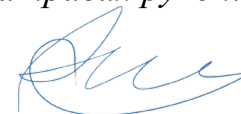


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Акулкина Лариса Анатольевна

**Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика
интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Моисеев Сергей Валентинович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Интерстициальные заболевания легких: определение, классификация...	12
1.2 Интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками: классификационные критерии	22
1.3 Сравнение интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками с интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани, и идиопатическими интерстициальными пневмониями	29
1.4 Интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками: прогностические маркеры выживаемости и эволюции в конкретное системное заболевание соединительной ткани.....	32
1.5 Интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками: основные подходы к терапии.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования.....	41
2.2 Этическая сторона исследования.....	41
2.3 Сбор данных.....	42
2.4 Оценка лабораторных и инструментальных показателей.....	42
2.5 Статистическая обработка результатов.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1 Сравнение групп пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками и интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани	46
3.2 Оценка динамики форсированной жизненной ёмкостью легких в группе пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками.....	60

3.3 Определение предикторов снижения форсированной жизненной ёмкости легких более 5% через 12 месяцев.....	70
3.4 Исследование смертности в группах пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками и интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани	71
3.5 Определение предикторов смертности в группе пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками.....	73
3.6 Определение предикторов прогрессирования с развитием системного заболевания соединительной ткани	74
3.7 Определение предикторов смертности в подгруппе пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками с длительностью наблюдения более 12 месяцев	75
3.8 Клиническое наблюдение.....	78
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ.....	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) являются неоднородной группой, включающей широкий спектр нозологий, отличающихся по патогенезу, тяжести легочного поражения, подходам к терапии и прогнозу.

Одной из подгрупп ИЗЛ являются идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), объединяющие ряд воспалительных и/или фибротических заболеваний легких, не связанных с воздействием экзогенных факторов, токсическими эффектами лекарственных препаратов или наличием системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). В большинстве случаев основным методом лечения служит иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами, цитостатическими препаратами, в ряде случаев – генно-инженерными биологическими препаратами. В то же время, один из подтипов ИИП – идиопатический легочный фиброз характеризуется отсутствием эффекта от приема иммуносупрессоров; основой лечения данной нозологии в настоящее время служит применение антифибротической терапии.

Интерстициальные поражения легких при СЗСТ (СЗСТ-ИЗЛ) составляют отдельный подтип ИЗЛ и включают в себя варианты поражения легких при ряде аутоиммунных нозологий, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена, системная склеродермия и смешанное заболевание соединительной ткани. Лечение СЗСТ-ИЗЛ проводится в рамках основной аутоиммунной патологии и включает прием иммуносупрессивной терапии; при развитии прогрессирующего легочного фиброза также доказана эффективность антифибротических лекарственных препаратов (нинтеданиба) в данной группе пациентов.

У ряда пациентов с ИИП выявляются отдельные клинические симптомы или серологические маркеры, характерные для аутоиммунной патологии, однако,

имеющиеся проявления не соответствуют критериям какого-либо СЗСТ. В 2015 году для разработки единых критериев включения пациентов в последующие клинические исследования Европейским Респираторным Обществом и Американским Торакальным Обществом был предложен термин интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП). Данная патология объединяет пациентов с ИИП и клиническими, серологическими и/или морфологическими признаками, указывающими на наличие системного аутоиммунного процесса, который, однако, не соответствует современным классификационным критериям конкретного системного заболевания соединительной ткани.

У ряда пациентов с ИИП выявляются отдельные клинические симптомы или серологические маркеры, характерные для аутоиммунной патологии, однако, имеющиеся проявления не соответствуют критериям какого-либо СЗСТ. В 2015 году для разработки единых критериев включения пациентов в последующие клинические исследования Европейским Респираторным Обществом и Американским Торакальным Обществом был предложен термин интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП). Данная патология объединяет пациентов с ИИП и клиническими, серологическими и/или морфологическими признаками, указывающими на наличие системного аутоиммунного процесса, который, однако, не соответствует современным классификационным критериям конкретного системного заболевания соединительной ткани.

Одной из приоритетных задач перед учеными и врачами является поиск и изучение клинико-лабораторных и рентгенологических параметров, отражающих тяжесть легочного процесса и являющихся предикторами прогноза заболевания при ИПАП. Их оценка является основополагающей для выработки методов диагностики данного патологического состояния, выбора тактики лечения, определения индивидуальных факторов риска и прогноза заболевания.

Степень разработанности темы

По данным ряда исследований, частота клинических и серологических критериев диагноза у пациентов с ИПАП варьирует от 25,7% до 84,6% [1], [2] и от 48,9% до 100% [3], [4], соответственно. У пациентов с ИПАП часто встречается КТ-паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), не входящий в классификационные критерии ИПАП, но и не являющийся критерием исключения. Наличие у пациента КТ-паттерна ОИП, по данным разных авторов, является прогностически неблагоприятным в отношении риска смерти [5]. В то же время в других работах не удалось показать достоверного влияния КТ-паттерна на прогноз пациентов [6], [7], [8].

В ряде исследований было показано, что ИПАП может прогрессировать с развитием конкретного СЗСТ. Частота прогрессирования ИПАП составляет от 12,2% до 42% [4], [9]. В качестве предикторов эволюции ИПАП в СЗСТ обсуждаются женский пол, курение, проведение иммуносупрессивной терапии и наличие серологических критериев ИПАП [10]. Однако в группе пациентов с ИПАП в работе Chartrand et al ни у одного из пациентов с ИПАП не развилось конкретное СЗСТ, период наблюдения составил 4,5 года [11].

В нескольких работах показано, что смертность пациентов с ИПАП ниже, чем у пациентов с ИЛФ, но выше, чем у пациентов с СЗСТ [8]. Факторами риска смерти пациентов с ИПАП считают старший возраст, курение, исходно сниженную функцию легких (ФЖЕЛ, DLCO), легочную гипертензию, наличие анти-RNP-антител, укорочение лейкоцитарных теломеров и наличие минорной аллели гена MUC5B [12], [13], [14]. Однако в работе Ahmad et al не удалось подтвердить данные результаты [6].

К настоящему времени существуют противоречивые данные в отношении оптимальной терапии ИПАП и ее влиянии на легочную функцию и прогноз. Ряд авторов не выявили достоверного влияния иммуносупрессивной терапии на выживаемость пациентов с ИПАП [6], [8], [15]. Однако, Li et al показали ее положительное влияние на легочную функцию [16].

Цели и задачи исследования

Изучить связь между клинико-лабораторными, рентгенологическими параметрами и особенностями клинического течения и прогнозом ИПАП.

Задачи исследования:

1. Определить частоту клинических проявлений и лабораторных маркеров системной аутоиммунной патологии, варианты поражения легких и функциональные легочные параметры у пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ;
2. Сравнить смертность пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ;
3. Выявить факторы, ассоциирующиеся со смертностью и развитием СЗСТ в группе пациентов с ИПАП;
4. Определить предикторы снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) более чем на 5% в течение первого года наблюдения у пациентов с ИПАП;
5. Изучить значение снижения ФЖЕЛ более чем на 5% в течение первого года наблюдения для оценки риска смерти у пациентов с ИПАП.

Научная новизна

Впервые в российской популяции исследована частота клинических, лабораторных и морфологических критериев ИПАП, а также проведено сравнение вариантов поражения легких и функциональных легочных параметров у пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ.

Впервые в российской популяции выполнен анализ выживаемости пациентов с ИПАП в сравнении с СЗСТ-ИЗЛ.

Впервые в российской популяции определены независимые предикторы смертности и развития СЗСТ-ИЗЛ у пациентов с ИПАП.

Впервые показана взаимосвязь между динамикой легочной функции в

течение первого года наблюдения и смертностью у пациентов с ИПАП.

Личный вклад автора

Автор участвовала во всех этапах исследования: выбора направления научной работы, разработке дизайна исследования, а также практической реализации поставленных задач. Автор, являясь врачом-пульмонологом, непосредственно участвовала в наборе пациентов, заборе биологических образцов, формировании базы данных. Автор самостоятельно провела статистическую обработку и анализ полученных результатов, участвовала в их обсуждении и формулировке выводов и основных положений, выносимых на защиту.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена частота классификационных доменов ИПАП в целом и их отдельных критериев. Показано, что смертность пациентов с ИПАП достоверно выше, чем у пациентов с СЗСТ-ИЗЛ. Факторами риска смерти пациентов были сахарный диабет 2 типа, снижение ФЖЕЛ, наличие у пациента КТ-паттерна ОИП.

Установлена частота прогрессирования ИПАП в СЗСТ и показано, что предиктором прогрессирования является повышение СРБ.

Показано, что снижение ФЖЕЛ более 5% в течение 12 месяцев является независимым фактором риска смерти пациентов. Соответствие критериям прогрессирующего легочного фиброза было достоверно ассоциировано со снижением ФЖЕЛ в течение года.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование. На первом этапе исследования проводился поиск и анализ данных о частоте классификационных критериев ИПАП, предикторах смертности и прогрессирования в СЗСТ. Выделены

наиболее перспективные предикторы для последующего изучения. Проведено наблюдение 99 пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. На втором этапе исследования для подтверждения научной гипотезы о распространенности клинических, серологических и морфологических критериев ИПАП, а также о факторах риска смерти пациентов в этой группе были собраны анамнестические, клинико-лабораторные данные обследованных больных, данные о полученной терапии в стационаре, выполнена статистическая обработка материала.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота клинических критериев ИПАП составила 51,0%, серологических, рентгенологических и морфологических – по 91,8%. Среди клинических симптомов у пациентов с СЗСТ достоверно чаще, чем в группе ИПАП, встречались артрит и феномен Рейно. Повышение титра АНФ более 1:320 и титра Scl-70 достоверно чаще встречались в группе СЗСТ-ИЗЛ по сравнению с группой ИПАП. Достоверных различий в частоте различных морфологических критериев, а также по функциональным легочным параметрам (ФЖЕЛ, DLCO, ОФВ1) между группами выявлено не было.

2. Смертность в группе пациентов с ИПАП достоверно выше, чем у пациентов с СЗСТ-ИЗЛ.

3. Повышение СРБ в многофакторной регрессионной модели достоверно увеличивало риск развития СЗСТ у пациентов с ИПАП в 3 раза. Сахарный диабет 2 типа, снижение ФЖЕЛ и наличие у пациента КТ-паттерна ОИП достоверно повышали риск смерти в данной группе пациентов в 14, 10 и 67 раз, соответственно.

4. Соответствие критериям прогрессирующего легочного фиброза было единственным независимым фактором, ассоциированным со снижением ФЖЕЛ более 5% в течение 12 первых месяцев наблюдения у пациентов с ИПАП (ОР 11,2, 95% ДИ 2,11-68,2; $p = 0,019$).

5. Снижение ФЖЕЛ более 5% в течение первого года наблюдения было независимым фактором риска смерти у пациентов с ИПАП, повышая его в 16,3 раза.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно - пунктам 2, 3, 5 паспорта Внутренние болезни.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Апробация работы состоялась 1 сентября 2023 года на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского и Университетской клинической больницы №3 (Клиники Тареева) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из которых 1 научная статья опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 4 научные статьи – в журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

Структура и объем работы

Диссертационная работа написана на 103 страницах машинописного текста и включает введение, главы, выводы, практические рекомендации, список обозначений и сокращений, список используемой литературы. В диссертации представлено 17 таблиц, 35 рисунков. Список литературы включает 100 источников, в том числе 13 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Термин интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП) был введен в 2015 году. Он объединяет пациентов с интерстициальной пневмонией и отдельными симптомами и признаками системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), не соответствующих классификационным критериям конкретной аутоиммунной нозологии. В настоящее время имеется ограниченное количество данных о частоте серологических, морфологических и клинических критериев ИПАП, а также прогнозе заболевания - выживаемости и частоте прогрессирования с развитием СЗСТ.

1.1 Интерстициальные заболевания легких: определение, классификация

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – группа нозологий, объединяющая множество диффузных паренхиматозных патологий легких, которые в исходе могут приводить к формированию фиброза.[17] В основе патогенеза ИЗЛ лежит воспалительная инфильтрация интерстициальной ткани и отложение в ней компонентов соединительнотканного матрикса с последующим развитием фиброзных изменений.[18] Типичные клинические проявления ИЗЛ – одышка, малопродуктивный кашель и дыхательная недостаточность. «Золотым стандартом» диагностики данной патологии является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки. Типичные рентгенологические признаки ИЗЛ – диффузные и очаговые уплотнения по типу матового стекла, ретикулярные изменения, кисты и симптом «сотового легкого», характерный для фиброзирующих ИЗЛ.[19], [20]

Согласно последнему пересмотру классификации Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом в 2013 году, интерстициальные заболевания легких подразделяются на ИЗЛ с известной

этиологией и идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), а также гранулематозные заболевания легких (например, саркоидоз).[21], [22], [23] К первой группе относятся ИЗЛ, развившиеся в результате лекарственного или лучевого поражения легких, воздействия аллергенов и других экзогенных факторов, а также в рамках СЗСТ и наследственных заболеваний.

В основу классификации ИИП положены морфологические и рентгенологические критерии.[24] К наиболее частым рентгено-морфологическим вариантам ИИП относятся идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), респираторный бронхиолит-интерстициальное заболевание легких (РБ-ИЗЛ), десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП), криптогенная организуемая пневмония (КОП), а также острая интерстициальная пневмония (ОСИП). Редкими вариантами ИИП являются лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП), а также идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ).

