

АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения

Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, А.Ш. Янакаева,
Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции:
Л.А. Акулкина. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. akullar.ru@mail.ru

В течение последних лет появляются данные о связи интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), особенно у пациентов с микроскопическим полиангиитом с наличием антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА). В части случаев ИЗЛ является единственным или ведущим проявлением заболевания, определяющим объем терапии и прогноз жизни больного с ААВ. В статье обсуждаются современные концепции патогенеза, подходы к диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных ИЗЛ, а также дальнейшие направления изучения данной аутоиммунной патологии.

Ключевые слова. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), микроскопический полиангиит (МПА), интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ).

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) характеризуются развитием прогрессирующего диффузного воспалительного и/или фиброзирующего поражения легких и сходными клинико-рентгенологическими проявлениями и гистологической картиной. В соответствии с классификацией, принятой Американским торакальным и Европейским респираторным обществами в 2013 г., к ИЗЛ относят более 200 заболеваний, как с установленной этиологией, так и идиопатических [1].

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) являются серологическим маркером АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), в том числе микроскопического полиангиита (МПА), гранулематоза с полиангиитом (ГПА) и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА) [2]. Поражение легких — одно из частых проявлений ААВ [3]: у 85-90% пациентов ГПА [4-6] и 25-55% с МПА [7-9] имеются отклонения при компьютерной томографии орга-

нов грудной клетки (КТ). При ЭГПА клинически значимые изменения в легких (за исключением бронхиальной астмы) встречаются реже [10]. Наиболее клинически значимыми вариантами поражения легких при ААВ, ассоциированными с неблагоприятным исходом, можно считать диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) и узловые образования различных размеров, в том числе с зонами распада [11].

В течение нескольких лет появляются данные о связи ИЗЛ и ААВ, особенно ассоциированным с антителами к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) [11]. В части случаев при ААВ наблюдается изолированное поражение легких; кроме того, у небольшой части пациентов с идиопатическими интерстициальными пневмониями наличие АНЦА (чаще МПО-АНЦА, чем антитела к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА)) не сопровождается симптомами системного васкулита или предшествует его развитию [12].

В настоящее время имеется ограниченное количество информации относительно подходов к диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных интерстициальных заболеваний легких (АНЦА-ИЗЛ), что объясняется их относительной редкостью [12]. В то же время, наличие интерстициального поражения легких при ААВ может негативно влиять на прогноз заболевания и повышать риск летального исхода, что подчеркивает необходимость поиска его оптимального лечения. В статье представлен современный взгляд на классификацию АНЦА-ИЗЛ, а также обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики, лечения и направления дальнейшего изучения данной патологии.

Эпидемиология и классификация

ИЗЛ встречаются чаще у пациентов с МПА (до 45%) и реже у пациентов с ГПА (менее 5%); при ЭГПА описаны лишь единичные

Для цитирования:
Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения. Клин фармакол тер 2019;28(4):76-82.DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-76-82.

случаи развития интерстициального поражения легких [13,14]. При АНЦА-ИЗЛ отмечается значительное преобладание МПО-АНЦА (46-71%) по сравнению с ПРЗ-АНЦА (0-29%) [13,15-20].

Распространенность ИЗЛ при ААВ зависит от географического региона: в Европе она составляет 2-3%, что существенно ниже по сравнению со странами Азии (28-39%) [21,22]. Это может быть отчасти связано с большей частотой выявления МПО-АНЦА в азиатской популяции [11].

Возрастная структура АНЦА-ИЗЛ несколько отличается от таковой в общей группе ААВ. АНЦА-ИЗЛ, как правило, развиваются у пациентов старше 65 лет, хотя единичные случаи описаны даже у детей [11]. В ряде исследований средний возраст на момент диагностики МПА-ассоциированного ИЗЛ (МПА-ИЗЛ) превышал таковой для общей когорты пациентов с МПА (66 и 55 лет, соответственно) и был сопоставим с возрастом пациентов в дебюте идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [7,8]. В нескольких сериях клинических случаев МПА-ИЗЛ наблюдалось незначительное преобладание мужчин (60-65%), однако это отмечалось не во всех наблюдениях [15,23]. Многофакторный анализ в одном из исследований, включавших 62 пациента с ААВ-ИЗЛ, показал, что мужской пол и возраст старше 65 лет были независимыми предикторами развития легочного поражения [24].

