathologic Correlation / E. Criado, M. Sánchez, J. Ramírez [et al.] // *RadioGraphics*. – 2010. – Vol. 30. – № 6. – P. 1567-1586.
57. Culp, K. S. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis / K. S. Culp, C. R. Fleming, J. Duffy [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 1982. – Vol. 57. – № 6. – P. 365-370.
58. Dalekos, G. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis / G. Dalekos, N. Gatselis, J. Drenth [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2025. – Vol. 83 – EASL Clinical Practice Guidelines. – P. 453-501.

59. Davison, A. G. Cryptogenic organizing pneumonitis / A. G. Davison, B. E. Heard, W. A. McAllister [et al.] // *The Quarterly Journal of Medicine*. – 1983. – Vol. 52. – № 207. – P. 382-394.
60. Dawson, J. K. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis / J. K. Dawson // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2002. – Vol. 61. – № 6. – P. 517-521.
61. Demoruelle, M. K. Brief Report: Airways abnormalities and rheumatoid arthritis – related autoantibodies in subjects without arthritis: Early injury or initiating site of autoimmunity? / M. K. Demoruelle, M. H. Weisman, P. L. Simonian [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. – Brief Report. – № 6. – P. 1756-1761.
62. Deneau, M. R. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration / M. R. Deneau, W. El-Matary, P. L. Valentino [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – № 2. – P. 518-527.
63. Di Meo, N. DRESS syndrome with autoimmune hepatitis from strontium ranelate / N. Di Meo, N. Gubertini, L. Crocè [et al.] // *Cutis*. – 2016. – Vol. 97. – № 5. – P. E22-26.
64. Diederichsen, H. Petechiae and vasculitis in asymptomatic primary biliary cirrhosis / H. Diederichsen, P. G. Sørensen, H. Mickley [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 1985. – Vol. 65. – № 3. – P. 263-266.
65. Ding, L. Neutrophils Modulate Fibrogenesis in Chronic Pulmonary Diseases / L. Ding, J. Yang, C. Zhang [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 616200.
66. Doshi, A. V. Lymphocytic interstitial pneumonitis associated with autoimmune hepatitis / A. V. Doshi, D. Desai, A. Bhaduri [et al.] // *Indian Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 20. – № 2. – P. 76-77.
67. Doyle, T. J. Functional Impact of a Spectrum of Interstitial Lung Abnormalities in Rheumatoid Arthritis / T. J. Doyle, P. F. Dellaripa, K. Batra [et al.] // *Chest*. – 2014. – Vol. 146. – № 1. – P. 41-50.

68. Drebber, U. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: Clinicopathological data and stage / U. Drebber, J. J. M. Mueller, E. Klein [et al.] // *Pathology International*. – 2009. – Vol. 59. – № 8. – P. 546-554.
69. Efe, C. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases: / C. Efe, S. Wahlin, E. Ozaslan [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2012. – Vol. 24. – № 5. – P. 531-534.
70. Efe, C. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome / C. Efe, M. Torgutalp, I. Henriksson [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 36. – № 4. – P. 936-942.
71. Elemary, A. M. M. Predictors of airway and parenchymal lung abnormalities in patients with rheumatoid arthritis / A. M. M. Elemary, W. M. Elshawaf, S. Mahmoud Motawea [et al.] // *The Egyptian Rheumatologist*. – 2021. – Vol. 43. – № 2. – P. 125-130.
72. Ellinghaus, D. Genome-Wide Association Analysis in Primary Sclerosing Cholangitis And Ulcerative Colitis Identifies Risk Loci at Gpr35 And Tcf4 / D. Ellinghaus, T. Folseraas, K. Holm [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – № 3. – P. 1074-1083.
73. Enghelmayer, J. A Patient With Autoimmune Hepatitis and Interstitial Lung Disease / J. Enghelmayer, T. Papucci, J. Silio [et al.] // *Chest*. – 2013. – Vol. 144. – № 4. – P. 438A.
74. Fagan, E. A. Multiorgan Granulomas and Mitochondrial Antibodies / E. A. Fagan, J. C. Moore-Gillon, M. Turner-Warwick // *New England Journal of Medicine*. – 1983. – Vol. 308. – № 10. – P. 572-575.
75. Fan, X. Concomitant systemic lupus erythematosus might have a negative impact on the biochemical responses to treatment in patients with primary biliary cholangitis / X. Fan, R. Men, P. Ni [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 39. – № 3. – P. 795-803.

76. Fan, X. Underestimated Male Prevalence of Primary Biliary Cholangitis in China: Results of a 16-yr cohort study involving 769 patients / X. Fan, T. Wang, Y. Shen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 6560.
77. Farouj, N.-E. Ductopenia related liver sarcoidosis / N.-E. Farouj, J.-F. D. Cadranel, A. Mofredj [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2011. – Vol. 3. – № 6. – P. 170.
78. Ferenci, P. Hepatic encephalopathy – Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 / P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – № 3. – P. 716-721.
79. Fernandes, A. L. Interstitial pneumonia with autoimmune features: A case series and overview / A. L. Fernandes, J. Ferreira, I. Neves // *Respiratory Medicine Case Reports*. – 2021. – Vol. 32. – P. 101350.
80. Floreani, A. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis / A. Floreani, I. Franceschet, N. Cazzagon [et al.] // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2015. – Vol. 48. – № 2-3. – P. 192-197.
81. Floreani, A. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease / A. Floreani, S. De Martin, M. F. Secchi [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol. 59. – P. 1-7.
82. Fox, R. A. Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis / R. A. Fox, P. J. Scheuer, D. G. James [et al.] // *The Lancet*. – 1969. – Vol. 293. – № 7602. – P. 959-962.
83. Fraga, M. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow-up / M. Fraga, N. Fournier, E. Safroneeva [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 91-97.
84. Franco, I. Interstitial lung disease preceding primary biliary cirrhosis in a male patient / I. Franco, A. Dubini, S. Piciucchi [et al.] // *Revista Portuguesa De Pneumologia*. – 2015. – Vol. 21. – № 4. – P. 214-217.