К типичными КТ-признакам ОИП относятся изменения легочной ткани по типу «сотового легкого», с преобладанием в нижних отделах легких, особенно когда оно вовлекает более 5% легочной паренхимы, а также ретикулярные изменения непосредственно в субплевральных отделах легких, часто ассоциированные с наличием сотового легкого и тракционных бронхоэктазов[25]. Непосредственно субплевральное расположение изменений легочной ткани отличает ОИП от НСИП. Для ретикулярных изменений характерен краниокаудальный градиент, т.е. большая выраженность изменений в нижних отделах легких. Умеренные уплотнения легочной ткани по типу матового стекла также встречаются при ОИП, однако их распространенность обычно меньше, по сравнению с ретикулярными; кроме того, они практически не встречаются изолированно, а расположены рядом с ретикулярными изменениями или зонами «сотового легкого». Для ОИП характерно грубое нарушение архитектоники легочной ткани, что отражает развитие интерстициального легочного фиброза. При длительно существующих, прогрессирующих изменениях также отмечается уменьшение объема легочной ткани, особенно в нижних долях.[26] (Рисунок 1)

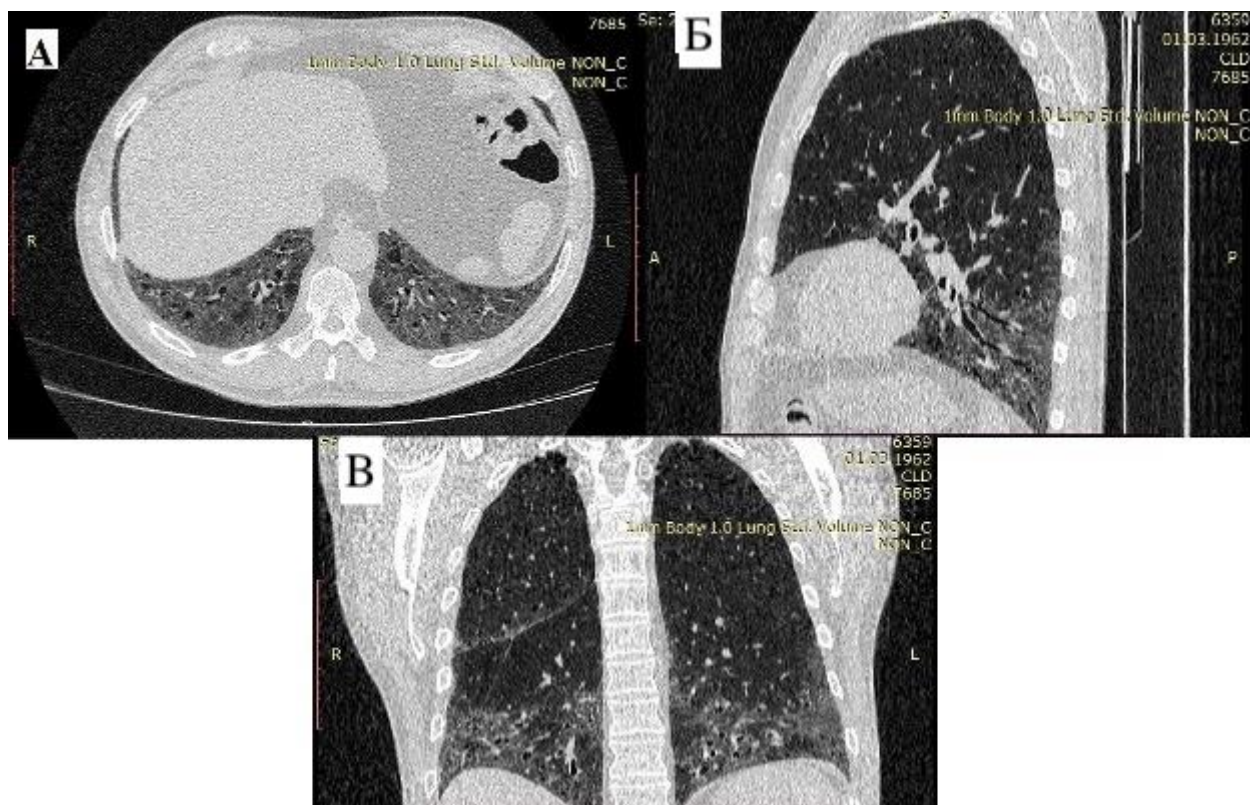


Рисунок 1 – КТ-картина при идиопатическом легочном фиброзе (обычная интерстициальная пневмония). А – аксиальный срез, Б – сагиттальный срез, В – фронтальный срез, собственные данные автора

Наиболее частыми КТ-признаками НСИП являются уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», которые доминируют по объему над другими изменениями. Уплотнения по типу «матового стекла» чаще являются двусторонними, симметричными, с преобладанием в нижних отделах легких. Непосредственно субплевральные отделы легких обычно не вовлечены в патологический процесс, что отличает данный паттерн от ОИП. Ретикулярные изменения легочной ткани, а также нерегулярно расположенные линейный уплотнения также могут определяться при НСИП, чаще при фиброзном ее варианте. Кроме того, к КТ-признакам фиброзной НСИП относятся утолщение бронхососудистых пучков и тракционные бронхоэктазы. Как и в случае ОИП, при длительно существующих, прогрессирующих изменениях может отмечаться уменьшение общего объема легочной ткани, особенно в нижних долях. В то же время, изменения по типу «сотового легкого» встречаются при НСИП намного

реже по сравнению с ОИП и поражают меньший объем легочной ткани.[27] Наличие таких КТ-изменений, как центрилобулярные узелки, мозаичное уплотнение, а также множественных тонкостенных кист нехарактерно для НСИП и указывает на необходимость проведения дифференциального диагноза с другими паттернами ИЗЛ (Рисунок 2).

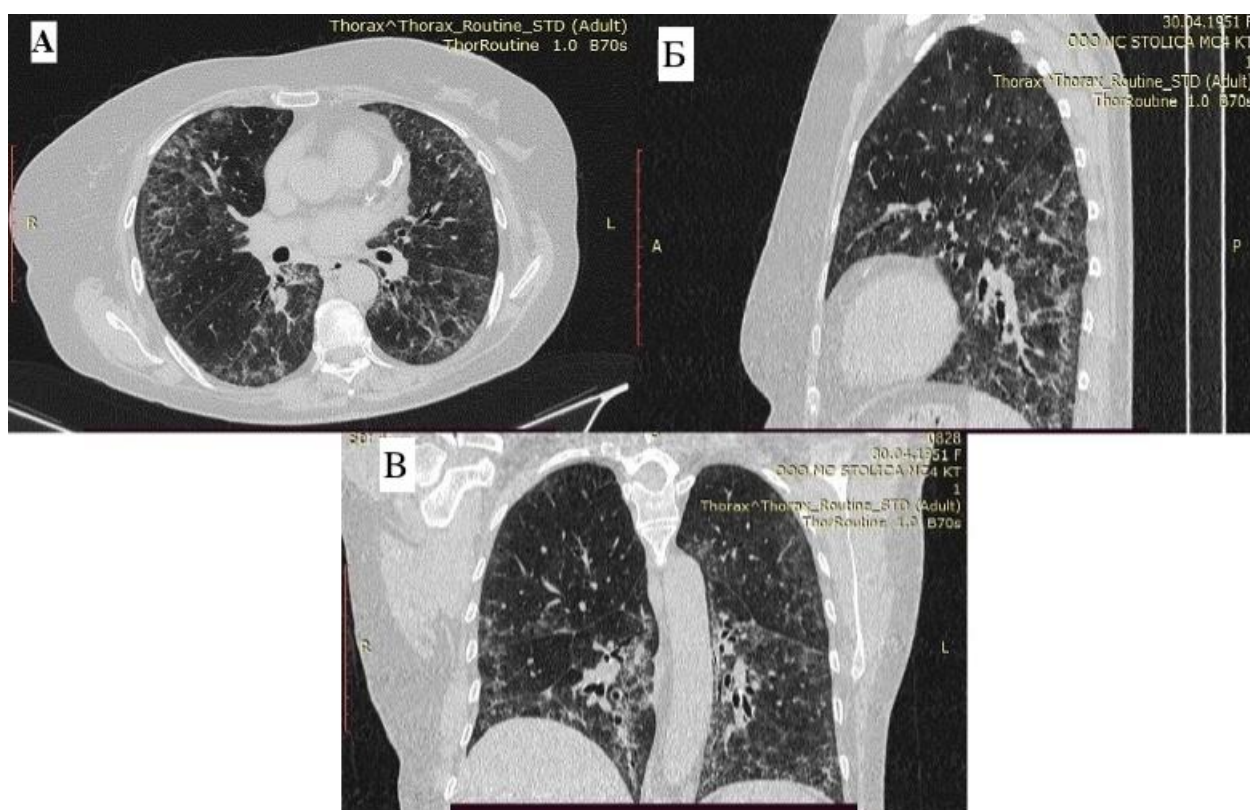


Рисунок 2 – КТ-картина при неспецифической интерстициальной пневмонии. А – аксиальный срез, Б – сагиттальный срез, В – фронтальный срез, собственные данные автора

ОП по данным КТ ОГК характеризуется наличием хаотично расположенных в различных отделах легких уплотнений легочной ткани по типу консолидации, с преимущественным субплевральным и/или перибронховаскулярным распределением. При данном КТ-паттерне могут присутствовать мелкие, с нечеткими контурами, перибронхиальные и перибронхиолярные узелки, а также более крупные узлы и зоны консолидации легочной ткани. В ряде случаев выявляют утолщение стенок бронхов, бронхоэктазы, симптом «воздушной бронхографии» в зонах консолидаций. Линейные уплотнения легочной ткани, в

частности, с перилобулярным распределением, а также дугообразные и полигональные уплотнения легочной ткани в периферических отделах также могут определяться при ОП. Кроме того, при ОП могут выявляться зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», симптом «бульжной мостовой». Симптом «обратного гало», относительно специфичный для ОП, встречается приблизительно в 20% случаев (Рисунок 3).[28]

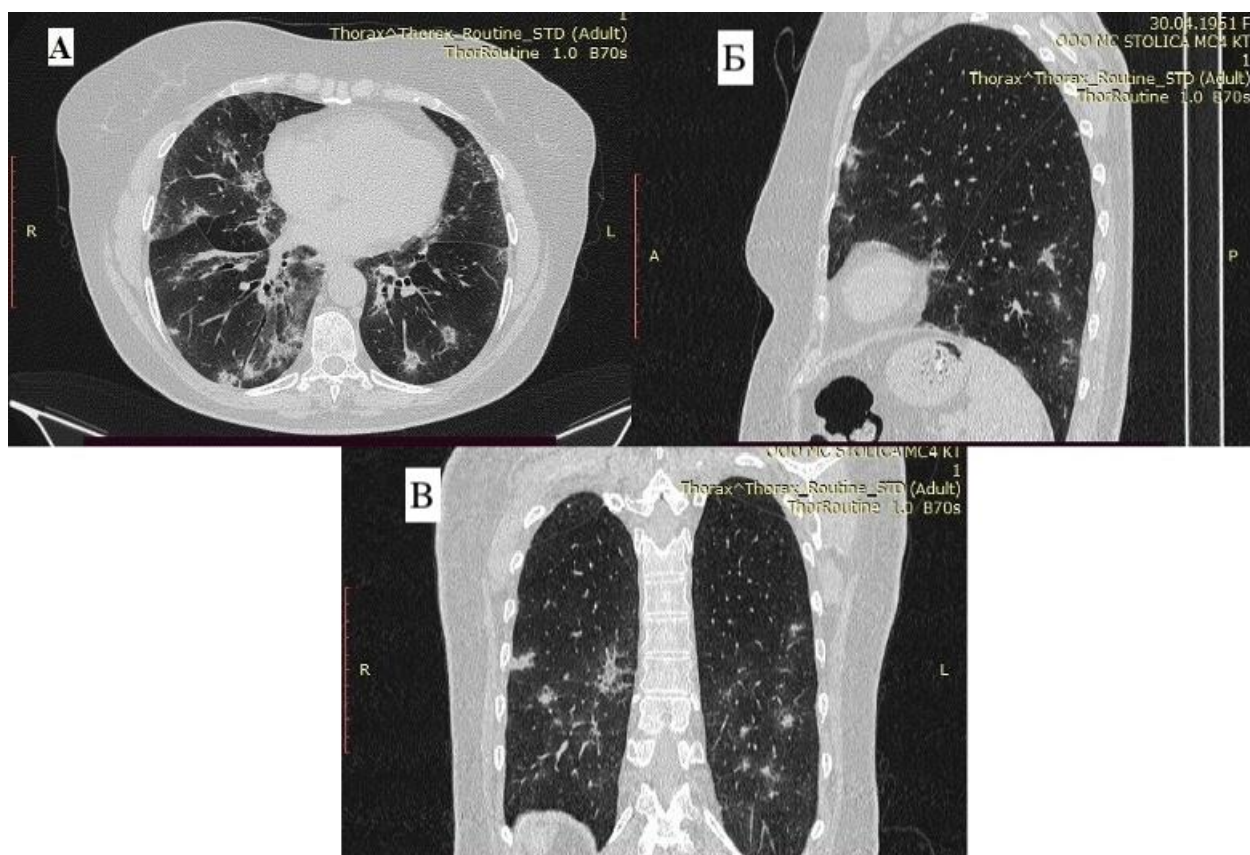


Рисунок 3 – КТ-картина при организуемой пневмонии. А – аксиальный срез, Б – сагиттальный срез, В – фронтальный срез, собственные данные автора

Для лимфоцитарной интерстициальной пневмонии (ЛИП) характерно диффузное поражение ткани легких, с небольшим преобладанием в средних и нижних отделах легких. Чаще всего встречаются утолщение бронхо-сосудистых пучков, интерстициальные перилимфатические уплотнения, мелкие центрилобулярные и субплевральные очаги, уплотнения по типу матового стекла, множественные кисты различного диаметра. Кисты обычно расположены в толще паренхимы легких, рядом с кровеносными сосудами (периваскулярно,

субплеврально), их диаметр составляет от 1 до 30 мм. Кроме паренхиматозных изменений, для ЛИП характерно наличие умеренной внутригрудной лимфаденопатии (Рисунок 4).[29]

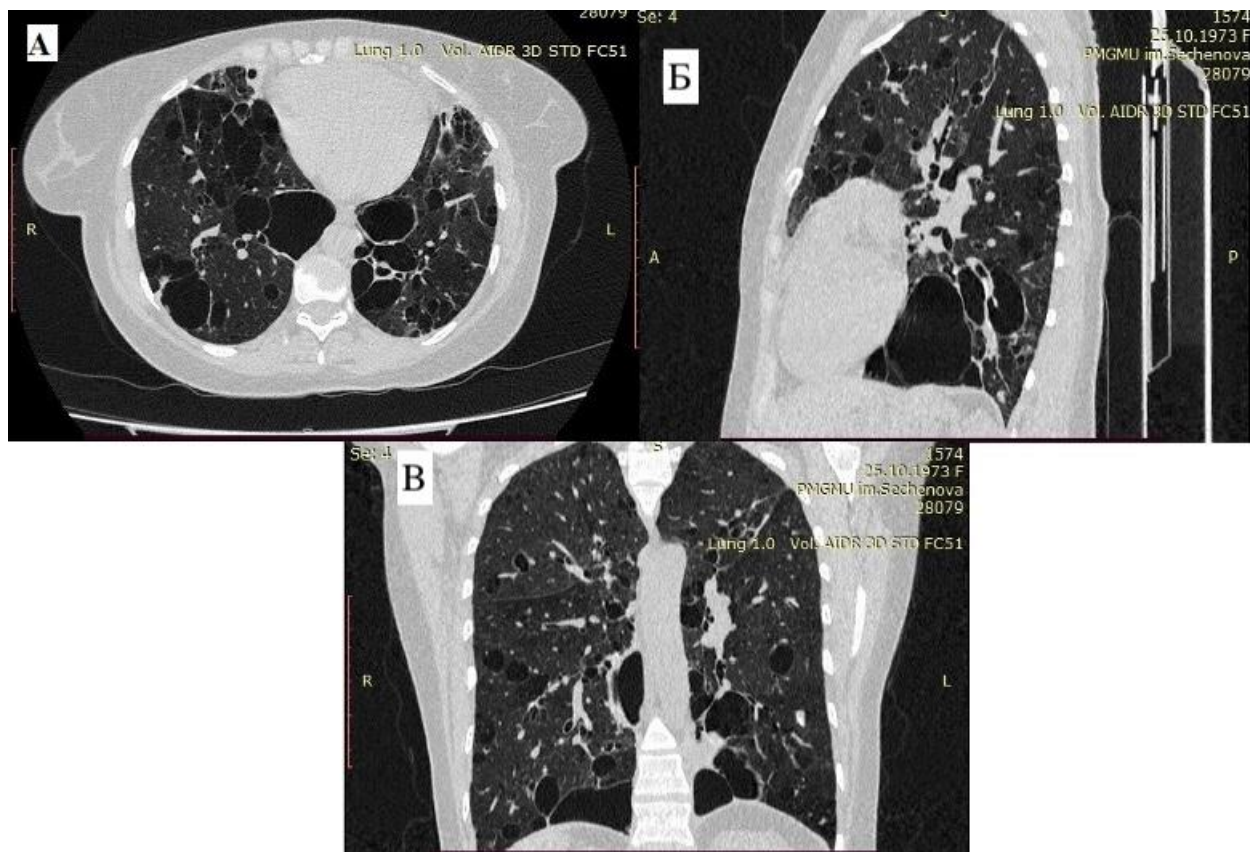


Рисунок 4 – КТ-картина при лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. А – аксиальный срез, Б – сагиттальный срез, В – фронтальный срез, собственные данные автора

Каждому рентгенологическому паттерну ИП соответствует специфическая морфологическая картина (Рисунок 5). Так, для ОИП характерны следующие отличительные признаки:

1. Плотные, грубые зоны фиброза, приводящие к нарушению гистоархитектоники легочной ткани с формированием «сотового легкого»;
2. Фокусы фибробластов, расположенные преимущественно по краям зон фиброза;
3. Временная гетерогенность изменений, при которой участки грубо измененной легочной ткани граничат с практически не измененной паренхимой;

4. Частое субплевральное и периферическое расположение зон фиброза легочной ткани.