Среди АНЦА-ИЗЛ можно выделить три основные группы. Первая включает пациентов с развернутой клинической картиной МПА, развившейся до поражения легких (8-21%); во вторую входят пациенты с ИЗЛ, дебютировавшим одновременно с системным васкулитом (36-67%); третья объединяет АНЦА-позитивных пациентов с ИЗЛ без признаков поражения других органов (14-85%) [11,17,25]. Последний клинический сценарий представляет особый диагностический интерес в связи с возможностью развития в последующем ААВ в срок от нескольких месяцев до 12 лет [11]. В одном исследовании на момент установления диагноза ИЛФ у 4,0% из 504 пациентов определялись МПО-АНЦА, у 3,2% — ПРЗ-АНЦА. В течение последующих 5 лет сероконверсия произошла еще у 11% исходно АНЦА-негативных пациентов, а у одной четверти больных с МПО-АНЦА развился МПА [25]. Наличие других типов аутоантител, в частности ревматоидного фактора (РФ), повышение СОЭ >40 мм/ч, эозинофилия лаважной жидкости и большой объем поражения легочной ткани по данным КТ служили прогностическими факторами АНЦА-сероконверсии [26].

Патогенез

К настоящему времени предложены несколько потенциальных механизмов развития АНЦА-ИЗЛ. Согласно одной из гипотез, формирование интерстициального легочного фиброза при ААВ может быть следствием рецидивирующих эпизодов ДАК [27]. В пользу данной концепции свидетельствует наличие гистологических признаков острого и/или хронического кровотечения

более чем у половины пациентов с АНЦА-ИЗЛ [28]. Важно отметить, что у большинства из них отсутствуют анамнестические данные о ДАК, что указывает на вероятное развитие субклинических эпизодов кровотечений [28,29]. Еще одним подтверждением данной гипотезы являются обнаружение в ткани легких значительного количества сидерофагов — гистологических маркеров хронического альвеолярного кровотечения — у пациентов с АНЦА-ИЗЛ и отсутствие данного признака у пациентов с ИЗЛ в рамках других системных аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительные миопатии и системная склеродермия [30].

Согласно второй гипотезе, МПО-АНЦА (но не ПРЗ-АНЦА) могут сами по себе играть роль в патогенезе ИЗЛ [31]. В одном исследовании было показано, что активация нейтрофилов антителами к МПО приводила к выработке большого количества окислительных соединений. К ним, в частности, относится гипохлорит-анион, способный стимулировать пролиферацию фибробластов *in vitro*. Кроме того, МПО-АНЦА могут способствовать повреждению легочной ткани путем локального высвобождения протеолитических ферментов активированными нейтрофилами. Некоторые из этих ферментов, в частности эластаза, могут вызывать развитие легочного фиброза в опытах на животных [32].

Повреждение, вызванное внеклеточными нейтрофильными ловушками, выделяющимися АНЦА-активированными нейтрофилами при их гибели путем нетоза, также может вносить вклад в легочный патологический процесс. Внеклеточные нейтрофильные ловушки обладают способностью активировать легочные фибробласты и стимулировать их дифференцировку в миофибробласты — один из основных типов клеток, активно вовлеченных в развитие интерстициального легочного фиброза [33].