85. Frechen, D. Nekrotisierende sarkoidale Granulomatose der Lunge bei einer Patientin mit primärer biliärer Leberzirrhose / D. Frechen, C. Cornelissen, K. Schreiner [et al.] // DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2010. – Vol. 135. – № 36. – P. 1733-1736.
86. Fujita, J. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an “autoimmune interstitial pneumonia” / J. Fujita, Y. Ohtsuki, T. Yoshinouchi [et al.] // Respiratory Medicine. – 2005. – Vol. 99. – № 2. – P. 234-240.
87. Gabeta, S. IgA Anti-b2GPI Antibodies in Patients with Autoimmune Liver Diseases / S. Gabeta, G. L. Norman, N. Gatselis [et al.] // Journal of Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 28. – № 5. – P. 501-511.
88. Gaddam, S. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / S. Gaddam, S. K. Gunukula, J. W. Lohr, P. Arora // BMC Pulmonary Medicine. – 2016. – Vol. 16 – № 1. – P. 158.
89. Gao, J. Primary Biliary Cirrhosis Is a Generalized Autoimmune Epithelitis / J. Gao, L. Qiao, B. Wang // International Journal of Molecular Sciences. – 2015. – Vol. 16. – № 3. – P. 6432-6446.
90. Gázquez Aguilera, E. M. Non-tumoral metastatic lesions as debut of primary biliary cholangitis and concomitant sarcoidosis / E. M. Gázquez Aguilera, A. C. Barnosi Marín, S. Ferra Murcia [et al.]. // Revista Española de Enfermedades Digestivas. – 2022. – Vol. 115. – № 4. – P. 201-202
91. Gershwin, E. M. Risk Factors and Comorbidities in Primary Biliary Cirrhosis: A Controlled Interview-Based Study of 1032 Patients / E. M. Gershwin, C. Selmi, H. J. Worman [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – № 5. – P. 1194-1202.
92. Gochuico, B. R. Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis / B. R. Gochuico // Archives of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 168. – № 2. – P. 159.

93. Golding, P. L. Multisystem involvement in chronic liver disease / P. L. Golding, M. Smith, R. Williams // *The American Journal of Medicine*. – 1973. – Vol. 55. – № 6. – P. 772-782.
94. Gremese, E. Obesity as a Risk and Severity Factor in Rheumatic Diseases (Autoimmune Chronic Inflammatory Diseases) / E. Gremese, B. Tolusso, M. R. Gigante [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5 – P. 1-10.
95. Guimaraes, C. Acute fibrinous and organising pneumonia / C. Guimaraes, I. Sanches, C. Ferreira // *Case Reports*. – 2012. – Vol. 2012. – № mar20 1. – P. bcr0120113689-bcr0120113689.
96. Guo, X. Obesity and the Development of Lung Fibrosis / X. Guo, C. Sunil, G. Qian // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 812166.
97. Gupta, R. C. The composition of the isolated soluble immune complexes in primary biliary cirrhosis (PBC) / R. C. Gupta, F. C. McDuffie, E. R. Dickson [et al.] // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol. 75. – № 5. – P. 967.
98. Gur, C. Late-onset Sarcoidosis After Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis / C. Gur, G. Lalazar, V. Doviner [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 41. – № 3. – P. 329-332.
99. Haldar, D. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis / D. Haldar, A. Janmohamed, T. Plant [et al.] // *Liver International*. – 2021. – Vol. 41. – № 3. – P. 535-544.
100. Hamburg, B. J. A 48-Year-Old Woman With Prior Liver Disease Presenting With Dyspnea and Ground Glass Opacities / B. J. Hamburg, F. Schneider, M. E. Woodske // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – № 5. – P. 1351-1355.
101. Hendricks, A. A. Cutaneous immunoglobulin deposition in primary biliary cirrhosis / A. A. Hendricks, D. F. Hutcheon, W. C. Maddrey [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 1982. – Vol. 118. – № 9. – P. 634-637.
102. Herrmann, D. N. Granulomatous myositis, primary biliary cirrhosis, pancytopenia, and thymoma / D. N. Herrmann, M. Blaivas, J. J. Wald [et al.] // *Muscle & Nerve*. – 2000. – Vol. 23. – № 7. – P. 1133-1136.

103. Himoto, T. Clinical impact of antibodies to Sp100 on a bacterial infection in patients with primary biliary cholangitis / T. Himoto, S. Yamamoto, K. Morimoto [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2021. – Vol. 35. – № 11. – P. e24040.
104. Hiraoka, A. An Autopsy Case of Primary Biliary Cirrhosis with Severe Interstitial Pneumonia. / A. Hiraoka, N. Kojima, Y. Yamauchi [et al.] // Internal Medicine. – 2001. – Vol. 40. – № 11. – P. 1104-1108.
105. Hirschfield, G. M. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis / G. M. Hirschfield, U. Beuers, C. Corpechot [et al.] // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 67. – EASL Clinical Practice Guidelines. – № 1. – P. 145-172.
106. Hoffmann-Vold, A. M. Subclinical ILD is frequent and progresses across different connective tissue diseases / A. M. Hoffmann-Vold, H. Andersson, S. Reiser [et al.]. // ILD / DPLD of known origin ERS International Congress 2021 abstracts. – 2021. – C. OA2973.
107. Huddy, R. B. Fibrosing alveolitis and active chronic hepatitis without hyperglobulinaemia / R. B. Huddy, A. Ahmed // Postgraduate Medical Journal. – 1971. – Vol. 47. – № 548. – P. 363-364.
108. Hughes, P. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis with co-existing myositis / P. Hughes, C. R. McGavin // Thorax. – 1997. – Vol. 52. – № 2. – P. 201-202.
109. Ilan, Y. Primary Sclerosing Cholangitis in Sarcoidosis: / Y. Ilan, I. Rappaport, R. Feigin, E. Ben-Chetrit // Journal of Clinical Gastroenterology. – 1993. – Vol. 16. – № 4. – P. 326-328.
110. Ishii, H. Usual interstitial pneumonia associated with primary biliary cirrhosis / H. Ishii, A. Iwata, J. Kadota // Respiratory Medicine CME. – 2008. – Vol. 1. – № 3. – P. 216-218.
111. Izdebska-Makosa, Z. Primary Biliary Cirrhosis in a Patient with Interstitial Lung Fibrosis / Z. Izdebska-Makosa, J. Zielinski // Chest. – 1987. – Vol. 92. – № 4. – P. 766-767.

