

АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких и интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками

А.В. Скворцов, Л.А. Акулкина, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев

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

Для корреспонденции: А.В. Скворцов. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, alex.v.skvortsov13@yandex.ru

Для корреспонденции: Скворцов А.В., Акулкина Л.А., Новиков П.И. и др. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких и интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками. *Клин фармакол Ther* 2024;33(1):43-49 [Skvortsov A, Akulkina L, Novikov P, et al. ANCA-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):43-49 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-43-49.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) — возможное проявление васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), однако известны случаи идиопатической интерстициальной пневмонии, сочетавшейся с циркуляцией АНЦА, но без признаков системного васкулита (АНЦА-ИЗЛ).

Цель. Определение доли АНЦА-ИЗЛ в когорте пациентов с интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками (ИПАП) и изучение особенностей их течения.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов с АНЦА-ИЗЛ или ИПАП. Всем пациентам были выполнены клиническое обследование, компьютерная томография (КТ) легких, иммунологические исследования и спирометрия, в части случаев — биопсия легкого.

Результаты. В исследование были включены 49 пациентов (37 женщин, медиана возраста 57,0 лет) с ИПАП и 4 пациента (3 женщины, возраст от 42 до 67 лет) с АНЦА-ИЗЛ. У 30 (61,2%) из 49 пациентов с ИПАП при КТ определялась неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), у 7 (14,3%) — обычная интерстициальная пневмония (ОИП), у 6 (12,2%) — недифференцированная интерстициальная пневмония, у 6 (12,2%) — организующая пневмония. Клинические критерии ИПАП наблюдались у 25 (51,0%) пациентов, серологические — у 45 (91,8%). Медиана форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составила 85,0% (62,9;100,7), а медиана DL_{CO} — 56,0% (41,5;67,5). У 2 из 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ по КТ установлена НСИП, у 1 — ОИП, у 1 — недифференцированная интерстициальная пневмония. Антитела к протеиназе-3 определялись у 3 пациентов, к миелопероксидазе — у 1. Медиана ФЖЕЛ составила 58% (52,0;63,0), а медиана DL_{CO} — 59% (47,0;60,5). Иммуносупрессивная терапия проводилась у 44 (89,8%) из 49 пациентов с ИПАП и всех 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ, антифибротическая терапия нинтеданибом — у 5 (10,2%) пациентов с ИПАП.

Заключение. У пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией могут быть обнаружены АНЦА. Иммуносупрессивная терапия в ряде случаев АНЦА-ИЗЛ позволяла добиться стабилизации болезни. При прогрессировании легочного фиброза возможно назначение антифибротической терапии.

Ключевые слова. АНЦА, ИЗЛ, ИПАП, интерстициальные заболевания легких.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) — это группа антител к различным антигенам, содержащимся в цитоплазме нейтрофилов, таким как протеиназа-3 (ПР3) и миелопероксидаза (МПО). Наличие АНЦА в сыворотке имеет важное значение в диагностике и классификации АНЦА-ассоциированных васкулитов, хотя аутоантитела не являются специфичными для них и могут определяться при различных заболеваниях, в том числе других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях печени, воспалительных заболеваниях кишечника, инфекционном эндокардите и злокачественных опухолях [1].

АНЦА-ассоциированные васкулиты, характеризующиеся поражением преимущественно мелких сосудов, включают в себя три нозологических формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [2,3]. Антитела к МПО чаще обнаруживают при МПА и ЭГПА, а антитела к ПР3 — при ГПА [4-6]. АНЦА определяют практически у всех пациентов с МПА, однако они нередко отсутствуют при ЭГПА и локальной форме ГПА, характеризующейся поражением верхних дыхательных путей или орбиты [1,7-13]. Поражение паренхимы легких часто развивается при МПА и ГПА и варьирует от бессимптомных очаговых изменений до крайне тяжелых форм, таких как образование обширных зон деструкции или диффузное

альвеолярное кровотечение [14-16]. При ЭГПА поражение легких чаще всего проявляется бронхиальной астмой, реже встречается эозинофильная пневмония [17].