Еще одна концепция патогенеза АНЦА-ИЗЛ согласуется с фактом развития ИЗЛ до дебюта ААВ и основывается на том, что наличие ИЗЛ само по себе предрасполагает к появлению МПО-АНЦА [24]. У пациентов с ИЛФ в лаважной жидкости в большинстве случаев увеличено количество нейтрофилов [34]. При активации нейтрофилы начинают экспрессировать МПО на своей плазматической мембране, что при наличии тканевого воспаления может запускать развитие аутоиммунной реакции и приводить к секреции МПО-АНЦА, а затем и развитию ААВ. В пользу данной гипотезы свидетельствуют появление МПО-АНЦА и развитие МПА у части пациентов с ИЛФ. В этой связи представляет интерес тот факт, что при ААВ, как и при ИЛФ, одним из факторов риска развития ИЗЛ является курение (частота его составила 59% и 23% у пациентов с МПА, у которых отмечалось и отсутствовало ИЗЛ, соответственно) [25].

В то же время, несмотря на ряд сходств, некоторые механизмы развития ИЛФ не играют значимой роли в патогенезе поражения легких при ААВ. В частности, ключевая роль апоптоза альвеолярных эпителиоцитов вследствие длительного воздействия повреждающих

факторов, а также эпителиально-мезенхимального перехода не была подтверждена при АНЦА-ассоциированном интерстициальном легочном фиброзе. И наоборот, роль нейтрофилов и системы комплемента в развитии ИЛФ представляется незначительной по сравнению с таковой при АНЦА-ИЗЛ [35].

Клиническая картина

Основными симптомами у пациентов с АНЦА-ИЗЛ является одышка (50-73%) и малопродуктивный кашель (21-60%) [36,37]. Кровохарканье (5%) и конституциональные проявления, такие как лихорадка (31%) и снижение массы тела (5%), наблюдаются реже [36]. В ранее опубликованных исследованиях не было выявлено достоверной корреляции между титром АНЦА и тяжестью ИЗЛ [36]. В ряде наблюдений клинические проявления у пациентов с фиброзирующими ИЗЛ и наличием АНЦА не отличались от таковых при ИЛФ [36,37].

В то же время, у пациентов с МПА-ИЗЛ в дебюте обычно преобладают конституциональные симптомы (около 80% случаев) — недомогание (31-63%), лихорадка (52-90%) и снижение массы тела (52-58%), а также внелегочные проявления основного заболевания (70-100%) [38,39]. Легочные симптомы включают в себя прогрессирующую одышку (30-100%), кровохарканье (21-49%) и кашель (23-84%) [29,38,39]. Следует отметить, что у пациентов с МПА-ИЗЛ реже выявляют признаки системного воспаления, что выражается в более низком уровне СОЭ, более высоком уровне гемоглобина, и, что важно, в меньшей частоте таких проявлений васкулита, как ДАК, поражение периферической нервной системы и почек [29,40].

Диагностика

Повышение уровня СОЭ и содержания С-реактивного белка (СРБ) в дебюте заболевания у пациентов с МПА-ИЗЛ отмечается в 95% и 73-79% случаев, соответственно [17]. Более чем у 60% из них выявляют также изменения в общем анализе мочи [25]. В то же время, значительное повышение уровня воспалительных маркеров редко встречается при изолированном АНЦА-ИЗЛ. При сравнении данной группы с ИЛФ в большинстве исследований различий по уровню СРБ не обнаружено [36,37]. При исследовании сывороточных маркеров легочного повреждения у пациентов с ААВ повышение уровня Krebs von der Lungen (KL)-6 ассоциировалось с наличием ИЗЛ [41]. При ААВ-ИЗЛ отмечается четкая корреляция между наличием МПО-АНЦА и ИЗЛ; у пациентов с ПРЗ-АНЦА развитие ИЗЛ наблюдается значительно реже [24]. Кроме того при наличии ПРЗ-АНЦА у пациентов с ИЛФ ни в одном случае не было отмечено развития ААВ [25].