При этом для постановки диагноза должны отсутствовать гистологические признаки других патологий, например, диффузного альвеолярного повреждения, гиперсенситивного пневмонита или организуемой пневмонии. [30]

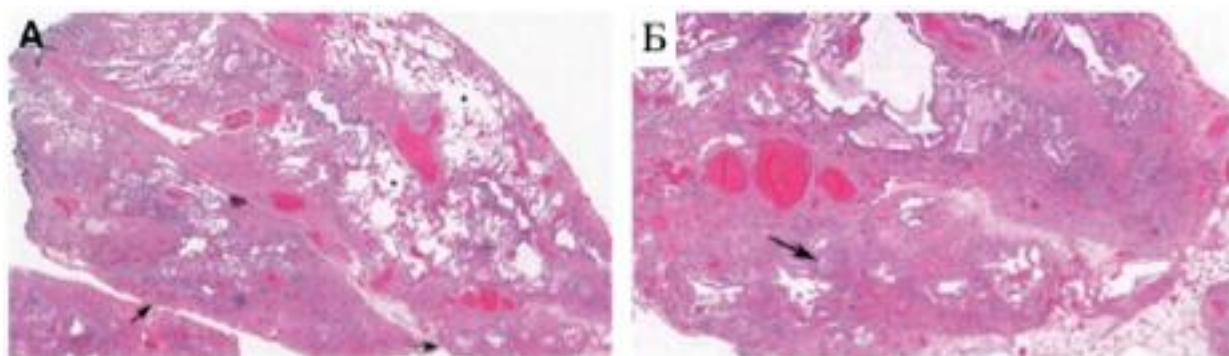


Рисунок 5 – Морфологическая картина обычной интерстициальной пневмонии (ОИП): А – морфологическая картина типичной ОИП при малом увеличении: зоны грубого интерстициального фиброза расположены преимущественно в периферических отделах легкого (субплеврально и парасептально), в сочетании с нарушением гистоархитектоники легкого с формированием микросот («сотовое легкое») в непосредственной близости от неизменной легочной ткани. Б - морфологическая картина типичной ОИП при большом увеличении: зоны субплеврального фиброза с формированием «сотового легкого» и наличием фибробластических фокусов [31]

Морфологическая картина НСИП, напротив, отличается однородностью гистологических изменений, которые имеют диффузный характер (Рисунок 6). НСИП по характеру морфологических изменений можно разделить на 3 типа:

1. Клеточный вариант, при котором преобладают признаки воспаления. При этом типе интерстициальная ткань инфильтрирована преимущественно лимфоцитами, альвеолоциты II типа гиперплазированы; вовлекаться в воспалительный процесс могут также межацинарные перегородки, плевра и интерстиций вокруг сосудов и дыхательных путей.

2. Фибротический вариант, который отличается от ОИП отсутствием субплеврального распределения очагов, фокусов фибробластов, «сотового легкого». Интерстициальный фиброз является диффузным и гомогенным.

3. Смешанный вариант.[32]

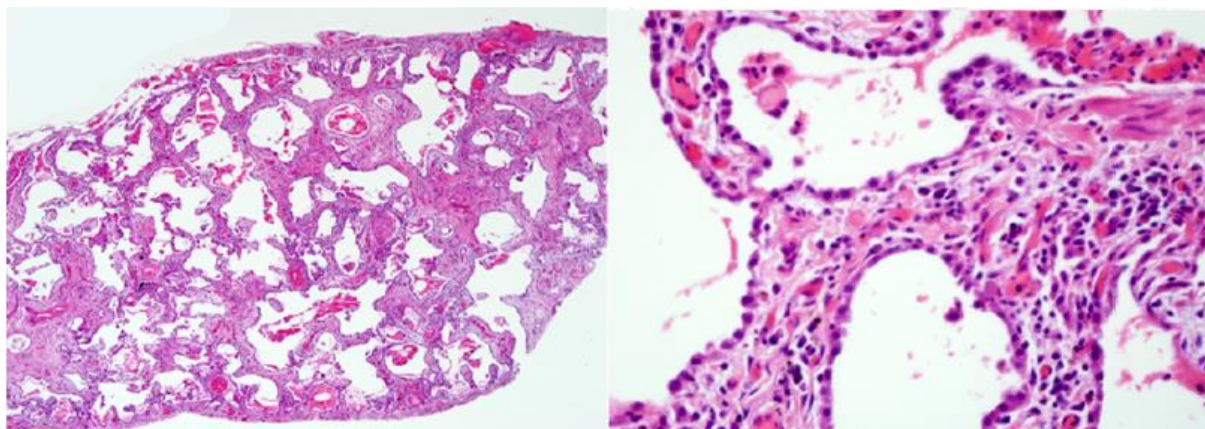


Рисунок 6 – Морфологическая картина неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) при малом (слева) и большом (справа) увеличении: диффузное утолщение стенок альвеол за счет интерстициального фиброза. Архитектоника альвеол сохранена, отсутствуют признаки «сотового легкого», фибробластические очаги [33]

Гистологическая картина при ОП характеризуется разрастанием полиповидной грануляционной ткани в просвете респираторных бронхиол и в большей степени альвеол, окруженных зоной хронического воспаления (Рисунок 7). Грануляции образованы преимущественно пролиферирующими фибробластами и миофибробластами и имеют очаговое перибронхиальное распространение.[34] Данные изменения могут также сочетаться с умеренной инфильтрацией межальвеолярных перегородок лимфоцитами, плазматическими клетками.

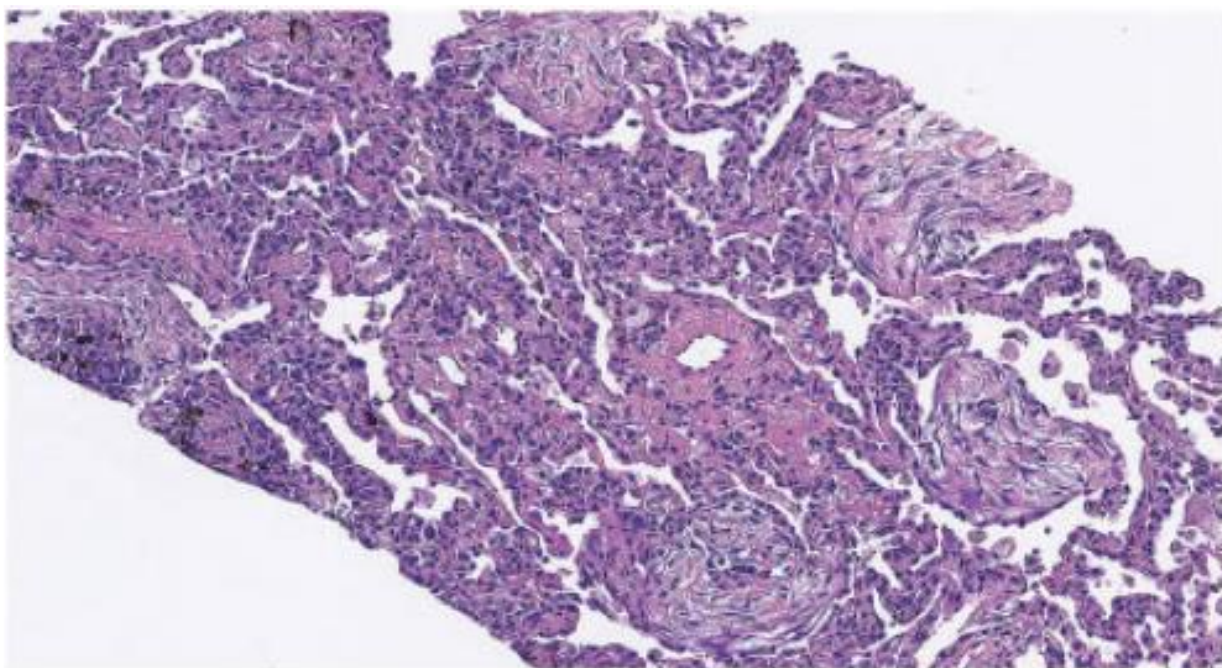


Рисунок 7 – Морфологическая картина организуемой пневмонии (ОП): мультифокальные, центрилобулярно расположенные фибромиксоидные полипы грануляционной ткани в просвете респираторных бронхиол и альвеол. Кроме того, отмечаются признаки умеренного лимфоцитарного бронхиолита, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами и плазматическими клетками [35]

Отличительной особенностью лимфоцитарной интерстициальной пневмонии является гомогенная инфильтрация интерстициальной ткани и альвеол поликлональными лимфоцитами, а также плазматическими клетками и альвеолярными макрофагами (Рисунок 8). Кроме того, могут присутствовать многоядерные гигантские клетки, формирующие некротизирующие гранулемы. При морфологическом исследовании кисты, видимые на КТ-срезах, отсутствуют. Считается, что они являются результатом перибронхиальной клеточной инфильтрации, которая приводит к формированию воздушных ловушек и расширению дистальных отделов дыхательных путей.[29]

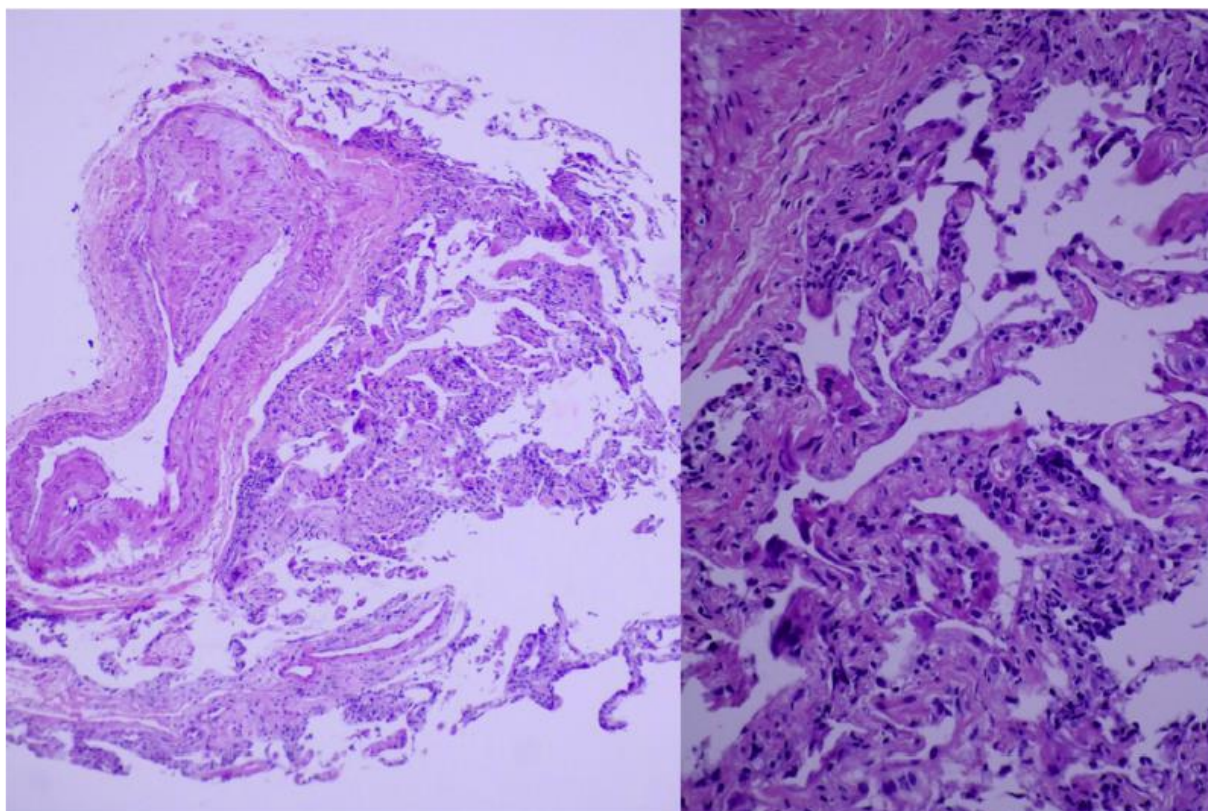


Рисунок 8 – Морфологическая картина лимфоцитарной пневмонии (ЛИП) при малом (слева) и большом (справа) увеличении: диффузная инфильтрация интерстиция легких лимфоцитами и плазматическими клетками [36]

ИЗЛ в рамках СЗСТ включают в себя различные варианты поражения легких при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена, системная склеродермия и смешанное заболевание соединительной ткани.[37], [38] В ряде случаев ИЗЛ может быть начальным клиническим проявлением СЗСТ или системного васкулита и развиваться за несколько лет до других симптомов основного заболевания.[39] Но в любом случае, интерстициальное поражение легких определяет прогноз течения СЗСТ, наряду с поражением почек, сердца, сосудов. Это определяет поиск маркеров/признаков, которые могли бы помочь в своевременной диагностике и мониторинговании течения легочного процесса.

При различных СЗСТ преобладают разные КТ-паттерны ИЗЛ. Например, при прогрессирующей системной склеродермии, дермато- и полимиозите, смешанном заболевании соединительной ткани чаще всего встречается НСИП.[40], [41] Организующаяся пневмония часто встречается при ревматоидном артрите (РА) и

болезни Шегрена.[42] ЛИП развивается при РА, системной склеродермии и болезни Шегрена. КТ-паттерн ОИП может встречаться при всех формах СЗСТ-ИЗЛ с исходом в фиброз.[43]

Однако, у отдельной группы пациентов с ИЗЛ развернутая клиническая картина или серологические критерии, позволяющие достоверно диагностировать СЗСТ, отсутствуют. В 2015 году Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом для данной группы пациентов были предложены классификационные критерии интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП), объединяющей пациентов с интерстициальной пневмонией и наличием ряда проявлений системной аутоиммунной патологии, не соответствующих критериям конкретного системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). [44]

Частота ИПАП среди всех ИЗЛ значительно варьирует в различных исследованиях и составляет от 7,1 до 34,1%, что может быть отчасти связано с тем, что большинство подобных исследований являются ретроспективными.[45] Средний возраст пациентов с ИПАП составляет от 60 до 70 лет, в большинстве опубликованных исследований преобладали женщины, хотя по данным отдельных авторов численное соотношение мужчин и женщин было одинаковым.[5] Это отличает ИПАП от ИЛФ, который достоверно чаще развивается у мужчин. Распространенность табакокурения в анамнезе также значительно варьирует и составляет по результатам различных авторов от 38,8 до 56.2%.[44]

1.2 Интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками: классификационные критерии

Критериями диагностики ИПАП является набор клинических, серологических и морфологических критериев в сочетании с наличием у пациента интерстициальной пневмонии[44] (Таблица 1). Для установления диагноза ИПАП необходимы наличие интерстициальной пневмонии по данным КТ ОГК и/или морфологического исследования биоптата легкого и исключение известных

причин ИП, в том числе СЗСТ. Также диагноз ИПАП предполагает наличие классификационных критериев, относящихся как минимум к двум из указанных доменов. В клинический домен включены симптомы, специфичные для ряда СЗСТ, например, феномен Рейно, телеангиэктазии кожи ладоней, язвы дистальных фаланг пальцев.[46] Однако, изолированно они не позволяют установить диагноз СЗСТ.