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой неоднородную группу патологических состояний, которые могут как первичными (идиопатические интерстициальные пневмонии), так и проявлением системного заболевания, прежде всего системной склеродермии, реже ревматоидного артрита, идиопатических воспалительных миопатий, системной красной волчанки и др. [18,19]. Впервые ИЗЛ при АНЦА-ассоциированных васкулитах описали японские авторы в 1994 г. В этом исследовании частота поражения интерстициальной ткани легких у пациентов с МПА составила 58,7% [20]. В последующем были опубликованы результаты других исследований, подтверждавших возможность развития ИЗЛ у пациентов с ААВ, особенно при наличии антител к МПО [21,22]. Распространенность подобного варианта поражения легких у пациентов с ААВ варьировала в широких пределах (от 1 до 30%) и была выше в японской популяции [23-25]. Кроме того, описаны случаи идиопатической интерстициальной пневмонии, сочетающейся с циркуляцией АНЦА (чаще к МПО), но без признаков системного васкулита (АНЦА-ИЗЛ).

У части пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией могут быть выявлены различные аутоантитела (антиядерный фактор, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, двуспиральной ДНК, рибонуклеопротеину, SS-A, SS-B, антигену Smith и др.), характерные для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, несмотря на отсутствие клинических проявлений последних [26]. Этот вариант ИЗЛ предложено называть интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками (ИПАП; *interstitial pneumonia with autoimmune features*). В соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) 2015 г., ИПАП следует диагностировать у пациентов с признаками интерстициальной пневмонии при КТ высокого разрешения (неспецифическая интерстициальная пневмония [НСИП], организующаяся пневмония [ОП] и лимфоцитарная интерстициальная пневмония [ЛИП]), у которых имеются различные клинические проявления (артрит, “рука механика”, синдром Рейно, кожные язвы дистальных фаланг пальцев и др.) и/или выявляются указанные выше аутоантитела, однако не может быть установлен диагноз определенного системного заболевания соединительной ткани в связи с тем, что они не удовлетворяют необходимым классификационным критериям [27]. АНЦА не были включены в серологический домен критериев ИПАП, так как, по мнению экспертов, васкулиты не относятся к системным заболеваниям соединительной ткани и должны рассматриваться отдельно [18,27], хотя эта точка зрения представляется спорной [28].

Целью настоящего исследования было определение

доли АНЦА-ИЗЛ в структуре ИПАП и изучение особенностей их течения.

Материал и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование включали взрослых пациентов с ИПАП или АНЦА-ИЗЛ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 01.01.2018 по 01.10.2023. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) 17.11.2022 (протокол №23-22).

Всем пациентам проводили КТ органов грудной клетки, определение функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и серологические исследования, включая антиядерный фактор (АНФ) на культуре клеток Нер-2, ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), АНЦА, панель антиядерных и антисинтетазных антител. Антитела к ПР3 и МПО определяли количественно методом иммуноферментного анализа. Классификацию КТ-паттернов ИЗЛ проводили в соответствии с рекомендациями ATS/ERS 2013 г.

ИПАП диагностировали на основании клинических, серологических и рентгенологических/морфологических критериев, распределенных по соответствующим доменам, в соответствии с рекомендациями ERS и ATS 2015 г. [26]. Все пациенты с ИПАП были консультированы ревматологом для исключения системных заболеваний соединительной ткани (системной склеродермии, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена и идиопатических воспалительных миопатий). Диагноз АНЦА-ИЗЛ устанавливали на основании наличия КТ-признаков ИЗЛ и антител к МПО или ПР3 в сыворотке при отсутствии других клинических проявлений АНЦА-ассоциированного васкулита.

Статистический анализ. Нормальность распределения количественных переменных проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR), для качественных переменных – в виде абсолютных значений и доли в процентах. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3.28.