При АНЦА-ИЗЛ чаще всего развиваются вентиляционные нарушения рестриктивного типа — снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DL_{CO}), хотя примерно в трети случаев наблюдается умеренная бронхо-

обструкция [15,36,38]. В динамике отмечается тенденция к дальнейшему снижению вентиляционных параметров по мере прогрессирования ИЗЛ. В одном исследовании у больных с ААВ-ИЗЛ в течение 5 лет отмечалось снижение жизненной емкости легких и (ЖЕЛ) и DL_{CO} на 23% и 46%, соответственно, по сравнению с исходными значениями [42].

При исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у пациентов с АНЦА-ИЗЛ выявляют нейтрофилию (40-87%), реже — лимфоцитоз и эозинофилию (20% и 26%, соответственно) [15,36]. Признаки острого или хронического альвеолярного кровотоечения обнаруживают в половине случаев [15]. По данным ряда авторов, при АНЦА-ИЗЛ количество нейтрофилов и эозинофилов в БАЛЖ было выше, чем при ИЛФ, однако эти результаты подтверждаются не всеми исследованиями [15,37,43].

Основными изменениями на КТ, ассоциированными с ААВ, являются уплотнение по типу “матового стекла” (23-100%), ретикулярные изменения (41-77%), утолщение междолькового интерстиция (41-71%), зоны консолидации (0-78%) и “сотового легкого” (23-100%). Реже выявляют узловые образования в паренхиме (0-45%) и кисты (27%) [22,39,42]. Может наблюдаться поражение дыхательных путей в форме бронхоилита (55%), утолщения стенок бронхов (44%) и бронхоэктазов (32-100%). У большинства пациентов (50-100%) изменения в легких носят симметричный характер [38,42,44].

Согласно международным классификационным критериям идиопатических интерстициальных пневмоний, наиболее частым КТ-паттерном ААВ-ИЗЛ, как при наличии МПО-АНЦА, так и ПРЗ-АНЦА, является обычная интерстициальная пневмония (ОИП; 38-63%), характеризующаяся ретикулярными изменениями, преимущественно в задних и нижних отделах легких, в сочетании с формированием зон “сотового легкого” и уменьшением объема нижних долей. Несколько реже отмечается неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП; 7-31%) и десквамативная интерстициальная пневмония (14%) (рис. 1). У части пациентов (преимущественно курящих мужчин) описано развитие интерстициального фиброза в сочетании с эмфиземой легких (до 21%) [6,38,39].

Следует отметить, что в 4-40% случаев изменения в легких при АНЦА-ИЗЛ не соответствуют какому-либо конкретному паттерну интерстициальной пневмонии [36]. В спорных случаях для определения показаний к иммуносупрессивной терапии и ее объема требуется гистологическое подтверждение диагноза. В связи с невозможностью проведения видео-ассоциированной торакоскопической биопсии легкого у части пациентов из-за выраженных вентиляционных нарушений и дыхательной недостаточности может быть также рассмотрено выполнение криобиопсии легкого [24].

Как и в случае рентгенологической картины, основным гистологическим паттерном АНЦА-ИЗЛ является ОИП (46-100%), на втором месте по частоте находится НСИП (7-31%) [36,37]. Следует отметить, что несмотря

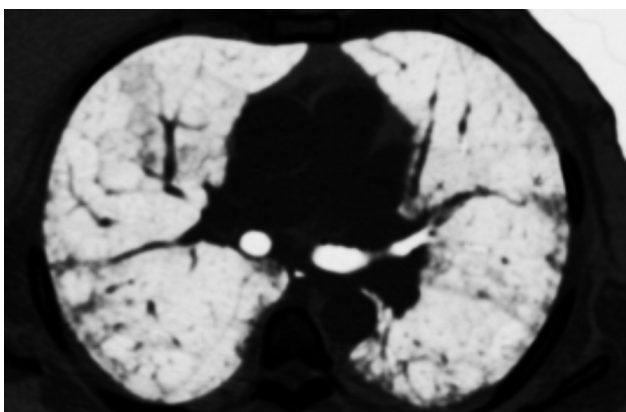


Рис. 1. КТ-паттерн НСИП поражения легких у пациентки с МПА. В периферических отделах обоих легких выявляется утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, в сочетании с уплотнение легочной ткани по типу “матового стекла”. Обращает на себя внимание относительная сохранность непосредственно субплевральных отделов легких (*subpleural sparing*).