Рисунок 9 – «Рука механика» - гиперкератоз и трещины кожи дистальных отделов кистей [47]



Рисунок 10 – «Эритема Готтрона» - стойкая эритематозная сыпь в области метакарпально-фаланговых суставов кистей [47]

Другие проявления системных заболеваний, такие как алопеция, фотодерматит, язвы слизистой оболочки полости рта, сухой синдром, изолированные миалгия и артралгия не были включены в перечень критериев ИПАП в связи с низкой специфичностью. В некоторых когортах пациентов с ИПАП среди клинических симптомов преобладают лихорадка и сыпь, что также позволяет обсуждать их включение в клинический домен критериев.[48], [49] Кроме того, среди пациентов с ИПАП значительно часто встречаются сухой синдром и гастроэзофагеальный рефлюкс, которые также могли бы быть добавлены в данный домен.[15] Так, по данным крупного китайского исследования, сухой синдром встречался у 15,8% пациентов с ИПАП.[16] Симптом Готтрона и дигитальные язвы, напротив, специфичны для идиопатических воспалительных миопатий и системной склеродермии, соответственно.[50] Частота

различных критериев из клинического домена ИПАП широко варьирует в различных когортах больных и составляет 25,7%-84,6%.[1], [45] Это может указывать на неоднородность описанных когорт пациентов, несмотря на единые критерии включения в группу ИПАП. Наиболее часто встречающимися клиническими критериями ИПАП в опубликованных исследованиях являются феномен Рейно (от 8,89% до 74,1%), «рука механика» (от 4% до 29%), артриты и утренняя скованность в суставах (от 16% до 76,5%), а также симптом и папулы Готтрона (от 5% до 18%). Так, в работе К.Nazarika с соавт. преобладающими клиническими проявлениями в группе из 35 пациентов с ИПАП были феномен Рейно и воспалительная артропатия, частота которых составила по 31%. В то же время дигитальные язвы и плотные отеки, а также симптом Готтрона не были выявлены ни у одного пациента.[51]

В серологический домен отнесены аутоантитела, ассоциированные с СЗСТ. Из-за низкой специфичности в данную группу не были включены антинуклеарный фактор (АНФ) в низком титре, СОЭ и С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ) в низких титрах, а также КФК и АНЦА. Включение АНЦА в перечень диагностических критериев ИПАП в настоящее время обсуждается, так как они могут быть ассоциированы с ИЗЛ при отсутствии типичной клинической картины васкулитов.[52] Также обсуждается исключение из критериев антисинтетазных и MDA-5 антител, поскольку пациенты с ИПАП и миозит-специфичными антителами прогностически сходны с группой пациентов, у которых ИЗЛ развился в рамках идиопатической воспалительной миопатии.[13] Серологические маркеры ИПАП в целом выявляются чаще клинических и морфологических. Частота их варьирует от 48,9% до 100%.[3], [4] АНФ в титре более 1:320 с диффузным, точечным и гомогенным паттерном свечения, либо в любом титре с ядрышковым или центромерным паттерном свечения является наиболее часто встречающимся серологическим критерием ИПАП (от 10,3% до 82,4%), наряду с титром ревматоидного фактора более 2 норм (от 4,4% до 28,6%), наличием анти-Ro антител (от 4,4% до 55,9%), а также антисинтетазных антител (от 0% до 35,7%). В исследовании M.Sebastiani с соавт., в которое было включено 52 пациента с ИПАП,

с высокой частотой были выявлены малоспецифичные маркеры, такие, как АНФ, SS-A и РФ. Их частота составила 72,3%, 18,2% и 16,7%, соответственно.[1]

В морфологический домен включен ряд рентгенологических паттернов интерстициальных пневмоний: неспецифическая интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, сочетание НСИП и ОП, лимфоцитарная пневмония. Данные рентгенологические паттерны также часто встречаются при ИЗЛ, ассоциированных с СЗСТ.[53] Кроме того, при СЗСТ-ИЗЛ, хоть и реже, может встречаться паттерн ОИП, поэтому данный паттерн не является критерием исключения ИПАП, но и не входит в морфологический классификационный домен.[2]

Таблица 1 – Классификационные критерии интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками[44]

Классификационный домен	Критерии в составе домена
1. Наличие интерстициальной пневмонии (по данным КТ или биопсии легкого) И 2. Исключение альтернативных причин интерстициальной пневмонии И 3. Несоответствие критериям конкретного СЗСТ И 4. Наличие по крайней мере одного критерия из следующих 2 и более доменов:	

Продолжение Таблицы 1

Классификационный домен	Критерии в составе домена
А. Клинический домен	<ol style="list-style-type: none"> 1. «Рука механика» - наличие у пациента трещин на коже дистальных фаланг пальцев (Рисунок 9); 2. Кожные язвы дистальных фаланг пальцев; 3. Артриты или скованность в утренние часы более 60 мин с поражением нескольких суставов; 4. Телеангиэктазии на коже ладоней; 5. Феномен Рейно (Рисунок 10); 6. Беспричинный отек пальцев; 7. «Симптом Готтрона» - беспричинная стойкая сыпь на коже разгибательной поверхности пальцев.
Б. Серологический домен	<ol style="list-style-type: none"> 1. Антинуклеарные антитела (АНА) в титре $\geq 1:320$ при наличии диффузного, гранулярного или гомогенного паттерна свечения или: <ul style="list-style-type: none"> - АНА при наличии нуклеолярного паттерна (в любом титре); - АНА при наличии центромерного паттерна (в любом титре); 2. Ревматоидный фактор в титре $\geq 2N$; 3. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); 4. Антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК); 5. Анти-Ro (SS-A); 6. Анти-La (SS-B); 7. Антитела к рибонуклеопротеину; 8. Анти-Smith; 9. Антитела к топоизомеразе (Scl-70); 10. Антитела к тРНК-синтетазе (Jo-1, PL-7, PL-12 и другие, в том числе EJ, OJ, KS, Zo, tRS); 11. Анти-PM-Scl; 12. Анти-MDA-5.

Продолжение Таблицы 1

Классификационный домен	Критерии в составе домена
В. Морфологический домен	<p>1. Предполагаемый паттерн по данным КТВР:</p> <ul style="list-style-type: none"> - НСИП (неспецифическая интерстициальная пневмония); - ОП (организующая пневмония); - перекрест НСИП и ОП; - ЛИП (лимфоцитарная интерстициальная пневмония); <p>2. Гистологический паттерн по данным биопсии легкого:</p> <ul style="list-style-type: none"> - НСИП (неспецифическая интерстициальная пневмония); - ОП (организующая пневмония); - перекрест НСИП и ОП; - ЛИП (лимфоцитарная интерстициальная пневмония); - интерстициальные лимфоидные узелки с герминативными центрами; - диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (с формированием лимфоидных фолликулов или без них); <p>3. Внепаренхиматозные легочные и внелегочные проявления (в сочетании с интерстициальной пневмонией):</p> <ul style="list-style-type: none"> - необъяснимый плевральный выпот или утолщение плевры; - необъяснимый перикардиальный выпот или утолщение перикарда; - необъяснимое заболевание дыхательных путей (по данным легочных функциональных тестов визуализационных методов или биопсии); - необъяснимая легочная васкулопатия.

С учетом прогноза и подходов к терапии, важное место в диагностике ИПАП занимает своевременное исключение СЗСТ для наиболее раннего подбора и инициации терапии, поэтому всем пациентам рекомендована консультация

ревматолога.[5] Так, в небольшом проспективном исследовании было показано, что наличие в мультидисциплинарной команде по лечению ИЗЛ ревматолога приводило к переформулированию диагноза в 40% случаев. Кроме того, это позволяло избежать ненужных диагностических вмешательств, таких как бронхоскопия или биопсия легкого.[54]

1.3 Сравнение интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками с интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани, и идиопатическими интерстициальными пневмониями

ИЗЛ является частым клиническим проявлением различных СЗСТ, включая ССД, ИВМ, синдром Шегрена, а также РА.[55] Чаще всего интерстициальное поражение легких развивается у пациентов с ССД (от 43% до 91%), полимиозите и дерматомиозите (от 19,9% до 78%), РА (от 7,7% до 33,0%), а также синдроме Шегрена (от 8,0% до 39,1%).[50] Диагноз СЗСТ в динамике устанавливается приблизительно 15% пациентов с исходным диагнозом ИИП или другого варианта ИЗЛ. Интерстициальные изменения различной степени выраженности выявляются у 20%-60% пациентов с СЗСТ; прогрессирование исходных изменений в динамике отмечается приблизительно у 40% из них. Чаще интерстициальное поражение легких развивается у пациентов с СЗСТ младше 50 лет, женщин, однако отдельные паттерны СЗСТ-ИЗЛ не демонстрирует четкой ассоциации с возрастом и полом.[40] Наиболее частыми КТ-паттернами поражения легких при СЗСТ являются острая интерстициальная пневмония, ОИП, НСИП, ОП, диффузное альвеолярное повреждение, а также ЛИП.[24]

Наличие признаков клинического и серологического домена у пациентов с ИПАП указывает на то, что отдельные клинические проявления ССД, РА, полимиозита, дерматомиозита, а также синдрома Шегрена часто выявляются при ИПАП.[13], [46], [50] Несмотря на то, что большинство признаков клинического и серологического домена демонстрируют приблизительно одинаковую частоту при

СЗСТ-ИЗЛ, антитела, специфичные для ССД, такие как антитела к топоизомеразе (Sc1-70), достаточно редко выявляются у пациентов с ИПАП (от 0% до 5,7%). В то же время, у пациентов с ССД, наличие антител к топоизомеразе ассоциировано с большим риском развития ИЗЛ.[46]

В крупном ретроспективном исследовании, включавшем 422 пациента с ИЗЛ, включая ИПП и СЗСТ-ИЗЛ, 144 (34%) пациента соответствовали критериям ИПАП. Средний возраст пациентов с ИПАП составил 63,2 года, 52% были женщинами и 55% - некурящими. Наиболее частым клиническим проявлением ИПАП был феномен Рейно (27,8%), серологическим – повышение титра АНФ более 1:320 (77,6%). Несмотря на то, что наиболее частым КТ-паттерном в общей когорте пациентов была НСИП (31,9%), большинство пациентов с ИПАП имели паттерн ОИП по данным КТ ОГК (54,6%) и биопсии легкого (73,5%). Смертность в группе пациентов с ИПАП составила 39,6% в течение 100 месяцев наблюдения. По результатам анализа выживаемости, пациенты с паттерном ОИП имели прогноз жизни, сходный с таким при ИЛФ. В то же время, пациенты с другими КТ-паттернами имели выживаемость, сопоставимую с таковой для СЗСТ-ИЗЛ. Старший возраст и снижение диффузионной способности легких были ассоциированы с более высоким уровнем смертности.[49]

В исследовании, включавшем 305 пациентов с ИЗЛ, сравнивались исходы в подгруппе ИПАП (54 пациента) и ИЛФ с наличием аутоантител и без них (175 пациентов): анализ показал лучшую выживаемость и меньшую частоту развития обострения ИЗЛ в течение 1, 3 и 5 лет в подгруппе ИПАП. В данной когорте ИПАП, наиболее частым КТ-паттерном была НСИП (63%), тогда как ОИП выявлялась только у 25,9% пациентов. Признаки эмфиземы легких наблюдались у 9,3% пациентов в подгруппе ИПАП, что было достоверно ниже по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ и ИЛФ. Авторами работы был сделан вывод о том, что наличие паттерна ОИП ухудшает исход при ИПАП, так как данный паттерн был достоверно ассоциирован с более низким уровнем выживаемости. Тем не менее, следует заметить, что не все исследования, посвященные ИПАП, выявили более низкую выживаемость у пациентов с паттерном ОИП. [15]

В исследовании, включавшем 203 пациента с отдельными вариантами СЗСТ-ИЗЛ (31%), недифференцированным СЗСТ-ИЗЛ (32%) и ИЛФ, достоверных отличий по частоте встречаемости КТ-паттернов поражения легких между группами выявлено не было. Тем не менее, большая частота встречаемости «симптома верхней доли», распространенных зон «сотового легкого», а также «симптом ровного края» отмечалась у пациентов с СЗСТ-ИЗЛ и КТ-паттерном ОИП по сравнению с ОИП при ИЛФ. Также предполагается, что преимущественное расположение зон «сотового легкого» в верхних долях характерно для ИЗЛ в рамках РА, особенно с паттернами ОИП и ОИП-НСИП. При ССД, дерматомиозите и полимиозите преобладающим паттерном поражения легких является фиброзный вариант НСИП без развития «сотового легкого». Среди всех вариантов СЗСТ-ИЗЛ, обострения чаще развиваются при ИЗЛ в рамках РА с паттерном ОИП и значительно ухудшают прогноз жизни пациента. [50]

В крупном ретроспективном исследовании, включавшем 480 пациентов с ИЗЛ (412 – СЗСТ-ИЗЛ и 68 – ИПАП), в группе СЗСТ-ИЗЛ процент женщин был достоверно выше; также в данной группе выявлялись такие клинические проявления, как артриты, сухой синдром и феномен Рейно. При лабораторном обследовании уровни СОЭ и Д-димера были достоверно выше, а уровни гемоглобина и эритроцитов - ниже в группе СЗСТ-ИЗЛ. В группе СЗСТ-ИЗЛ также отмечались более высокий титр РФ, большая частота серопозитивности по АЦЦП, АНФ и анти-MDA5 антителам. В то же время, у пациентов с ИПАП достоверно чаще на ранней стадии заболевания отмечались респираторные симптомы (малопродуктивный кашель, одышка, крепитация по данным аускультации), а также повышение температуры тела. Кроме того, в группе ИПАП достоверно чаще выявлялись анти-Ro52 антитела. По данным КТ ОГК, в группе ИПАП чаще выявлялись ретикулярные изменения в паренхиме легких, признаки «сотового легкого», очаговые уплотнения и утолщение плевры. [1]

1.4 Интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками: прогностические маркеры выживаемости и эволюции в конкретное системное заболевание соединительной ткани

Разные специалисты трактуют лимитированную форму системной склеродермии, антисинтетазный синдром и недифференцированное заболевание соединительной ткани с поражением легких либо как СЗСТ, либо как ИПАП. Также было показано, что 10-15% случаев ИПАП прогрессирует в конкретное СЗСТ.[1] Так, пациенты с ИПАП, у которых в качестве серологических критериев выступают положительный ревматоидный фактор и АЦЦП, имеют высокий риск прогрессирования заболевания и развития ревматоидного артрита в течение 5 лет после установления диагноза.[56] Кроме того, клинико-лабораторные проявления раннего недифференцированного артрита отчасти совпадают с классификационными критериями ИПАП. Так, по данным исследования Krabben A и соавт., в которое было включено 776 пациентов с недифференцированным артритом, установленным согласно классификационным критериям EULAR 2010 года, у 39% пациентов отмечалась утренняя скованность в суставах длительностью как минимум 1 час, 76% пациентов беспокоили артриты, у 10% пациентов были выявлены ревматоидный фактор и АЦЦП.[57], [58] Также в настоящее время в литературе обсуждается понятие очень ранней системной склеродермии, под которой подразумевается наличие у пациентов феномена Рейно, плотного отека пальцев рук, специфических аутоантител и изменений сосудов по данным капилляроскопии, что также пересекается с диагностическими критериями ИПАП.[59]

Ряд работ в литературе посвящены выявлению факторов риска прогрессирования ИПАП и эволюции заболевания в СЗСТ. Например, в одном из исследований изучался цитокиновый профиль 39 пациентов с ИЗЛ и антителами к тРНК-синтетазе, что было расценено как смешанное заболевание – ИПАП и воспалительный миозит. Стойкое повышение цитокинового профиля субпопуляции Th17-лимфоцитов ассоциировалось с прогрессированием ИЗЛ.