112. Jadhav, K. P. A rare association of Primary Biliary Cholangitis and pericarditis - A case series and review / K. P. Jadhav, P. V. Jariwala, H. K. Boorugu [et al.] // *IHJ Cardiovascular Case Reports (CVCR)*. – 2021. – Vol. 5. – № 2. – P. 75-78.
113. James, S. P. Selective immimoglobulin a deficiency associated with primary biliary cirrhosis in a family with liver disease / S. P. James, E. A. Jones, D. F. Schafer [et al.] // *Gastroenterology*. – 1986. – Vol. 90. – № 2. – P. 283-288.
114. Jardine, D. L. Primary biliary cirrhosis presenting with granulomatous skin lesions. / D. L. Jardine, S. T. Chambers, D. J. Hart, B. A. Chapman // *Gut*. – 1994. – Vol. 35. – № 4. – P. 564-566.
115. Jebran, A. F. Sarcoidosis of the Intra- and Extrahepatic Bile Ducts with Concomitant Cholangitis in a Patient with Ulcerative Colitis / A. F. Jebran, W. E. Schmidt, A. Kahraman [et al.] // *Case Reports in Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 153-158.
116. Jiang, Y. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome / Y. Jiang, B.-H. Xu, B. Rodgers, N. Pysopoulos // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2021. – Vol. 000. – № 000. – P. 000-000.
117. Jonard, Ph. Primary Sclerosing Cholangitis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Case Report / Ph. Jonard, A. Geubel, J. Wallon [et al.] // *Acta Clinica Belgica*. – 1989. – Vol. 44. – № 1. – P. 24-30.
118. Jones, A. R. A Rare Case of Doxycycline-Induced Autoimmune Hepatitis With Organizing Pneumonia / A. R. Jones, M. Kypreos, M. R. Pedersen // *Annals of Internal Medicine: Clinical Cases*. – 2023. – Vol. 2. – № 9. – P. e230375.
119. Jones, D. E. J. Impaired cardiovascular function in primary biliary cirrhosis / D. E. J. Jones, K. Hollingsworth, G. Fattakhova [et al.] // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2010. – Vol. 298. – № 5. – P. G764-G773.
120. Joy, G. M. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis / G. M. Joy, O. A.

- Arbiv, C. K. Wong [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2023. – Vol. 32. – № 167. – P. 220210.
121. Junejo, S. Autoimmune Hepatitis and Sarcoidosis / S. Junejo, S. Tuli // *International Journal of Recent Surgical and Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 03. – № 02. – P. 124-126.
122. Kagalwalla, A. F. Pulmonary Hemorrhage in Association with Autoimmune Chronic Active Hepatitis / A. F. Kagalwalla, A. R. M. Abu Taleb, Y. A. Kagalwalla [et al.] // *Chest*. – 1993. – Vol. 103. – № 2. – P. 634-636.
123. Kalashnikov, M. Interstitial Lung Disease in Primary Biliary Cholangitis: A Cohort Prospective Study / M. Kalashnikov, L. Akulkina, M. Brovko [et al.] // *Life*. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 416.
124. Kamath, P. S. A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease / P. S. Kamath, R. H. Wiesner, M. Malinchoc [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33. – № 2. – P. 464-470.
125. Kaneko, F. Autoimmune Hepatitis Associated with Pulmonary Arterial Hypertension / F. Kaneko, H. Yokomori, K. Tahara [et al.] // *Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 47. – № 22. – P. 1971-1976.
126. Karlish, A. J. A case of sarcoidosis and primary biliary cirrhosis / A. J. Karlish, R. P. H. Thompson, R. Williams // *The Lancet*. – 1969. – Vol. 294. – № 7620. – P. 599.
127. Kayser, K. Alteration of human lung parenchyma associated with primary biliary cirrhosis / K. Kayser, M. Bohrer, C. Kayser [et al.] // *Zentralblatt Fur Pathologie*. – 1993. – Vol. 139. – № 4-5. – P. 377-380.
128. Kiang, T. K. L. Nitrofurantoin-Associated Lung and Liver Toxicity Leading to Liver Transplantation in a Middle-Aged Patient / T. K. L. Kiang, J.-A. Ford, E. M. Yoshida [et al.] // *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. – 2011. – Vol. 64. – № 4.
129. Kishor, S. Cutaneous sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: A chance association or related diseases? / S. Kishor, M. L. Turner, B. B. Borg [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – Vol. 58. – № 2. – P. 326-335.

130. Knodell, R. G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis† / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1. – № 5. – P. 431-435.
131. Knowles, S. R. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature / S. R. Knowles, L. Shapiro, N. H. Shear // *Archives of Dermatology*. – 1996. – Vol. 132. – № 8. – P. 934-939.
132. Koo, S.-M. Relationship between survival and age in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / S.-M. Koo, S.-T. Uh, D. S. Kim [et al.] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8. – № 11. – P. 3255-3264.
133. Koop, P. Comorbidities, mortality and metabolic profile in individuals with primary biliary cholangitis—A Phenome-Wide-Association-Study / P. Koop, C. Schwenzer, J. Clusmann [et al.] // *Liver International*. – 2024. – Vol. 44. – № 8. – P. 2038-2053.
134. Koss, M. N. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases / M. N. Koss, L. Hochholzer, J. M. Langloss [et al.] // *Pathology*. – 1987. – Vol. 19. – № 2. – P. 178-185.
135. Koulaouzidis, A. Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP)-the liver and the lung / A. Koulaouzidis, A. Karagiannidis, S. Prados [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2006. – Vol. 5. – № 3. – P. 170-171.
136. Kronzer, V. L. Lifestyle and Clinical Risk Factors for Incident Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease / V. L. Kronzer, W. Huang, P. F. Dellaripa [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2021. – Vol. 48. – № 5. – P. 656-663.
137. Krowka, M. J. Primary biliary cirrhosis: relation between hepatic function and pulmonary function in patients who never smoked / M. J. Krowka, P. M. Grambsch, E. S. Edell [et al.] // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. – 1991. – Vol. 13. – № 6. – P. 1095-1100.
138. Krowka, M. J. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward / M. J. Krowka, R. H.