Результаты

В исследование были включены 53 пациента, у 49 из которых была диагностирована ИПАП, а у 4 – АНЦА-ИЗЛ. Большинство пациентов с ИПАП были женщинами (75,5%), медиана возраста составила 57,0 (50,5;63,5) лет (табл. 1). Основным КТ-паттерном поражения легких в этой группе была НСИП, которая наблюдалась у 30 (61,2%) пациентов. Реже встречались недифференцированная интерстициальная пневмония и ОП – по 6 (12,2%), в то время как случаев ЛИП нами выявлено не было. У 7 (14,3%) пациентов была диагностирована обычная интерстициальная пневмония (ОИП). У 12 пациентов была выполнена биопсия легких. Наиболее частым морфологическим паттерном была НСИП, выявленная у 7 пациентов. Клинические критерии ИПАП (“рука механика”, дигитальные язвы, артриты, телеангиэктазии, феномен Рейно, отек пальцев, симптом Готтрона) наблюдались у 25 (51,0%) пациентов, серологические критерии (АНФ, РФ, АЦЦП, антитела

ТАБЛИЦА 1. Характеристика 49 пациентов с ИПАП

Показатели	Значения
Возраст, лет	57,0 (50,5;63,5)
Женщины, n (%)	37 (75,5)
ФЖЕЛ, %	85,0 (62,9;100,7)
DL _{CO} , %	56,0 (41,5;67,5)
Статус курения, n (%)	
Курильщик	2 (4,1)
Бывший курильщик	7 (14,3)
Никогда не курил	40 (81,6)
КТ-паттерн, n (%)	
ОИП	7 (14,3)
НСИП	30 (61,2)
ОП	6 (12,2)
Недифф. интерстициальная пневмония	6 (12,2)
Биопсия легкого, n (%)	12 (24,5)
ОИП	1 (2,0)
НСИП	7 (14,3)
ОП	2 (4,1)
Недифф. интерстициальная пневмони	2 (4,1)
Клинические критерии ИПАП, n (%)	25 (51,0)
“Рука механика”	6 (12,2)
Артрит	16 (32,7)
Феномен Рейно	5 (10,2)
Симптом Готтрона	1 (2,0)
Язвы кончиков пальцев кистей	0
Телеангиоэктазии на ладонях	0
Беспричинный отек пальцев	0
Серологические критерии ИПАП, n (%)	45 (91,8)
АНФ	32 (65,3)
РФ	13 (26,5)
Антитела к двуцепочечной ДНК	2 (4,1)
Антитела к Sm-антигену	5 (10,2)
Антитела к SS-A (Ro)	13 (26,5)
Антитела к SS-B (La)	4 (8,1)
Антитела к tРНК-синтетазе	7 (14,3)
Антитела к топоизомеразе (Scl-70)	2 (4,1)
АЦЦП	0
Антитела к рибонуклеопротеину	0
Антитела к MDA-5	0

Примечание: АНФ – антинуклеарный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор

к экстрагируемым антигенам ядра клеток, антитела к tРНК-синтетазе и др.) – у 45 (91,8%). Среди клинических критериев чаще всего встречался артрит, а среди серологических – повышение титра АНФ, РФ и антитела к SS-A (Ro).

Медиана форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составила 85,0% (62,9;100,7) от должной, а медиана DL_{CO} – 56,0% (41,5;67,5). Снижение ФЖЕЛ ниже 80% от должной наблюдалось у 14 (28,6%) пациентов, снижение DL_{CO} – у 36 (73,5%).

ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов с АНЦА-ИЗЛ

№	Возраст дебюта, пол	Титр (ед/мл) и тип АНЦА	Другие антитела	Паттерн КТ	Биопсия	ФЖЕЛ/DL _{CO} , %	Лечение	Исход
1	67, жен.	ПР3, 47,5	-	НСИП	-	60/-	ГКС, ЦФА, АЗА, МТ	Стабилизация
2	67, жен.	МПО, 17,0	РФ	Недиф. ИП	Недиф. ИЗЛ	56/62	ГКС, ММФ, ГХХ, РТМ	Стабилизация
3	42, муж.	ПР3, 2N	АНФ	НСИП	ГП	40/35	ГКС, АЗА, ММФ, МТ	Смерть
4	67, жен.	ПР3, 50,5	-	ОИП	-	72/59	ММФ	Стабилизация

Примечание: ГП – гиперсенситивный пневмонит, АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор, N – верхняя граница референсного интервала, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦФА – циклофосфамид, АЗА – азатиоприн, МТ – метотрексат, ММФ – микрофенолата мофетил, ГХХ – гидроксихлорохин, РТМ – ритуксимаб. Референсные значения АНЦА 0-5 ед/мл

Характеристика 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ (3 женщины, возраст от 42 до 67 лет) представлена в табл. 2. У двух из них КТ-паттерн поражения легких соответствовал НСИП, у одного – ОИП, у одного – недифференцированной интерстициальной пневмонии (рис. 1). При гистологическом исследовании биоптата легких у одного пациента выявлена картина фиброзной стадии гиперсенситивного пневмонита, у второго – картина недифференцированной интерстициальной пневмонии. У трех пациентов определялись антитела к ПР3, а у одного – к МПО. В динамике на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии уровни АНЦА нормализовались у всех 4 пациентов. Медиана ФЖЕЛ составила 58% (52,0;63,0) от должной, а медиана DL_{CO} – 59% (47,0;60,5).

Медиана длительности наблюдения пациентов с ИПАП после установления диагноза составила 40,0 (27,0;50,0) мес. Иммуносупрессивная терапия проводилась у 44 (89,8%) из 49 пациентов, в том числе глюкокортикостероидами – у 40 (81,6%), азатиоприном, метотрексатом, циклофосфамидом, циклоспорином или микрофенолата мофетилом – у 26 (53,1%). У 5 (10,2%) пациентов проводилась антифибротическая терапия (нинтеданиб у 4, пирфенидон у 1), которую назначали в связи с прогрессированием легочного фиброза, несмотря на иммуносупрессивную терапию. Развитие системных заболеваний соединительной ткани во время периода наблюдения наблюдали у 6 (12,5%) пациентов, в том числе у 3 – ревматоидного артрита, у 2 – дерматомиозита и у 1 – болезни Шегрена. Прогрессирование легочного фиброза на фоне лечения отмечалось у 8 (18,2%) из 45 пациентов. Умерли 12 (24,5%) пациентов. В 8 случаях причиной смерти было прогрессирование ИЗЛ и дыхательной недостаточности, в 4 – сердечно-сосудистые причины.

Медиана длительности наблюдения в группе пациентов с АНЦА-ИЗЛ составила 62,6 (66,8;62,6) мес. Все они получали глюкокортикостероиды и/или различные иммуносупрессивные препараты (табл. 2). Один пациент умер от дыхательной недостаточности в результате обострения ИЗЛ. Случаев развития АНЦА-ассоциированного васкулита в этой группы мы не наблюдали.

Обсуждение

Результаты ретроспективного исследования подтверждают, что у части пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией могут определяться не только