Однако остается неизвестным, можно ли экстраполировать эти результаты на пациентов, у которых антисинтетазные антитела не были выявлены.[60] Хие и соавт. изучали такие маркеры легочного повреждения, как KL-6 и SP-A у пациентов с ИПАП. Авторы показали, что данные факторы достоверно были повышены у пациентов с ИПАП, заболевание у которых продолжало прогрессировать, а также достоверно коррелировали с легочной функцией.[61] По данным исследования Newton и соавт., аналогично пациентам с ИЛФ, была выявлена ассоциация прогрессирования ИПАП с укорочением длины теломер лейкоцитов.[62] Однако, в настоящее время надежные маркеры, определяющие прогноз ИПАП не найдены, в связи с чем требуются дополнительные исследования в этой области.

В отношении прогноза и течения ИПАП на сегодняшний день имеются противоречивые данные. В целом, считается, что выживаемость у пациентов с ИПАП лучше, чем у пациентов с ИЛФ, однако хуже, чем у пациентов с СЗСТ-ИЗЛ.[5] Среди факторов, ассоциированных с лучшей выживаемостью без трансплантации легких, названы наличие у пациента классификационных критериев из клинического домена, миозит-специфические антитела, в частности, анти-Jo-1, а также более высокое парциальное давление кислорода в крови.[1], [12], [13], [14] Факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом, являются старший возраст, курение, исходно сниженная легочная функция (ФЖЕЛ, DLCO), наличие у пациента легочной гипертензии, наличие анти-RNP-антител, укорочение лейкоцитарных теломеров и наличие минорной аллели гена MUC5B. Кроме того, как уже отмечалось выше, пациенты с ИПАП и КТ-паттерном ОИП имеют сходную сниженную выживаемость, как и пациенты с ИЛФ, в то время как пациенты с ИПАП и КТ-паттерном НСИП имеют сходную выживаемость с пациентами с СЗСТ-ИЗЛ.[7], [12], [14], [60], [63], [64], [65], [66]

В настоящее время имеется ограниченное количество литературных данных о частоте прогрессирования ИПАП в конкретные СЗСТ. По данным работы Scire соавт. было показано, что у 42% пациентов с критериями ИПАП и антисинтетазными антителами впоследствии развились миозит, ревматоидный

артрит или комбинацию обоих заболеваний.[9] Также, по данным Ito и соавт., у 12,2% пациентов с серологическими и морфологическими критериями ИПАП было диагностировано одно из СЗСТ, медиана наблюдения составила 4,5 года.[4] В работе же Chartrand и соавт., напротив, ни у одного пациента из когорты ИПАП не отмечалось развития СЗСТ, медиана наблюдения составила 4 года.[11] Alevizos и соавт. установили, что у пациентов с ИИП и критериями ИПАП, в 14 раз чаще развиваются СЗСТ, чем у пациентов с ИИП, у которых диагностических критериев ИПАП нет. Кроме того, по данным авторов, женский пол и серологические критерии ИПАП являются предикторами эволюции ИПАП в конкретное СЗСТ. Интересно, что у 2 из 10 пациентов, у которых ИПАП прогрессировала с развитием СЗСТ, впоследствии развился АНЦА-васкулит, что указывает на возможность включения АНЦА-антител в серологический домен критериев ИПАП.[10] Однако, следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных эволюции ИПАП в СЗСТ, частота развития конкретного системного заболевания соединительной ткани составляла не более 20%, что позволяет расценивать ИПАП как отдельную патологию, которая не всегда является безусловным предшественником СЗСТ.[5]

1.5 Интерстициальные пневмонии с аутоиммунными признаками: основные подходы к терапии

В настоящее время в литературе имеются ограниченные данные об оптимальной терапии ИПАП. С учетом возможной значимой патогенетической роли воспаления в развитии ИПАП, общепринятым подходом к лечению заболевания, особенно у пациентов со снижающимися в динамике показателями легочной функции, является терапия иммуносупрессивными препаратами[67]. За обоснование режимов иммуносупрессивной терапии при ИПАП обычно берутся клинические исследования при СЗСТ-ИЗЛ.[68] Наибольшую доказательную базу при СЗСТ-ИЗЛ имеют циклофосфамид (ЦФА) и микофенолата мофетил (ММФ). Данные препараты оказались особенно эффективны при лечении системной

склеродермии, что было показано в исследованиях SLS I и SLS II.[69], [70] Кроме того, для лечения различных СЗСТ-ИЗЛ часто применяют азатиоприн, хотя данные о его эффективности в рандомизированных клинических исследованиях отсутствуют. Для лечения ИЗЛ, ассоциированных с системной склеродермией, используют препараты из группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в частности, ритуксимаб и абатацепт.[71], [72] Также для лечения ИЗЛ при системной склеродермии недавно был одобрен тоцилизумаб.[73] При рефрактерных к терапии ИЗЛ, развивающихся в рамках идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ-ИЗЛ), могут использоваться блокаторы кальциневрина и внутривенное введение препаратов человеческого иммуноглобулина.[74] Кроме того, при ИВМ-ИЗЛ и ИЗЛ в рамках ревматоидного артрита могут применяться блокаторы янус-киназ.[75]

В одном из исследований было показано, что терапия ММФ у пациентов с ИПАП была ассоциирована со стабилизацией легочной функции, в частности DLCO.[76] В исследовании E.Joerns и соавт. было выявлено, что комбинированная терапия ММФ и системными глюкокортикостероидами, в частности, преднизолоном, предотвращала прогрессирование интерстициальных изменений в легких у пациентов, соответствующих критериям ИПАП.[5] В серии клинических случаев из 13 пациентов с ИПАП, рефрактерной к терапии системными стероидами, описанных I.Wiertz и соавт., отмечалось значительное улучшение легочной функции в результате терапии ЦФА, что отличало данную группу пациентов от группы пациентов с ИИП, не подходящих под критерии ИПАП.[76]

Открытым вопросом в терапии ИПАП является сходство клинического течения ИЛФ и ИПАП с КТ-паттерном ОИП[77]. При этом иммуносупрессивная терапия у пациентов с ИЛФ может оказывать неблагоприятное влияние на исход заболевания, что было показано в исследовании PANTHER-IPF. Комбинированная терапия азатиоприном, преднизолоном и ацетилцистеином увеличивала смертность у пациентов с ИЛФ по сравнению с группой плацебо.[78] Однако, в настоящее время недостаточно данных, чтобы экстраполировать результаты, полученные по азатиоприну, на всю иммуносупрессивную терапию.

Назначение препаратов из группы антифибротических лекарственных средств для лечения ИЗЛ до недавнего времени было ограничено только пациентами с ИЛФ, поскольку только для этой группы пациентов была доказана эффективность данной группы препаратов в виде замедления снижения легочной функции. Однако, в настоящее время показания для назначения антифибротической терапии расширяются [79], [80]. Так, было показано, что нинтеданиб – препарат, относящийся к группе ингибиторов протеинкиназ, достоверно замедляет ухудшение функциональных параметров легких у пациентов с ССД-ИЗЛ и у пациентов с прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ в рамках других патологий, в том числе, и у пациентов с ИПАП. [81]

Термин прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ) используется для обозначения подгруппы пациентов с различными ИЗЛ, у которых в динамике отмечается снижение легочной функции, ухудшение респираторных симптомов и качества жизни. Также эта группа пациентов характеризуется более высокой смертностью. [82], [83] В 2022 году ATS были сформулированы диагностические критерии ПЛФ, которые применимы к пациентам с ИЗЛ любой этиологией (кроме ИЛФ), у которых по данным радиологического исследования выявлены признаки фиброза. [84] ПЛФ диагностируется при наличии как минимум 2 из трех следующих критериев:

1. Ухудшение респираторных симптомов;
2. Функциональные признаки прогрессирования заболевания (хотя бы один из следующих критериев):
 - абсолютное снижение ФЖЕЛ на 5% и более в течение 1 года динамического наблюдения;
 - абсолютное снижение DLco с поправкой на уровень гемоглобина, на 10% и более в течение 1 года динамического наблюдения;
3. Радиологические признаки прогрессирования заболевания (как минимум один из следующих критериев):

- увеличение распространенности или выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов;
- новые участки затемнения по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами;
- новые участки мягких ретикулярных изменений;
- увеличение распространенности или выраженности грубых ретикулярных изменений;
- новые участки или увеличение выраженности «сотового легкого»;
- увеличение потери объема легкого.

В крупном рандомизированном клиническом исследовании INBUILD было показано замедление снижения легочной функции на фоне терапии нинтеданибом в течение 52 недель у пациентов с ПЛФ. Однако, необходимо отметить, что в исследовании INBUILD пациентам запрещалось принимать иммуносупрессивную терапию в течение как минимум первых 6 месяцев после начала приема нинтеданиба.[82] Таким образом, достоверно решить вопрос об эффективности комбинированной терапии иммуносупрессивными препаратами и антифибротиками в настоящее время не представляется возможным.

Кроме того, у пациентов с ИПАП и прогрессированием легочного фиброза эффективность в плане замедления снижения ФЖЕЛ показал пирфенидон.[85]

Прогностическими маркерами положительного ответа на иммуносупрессивную терапию у пациентов с ИПАП в однофакторном регрессионном анализе, по данным Y.Ito и соавт., являются наличие SS-B и антител, ассоциированных с ССД (АНФ, антицентромерные антитела, Scl-70 и антитела к рибонуклеопротеину).[4] Однако, в проспективном исследовании 30 пациентов M.Karampeli и соавт. факторов, ассоциированных с сохранением легочной функции в ответ на иммуносупрессивную терапию, не выявили. Но, следует отметить, что в данном исследовании снижение функциональных легочных параметров было выявлено лишь у 8 пациентов из 30.[49]

В мировой литературе широко обсуждаются сроки назначения терапии как ИЗЛ, так и ИПАП. Так, часть пациентов с ИПАП могут длительное время иметь стабильное течение заболевания без применения иммуносупрессивной терапии. В то же время, в работе Y.Li и соавт. было выявлено значимое повышение диффузионной способности легких у пациентов с ИПАП, которые получали терапию иммуносупрессивными препаратами. Авторами было высказано предположение о необходимости раннего начала терапии ИПАП на основании ее сходства с СЗСТ-ИЗЛ.[16] Однако, данные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию пациентов с ИПАП, поскольку в данном исследовании лишь 12 пациентов получали терапию. Таким образом, решение об инициации терапии должно быть принято с учетом как преимуществ терапии, так и возможных осложнений. В настоящее время иммуносупрессивная терапия назначается в случае прогрессирования легочного процесса, что оценивается на основании функциональных исследований и/или рентгенологической картины, при высоком риске прогрессирования болезни, например, при наличии у пациента MDA5-аутоантител, а также при наличии выраженного снижения функции легких в дебюте заболевания или при наличии внелегочных поражений, которые требуют назначения иммуносупрессии, как, например, в случае активного артрита.[39], [86]

В ряде работ было отмечено, что у пациентов с ИПАП часто имеются различные сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, которые имеют независимый вклад в смертность больных.[5] На основании этого можно сделать вывод о том, что эффективное лечение сопутствующих заболеваний совместно с профильными специалистами является одной из важных составляющих успешного ведения данной группы пациентов.

Течение всех типов ИЗЛ, включая ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ, может осложняться обострениями с быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности в следствие развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), требующего респираторной поддержки, в том числе посредством инвазивной вентиляции легких. Смертность при обострениях ИЗЛ, несмотря на своевременную

комплексную терапию, остается высокой и составляет до 70%.[87] Одной из типичных причин развития обострений ИЗЛ являются респираторные инфекции, в т.ч. вирусной этиологии.[88], [89]

В декабре 2019 в китайской провинции Хубэй началась эпидемия коронавирусной инфекции COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), наиболее тяжелым клиническим проявлением которой является развитие двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии с быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности.[90] Наличие хронических респираторных заболеваний, в частности ИЗЛ, является одним из предикторов тяжелого течения коронавирусной инфекции. Этому есть ряд объяснений. Важную роль играют наличие исходной дыхательной недостаточности и снижение легочной функции, наличие исходного системного воспаления, а также длительной иммуносупрессивной терапии. Кроме того, наличие ИЗЛ может затруднять раннюю диагностику коронавирусной пневмонии вследствие схожести КТ-паттернов легочного поражения.[91] Так, в мета-анализе, включившем 1576 госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией, было выяснено, что в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 респираторная патология встречалась в 2,5 раза чаще.[92], [93]

В другом исследовании сравнивалась смертность среди 46 пациентов с ИЗЛ и 92 пациентов из контрольной группы, инфицированных COVID-19. В ходе исследования было выяснено, что пациенты с ИЗЛ были чаще госпитализированы (74% и 58%, соответственно), в т.ч. в отделения интенсивной терапии (47% и 23% соответственно), и имели четырехкратный риск смерти по сравнению с контрольной группой. Умершие пациенты были достоверно старше и имели более низкие исходные значения диффузионной способности легких. Кроме того, у них чаще выявлялся паттерн ОИП по данным КТ ОГК[94].

В крупное международное многоцентровое исследование были включены госпитализированные пациенты с различными вариантами ИЗЛ и COVID-19, группу контроля составили больные COVID-19 без ИЗЛ. По результатам исследования оказалось, что внутрибольничная смертность пациентов с ИЗЛ была

достоверно выше по сравнению с контрольной группой (49% и 35%, соответственно); кроме того, риск смерти был выше у пациентов мужского пола и старшего возраста. Наличие у пациента ожирения, диагноза ИЛФ и ФЖЕЛ<80% также было ассоциировано с более высокой смертностью. [95]

Значительная часть пациентов с ИЗЛ получает терапию ГКС и/или другими иммуносупрессивными препаратами, что является фактором риска развития вторичных инфекционных осложнений. Риск развития респираторных инфекций также зависит от возраста, степени выраженности вентиляционных нарушений и сопутствующей патологии. Кроме того, различные группы иммуносупрессантов так или иначе способны лимитировать иммунный ответ на патоген[96]. Например, в когортном исследовании пациентов с ревматоидным артритом (РА) и COVID-19 стационарное лечение потребовалось 29% больных. Повышали риск госпитализации старший возраст, активность основного заболевания, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, исходной легочной патологии, в том числе ИЗЛ, базисная терапия ГКС в дозе ≥ 5 мг/сут.[97]

В целом, на основании выше приведенных исследований можно сделать вывод о более тяжелом течении и рисках неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции у пациентов с ИЗЛ.