- Wiesner, J. K. Heimbach // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 59. – № 2. – P. 367-374.
139. Lacerda, M. A. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis / M. A. Lacerda, J. Ludwig, E. R. Dickson [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 90. – № 2. – P. 247-249.
140. Lamberts, L. E. Immune-mediated diseases in primary sclerosing cholangitis / L. E. Lamberts, M. Janse, E. B. Haagsma [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2011. – Vol. 43. – № 10. – P. 802-806.
141. Lammers, W. J. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis / W. J. Lammers, K. V. Kowdley, H. R. van Buuren // *Annals of Hepatology*. – 2014. – Vol. 13. – № 4. – P. 316-326.
142. Lee, H. E. Histopathologic findings in lung biopsies from patients with primary biliary cholangitis / H. E. Lee, A. Churg, J. H. Ryu [et al.] // *Human Pathology*. – 2018. – Vol. 82. – P. 177-186.
143. Lee, K. Interstitial granulomatous dermatitis associated with autoimmune hepatitis / K. Lee, E. Lee, D. Lee [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2007. – Vol. 21. – № 5. – P. 684-685.
144. Leff, J. A. Coexistence of primary biliary cirrhosis and sarcoidosis / J. A. Leff, J. B. Ready, C. Repetto [et al.] // *The Western Journal of Medicine*. – 1990. – Vol. 153. – № 4. – P. 439-441.
145. Lepri, G. Systemic sclerosis and primary biliary cholangitis: Longitudinal data to determine the outcomes / G. Lepri, P. Airò, O. Distler [et al.] // *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. – 2023. – Vol. 8. – № 3. – P. 210-220.
146. Lewis, J. Histopathology of granulomatous liver disease / J. Lewis // *Clinical Liver Disease*. – 2018. – Vol. 11. – № 3. – P. 77-80.
147. Liang, Y. Extrahepatic conditions of primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of prevalence and risk / Y. Liang, J. Li, Z. Zhang [et al.] // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 48. – № 5. – P. 102321.

148. Lin, C.-Y. The extrahepatic events of Asian patients with primary biliary cholangitis: A 30-year cohort study / C.-Y. Lin, Y.-T. Cheng, M.-L. Chang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 7577.
149. Lindgren, S. IgM Deposition in Skin Biopsies from Patients with Primary Biliary Cirrhosis / S. Lindgren, S. Eriksson, H. Löfberg [et al.] // *Acta Medica Scandinavica*. – 1981. – Vol. 210. – № 1-6. – P. 317-320.
150. Lis-Swiety, A. Systemic sclerosis–polymyositis overlap syndrome accompanied by autoimmune hepatitis and sarcoidosis of mediastinal lymphnodes / A. Lis-Swiety, L. Brzezinska-Wcislo, E. Pierzchala [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2006. – Vol. 20. – № 1. – P. 107-108.
151. Liu, B. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? / B. Liu, F. C. Zhang, Z. L. Zhang [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2008. – Vol. 27. – № 10. – P. 1299-1306.
152. Liu, Y. Clinical Characteristics and Prognosis of Concomitant Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study / Y. Liu, K. Han, C. Liu [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-10.
153. Lo, B. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy / B. Lo, K. Zhang, W. Lu [et al.] // *Science*. – 2015. – Vol. 349. – № 6246. – P. 436-440.
154. Lucey, M. R. Primary biliary cirrhosis in men. / M. R. Lucey, J. M. Neuberger, R. Williams // *Gut*. – 1986. – Vol. 27. – № 11. – P. 1373-1376.
155. Mafor, T. T. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function / T. T. Mafor, R. Rufino, C. H. Costa, [et al.] // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 11. – Obesity. – № 1. – P. 28.
156. Mahdavinia, M. Primary sclerosing cholangitis in common variable immune deficiency / M. Mahdavinia, M. Mirsaeidi, F. Bishehsari [et al.] // *Allergology International*. – 2015. – Vol. 64. – № 2. – P. 187-189.

157. Manganelli, P. Clinical and subclinical alveolitis in connective tissue diseases assessed by bronchoalveolar lavage / P. Manganelli, F. Salaffi, A. Pesci // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 1997. – Vol. 26. – № 5. – P. 740-754.
158. Mansour, M. Pulmonary arterial hypertension and primary biliary cirrhosis / M. Mansour, G. Lassabe, M. Rauscher [et al.] // *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*. – 1995. – Vol. 88. – № 4. – P. 503-505.
159. Mantaka, A. Primary Biliary Cirrhosis in a genetically homogeneous population: Disease associations and familial occurrence rates / A. Mantaka, M. Koulentaki, G. Chlouverakis [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 110.
160. Marasini, B. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients / B. Marasini // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2001. – Vol. 60. – № 11. – P. 1046-1049.
161. Marcoux, V. Impact of a multidisciplinary interstitial lung disease clinic on healthcare utilization / V. Marcoux, H. Le, P. Mondal [et al.] // *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. – 2024. – Vol. 8. – № 3. – P. 117-122.
162. Marzano, A. V. Scar sareoidosis associated with vitiligo, autoimmune thyroiditis and autoimmune chronic hepatitis / A. V. Marzano, L. G. Gasparini, S. Cavicchini [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 1996. – Vol. 21. – № 6. – P. 466-467.
163. Mason, A. M. S. Fibrosing Alveolitis Associated with Renal Tubular Acidosis / A. M. S. Mason, M. B. McIlmurray, P. L. Golding [et al.] // *BMJ*. – 1970. – Vol. 4. – № 5735. – P. 596-599.
164. Milic, R. Nitrofurantoin-induced immune-mediated lung and liver disease / R. Milic, G. Plavec, I. Tufegdžić [et al.] // *Vojnosanitetski pregled*. – 2012. – Vol. 69. – № 6. – P. 536-540.
165. Miller, M. R. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2005. – Vol. 26. – № 2. – P. 319-338.