на невысокую распространенность НСИП, в части случаев при основном паттерне ОИП у пациентов также выявляли отдельные зоны с НСИП-подобной гистологической картиной. Кроме того, в отличие от ОИП-ИЛФ, при АНЦА-ОИП чаще наблюдаются признаки интерстициального воспаления, поражения мелких дыхательных путей, а также лимфоидные фолликулы [36]. Интересно, что признаки активного васкулита редко определяются в биоптатах легкого у пациентов с АНЦА-ИЗЛ [37].

ИЗЛ при ААВ следует дифференцировать с ДАК — одним из наиболее опасных проявлений системного васкулита [11]. Для КТ-картины ДАК в острой стадии характерно наличие диффузно расположенных зон матового стекла, которые в ряде случаев могут занимать большую часть объема легочной паренхимы, с визуализирующимися заполненными сегментарными и субсегментарными бронхами. Скопления крови в полости альвеол могут также формировать различные по размеру зоны консолидации. В подостром периоде (через 2-3 дня после эпизода кровотечения) для ДАК характерно утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, в ряде случаев — на фоне сохраняющегося уплотнения по типу матового стекла (КТ-симптом “бульжной мостовой”). В исходе ДАК в легких могут формироваться множественные нечеткие центрилобулярные очаги, соответствующие интраальвеолярным скоплениям сидерофагов; вследствие обильных рецидивирующих ДАК может развиваться грубый интерстициальный легочный фиброз [6,11].

С учетом активной комбинированной иммуносупрессивной терапии, проводимой большинству пациентов с ААВ, в круг дифференциального диагноза следует включать инфекционные осложнения, в первую очередь, обусловленные оппортунистическими микроорганизмами. Так, пневмония, вызванная *Pneumocystis*

jiroveci, характеризуется появлением обширных зон матового стекла в легочной ткани и может имитировать обострение ИЗЛ (рис. 2) [45].

Лекарственное поражение легких, особенно при длительном приеме и высокой кумулятивной дозе цитостатических препаратов, также должно рассматриваться в качестве причины развития ИЗЛ у пациентов с ААВ [11].

Лечение и прогноз

Согласно современным клиническим рекомендациям, лечение ААВ включает индукцию ремиссии с использованием высокоактивных иммуносупрессивных препаратов (высоких доз ГКС в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом) с последующим переходом на прием поддерживающей терапии для предотвращения рецидива [46]. В то же время, стандартные протоколы терапии не учитывают особенности клинической картины заболевания в отдельных подгруппах пациентов, в том числе при АНЦА-ИЗЛ. Использование иммуносупрессивной терапии при интерстициальном поражении легких в рамках ААВ отчасти основывается на ее доказанной эффективности при ААВ и ИЗЛ, ассоциированных с рядом системных заболеваний соединительной ткани, в частности системной склеродермией и воспалительными миопатиями [11].

Тем не менее, полученные к настоящему моменту данные об эффективности иммуносупрессивной терапии при лечении ААВ-ИЗЛ носят противоречивый характер. С одной стороны, в ряде работ была выявлена клиническая или рентгенологическая положительная динамика у 80% пациентов с ААВ-ИЗЛ, получавших иммуносупрессивную терапию [36]. В исследовании С. Comagmond и соавт. 3-летняя выживаемость пациентов, получавших комбинированную терапию ГКС в сочетании с циклофосфамидом, составила 94% и пре-