Таким образом, ИПАП представляет отдельную классификационную группу пациентов с ИЗЛ с прогнозом жизни, отличным от такового при СЗСТ-ИЗЛ, и относительно низкой частотой развития СЗСТ в динамике. Подходы к терапии ИПАП и факторы определения прогноза заболевания и жизни на сегодняшний день остаются предметом дискуссий. В частности, требуется определение серологических, клинических и морфологических предикторов неблагоприятного прогноза легочного поражения и разработки оптимальных методов лечения ИПАП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

В проспективное когортное исследование было включено 99 пациентов с ИЗЛ, госпитализированных в Клинику им. Е.М. Тареева в период с 01.01.2018 по 01.10.2022. Диагноз ИПАП устанавливался на основании международных критериев, предложенных в 2015 году[44]. Пациенты были объединены в 2 группы:

1. Группа пациентов с ИПАП (n=49);
2. Контрольная группа пациентов с СЗСТ-ИЗЛ (n=50);

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;

3. Установленный диагноз «Интерстициальное заболевание легких: интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками» или «Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системным заболеванием соединительной ткани».

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наличие установленного диагноза другого варианта интерстициального заболевания легких.

2.2 Этическая сторона исследования

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964г., с последующими дополнениями, включая версию 2000г.) и отраженных в

ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» и действующих нормативных требованиях.

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ на заседании от 09.12.2021 (протокол №22-21).

2.3 Сбор данных

На момент включения в исследование оценивали:

1. Демографические показатели: пол, возраст;
2. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, ИБС (ИМ в анамнезе), СД, ХСН, наличие остеопороза и ожирения с оценкой индекса массы тела;
3. Жалобы пациентов: одышка (по шкале mMRC ≥ 1), кашель, артралгии, клинические признаки сухого синдрома;
4. Данные объективного осмотра: артрит (воспалительный паттерн суставных болей, скованность в суставах в утренние часы более 60 минут, гиперемия кожи в области пораженных суставов), плотный отек пальцев рук, феномен Рейно (двух- и трехфазный), дигитальные язвы или рубчики после заживших язв, «рука механика» (гиперкератоз боковых поверхностей кистей, пальцев), симптом Готтрона (эритема и/или папулы на разгибательной поверхности кистей в области пястно-фаланговых суставов), признаки миопатии (слабость в мышцах проксимальных отделов верхних и нижних конечностей, лабораторное повышение маркеров миолиза, данные электронейромиографии)

2.4 Оценка лабораторных и инструментальных показателей

Забор венозной крови у пациентов для анализа проводили из кубитальной вены натошак. Путем центрифугирования при комнатной температуре в течение 15

минут со скоростью 3000 оборотов в минуту получали сыворотку, в которой исследовали иммунологические маркеры.

На момент включения в исследование и при динамическом наблюдении не реже 1 раза в 6 месяцев оценивали:

1. Маркеры воспаления: СОЭ по методы Вестергрена, СРБ (иммунотурбидиметрический высокочувствительный метод), фибриноген (определение содержания по скорости образования сгустка при добавлении избытка тромбина к разведённой плазме (по Клаусу));

2. Биохимический анализ крови: ЛДГ (УФ-анализ), креатинин (энзиматический метод, технология Architect, Abbott) с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, иммуноглобулины А, G, М (иммунотурбидиметрический метод);

3. Иммунологические параметры: АНФ (метод непрямо́й иммунофлуоресценции на клеточной культуре Нер-2, с определением титра и паттерна свечения), РФ (иммунотурбидиметрический метод), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA), панель антинуклеарных антител (ENA-профиль (иммуноферментный анализ (ELISA) качественный тест на аутоантитела класса IgG к экстрагируемым антигенам): RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A (52/60 кДа), SS-B, Scl-70, Pm-Scl100, Pm-Scl75, Mi-2, PL-7, PL-12, CENP-B и Jo-1), антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) (метод непрямо́й иммунофлуоресценции (с использованием фиксированных препаратов нейтрофилов человека)), панель антисинтетазных антител (иммуноферментный анализ (ELISA) качественный тест на аутоантитела класса IgG к экстрагируемым антигенам);

4. Данные инструментальных методов обследования: спирометрия (ФВД) с использованием медицинского спирографа 21-01 РД с определением ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ; определение диффузионной способности легких (DLCO) с использованием спирометра для исследования диффузионной способности легких MasterScreen Diffusion/PFT/PFT Pro, оценка КТ-паттерна и диаметра легочной артерии, СДЛА, TAPSE;

5. Данные прижизненного патоморфологического исследования биоптата легочной ткани (при наличии у пациента) и использованием стандартной окраски гематоксилином и эозином;

6. За все время наблюдения регистрировались данные о проводимой терапии в рамках основного заболевания: терапия системными глюкокортикостероидами (в том числе в режиме пульс-терапии), цитостатиками, ГИБП, антифибротическими препаратами.

КТ органов грудной клетки проводилось на рентгеновском компьютерном томографе Aquilion Prime, «Тошиба Медикал Системз Корпорейшн», Япония, регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/09849.

При проведении функции внешнего дыхания и DLco оценивались основные вентиляционные параметры (ФЖЕЛ, ОФВ1, DLco, в том числе скорректированная по гемоглобину).

ЭхоКГ проводилось посредством медицинской диагностической ультразвуковой системы Logiq S8, «ДжиИ Ультрасаунд Корея, Лтд», регистрационное удостоверение №ФСЗ 2011/11249.

Все пациенты в группе ИПАП были консультированы как пульмонологом, так и ревматологом, для исключения СЗСТ. Жизненный статус оценивался на 1 октября 2022 года.

2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR) для непрерывных переменных с ненормальным распределением. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Сравнение количественных показателей в 2 группах производилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при количестве наблюдений в

группе ≥ 10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе ≤ 10). Расчет отношений шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода и СЗСТ, проводился с помощью логистической регрессионной модели. Данные о времени до события оценивали с использованием метода Каплана-Майера и логарифмического рангового теста. Достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$, результаты приведены с двусторонним уровнем значимости. Для оценки факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом и развитием СЗСТ, использована модель логистической регрессии, куда включали следующие факторы:

1. Сопутствующие заболевания (СД, остеопороз);
2. Клинические проявления (воспалительная миопатия);
3. Лабораторные параметры (ЛДГ, IgG, СОЭ, СРБ);
4. Данные инструментальных методов исследования (ФЖЕЛ, КТ-паттерн, косвенные признаки легочной гипертензии – расширение легочной артерии по данным КТ ОГК);
5. Получаемую терапию (антифибротические препараты);

Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Первичной конечной точкой в исследовании была смерть, вторичной – снижение ФЖЕЛ на 5% и более через 12 месяцев наблюдения, развитие в динамике СЗСТ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнение групп пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками и интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани

В группу ИПАП было включено 49 пациентов (37 женщин, 12 мужчин), медиана возраста 57,0 [50,5;63,5] лет. Клинические критерии ИПАП отмечались у 25 (51,0%) пациентов, серологические – у 45 (91,8%) пациентов, морфологические – у 45 (91,8%) пациентов (Таблицы 3-5). Наиболее частыми симптомами клинического домена ИПАП были артрит (16 пациентов, 32,7%), феномен Рейно (6 пациентов, 12,2%) и гиперкератоз кожи ладоней («рука механика») (6 пациентов, 12,2%). Среди серологических критериев преобладали повышение титра АНФ (32 пациента, 65,3%), РФ (13 пациентов, 26,5%) и SS-A (13 пациентов, 26,5%). Наиболее часто встречающимся паттерном ИЗЛ в группе ИПАП была НСИП (29 пациентов, 59,2%).

В группу контроля с СЗСТ-ИЗЛ было включено 50 пациентов (40 женщин, 10 мужчин), медиана возраста 60,0 [49,5;65,5] лет. В группе с СЗСТ-ИЗЛ у 26 (52,0%) пациентов был установлен диагноз системной склеродермии, у 9 (18,0%) пациентов – ревматоидный артрит, у 8 (16,0%) пациентов – смешанное заболевание соединительной ткани, по 2 (4,0%) пациентов имели болезнь Шегрена и полимиозит, по 1 (2,0%) пациенту – дерматомиозит, клинически амиопатический дерматомиозит и системную красную волчанку (Рисунок 11).

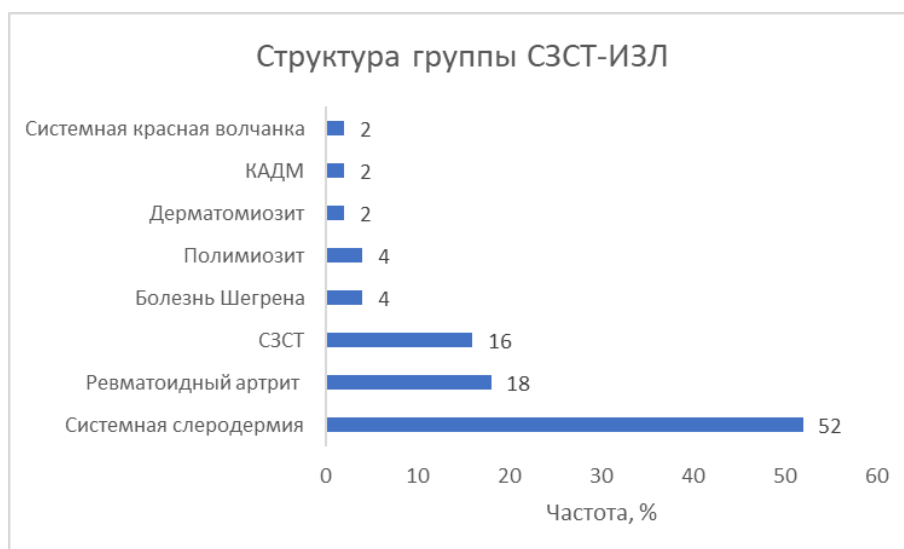


Рисунок 11 – Структура контрольной группы СЗСТ-ИЗЛ

Частота сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечно-сосудистых осложнений (ССО: инфаркт миокарда, ИБС, инсульт, клинически значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий)), ожирения, сахарного диабета (СД) и остеопороза достоверно не отличалась между группами ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота сопутствующей патологии у пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=50)	P
ГБ, n (%)	31 (63,3%)	24 (48,0%)	>0,05
ИБС, n (%)	6 (12,2%)	6 (12,0%)	>0,05
ССО, n (%)	10 (20,4%)	8 (16,0%)	>0,05
СД, n (%)	8 (16,3%)	7 (14,0%)	>0,05
ХСН, n (%)	5 (10,2%)	2 (4,0%)	>0,05
Ожирение, n (%)	17 (34,7%)	17 (34%)	>0,05
Ожирение, степень	1 ст. – 11 (22,4%) 2 ст. – 4 (8,2%) 3 ст. – 2 (4,1%)	1 ст. – 13 (26,0%) 2 ст. – 3 (6,0%) 3 ст. – 1 (2,0)	>0,05
Остеопороз, n (%)	14 (28,6%)	20 (40,0%)	>0,05

Частота жалоб и симптомов при объективном осмотре представлена в таблице 3. Одышка была наиболее частой жалобой как у группы ИПАП, так и СЗСТ-ИЗЛ (45 (91,8%) пациентов и 40 (80,0%) пациентов, соответственно). Кашель достоверно чаще отмечался в группе ИПАП (33 пациента (67,3%) и 18 пациентов (36,0%) в группе ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ, соответственно; $p = 0,003$), тогда как ряд клинических проявлений системной аутоиммунной патологии, такие как артриты (16 пациентов (32,7%) и 33 пациента (66,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; $p=0,001$), плотный отек пальцев (0 пациентов (0%) и 28 пациентов (56,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; $p<0,001$), дигитальные язвы (0 пациентов (0%) и 6 пациентов (12,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; $p=0,001$), феномен Рейно (6 пациентов (12,2%) и 29 пациентов (58,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; $p<0,001$), чаще выявлялись в группе СЗСТ-ИЗЛ (Рисунки 12, 13). В то же время, частота гиперкератоза ладоней (6 пациентов (12,2%) и 3 пациента (6,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно), симптома Готтрона (1 пациент (2,0%) и 1 пациент (2,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно), миопатии (5 пациентов (10,2%) и 9 пациентов (18,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно), сухого синдрома (4 пациента (8,2%) и 8 пациентов (16,0%) в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно) не отличалась между группами ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. Кроме того, средние значения индекса массы тела (ИМТ) (27,8 [25,1;32,5] кг/м² и 27,9 [23,6;32,0] кг/м² в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно) также достоверно не отличались между группами ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ.

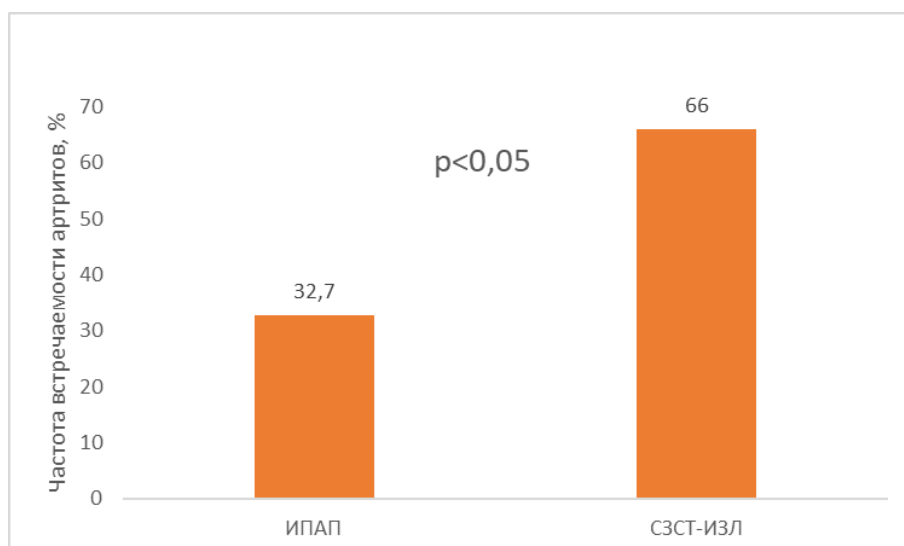


Рисунок 12 – Сравнение частоты артрита (%) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