166. Miyake, Y. Clinical features of Japanese type 1 autoimmune hepatitis patients with zone III necrosis / Y. Miyake, Y. Iwasaki, R. Terada [et al.] // *Hepatology Research*. – 2007. – Vol. 37. – № 10. – P. 801-805.
167. Montero, C. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa y cirrosis biliar primaria / C. Montero, A. Brage, G. Rodríguez-Trigo [et al.] // *Medicina Clínica*. – 2003. – Vol. 120. – № 1. – P. 37b-338.
168. Mormile, I. Radiological patterns and pulmonary function values of lung involvement in primary Sjögren's syndrome: A pilot analysis / I. Mormile, M. Mormile, F. W. Rossi [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 998028.
169. Mühling, T. Overlap of concurrent extrahepatic autoimmune diseases is associated with milder disease severity of newly diagnosed autoimmune hepatitis / T. Mühling, H. Rohrbach, W. Schepp, F. Gundling // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 21-27.
170. Musialik, J. Lymphocyte subsets in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in patients with primary biliary cirrhosis / J. Musialik, M. Petelenz, D. Jastrzebski [et al.] // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2001. – Vol. 7. – Suppl 1. – P. 311-315.
171. Naito, A. Autoimmune Hepatitis in a Patient with Pulmonary Arterial Hypertension Treated with Endothelin Receptor Antagonists / A. Naito, J. Terada, N. Tanabe [et al.] // *Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 53. – № 7. – P. 771-775.
172. Nakamori, A. Relapsing Tubulointerstitial Nephritis with Antimitochondrial M2 Antibody Accompanied by Pulmonary Involvement / A. Nakamori, F. Akagaki, Y. Yamaguchi, T. Sugiura // *Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 59. – № 9. – P. 1179-1187.
173. Nakanuma, Y. Quantitation of Hepatic Granulomas and Epithelioid Cells in Primary Biliary Cirrhosis / Y. Nakanuma, G. Ohta // *Hepatology*. – 1983. – Vol. 3. – № 3. – P. 423-427.
174. Nakayama, S. Sarcoidosis Accompanied by Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmune Hepatitis / S. Nakayama, H. Mukae, T. Morisaki [et al.] // *Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 46. – № 19. – P. 1657-1661.

175. Navaneethan, S. D. Obstructive and Restrictive Lung Function Measures and CKD: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2012 / S. D. Navaneethan, S. Mandayam, S. Arrigain [et al.] // American Journal of Kidney Diseases. – 2016. – Vol. 68. – № 3. – P. 414-421.
176. Nickowitz, R. E. Autoantibodies against integral membrane proteins of the nuclear envelope in patients with primary biliary cirrhosis / R. E. Nickowitz, R. W. Wozniak, F. Schaffner, H. J. Worman // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 106. – № 1. – P. 193-199.
177. O'Murchadha, L. T. Lung Fibrosis with Persistent Elevation of Anti-Mitochondrial and Pyruvate Dehydrogenase Antibodies - A Pulmonary Manifestation of Quiescent Primary Biliary Cholangitis? / L. T. O'Murchadha, S. Roche, R. J. Fahy. // D39. Rare DPLD Case Reports American Thoracic Society 2019 International Conference, May 17-22, 2019. – Dallas, TX. – 2019. – P. A6297-A6297.
178. Obermayer-Straub, P. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy / P. Obermayer-Straub, J. Perheentupa, S. Braun [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – № 3. – P. 668-677.
179. Osaka, M. Primary biliary cirrhosis with fibrosing alveolitis / M. Osaka, T. Aramaki, H. Okumura, O. Kawanami // Gastroenterologia Japonica. – 1988. – Vol. 23. – № 4. – P. 457-460.
180. Outwater, E. Lymphadenopathy in primary biliary cirrhosis: CT observations. / E. Outwater, M. M. Kaplan, M. S. Bankoff // Radiology. – 1989. – Vol. 171. – № 3. – P. 731-733.
181. Panagopoulos, P. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders / P. Panagopoulos, A. Goules, A. M. Hoffmann-Vold [et al.] // Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. – 2021. – Vol. 13. – P. 1759720X211037519.
182. Park, Y. H. Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF- β 1 pathway / Y. H. Park, E. Y. Oh,

- H. Han [et al.] // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 51. – № 5. – P. 1-12.
183. Paul, K. Fibrosing alveolitis in a 7-year-old girl with autoimmune hemolytic anemia and autoimmune hepatitis / K. Paul, L. Wille, D. Feist [et al.] // *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. – 1991. – Vol. 45. – № 11. – P. 928-931.
184. Peall, A. F. Concomitant pulmonary and hepatic toxicity secondary to nitrofurantoin: a case report / A. F. Peall, A. Hodges // *Journal of Medical Case Reports*. – 2007. – Vol. 1. – № 1. – P. 59.
185. Peng, M. Clinical features in different age groups of patients with autoimmune hepatitis / M. Peng, Y. Li, M. Zhang [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 145-148.
186. Pihusch, R. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease / R. Pihusch, A. Rank, P. Göhring [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2002. – Vol. 37. – № 5. – P. 548-555.
187. Pugh, R. N. H. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / R. N. H. Pugh, I. M. Murray-Lyon, J. L. Dawson [et al.] // *Journal of British Surgery*. – 1973. – Vol. 60. – № 8. – P. 646-649.
188. Rai, G. S. Primary biliary cirrhosis, cutaneous capillaritis, and IgM-associated membranous glomerulonephritis. / G. S. Rai, A. N. Hamlyn, M. G. Dahl [et al.] // *BMJ*. – 1977. – Vol. 1. – № 6064. – P. 817-817.
189. Rajoriya, N. Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database / N. Rajoriya, C. J. Wotton, D. G. R. Yeates [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*. – 2009. – Vol. 85. – № 1003. – P. 233-237.
190. Ramagopalan, S. V. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study / S. V. Ramagopalan, C. J. Wotton, A. E. Handel [et al.] // *BMC Medicine*. – 2011. – Vol. 9. – № 1. – P. 1.