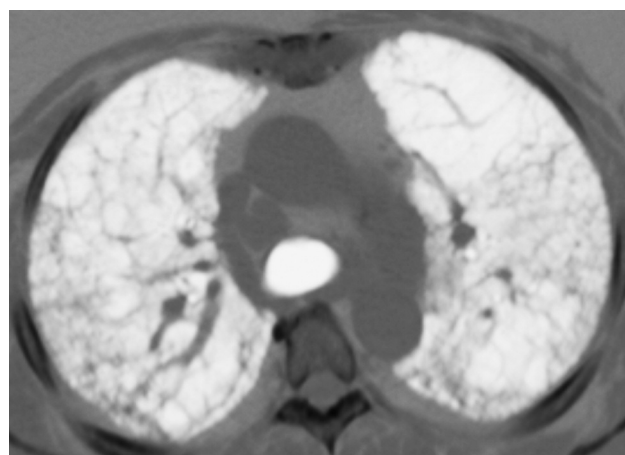


Рис. 2. Прогрессирующие интерстициальные изменения в легких в виде нарастания ретикулярных изменений и увеличения площади “матового стекла” у пациентки с МПА, получающей комбинированную иммуносупрессивную терапию. В лаважной жидкости выявлена *Pneumocystis jiroveci*.

ТАБЛИЦА 1. Алгоритм лечения АНЦА-ИЗЛ, предложенный G.E.Thompson и соавт. [12]

КТ-паттерн поражения легких	Клинико-лабораторная картина	Лечение
ОИП	Изолированное наличие МПО-АНЦА	Наблюдение + ежемесячное проведение общего анализа мочи для исключения гематурии
	МПО-АНЦА + повышение уровня воспалительных маркеров МПО-АНЦА и МПА	Наблюдение + ежемесячное проведение общего анализа мочи для исключения гематурии Стандартная терапия МПА
НСИП	Изолированное наличие МПО-АНЦА	ГКС + ММФ/АЗА
	МПО-АНЦА + повышение уровня воспалительных маркеров МПО-АНЦА и МПА	ГКС + ММФ/АЗА Стандартная терапия МПА

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, ММФ – микофенолата мофетил, АЗА – азатиоприн

вышла таковую у больных, которым проводилась монотерапия глюкокортикостероидами – 65% [17]. Имеются указания на зависимость эффективности иммуносупрессивной терапии от паттерна легочного поражения: у пациентов с КТ-картиной НСИП чаще отмечается положительная динамика легочного поражения в ответ на иммуносупрессивную терапию, тогда как у пациентов с ОИП чаще наблюдается прогрессирование ИЗЛ, несмотря на проводимое лечение, что позволяет провести аналогию с ИЛФ [11].

Нерешенным остается вопрос об эффективности иммуносупрессивной терапии при изолированных АНЦА-ИЗЛ, так как большая часть информации была получена из ретроспективных исследований в неоднородных выборках [12]. В ряде исследований было показано, что прогноз при АНЦА-ИЗЛ достоверно не отличается от такового при ИЛФ (средняя выживаемость – 2,5 и 3,5 года с момента установления диагноза, соответственно), вне зависимости от объема проводимой иммуносупрессивной терапии [47]. И наоборот, другие работы продемонстрировали, что выживаемость пациентов с АНЦА-ИЗЛ занимает промежуточное положение между ИЛФ и ААВ без поражения легких [40]. На основании имеющихся данных в 2019 г. группой исследователей из клиники Мэйо (Рочестер, США) была предложена эмпирическая схема лечения МПО-АНЦА-ассоциированного ИЗЛ (табл. 1) [12].

В будущем для лечения АНЦА-ИЗЛ могут быть использованы антифибротические лекарственные препараты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, замедляющие прогрессирование и улучшающие выживаемость пациентов с ИЛФ. Данное предположение основано на том, что в 2019 г. завершено клиническое исследование, продемонстрировавшее эффективность антифибротической терапии у пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких, не соответствующими ИЛФ, включая поражение легких в рамках системных заболеваний соединительной ткани [48]. В настоящее время Французской группой по изучению васкулитов проводится открытое исследование эффективности антифибротической терапии у пациентов с ААВ-ИЗЛ (NCT03385668) [24].