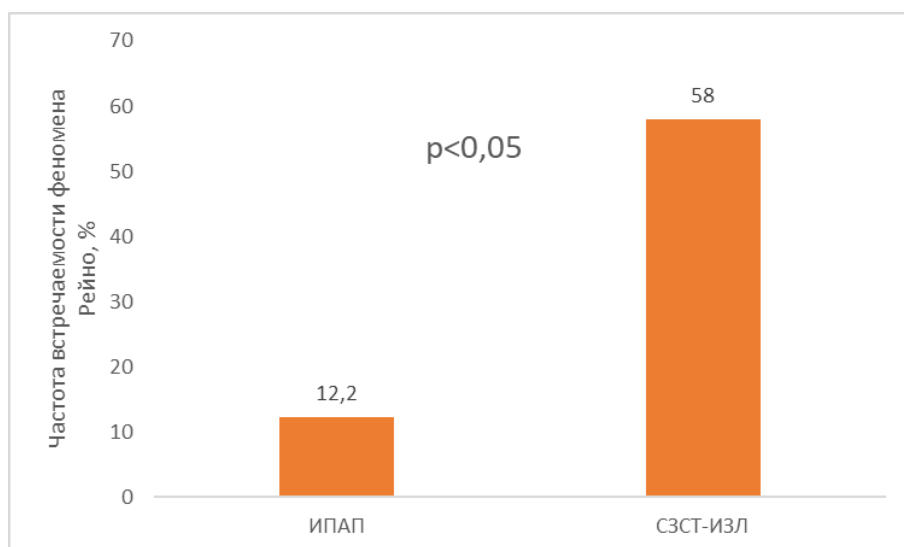


Рисунок 13 – Сравнение частоты феномена Рейно (%) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Таблица 3 – Жалобы и данные объективного осмотра у пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ- ИЗЛ (n=50)	P
Одышка, n (%)	45 (91,8%)	40 (80,0%)	>0,05
Кашель, n (%)	33 (67,3%)	19 (38,0%)	0,003*
Артриты, n (%)	16 (32,7%)	33 (66,0%)	0,001*
Плотный отек пальцев, n (%)	0 (0%)	28 (56,0%)	<0,001*

Продолжение Таблицы 3

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=50)	P
Дигитальные язвы, n (%)	0 (0%)	6 (12,0%)	0,014*
Феномен Рейно, n (%)	6 (12,2%)	29 (58,0%)	<0,001*
«Рука механика», n (%)	6 (12,2%)	3 (6,0%)	>0,05
Симптом Готтрона, n (%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	>0,05
Миопатия, n (%)	5 (10,2%)	9 (18%)	>0,05
Сухой синдром, n (%)	4 (8,2%)	8 (16,0%)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,8 [25,1;32,5]	27,9 [23,6;32,0]	>0,05

Данные лабораторного обследования представлены в таблице 4. Следует отметить, что исходно между группами ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ не выявлялось достоверных отличий по уровню С-реактивного белка (СРБ) (0,34 [0,10;1,27] мг/дл и 0,30 [0,10;0,83] мг/дл в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно) (рисунок 14), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (431 [368;546] ед/л и 445 [371;505] ед/л в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно), основных классов иммуноглобулинов (IgA 2,08 [1,78;2,70] г/л и 2,16 [1,72;2,51] г/л в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; IgM 1,26 [0,91;1,64] г/л и 1,04 [0,71;1,56] г/л в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; IgG 11,13 [9,64;12,98] г/л и 11,82 [8,14;15,11] г/л в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно).

В группе ИПАП отмечалось незначительное увеличение концентрации фибриногена по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ (3,73 [3,09;4,59] г/л и 3,32 [2,83;3,83] г/л в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; $p=0,032$). В то же время, частота выявления ряда серологических аутоиммунных маркеров (антинуклеарного фактора (АНФ) в титре более 1:320, анти-Scl-70, антицентромерных антител) была достоверно выше в группе СЗСТ-ИЗЛ по сравнению с ИПАП (рисунки 15,16). Ряд аутоиммунных маркеров выявлялись только у пациентов с СЗСТ (антицентромерные антитела, Pm-Scl100, Pm-Scl75).

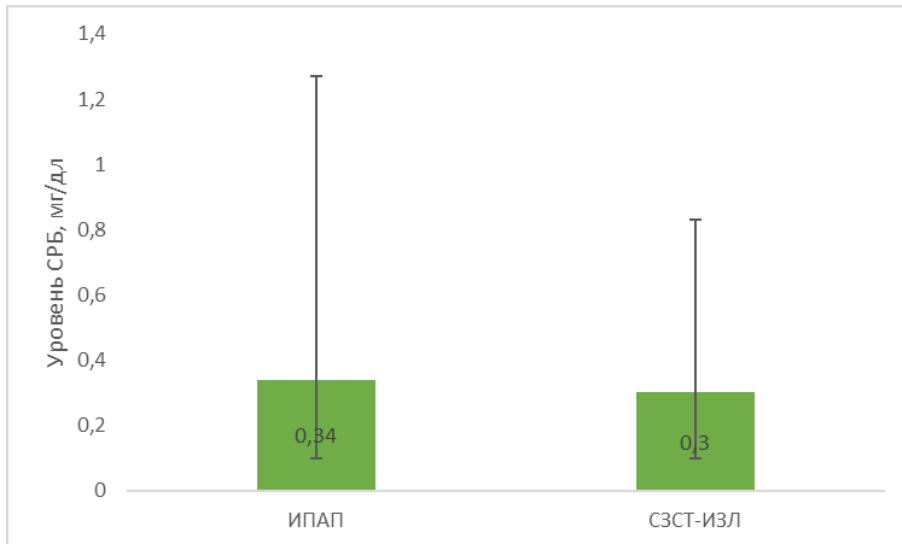


Рисунок 14 – Уровень СРБ (мг/дл) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

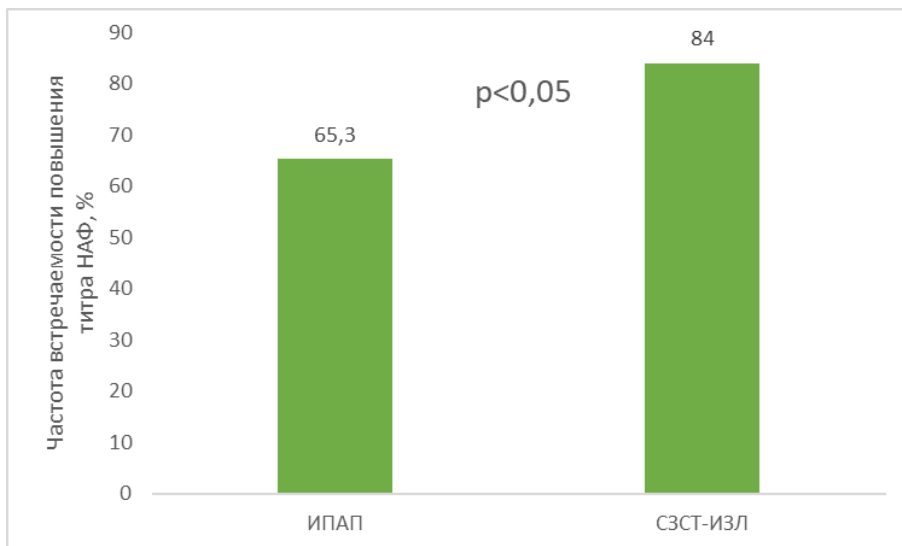


Рисунок 15 – Сравнение частоты повышения титра АНФ более 1:320 (%) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

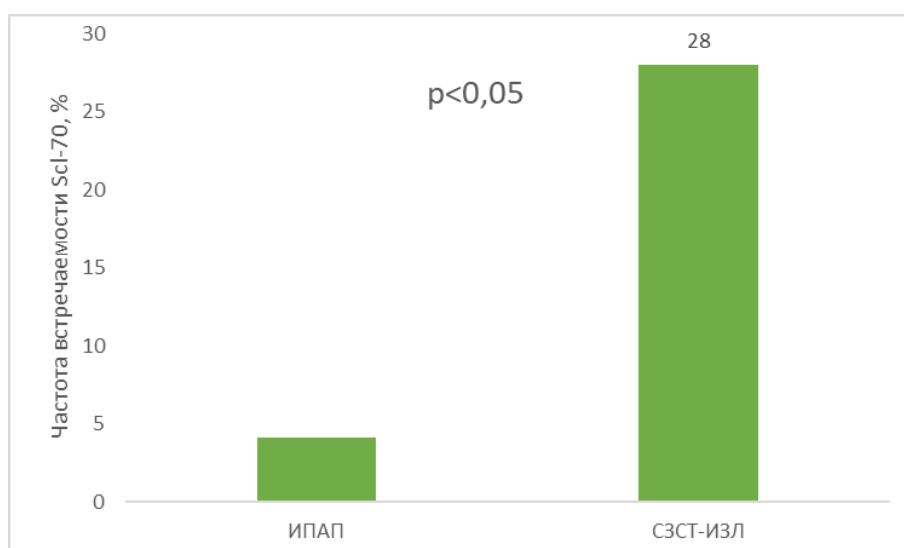


Рисунок 16 – Сравнение частоты Scl-70 (%) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Таблица 4 – Данные лабораторного обследования у пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=50)	P
СОЭ, мм/ч	16,5 [10,3;28,8]	14,0 [7,8;25,0]	>0,05
ЛДГ, ед/л	431 [368;546]	445 [371;505]	>0,05
Повышение ЛДГ, n (%)	16 (32,7%)	18 (36,0%)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	83,0 [77,3;92,9]	83,5 [77,0;97,0]	>0,05
СКФ, мл/мин	72,0 [60,5;84,0]	68,0 [58,0;77,2]	>0,05
IgA, г/л	2,08 [1,78;2,70]	2,16 [1,72;2,51]	>0,05
IgM, г/л	1,26 [0,91;1,64]	1,04 [0,71;1,56]	>0,05
IgG, г/л	11,13 [9,64;12,98]	11,82 [8,14;15,11]	>0,05
Фибриноген, г/л	3,73 [3,09;4,59]	3,32 [2,83;3,83]	0,024*
Повышение СРБ, n (%)	20 (40,8%)	20 (40,0%)	>0,05
СРБ, мг/дл	0,34 [0,10;1,27]	0,30 [0,10;0,83]	>0,05
Повышение титра АНФ, n (%)	32 (65,3%)	42 (84,0%)	0,028*

Продолжение Таблицы 4

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=50)	P
Повышение титра РФ >2N, n (%)	13 (26,5%)	21 (42,0%)	>0,05
Anti-MCV, n (%)	5 (10,2%)	9 (18,0%)	>0,05
SS-A, n (%)	13 (26,5%)	9 (18,0%)	>0,05
SS-B, n (%)	4 (8,2%)	1 (2,0%)	>0,05
Антитела к двуспиральной ДНК, n (%)	2 (4,1%)	4 (8,0%)	>0,05
Scl-70, n (%)	2 (4,1%)	14 (28,0%)	0,001*
CENP-B, n (%)	0 (0%)	7 (14,0%)	0,001*
RNP-Sm, n (%)	5 (10,2%)	4 (8,0%)	>0,05
Jo-1, n (%)	3 (6,1%)	2 (4%)	>0,05
Pm-Scl100, n (%)	0 (0%)	3 (6,0%)	>0,05
Pm-Scl75, n (%)	0 (0%)	3 (6,0%)	>0,05
Mi-2, n (%)	1 (2,0%)	0 (0%)	>0,05
Anti-SRP, n (%)	1 (2,0%)	0 (0%)	>0,05
PL-7, n (%)	1 (2,1%)	0 (0%)	>0,05
PL-12, n (%)	1 (2,1%)	0 (0%)	>0,05

Данные инструментального обследования и биопсии легкого представлены в таблице 5. Достоверных отличий между значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (85,0 [62,9;100,7] % и 88,6 [78,7;96,0] % в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно) (рисунок 17) и диффузионной способности легких (DLCO) (56,0 [41,5;67,5] % и 57,0 [44,8;73,0] % в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно) (рисунок 18), частотой встречаемости рентгенологических паттернов ИЗЛ (ОИП: 7 (14,35) пациентов и 3 (6,0%) пациента в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; НСИП: 30 (61,2%) пациентов и 29 (58,0%) пациентов в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; ОП: 6 (12,2%) пациентов и 3 (6,0%) пациента в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; ЛИП: 0 (0%) пациентов и 1 (2,0%) пациент в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно) (рисунки 19-22), наличием легочной гипертензии (17 (34,7%) пациентов и 18 (36,0%) пациентов в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно) между группами выявлено не было. Биопсия легкого достоверно чаще проводилась пациентам с ИПАП, по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ (12 (24,55%) пациентов и 3 (6,0%)

пациента в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; $p = 0,01$), однако достоверных отличий по частоте морфологических паттернов ИЗЛ между группами также не отмечалось.

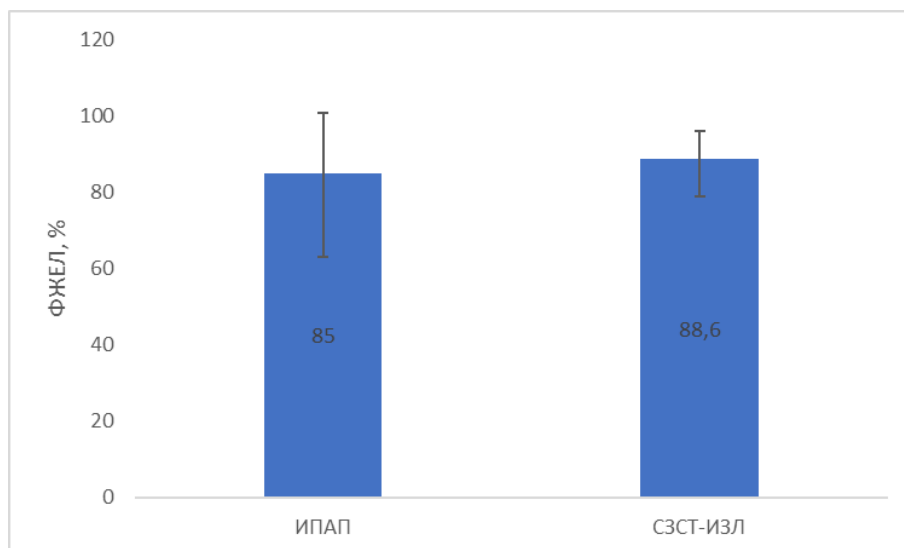


Рисунок 17 – Исходное значение ФЖЕЛ (% от нормы) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

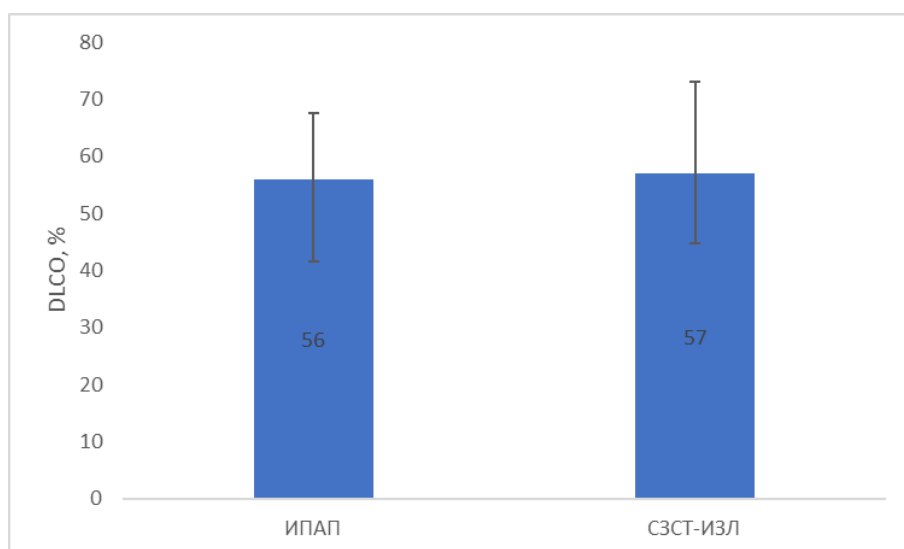


Рисунок 18 – Исходное значение DLCO (% от нормы) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Таблица 5 – Данные инструментального обследования и биопсии легкого у пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=50)	P
ФЖЕЛ, %	85,0 [62,9;100,7]	88,6 [78,7;96,0]	>0,05
ОФВ1, %	85,7 [63,2;96,0]	87,1 [75,5;99,0]	>0,05
DLCO, %	56,0 [41,5;67,5]	57,0 [44,8;73,0]	>0,05
КТ-паттерн			
ОИП, n (%)	7 (14,3%)	3 (6,0%)	>0,05
НСИП, n (%)	30 (61,2%)	29 (58,0%)	>0,05
ОП, n (%)	6 (12,2%)	3 (6,0%)	>0,05
ЛИП, n (%)	0 (0%)	1 (2,0%)	>0,05
Недифференцированная интерстициальная пневмония, n (%)	6 (12,2%)	14 (28%)	>0,05
Расширение легочной артерии, n (%)	14 (28,6%)	10 (20,0%)	>0,05
Легочная гипертензия, n (%)	17 (34,7%)	18 (36,0%)	>0,05
Биопсия легкого, n (%)	12 (24,5%)	3 (6,0%)	0,010*
Морфологический паттерн (данные биопсии легкого)			
ОИП, n (%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	>0,05
НСИП, n (%)	7 (14,3%)	1 (2,0%)	>0,05
ОП, n (%)	2 (4,1%)	0 (0%)	>0,05
Недифференцированная интерстициальная пневмония, n (%)	2 (4,2%)	1 (2,0%)	>0,05