191. Randle, H. W. Cutaneous immunofluorescence in primary biliary cirrhosis / H. W. Randle, J. L. Millns, A. L. Schroeter [et al.] // JAMA. – 1981. – Vol. 246. – № 15. – P. 1679-1681.
192. Randle, M.J. Rare Associations Of Primary Biliary Cirrhosis: A Review Article / Randle, M.J. // The Internet Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 7. – № 1.
193. Read, A. E. Active 'juvenile' cirrhosis considered as part of a systemic disease and the effect of corticosteroid therapy / A. E. Read, S. Sherlock, C. V. Harrison // Gut. – 1963. – Vol. 4. – № 4. – P. 378-393.
194. Reilly, J. J. Case 14-1998: A 49-Year-Old Woman with Primary Biliary Cirrhosis, Pulmonary Opacities, and a Pleural Effusion / J. J. Reilly, E. J. Mark // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 338. – Case 14-1998. – № 18. – P. 1293-1301.
195. Rigamonti, C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis / C. Rigamonti // Gut. – 2006. – Vol. 55. – № 3. – P. 388-394.
196. Rikken, N. E. T. Interstitial pneumonia and hepatitis caused by minocycline / N. E. T. Rikken, P. J. J. M. Klinkhamer, H. R. Haak // The Netherlands Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 62. – № 2. – P. 62-64.
197. Rodriguez-Roisin, R. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. / R. Rodriguez-Roisin, A. Pares, M. Bruguera [et al.] // Thorax. – 1981. – Vol. 36. – № 3. – P. 208-212.
198. Rupp, C. Non-IBD immunological diseases are a risk factor for reduced survival in PSC / C. Rupp, A. Mummelthel, P. Sauer [et al.] // Liver International. – 2013. – Vol. 33. – № 1. – P. 86-93.
199. Ryerson, C. J. Update of the International Multidisciplinary Classification of the Interstitial Pneumonias: An ERS/ATS Statement / C. J. Ryerson, A. Adegunsoye, S. Piciocchi [et al.] // European Respiratory Journal. – 2025. – P. 2500158.
200. Saarinen, S. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis / S. Saarinen, O. Olerup, U. Broome // The American Journal of Gastroenterology. – 2000. – Vol. 95. – № 11. – P. 3195-3199.

201. Sakauchi, F. Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid / F. Sakauchi, M. Mori, M. Zeniya [et al.] // *Journal of Epidemiology*. – 2006. – Vol. 16. – № 1. – P. 30-34.
202. Sander, L. E. Lessons from a patient with an unusual hepatic overlap syndrome / L. E. Sander, A. Koch, C. Gartung [et al.] // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. – 2007. – Vol. 4. – № 11. – P. 635-640.
203. Schattner, A. Nitrofurantoin-Induced Immune-Mediated Lung and Liver Disease: / A. Schattner, J. Von Der Walde, N. Kozak [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1999. – Vol. 317. – № 5. – P. 336.
204. Segal, H. Coagulation and Fibrinolysis in Primary Biliary Cirrhosis Compared With Other Liver Disease and During Orthotopic Liver Transplantation / H. Segal, S. Cottam, D. Potter, B. J. Hunt // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25. – № 3. – P. 683-688.
205. Selmi, C. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis / C. Selmi, P. L. Meroni, M. E. Gershwin // *Journal of Autoimmunity*. – 2012. – Vol. 39. – № 1-2. – P. 34-42.
206. Selvaraj, D. Interstitial lung disease as an extrahepatic manifestation of autoimmune hepatitis / D. Selvaraj, A. V. Gourishankar // *Chest*. – 2020. – Vol. 157. – № 6. – P. A362.
207. Shah, N. M. Respiratory complications of obesity: from early changes to respiratory failure / N. M. Shah, G. Kaltsakas // *Breathe*. – 2023. – Vol. 19. – № 1. – P. 220263.
208. Sharma, A. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis / A. Sharma, D. Provenzale, A. McKusick, M. M. Kaplan // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107. – № 1. – P. 266-270.
209. Shen, M. Primary Biliary Cirrhosis Complicated With Interstitial Lung Disease: A Prospective Study in 178 Patients / M. Shen, F. Zhang, X. Zhang // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 43. – № 7. – P. 676-679.

210. Shen, M. Pulmonary hypertension in primary biliary cirrhosis: A prospective study in 178 patients / M. Shen, F. Zhang, X. Zhang // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 44. – № 2. – P. 219-223.
211. Sherman, S. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: Coexistence in a single patient / S. Sherman, N. S. Nieland, D. H. Van Thiel // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1988. – Vol. 33. – № 3. – P. 368-374.
212. Shimoda, M. Spontaneous resolution of cryptogenic organizing pneumonia: Observational study / M. Shimoda, Y. Tanaka, K. Morimoto [et al.] // *Medicine*. – 2023. – Vol. 102. – № 27. – P. e34277.
213. Sholomova, V. Lung involvement in primary biliary cholangitis (PBC) / V. Sholomova, L. Akulkina, M. Kalashnikov [et al.]. // *Rare ILD / DPLD ERS International Congress 2020 abstracts*. – European Respiratory Society, 2020. – C. 3397.
214. Smiéjan, J.-M. Sarcoid-like Lymphocytosis of the Lower Respiratory Tract in Patients with Active Crohn's Disease / J.-M. Smiéjan // *Annals of Internal Medicine*. – 1986. – Vol. 104. – № 1. – P. 17.
215. Smyk, D. S. Rheumatoid Arthritis and Primary Biliary Cirrhosis: Cause, Consequence, or Coincidence? / D. S. Smyk, D. P. Bogdanos, M. G. Mytilinaiou [et al.] // *Arthritis*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-7.
216. Spiteri, M. A. Immunological features of lung lavage cells from patients with primary biliary cirrhosis may reflect those seen in pulmonary sarcoidosis. / M. A. Spiteri, M. Johnson, O. Epstein [et al.] // *Gut*. – 1990. – Vol. 31. – № 2. – P. 208-212.
217. Stanley, N. N. Mottled chest radiograph and gas transfer defect in chronic liver disease / N. N. Stanley, D. J. Woodgate // *Thorax*. – 1972. – Vol. 27. – № 3. – P. 315-323.
218. Stanley, N. N. Primary biliary cirrhosis or sarcoidosis--or both / N. N. Stanley, R. A. Fox, W. F. Whimster [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1972. – Vol. 287. – № 25. – P. 1282-1284.

