

**Калашников Михаил Владиславович**

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

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

**Моисеев Сергей Валентинович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Карнаушкина Мария Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С.Моисеева Института клинической медицины медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**Сюткин Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы; профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «9» апреля 2026 г. в \_\_\_\_ час. \_\_\_\_ мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, Университетская клиническая больница имени В.В. Виноградова (Филиал) ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека)

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.004

доктор медицинских наук, профессор

Сафарова Айтен Фуад кызы

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **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 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 [Liang с соавт., 2024]. 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 [Lee с соавт., 2018]. Вовлечение легких, как и другие внепечёночные проявления АЗП, может не только модифицировать клиническую картину АЗП, но и определять прогноз заболевания [Shen с соавт., 2009].

### **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) [Golding с соавт., 1973]. 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) [Rodriguez-Roisin с соавт., 1981], однако в последующем поражение легких было обнаружено и у пациентов, не имевших СЗСТ [Krowka с соавт., 1991; Costa с соавт., 1995; Liu с соавт., 2008].

Накопленный 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 [Lee с соавт., 2018]. 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 [Shen с соавт., 2009; Fan с соавт., 2017; Chen с соавт., 2022]. 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 [Бурневич с соавт., 2003; Филатова с соавт., 2004; Александрова с соавт., 2016].

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 IgM сыворотки крови у больных с ПБХ-ассоциированным ИПЛ.

Впервые в мировой практике выполнено исследование серологического профиля ПБХ-специфических 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 проведения 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.

### **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.

### **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 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **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.

### **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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы 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.

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 не включения в исследование были: отказ от участия в исследовании, возраст менее 18 лет, наличие HBV или HCV-инфекции, либо одного из перечисленных СЗСТ: синдрома Шегрена, системной склеродермии, ревматоидного артрита,

системной красной волчанки, полимиозита/дерматомиозита, антифосфолипидного синдрома, смешанного заболевания соединительной ткани и IgG4-ассоциированного системного заболевания.

Применяли стандартные методы обследования больных гепатологического профиля, включая общие клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, иммунологические исследования, коагулограмму, ультразвуковое исследование и КТ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, эластографию печени. В рамках исследования всем пациентам выполняли КТ ОГК и исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии с оценкой ОФВ1 и ФЖЕЛ. При наличии показаний дополнительно проводили: трансторакальную эхокардиографию с расчетом систолического давления в легочной артерии (34 пациента), бронхоскопию с биопсией слизистой оболочки бронхов или бронхоальвеолярным лаважом (9 пациентов), исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода при задержке дыхания на вдохе (8 пациентов) и гистологические исследования (пункционная или хирургическая биопсия печени – 88 пациентов, биопсия лимфатических узлов различной локализации – 10 пациентов, хирургическая или трансбронхиальная биопсия легких – 9 пациентов, биопсия кожи – 2 пациента).

Поражения легких выявляли и классифицировали на основании результатов визуализирующих и гистологических исследований. КТ-паттерны, соответствующие ИПЛ, определяли согласно рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного обществ. 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). 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. 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.



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.

### **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  $\chi^2$  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  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

#### **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. ПСХ с поражением 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 когорты пациентов представлена в Таблице 1.

**Таблица 1 – 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 <sup>2</sup> , 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%)
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%)

Внепеченочные иммунноопосредованные поражения присутствовали у 121 (69,1%) из 175 пациентов, большинство из которых были женского пола (n=103, 85,1%). 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%).

### Спектр и частота вариантов поражения легких

Поражение легких были 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,  $p<0,001$ ). 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.

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 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 2.

**Таблица 2 – 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)
Интерстициальное поражение легких, 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%)

### 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 СПЛЛ (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 и ПБХ-АИГ. Спектр и частота вариантов ИПЛ в зависимости от вида АЗП представлены в Таблице 3.

**Таблица 3 – 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)
СПЛЛ, 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

Сравнивали 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) 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 4.