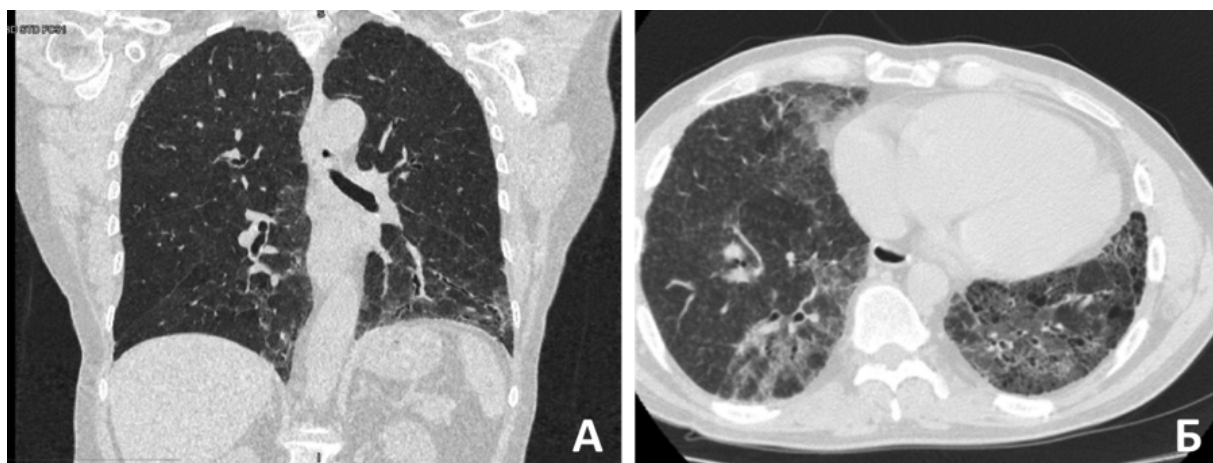


Рис. 1. КТ-изображения легких пациентов группы АНЦА-ИЗЛ. А — пациент №3 — НСИП: утолщение междолькового интерстиция и участки уплотнения по типу “матового стекла” в базальных отделах обоих легких. Б — пациентка №4 — ОИП: утолщение междолькового интерстиция, участки уплотнения по типу “матового стекла” в обоих легких, в том числе перибронхиально, признаки кистозной трансформации паренхимы в нижней доле правого легкого.

аутоантитела, характерные для системных заболеваний соединительной ткани, но и АНЦА (как к МПО, так и ПРЗ) несмотря на отсутствие других клинических проявлений АНЦА-ассоциированного васкулита. Наши данные не позволяют судить о частоте АНЦА-ассоциированной интерстициальной пневмонии в структуре ИЗЛ. В других исследованиях частота выявления антител к МПО у пациентов с интерстициальной пневмонией составляла 4-36%, а антител к ПРЗ — 2-4% [29]. Частота АНЦА у пациентов с ИЗЛ была выше в азиатских странах, в частности в Японии и Китае, что может объясняться более высокой распространенностью МПА и позитивности по МПО-АНЦА в этой популяции [30]. Полагают, что антитела к МПО могут принимать непосредственное участие в патогенезе легочного фиброза за счет активации нейтрофилов и выделения ими различных оксидантов, вызывающих пролиферацию фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в паренхиме легких [23]. К другим возможным механизмам повреждения легких относят выделение нейтрофилами, активированными под действием АНЦА, протеолитических ферментов, таких как эластаза, или нейтрофильных внеклеточных ловушек (*neutrophil extracellular traps* — NETs) [31]. Антитела к ПРЗ также вызывают активацию нейтрофилов и, соответственно, могут играть роль в патогенезе интерстициальной пневмонии за счет тех же или похожих механизмов. В американском исследовании G. Liu и соавт. проанализировали частоту АНЦА в двух независимых когортах пациентов с диагнозом идиопатического легочного фиброза [25]. АНЦА были выявлены у 4,0% из 353 пациентов и 5,1% из 392 пациентов, соответственно. В первой когорте антитела к ПРЗ определялись чаще антител к МПО, в то время как во второй когорте наблюдалась обратная картина. В нашей серии случаев антитела к ПРЗ были выявлены у 3 пациентов, а антитела к МПО — у 1.