219. Stricker, B. H. Ch. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: A clinicopathological study of 52 reported cases / B. H. Ch. Stricker, R. A. P. Blok, F. H. J. Claas [et al.] // *Hepatology*. – 1988. – Vol. 8. – № 3. – P. 599-606.
220. Strobel, E. S. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia and primary biliary cirrhosis-like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis / E. S. Strobel, R. B. Bonnet, P. Werner [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 1998. – Vol. 17. – № 3. – P. 246-249.
221. Suehiro, T. Primary Biliary Cirrhosis and Granulomatous Pulmonary Infiltrates: Causal Association or Casual Association? / Suehiro T., Matsushita M., Matsui, T., Kanayama H. // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2011. — № 106 - ACG Annual Meeting Abstracts Supplement 2011. — C. 281.
222. Sun, H. Incidence and risk factors of venous thrombotic events in patients with interstitial lung disease during hospitalization / H. Sun, M. Liu, X. Yang [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 17.
223. Tanaka, A. Outcome and prognostic factors of 391 Japanese patients with primary sclerosing cholangitis / A. Tanaka, Y. Takamori, G. Toda [et al.] // *Liver International*. – 2008. – Vol. 28. – № 7. – P. 983-989.
224. Teufel, A. Concurrent Autoimmune Diseases in Patients With Autoimmune Hepatitis / A. Teufel, A. Weinmann, G. J. Kahaly [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 44. – № 3. – P. 208-213.
225. Thomas, H. C. Is primary biliary cirrhosis an immune complex disease? / H. C. Thomas, B. J. Potter, S. Sherlock // *The Lancet*. – 1977. – Vol. 310. – № 8051. – P. 1261-1263.
226. Thomas-Orogan, O. A Retrospective Analysis of 2-Year Follow-Up of Patients with Incidental Findings of Sarcoidosis / O. Thomas-Orogan, S. L. Barratt, M. Zafran [et al.] // *Diagnostics*. – 2024. – Vol. 14. – № 3. – P. 237.
227. Thomsen, H. Familial associations between autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis and other autoimmune diseases / H. Thomsen, X. Li, K. Sundquist [et al.] // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – № 10. – P. e0240794.

228. Tombazzi, C. Sarcoidosis mimicking primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation / C. Tombazzi, B. Waters, M. K. Ismail [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2008. – Vol. 7. – № 1. – P. 83-86.
229. Tsuneyama, K. Primary Biliary Cirrhosis an Epithelitis: Evidence of Abnormal Salivary Gland Immunohistochemistry / K. Tsuneyama, J. V. D. Water, K. Yamazaki [et al.] // *Autoimmunity*. – 1997. – Vol. 26. – № 1. – P. 23-31.
230. Turner-Warwick, M. Fibrosing alveolitis and chronic liver disease / M. Turner-Warwick // *The Quarterly Journal of Medicine*. – 1968. – Vol. 37. – № 145. – P. 133-149.
231. Twomey, K. The Pneumonia That Won't Resolve in a Patient with Primary Biliary Cholangitis / K. Twomey, L. Domaradzki, M. J. Stefanski. // B40. Autoimmune lung disease case reports American Thoracic Society 2019 International Conference, May 17-22, 2019 - Dallas, TX. – 2019. – P. A3093-A3093.
232. Uddenfeldt, P. Lung Function Abnormalities in Patients with Primary Biliary Cirrhosis / P. Uddenfeldt, P. Bjerle, Å. Danielsson [et al.] // *Acta Medica Scandinavica*. – 1988. – Vol. 223. – № 6. – P. 549-555.
233. Uddenfeldt, P. Primary biliary cirrhosis : an epidemiological and clinical study based on patients from northern Sweden : PhD dissertation / P. Uddenfeldt // Umeå Universitet. – 1990.
234. Vagts, C. Non Specific Interstitial Pneumonia as the Presenting Manifestation of Autoimmune Liver Disease Overlap Syndrome / C. Vagts, C. Ascoli. // A36. Perplexing Cases In The Interstitium American Thoracic Society 2020 International Conference, May 15-20, 2020. – Philadelphia, PA. – 2020. – P. A1482-A1482.
235. Van Steenberg, W. Combined treatment with methotrexate and ursodeoxycholic acid in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis / W. Van Steenberg, R. Sciote, P. Van Eyken [et al.] // *Acta Clinica Belgica*. – 1996. – Vol. 51. – № 1. – P. 8-18.
236. Van Steenberg, W. Ulcerative Colitis, Primary Sclerosing Cholangitis, Bile Duct Carcinoma, and Generalized Sarcoidosis Report of a Unique Association: / W. V.