Таблица 4 – 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%)	<b>0,042</b>
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%)	<b>0,034</b>
Гранулемы печени, n (%)	18/45 (40,0%)	9/18 (50,0%)	6/27 (22,2%)	<b>0,053</b>
Жесткость печени, кПа, Ме (МКР)	11,4 (6,9; 17,4)	7,9 (5,6; 12,6)	14,2 (8,2; 26,3)	<b>0,006</b>
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%)	<b>0,004</b>
Кожный зуд, n (%)	63 (67,7%)	20 (52,6%)	43 (78,2%)	<b>0,01</b>
Гиперпигментация кожи, n (%)	37 (39,8%)	8 (21,1%)	29 (52,7%)	<b>0,002</b>
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%)	<b>&lt;0,001</b>
Одышка, n (%)	22 (23,7%)	16 (42,1%)	6 (10,9%)	<b>0,001</b>
Кашель, n (%)	25 (26,9%)	19 (50,0%)	6 (10,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Тромбоциты, * 10 <sup>9</sup> /л, СЗ ± СО	194,6 ± 9,9	215,7 ± 81,7	180,4 ± 102,5	<b>0,083</b>
Лейкоциты, * 10 <sup>9</sup> /л, Ме (МКР)	5,2 (3,8; 6,7)	6,0 (4,6; 7,4)	4,4 (3,4; 6,0)	<b>0,001</b>
Нейтрофилы, * 10 <sup>9</sup> /л, Ме (МКР)	2,8 (2,0; 3,7)	3,2 (2,6; 4,5)	2,5 (2,0; 3,1)	<b>0,003</b>
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)	<b>0,084</b>
IgM общий (г/л), Ме (МКР)	2,6 (1,8; 4,2)	3,1 (2,1; 6,2)	2,3 (1,7; 3,4)	<b>0,033</b>
РФ, n (%)	25/75 (33,3%)	13/32 (40,6%)	12/43 (27,9%)	0,248
АМА-M2, n (%)	84 (90,3%)	38 (100%)	46 (83,6%)	<b>0,01</b>
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%)	<b>0,081</b>

Уровень общего IgM сыворотки крови 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. 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).

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 гранул 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 5).

**Таблица 5 – Факторы, ассоциированные с ИПЛ при ПБХ и ПБХ-АИГ, в логистической регрессионной модели**

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	$p$	ОШ (95% ДИ)	$p$
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		
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 общего IgM	1,254 (1,035-1,520)	0,021	1,535 (1,067-2,208)	0,02
Наличие АМА-M2	1,825 (1,504-2,218)	0,009		
Ответ на лечение УДХК	2,142 (0,905-5,067)	0,083		

#### **Клиническая характеристика интерстициального поражения легких**

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. 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. Клинические проявления различных вариантов ИПЛ представлены в Таблице 6.

**Таблица 6 – 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, Me (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%)

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%) наблюдали лекарственно-индуцированное или спонтанное регрессирование ИПЛ. У 7 (18,4%) из 38 КТ-

картина ИПЛ не претерпевала изменений, у 5 (13,2%) из 38 наблюдали прогрессирующее течение ИПЛ. В 1 случае прогрессирование ИПЛ (фибротическая НСИП) привело к смерти пациентки от дыхательной недостаточности. Наблюдали спонтанное регрессирование ОП у 2 пациенток и СППЛ у 1 пациентки.

### **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 7.

**Таблица 7 – Спектр и частота вариантов поражения дистальных бронхов**

<b>Вариант поражения</b>	<b>Все пациенты (n=175)</b>	<b>ПБХ (n=77)</b>	<b>ПСХ (n=21)</b>	<b>АИГ (n=41)</b>	<b>ПБХ-АИГ (n=16)</b>	<b>ПСХ-АИГ (n=20)</b>
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%)

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. 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.



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. При многофакторном анализе с поправкой на пол, возраст, статус курения и применение препаратов с потенциалом пневмотоксичности больший возраст начала заболевания (ОШ 1,053 (95% ДИ 1,016-1,093),  $p = 0,005$ ) и ХБП (ОШ 4,457 (95% ДИ 1,468-13,532),  $p = 0,008$ ) были ассоциированы с поражением дистальных бронхов (Таблица 8).

**Таблица 8 – Факторы, ассоциированные с поражением дистальных бронхов при АЗП, в логистической регрессионной модели**

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
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		
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		

Оценивали клиническую и рентгенологическую динамику поражения дистальных бронхов у 27 (60%) из 45 пациентов (медиана наблюдения 30,0 (12,5; 41,0) месяцев). Прогрессирующее поражение бронхиального дерева, представленное хроническим бронхитом, бронхиолитом и бронхоэктазами, наблюдали у 1 (3,7%) из 27 пациентов.

#### **Другие варианты поражения легких**

Очаговое поражение легких было диагностировано у 24 (13,7%) из 175 пациентов, среди них 9 (37,5%) 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 не были значимы ( $p = 0,583$ ). Большинство пациентов с очаговыми поражениями составляли женщины ( $n = 21$ , 87,5%), средний возраст составил  $42,3 \pm 14,3$  лет. 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. 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.