Хорошо известно, что ИПАП может предшествовать

развитию развернутой клинической картины системного аутоиммунного заболевания. В течение нескольких лет после установления диагноза поражения легких мы наблюдали развитие системного заболевания соединительной ткани у 6 (12,5%) из 49 пациентов с ИПАП. В то же время у 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ в течение около 5 лет не было отмечено появления признаков системного васкулита. Следует отметить, что все они получали терапию глюкокортикостероидами и/или иммуносупрессивными препаратами, которая гипотетически могла препятствовать генерализации патологического процесса. Тем не менее, результаты других исследований свидетельствуют о том, что у части пациентов с АНЦА-ИЗЛ возможно развитие АНЦА-ассоциированного васкулита. В упоминавшемся выше исследовании С. Liu и соавт. АНЦА-ассоциированный васкулит в течение более года после начала наблюдения в двух когортах развился у 25-33% пациентов с ИЗЛ, у которых исходно определялись антитела к МПО, в то время как при наличии антител к ПРЗ таких случаев не было [25]. Сходные данные приводят и другие авторы. Н. Nozumi и соавт. при обследовании более 300 пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией выявили антитела к МПО и ПРЗ в 8,5% и 4,4% случаев, соответственно [32,33]. В течение 5 лет частота развития АНЦА-ассоциированного васкулита составила 24,3% при наличии антител к МПО и 0% при наличии антител к ПРЗ. Отсутствие терапии по поводу интерстициальной пневмонии у МПО-АНЦА-позитивных пациентов сопровождалось более чем трехкратным увеличением риска развития АНЦА-ассоциированного васкулита. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что наличие антител к МПО у пациентов с интерстициальной пневмонией, особенно не получающих лечение, примерно в четверти случаев сопровождалось развитием системного васкулита в течение ближайших нескольких лет, в то время как при

наличии антител к ПРЗ такая угроза отсутствовала. Причины возможной зависимости риска развития системного васкулита от серологического профиля у пациентов с АНЦА-ИЗЛ остаются неясными.

Основным КТ-паттерном у пациентов с ИПАП была НСИП, реже встречались недифференцированная интерстициальная пневмония и ОП. У 14% пациентов была выявлена картина ОИП (ретикулярные изменения, преимущественно в задних и нижних отделах легких, в сочетании с формированием зон “сотового легкого” и уменьшением объема нижних долей), которая формально не включена в рентгенологические критерии ИПАП. Тем не менее, наличие этого типа поражения легких не исключает диагноз ИПАП [34]. В исследовании В. Kelly и Т. Моа картина ОИП была выявлена у каждого пятого пациента с ИПАП, а в некоторых других исследованиях ее доля в структуре заболевания была еще выше [35,36]. У пациентов с ОИП выживаемость была ниже, чем у пациентов с другими КТ-паттернами поражения легких, и сопоставимой с таковой у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. В отличие от ИПАП, у пациентов с АНЦА-ИЗЛ обычная интерстициальная пневмония была более распространенным КТ-паттерном, чем НСИП [29]. В нашей серии наблюдений ОИП определялась в 1 из 4 случаев, однако небольшое число пациентов не позволяло адекватно оценить распределение различных рентгенологических изменений при АНЦА-ИЗЛ.

Клинические проявления идиопатической интерстициальной пневмонии любой природы сходные и включают в себя одышку, сухой кашель, крепитацию в легких и вентиляционные нарушения рестриктивного типа – снижение ФЖЕЛ, а также снижение DL_{CO} . Основной метод диагностики – КТ высокого разрешения, которая позволяет выявить уплотнение по типу “матового стекла”, ретикулярные изменения, утолщение междолькового интерстиция, зоны консолидации и “сотового легкого”. В большинстве случаев эти изменения являются симметричными. Особенность ИПАП – возможное наличие системных проявлений, которые, однако, недостаточны для установления диагноза определенного системного заболевания соединительной ткани. В нашей когорте они (чаще всего артрит или синдром Рейно) наблюдались примерно у половины пациентов, в то время как в остальных случаях диагноз ИПАП был установлен на основании рентгенологической картины и наличия аутоантител (РФ, АНФ и др.). Если у пациента с интерстициальной пневмонией определяются АНЦА, то необходимо проводить обследование с целью исключения АНЦА-ассоциированного васкулита, прежде всего МПА. Проявлениями системного васкулита могут быть поражение кожи (пальпируемая пурпура, язвы), почек (острый нефритический синдром, снижение скорости клубочковой фильтрации), нервной системы (мононеврит, полиневропатия), верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, поражение околоносовых пазух), лихорадка, похудание, лабораторные признаки воспаления.