- Steenbergen, J. Fevery, P. Vandenbrande [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. – 1987. – Vol. 9. – № 5. – P. 574-579.
237. Vergani, D. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group / D. Vergani, F. Alvarez, F. B. Bianchi [et al.] // Journal of Hepatology. – 2004. – Vol. 41. – № 4. – P. 677-683.
238. Vlachogiannakos, J. Platelet activation and hypercoagulability in patients with early primary biliary cholangitis compared with healthy controls / J. Vlachogiannakos. // Annals of Gastroenterology. – 2021. – Vol. 34. – № 2. – P. 229-234.
239. W., I. Clinical Significance of Anti-Multiple Nuclear Dots/Sp100 Autoantibodies / W. I., M.-C. M. A., R. N. [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 38. – № 9. – P. 996-999.
240. Wallace, J. G. Pulmonary Involvement in Primary Biliary Cirrhosis: / J. G. Wallace, M. J. Tong, B. H. Ueki [et al.] // Journal of Clinical Gastroenterology. – 1987. – Vol. 9. – № 4. – P. 431-435.
241. Wallaert, B. Evidence of Lymphocyte Alveolitis in Crohn's Disease / B. Wallaert, J. F. Colombel, Ab. Tonnel [et al.] // Chest. – 1985. – Vol. 87. – № 3. – P. 363-367.
242. Wallaert, B. Lymphocyte Subpopulations in Bronchoalveolar Lavage in Sjögren's Syndrome / B. Wallaert, L. Prin, P. Y. Hatron [et al.] // Chest. – 1987. – Vol. 92. – № 6. – P. 1025-1031.
243. Wallaert, B. Primary biliary cirrhosis. Subclinical inflammatory alveolitis in patients with normal chest roentgenograms / B. Wallaert, P. Bonniere, L. Prin [et al.] // Chest. – 1986. – Vol. 90. – № 6. – P. 842-848.
244. Wallaert, B. Subclinical alveolitis in immunological systemic disorders. Transition between health and disease? / B. Wallaert, M. Dugas, E. Dansin [et al.] // The European Respiratory Journal. – 1990. – Vol. 3. – № 10. – P. 1206-1216.
245. Wallwork, J. Transplantation of liver, heart, and lungs for primary biliary cirrhosis and primary pulmonary hypertension / J. Wallwork, R. Williams, R. Y. Calne // The Lancet. – 1987. – Vol. 330. – № 8552. – P. 182-185.

246. Wang, C.-R. Autoimmune liver diseases in systemic rheumatic diseases / C.-R. Wang, H.-W. Tsai // *World Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 28. – № 23. – P. 2527-2545.
247. Wang, L. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: A population-based cohort study / L. Wang // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19. – № 31. – P. 5131.
248. Watt, F. E. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study / F. E. Watt, O. F. W. James, D. E. J. Jones // *QJM*. – 2004. – Vol. 97. – № 7. – P. 397-406.
249. Weismüller, T. J. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis / T. J. Weismüller, P. J. Trivedi, A. Bergquist [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152. – № 8. – P. 1975-1984.e8.
250. Weissman, E. Case Report: Interstitial Lung Disease in Primary Biliary Cirrhosis / E. Weissman, N. H. Becker // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1983. – Vol. 285. – Case Report. – № 3. – P. 21-27.
251. Werner, M. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study / M. Werner, H. Prytz, B. Ohlsson [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 43. – № 10. – P. 1232-1240.
252. Wong, G. Concurrent extrahepatic autoimmunity in autoimmune hepatitis: implications for diagnosis, clinical course and long-term outcomes / G. Wong, T. Yeong, D. Lawrence [et al.] // *Liver International*. – 2017. – Vol. 37. – № 3. – P. 449-457.
253. Wu, C. Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: A nationwide case-control study in Taiwan / C. Wu, P. Chung, C. Wu [et al.] // *The Journal of Dermatology*. – 2017. – Vol. 44. – № 4. – P. 423-430.
254. Xu, L. Monitoring small airway dysfunction in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a retrospective and prospective study / L. Xu, G. Sgalla, F. Wang [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 90.

255. Yalçın, Ş. Nitrofurantoin toxicity to both liver and lungs / Ş. Yalçın, A. Şahin, B. Yalçın, G. Altınok // *Liver*. – 1997. – Vol. 17. – № 3. – P. 166-167.
256. Yamaguchi, K. Influence of obesity in interstitial lung disease associated with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies / K. Yamaguchi, Y. Fukushima, A. Yamaguchi [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2022. – Vol. 193. – P. 106741.
257. Yoshida, E. M. Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal hypertension: a case report. / E. M. Yoshida, S. R. Erb, D. N. Ostrow [et al.] // *Gut*. – 1994. – Vol. 35. – № 2. – P. 280-282.
258. You, Z. The immunopathology of liver granulomas in primary biliary cirrhosis / Z. You, Q. Wang, Z. Bian [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2012. – Vol. 39. – № 3. – P. 216-221.
259. Yu, H. Hashimoto's Thyroiditis Concomitant with Sequential Autoimmune Hepatitis, Chorea and Polyserositis: A New Entity of Autoimmune Polyendocrine Syndrome? / H. Yu, H. Qiu, J. Pan [et al.] // *Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 52. – № 2. – P. 255-258.
260. Yu, J. Risk of hepato-pancreato-biliary cancer is increased by primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study / J. Yu, E. Refsum, L. M. Helsingen [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 212-224.
261. Zachou, K. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases / K. Zachou, C. Liaskos, E. Rigopoulou [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 119. – № 2. – P. 203-212.
262. Zhang, F.-K. Clinical evaluation of serum antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis / F.-K. Zhang, J.-D. Jia, B.-E. Wang // *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBDP INT*. – 2004. – Vol. 3. – № 2. – P. 288-291.
263. Zhang, S. Neutrophil extracellular traps activate lung fibroblast to induce polymyositis-related interstitial lung diseases via TLR9-miR-7-Smad2 pathway / S. Zhang, X. Jia, Q. Zhang [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 24. – № 2. – P. 1658-1669.

264. Zheng, B. Prevalence of Systemic Sclerosis in Primary Biliary Cholangitis Using the New ACR/EULAR Classification Criteria / B. Zheng, C. Vincent, M. J. Fritzler [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2017. – Vol. 44. – № 1. – P. 33-39.
265. Zöller, B. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden / B. Zöller, X. Li, J. Sundquist, K. Sundquist // The Lancet. – 2012. – Vol. 379. – № 9812. – P. 244-249.
266. Zukowski, T. H. Autoimmune Conditions Associated With Primary Biliary Cirrhosis: Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy / T. H. Zukowski, R. A. Jorgensen, E. R. Dickson [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 1998. – Vol. 93. – № 6. – P. 958-961.