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. Вовлечение плевры было представлено экссудативным плевритом у 2 и сухим плевритом у 4 пациенток. Экссудативный плеврит имели 2 больные с ПБХ и ОП, при этом развитие плеврита совпало по времени с дебютом ОП. Экссудативный плеврит сохранялся на протяжении острой фазы течения ОП и претерпевал обратное развитие вместе с ОП после начала лечения ГКС и азатиоприном. У всех 4 пациенток с сухим плевритом поражение было случайной находкой при КТ ОГК и протекало бессимптомно.

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. Динамика была прослежена у одной из больной ПБХ, наблюдали спонтанный регресс медиастинальной лимфаденопатии.

ТЭЛА была диагностирована у 3 (1,7%) из 175 пациентов. Венозные тромбозы составляли четверть 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 – АИГ. Во всех случаях наблюдали поражение сегментарных ветвей легочной артерии. 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.

Гистологические признаки васкулита легочных артерий малого калибра были обнаружены у 1 из 9 пациентов с выполненной биопсией легких. Пациентка в возрасте 51 года страдала ПБХ в сочетании ОП, легочный васкулит собственных проявлений не имел.

### **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 при ПБХ-АИГ (43,8%), реже – при ПБХ (19,5%), ПСХ (4,8%), АИГ (4,9%) и ПСХ-АИГ (10,0%). Сочетанное поражение у пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ обнаруживали значительно чаще, чем при остальных заболеваниях (23,7% и 6,1%,  $p=0,001$ ).

Сопоставляли показатели у пациентов с сочетанным поражением легких ( $n=27$ ) и у пациентов с одним вариантом поражения легких ( $n=61$ ). 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%,  $p=0,084$ ). 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%,  $p=0,001$ ).

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 9).

**Таблица 9 – 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 болезни	1,008 (0,975-1,043)	0,635		
Женский пол	3,925 (0,466-33,063)	0,209		
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		

Наиболее частым сочетанием была комбинация поражения дистальных бронхов и ИПЛ у 16 (59,2%) из 27 пациентов. 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.

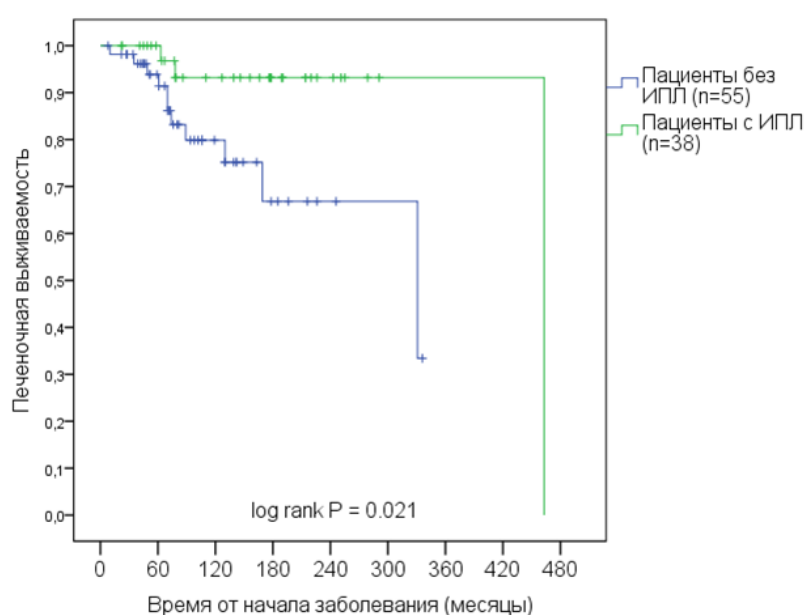
### Прогностическое значение поражения легких при ПБХ и ПБХ-АИГ

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%,  $p=0,041$ ). Вероятность неблагоприятного печеночного исхода при ПБХ и ПБХ-АИГ была меньшей при наличии ИПЛ (ОР 0,2 (95% ДИ 0,044-0,911),  $p=0,038$ ), но при многофакторном анализе ИПЛ утрачивало свою прогностическую значимость (Таблица 10).