Следует учитывать, что указанные симптомы могут появиться в различные сроки после установления диагноза АНЦА-ИЗЛ.

Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов предполагает применение глюкокортикостероидов в сочетании с ритуксимабом или циклофосфамидом с целью индукции ремиссии и длительную поддерживающую иммуносупрессивную терапию. В то же время эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с изолированными АНЦА-ИЗЛ остается недоказанной, учитывая отсутствие соответствующих рандомизированных клинических исследований и неоднозначность результатов ретроспективных исследований [37–39]. По мнению группы исследователей из клиники Мейо [40], при решении вопроса о целесообразности иммуносупрессивной терапии следует учитывать КТ-паттерн ИЗЛ. Авторы предложили проводить лечение глюкокортикостероидами в сочетании с микофенолатом мофетилом/азатиоприном пациентам с НСИП и не рекомендовали их применение у пациентов с ОИП. Доводом в пользу иммуносупрессивной терапии у пациентов с АНЦА-ИЗЛ может служить возможность профилактики развития АНЦА-ассоциированного васкулита (особенно при наличии антител к МПО), хотя этот вопрос нуждается в дополнительном изучении.

При прогрессировании фиброза легких, в том числе несмотря на иммуносупрессивную терапию, целесообразно назначение антифибротических препаратов, которые в нашем исследовании применялись у 5 (10,2%) из 49 пациентов с ИПАП. Хотя эффективность нинтеданиба у пациентов с АНЦА-ИЗЛ не установлена, она продемонстрирована при идиопатическом легочном фиброзе и прогрессирующем легочном фиброзе другой природы, в том числе в рамках системных заболеваний соединительной ткани [41,42].

Заключение

АНЦА не относят к классификационным критериям ИПАП, хотя такой подход представляется спорным, учитывая сходство механизмов развития и методов лечения системных заболеваний соединительной ткани и АНЦА-ассоциированных васкулитов. У всех пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией следует определять АНЦА, в том числе к МПО и ПРЗ, методом иммуноферментного анализа. У пациентов с АНЦА-ИЗЛ, прежде всего при наличии антител к МПО, возможно развитие системного васкулита в течение нескольких лет после установления диагноза поражения легких. Хотя эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с АНЦА-ИЗЛ остается недоказанной, она представляется оправданной независимо от КТ-паттерна. При прогрессировании легочного фиброза целесообразно применение нинтеданиба.

Конфликт интересов: нет.

1. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2020;19(9):102618.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill

- Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1101-7.
 4. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):309-14.
 5. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):315-20.
 6. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):321-6.
 7. Kallenberg CGM. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1:i59-63.
 8. Novikov P, Smitenko I, Bulanov N, et al. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):e23.
 9. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135(5):921-30.
 10. Bosch X, Mirapeix E, Font J, et al. Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis* 1992;20(3):231-9.
 11. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1(8426):425-9.
 12. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46(1):1-15.
 13. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(11):683-92.
 14. 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* 2016;55(1):71-9.
 15. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau G, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(3):690-701.
 16. Solans-Laquo R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(8).
 17. Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: latest findings and updated treatment recommendations. *J Clin Med*. 2023;12(18):5996.
 18. 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.
 19. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013;143(3):814-24.
 20. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al. [Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody]. *Ryumachi Rheum*. 1995;35(1):46-55.
 21. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, et al. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) – A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med* 2016;113:80-92.
 22. Boric R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):465-470.
 23. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(2):221-31.
 24. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017;16(7):722.
 25. Liu GY, Ventura IB, Achar-Zadeh N, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in North American patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2019;156(4):715-23.
 26. Акулкина Л.А., Шепалина А.А., Моисеев А.С. и др. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив* 2023;95(3):224–229. [Акулкина ЛА, Шепалина АА, Моисеев АС, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: monocentric prospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2023;95(3):224–9 (In Russ.)].
 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(4):976-87.
 28. Novikov P, Shegegoleva E, Akulkina L, et al. Diagnostic pitfalls and treatment challenges in interstitial pneumonia with autoimmune features. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(4):651-2.
 29. Kadura S, Raghu G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a review. *Eur Respir J* 2021;30(162):210123.
 30. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* 2014;41(2):325-33.
 31. Negreros M, Flores-Suárez LF. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis. *Autoimmun Rev* 2021;20(4):102781.
 32. 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(2):235-42.
 33. Hozumi H, Oyama Y, Yasui H, et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2018;13(6):e0199659.
 34. Brovko M, Akulkina L, Sholomova V, et al. Usual interstitial pneumonia: A distinct group within interstitial pneumonia with autoimmune features? *Respirology* 2018;23(10):958.
 35. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology* 2018;23(6):600-5.
 36. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir J* 2018;27(148):170139.
 37. Mailet T, Goletto T, Beltramo G, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun* 2020;106:102338.
 38. 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(24):340-9.
 39. 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 [Акулкина Л, Бровко М, Шоломова В, et al. Diagnosis and treatment of ANCA-associated interstitial lung disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019; 28(4):76-82 (In Russ.)]
 40. 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.
 41. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381(18):1718-27.
 42. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J* 2022;59(3):2004538.

ANCA-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features

A. Skvortsov, L. Akulkina, P. Novikov, N. Bulanov, S. Moiseev

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

Interstitial lung disease (ILD) is a recognized manifestation of ANCA-associated vasculitis. In addition, patients with idiopathic interstitial pneumonia and ANCA positivity but without other manifestations of systemic vasculitis (ANCA-ILD) have also been reported.

Aim. To evaluate the occurrence of ANCA-ILD among patients with interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) entity.

Methods. In a retrospective cohort study, we recruited the consecutive patients with IPAF or ANCA-ILD. Data on clinical presentation, CT patterns, and autoimmunity laboratory tests results were collected.

Results. We studied 49 patients (37 females, median age 57.0 years) with IPAF and 4 patients (3 females, age 42 to 67 years) with ANCA-ILD. In the IPAF group, CT-patterns of lung disease included nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) in 30 (61.2%) patients, usual interstitial pneumonia (UIP) in 7 (14.3%) patients, undifferentiated interstitial pneumonia in 6 (12.2%) patients, and organizing pneumonia (OP) in 6 (12.2%) patients. The median forced vital capacity (FVC) was 85.0% (62.9; 100.7), and the median DL_{CO} was 56.0% (41.5;67.5). Two of 4 patients ANCA-ILD showed NSIP on CT, 1 patient had UIP, and 1 patients presented with undifferentiated interstitial pneumonia. Myeloperoxidase ANCA were found to be positive in 3 patients, and proteinase-3 ANCA in 1 patient. The median FVC was 58% (52.0; 63.0), and the median DL_{CO} was 59% (47.0;60.5). Forty four (89,8%) of 49 patients with IPAF and all 4 patients with ANCA-ILD were

treated with glucocorticoid and/or immunosuppressive agents, whereas 5 (10.2%) patients with IPAF were receiving nintedanib.

Conclusion. Our findings confirm that ANCA can be found in a proportion of patients with idiopathic interstitial pneumonia. Immunosuppressive therapy can be beneficial for patients with ANCA-ILD. In patients with progressive lung fibrosis, nintedanib should be considered.

Key words. ANCA, ILD, IPAF, interstitial lung disease.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.V. Skvortsov, Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia, alex.v.skvortsov13@yandex.ru.

To cite: Skvortsov A, Akulkina L, Novikov P, et al. ANCA-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):43-49 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-43-49.