Поражение легких может вносить негативный вклад в долгосрочный прогноз пациентов с МПА. Так, в ряде

исследований было выявлено повышение смертности в 2-4 раза в подгруппе пациентов ААВ-ИЗЛ по сравнению таковой у больных ААВ без поражения легких [24]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза ААВ-ИЗЛ составляет 3,5-6 лет при уровне 5-летней выживаемости 29-60%, что лишь незначительно превышает соответствующие значения при ИЛФ [36,37]. Основными причинами смерти при ААВ-ИЗЛ являются инфекционные осложнения, обострение ИЗЛ, а также прогрессирующее поражение легких с развитием терминальной дыхательной недостаточности [11].

В то же время в других исследованиях не было выявлено достоверных отличий между выживаемостью пациентов с ААВ и ААВ-ИЗЛ. Одной из вероятных причин этого может быть относительно короткий период наблюдения [24]. Вместе с тем, в когорте из 504 пациентов с ИЛФ 5- и 10-летняя смертность у АНЦА-позитивных пациентов была достоверно выше (61,3% и 85,7%), чем у АНЦА-негативных (37,6% и 70,5%). В данном исследовании, наличие ПРЗ-АНЦА (по сравнению с МПО-АНЦА), возраст более 65 лет, а также исходное значение DL_{CO} менее 70% были ассоциированы с повышенной смертностью [25].

Заключение

ИЗЛ является одним из вариантов поражения легких при ААВ, оказывающим негативное влияние на течение и прогноз заболевания. У части пациентов ИЗЛ является первым проявлением болезни, развивающимся до появления других симптомов системного васкулита. Таким образом, исследование уровня АНЦА должно проводиться всем пациентам с идиопатическими интерстициальными пневмониями в рамках дифференциального диагноза.

Обсуждая подходы к терапии и тактику дальнейшего наблюдения, АНЦА-ИЗЛ можно разделить на две основные группы. К первой относятся интерстициальные поражения легких при наличии развернутой картины системного васкулита (как правило, МПА), требующего проведения стандартной иммуносупрессивной терапии и наблюдения ревматологами. Вторую составляют случаи ИИП, установленной в качестве первичного диагноза и сочетающейся с АНЦА. У таких пациентов важно оценить уровень воспалительных маркеров, а также провести активный поиск внелегочных,

в том числе субклинических, проявлений ААВ, в частности, поражения почек, нервной системы, кожи, дыхательных путей, суставов. При наличии классификационных критериев ААВ необходимо проводить стандартную иммуносупрессивную терапию. Если данные в пользу ААВ отсутствуют, то назначение иммуносупрессивной терапии зависит от КТ-паттерна поражения легких. В части случаев обсуждается использование антифибротических препаратов.

Учитывая относительную редкость патологии, для получения достоверных данных об ее распространенности в различных регионах, эффективности иммуносупрессивной и антифибротической терапии, определения оптимальной тактики ведения больных с АНЦА-ИЗЛ, требуется создание международных регистров пациентов и проведение проспективных рандомизированных клинических исследований. Кроме того, для сопоставления АНЦА-ИЗЛ с другими вариантами аутоиммунных поражений легких представляется обоснованным включение АНЦА в серологические критерии интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками [49].

Конфликт интересов: нет.

- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733–48.
- Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. *Клин фармакол тер* 2017;1:80-7 [Novikov PI, Zykova AS, Smitienko IO, Moiseev S. Treatment for ANCA-associated vasculitides: 2016 EULAR/ERA-EDTA guidelines. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2016;26(1):80-7 (In Russ.)].
- Nachman PH, Henderson AG. Pathogenesis of lung vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:245–53.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98.
- Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992;83:427–38.
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev* 2014;13:1121–5.
- Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:71–9.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421–30.
- Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010;9:812–9.
- Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, et al. Respiratory manifestations of Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J* 2016;48(5):1429–41.
- Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017;16(7):722–9.
- Thompson GE, Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clin Chest Med* 2019;40(3):573–82.
- Chen M, Yu F, Zhang Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:203–9.
- Новиков П.И., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Макаров Е.А. Современные подходы к терапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Клиническая нефрология* 2014;1:42-9. [Novikov PI, Moiseev SV, Bulanov NM, Makarov EA. Current treatment of ANCA-associated systemic vasculitides. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology* 2014;1:42-9 (In Russ.)].
- Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008;102:1392–8.
- Tanaka T, Otani K, Egashira R, et al. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients. *Respir Med* 2012;106:1765–70.
- Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:340–9.
- Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015;9:51–6.
- Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, et al. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl. 1):i83–93.
- Hozumi H, Enomoto N, Oyama Y, et al. Clinical implication of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung* 2016;194:235–42.
- Sada K, Yamamura M, Harigai M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R101.
- Yamagata M, Ikeda K, Tushima K, et al. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: a multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:713–23.
- Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1990;65:847–56.
- Maillet T, Goletto T, Beltramo G, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun* 2019 Sep 27:102338.
- Kagiyaama N, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Res* 2015;2: e000058.
- Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013;107: 608–15.
- Birbaum J, Danoff S, Askin FB, et al. Microscopic polyangiitis presenting as a "pulmonary-muscle" syndrome: is subclinical alveolar hemorrhage the mechanism of pulmonary fibrosis? *Arthritis Rheum* 2007;56:2065–71.
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991;15:315–33.
- Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, et al. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1273–7.
- Schnabel A, Reuter M, Csernok E, et al. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 1999;14:118–24.
- Guilpain P, Chereau C, Goulvestre C, et al. The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2011;37:1503–13.
- Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:987–94.
- Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:624–9.
- Borie R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39:465–70.
- Gindre D, Peyrol S, Raccourt M, et al. Fibrosing vasculitis in Wegener's granulomatosis: ultrastructural and immunohistochemical analysis of the vascular lesions. *Virchows Arch* 1995;427:385–93.
- Nozu T, Kondo M, Suzuki K, et al. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2009;77:407–15.
- Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016;21:920–6.
- Hervier B, Pagnoux C, Agard C, et al. Vasculitis study, pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:404–7.
- Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2010;36:116–21.
- Flores-Suarez LF, Ruiz N, Saldarriaga Rivera LM, et al. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre. *Clin Rheumatol* 2015;34:1653–4.
- Iwata Y, Wada T, Kitagawa K, et al. Serum levels of KL6 reflect disease activity of interstitial pneumonia associated with ANCA-related vasculitis. *Intern Med* 2001;40:1093–7.
- Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2035–43.
- Ando Y, Okada F, Matsumoto S, et al. Thoracic manifestation of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:710–6.
- Huang H, Wang YX, Jiang CG, et al. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China. *BMC Pulm Med* 2014;14:8.
- Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: which patients are at risk and how can PCP be prevented? *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(6): 35.
- Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun Rev* 2013;12:483–6.
- Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004;9: 190–6.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381(18):1718–27.
- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976–87.

Diagnosis and treatment of ANCA-associated interstitial lung disease

L.A. Akulkina, M.Yu. Brovko, V.I. Sholomova,
A.Sh. Yanakayeva, N.M. Bulanov,
P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

In recent years, it was shown that patients with ANCA-associated vasculitis, particularly with microscopic polyangiitis with ANCA specific for myeloperoxidase (MPO-ANCA), can present with interstitial lung disease (ILD). In some cases, ILD precedes the development of ANCA-associated vasculitis or can be its main manifestation, affecting the long-term prognosis and determining the extent of immunosuppressive therapy.

This article focuses on pathogenesis, diagnosis and treatment of ANCA-associated ILD, as well as direction of further investigations.

Keywords. *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), microscopic polyangiitis (MPA), interstitial lung disease (ILD).*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: L.A. Akulkina. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. akullar.ru@mail.ru.

To cite: Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, et al. Diagnosis and treatment of ANCA-associated interstitial lung disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(4):76-82-75. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-76-82.