**Таблица 10 – Факторы неблагоприятных печеночных исходов при ПБХ и ПБХ-АИГ в регрессионной модели Кокса**

	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР (95% ДИ)	$p$	ОР (95% ДИ)	$p$
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		
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 1) у больных с ПБХ и ПБХ-АИГ была значимо большей при наличии ИПЛ (93,2% и 79,9 %,  $p=0,021$ ).



**Рисунок 1 – Печеночная выживаемость при ПБХ и ПБХ-АИГ в зависимости от наличия ИПЛ**

## 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 интерстициального поражения легких. Определение уровня общего IgM сыворотки крови имеет диагностическое значение при интерстициальном поражении легких, ассоциированном с ПБХ и ПБХ-АИГ.

3. Рекомендовано исключать наличие АЗП у всех пациентов с интерстициальным поражением легких 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-M2 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Калашников, М.В. Клинико-рентгенологическая характеристика интерстициального поражения легких при первичном билиарном холангите / **М.В. Калашников**, Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко // Клиническая фармакология и терапия. – 2023. – Т. 36. – № 1. – С. 21-29. [**BAK**]

2. 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. – Interstitial Lung Disease in Primary Biliary Cholangitis. – № 2. – P. 416. [**Scopus**]

3. 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. [**Scopus**]

4. 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. [**BAK**]

5. 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. [**Scopus**]

6. 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. – 2019. – P. PA1374.

7. 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. – 2020. – С. 3397.

8. 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. [BAK]

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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

анти-gr210 – антитела к протеину gr210  
 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  
 АСТ – аспаратаминотрансфераза  
 ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы  
 ВРВП – варикозное расширение вен пищевода  
 ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ИПЛ – интерстициальное поражение легких  
 ИМТ – индекс массы тела  
 КТ – компьютерная томография  
 НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония  
 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  
 ПТИ – протромбиновый индекс  
 ПСХ – первичный склерозирующий холангит  
 ПСХ-АИГ – первичный склерозирующий холангит в сочетании с аутоиммунным гепатитом  
 ПЭ – печеночная энцефалопатия  
 РФ – ревматоидный фактор  
 С-ИПЛ – субклиническое интерстициальное поражение легких  
 СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани  
 СППЛ – саркоидоподобное поражение легких  
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 ЦП – цирроз печени  
 MELD – Model For End-Stage Liver Disease  
 mMRC – Modified Medical Research Council

**Калашников Михаил Владиславович (Российская Федерация)**

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

В работе изучены распространенность, клинико-рентгенологическая картина, особенности течения и исходы поражения легких при аутоиммунных заболеваниях печени. Продемонстрировано, что поражение легких – частое внепеченочное проявление аутоиммунных заболеваний печени, прежде всего – ПБХ-АИГ и ПБХ. Охарактеризованы интерстициальное и очаговое поражение легких, поражение дистальных бронхов, плевры, медиастинальных лимфатических узлов, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и легочный васкулит. Установлено, что при ПБХ и ПБХ-АИГ в структуре вариантов поражения преобладает интерстициальное поражение легких, при ПСХ, АИГ и ПСХ-АИГ – поражение дистальных бронхов. Показано, что поражение легких может быть первым клиническим проявлением и преобладать по активности течения над поражением печени при аутоиммунных заболеваниях печени. Определены особенности поражения печени при различных вариантах вовлечения легких у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени. Обоснована целесообразность скрининга поражения легких при аутоиммунных заболеваниях печени.

**Kalashnikov Mikhail Vladislavovich (Russian Federation)**

**Clinical characteristics, disease course patterns, and prognosis of lung involvement in autoimmune liver diseases**

This study examined the prevalence, clinical and radiological presentation, course characteristics, and outcomes of lung involvement in autoimmune liver diseases. It was demonstrated that lung involvement is a frequent extrahepatic manifestation of autoimmune liver diseases, primarily in PBC-AIH overlap syndrome and PBC. Interstitial and focal lung lesions, distal airway involvement, pleural involvement, mediastinal lymphadenopathy, pulmonary artery branch thromboembolism, and pulmonary vasculitis were characterized. It was established that in PBC and PBC-AIH overlap syndrome, interstitial lung disease predominates among the patterns of involvement, whereas in PSC, AIH, and PSC-AIH overlap syndrome, distal airway involvement is more common. It was shown that lung involvement can be the first clinical manifestation and may exceed the severity of liver involvement in autoimmune liver diseases. The characteristics of liver damage in various patterns of lung involvement in patients with autoimmune liver diseases were determined. The rationale for screening for lung involvement in autoimmune liver diseases was substantiated.