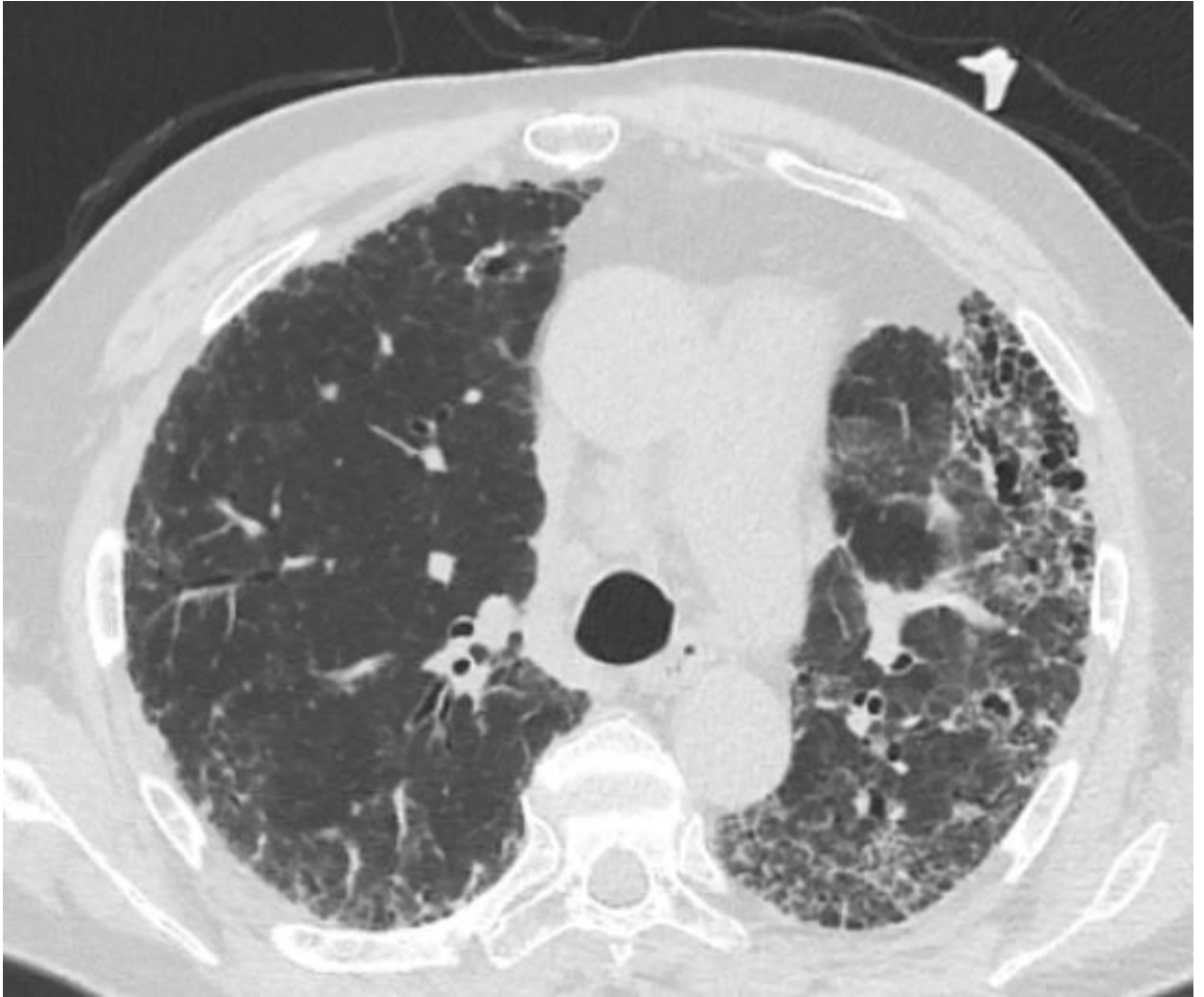


Рисунок 19 – КТ-паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) у пациента с ИПАП, собственные данные автора

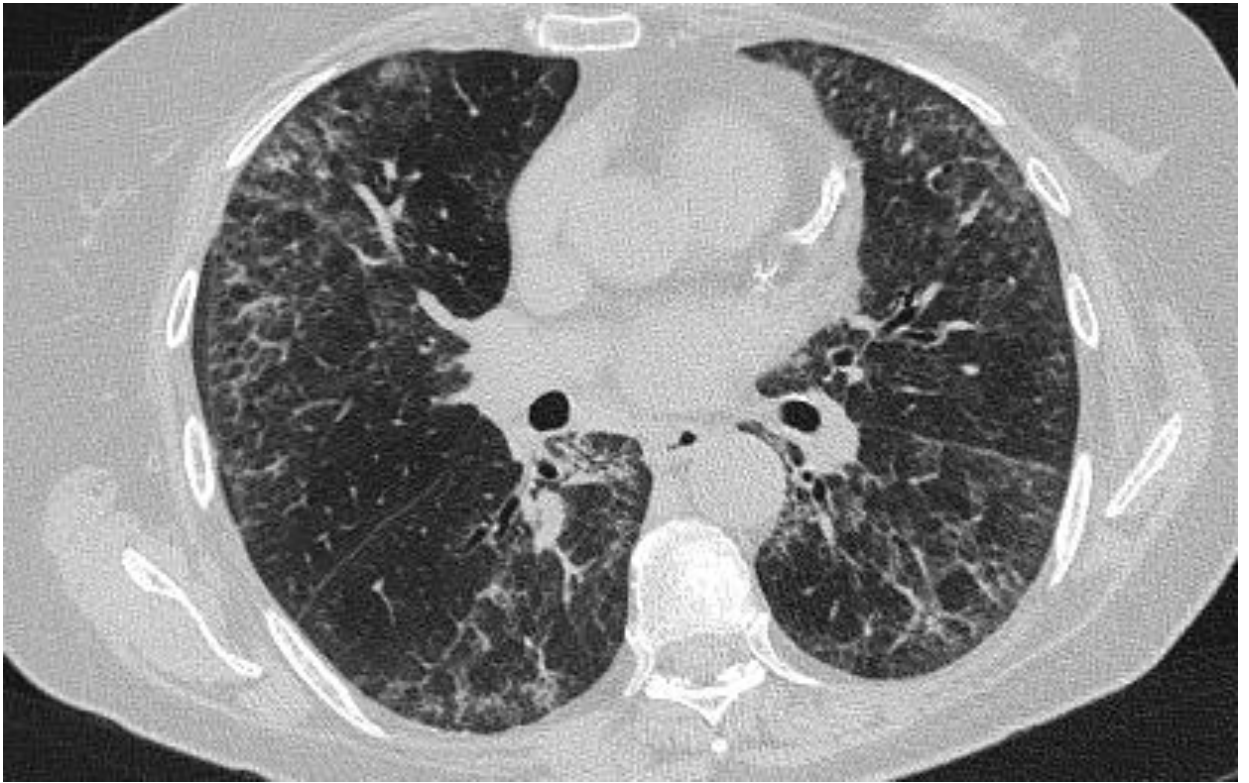


Рисунок 20 – КТ-паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) у пациента с ИПАП, собственные данные автора



Рисунок 21 – КТ-паттерн организуемой пневмонии (ОП) у пациента с ИПАП, собственные данные автора

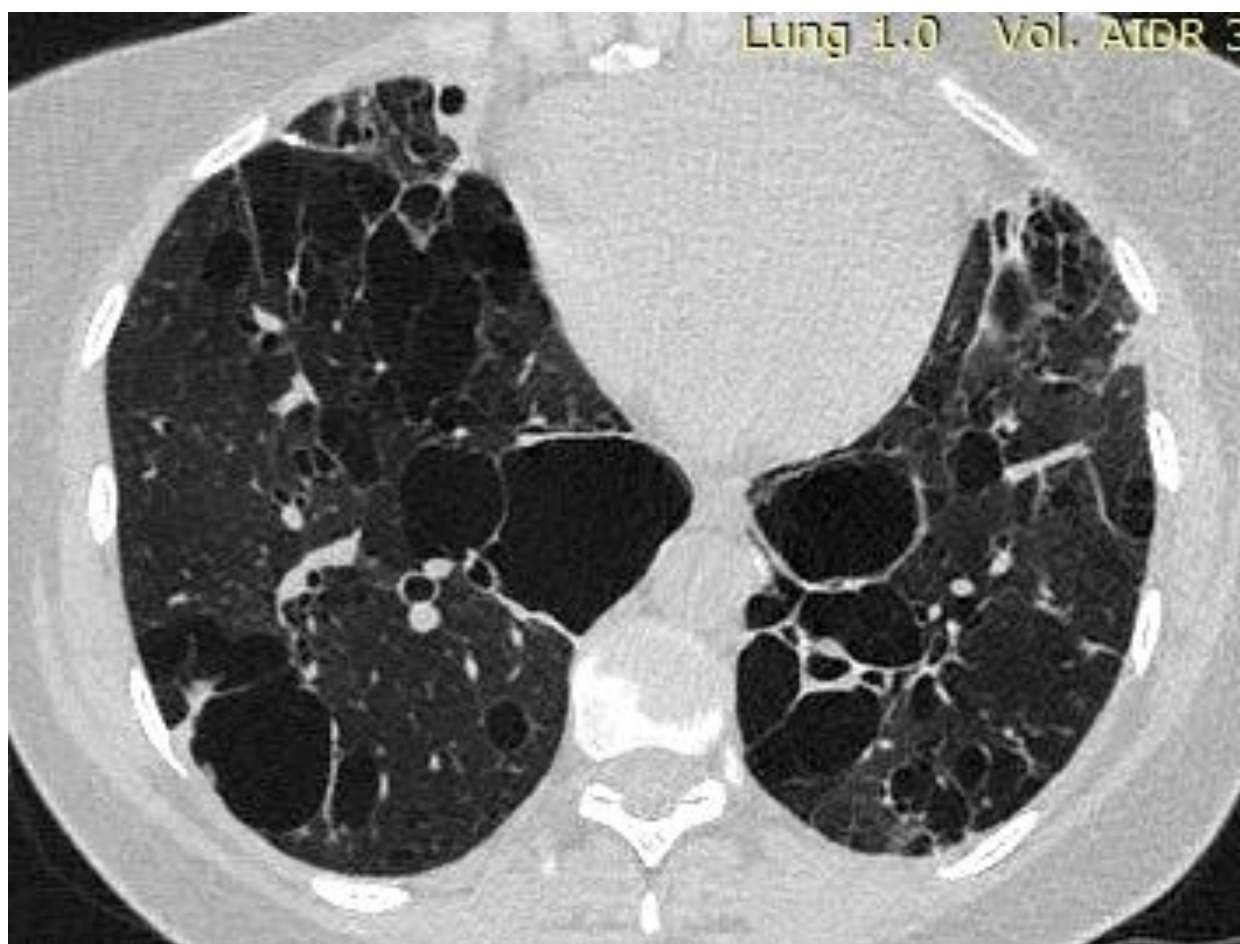


Рисунок 22 – КТ-паттерн лимфоцитарной пневмонии (ЛИП) у пациента с СЗСТ-ИЗЛ, собственные данные автора

Варианты проводимой иммуносупрессивной и антифибротической терапии представлены в таблице 6. Частота назначения и дозы глюкокортикоидов (ГКС) достоверно не отличались в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (40 (81,6%) пациентов и 43 (86,0%) пациента в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно). Лечение цитостатическими препаратами (в частности, метотрексатом и микофенолата мофетиллом) достоверно чаще получали пациенты с СЗСТ-ИЗЛ, по сравнению с ИПАП (26 (53,1%) пациентов и 42 (84,0%) пациента в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно; $p=0,001$) (рисунок 23). Терапия ритуксимабом проводилась 7 (14,0%) пациентам в группе СЗСТ-ИЗЛ, при этом генно-инженерные биологические препараты не получал ни один пациент в группе ИПАП ($p=0,007$). В группе 5 (10,2%) пациентов соответствовали критериям прогрессирующего легочного фиброза и получали антифибротическую терапию (4 – нинтеданиб, 1 –

пирфенидон), пациентам с СЗСТ-ИЗЛ антифибротическая терапия не назначалась ($p=0,027$).

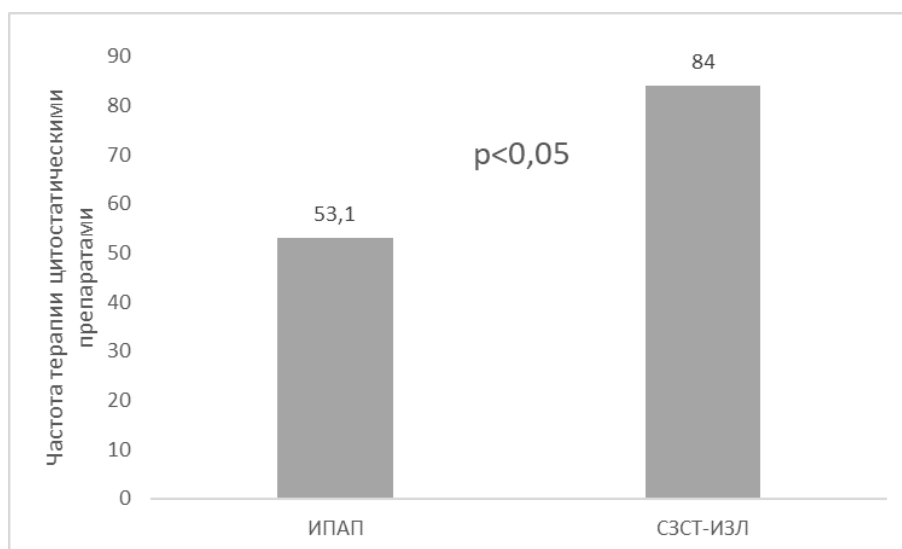


Рисунок 23 – Частота терапии цитостатическими препаратами (%) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Таблица 6 – Виды иммуносупрессивной и антифибротической терапии пациентов с ИПАП с СЗСТ-ИЗЛ

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=50)	P
ГКС, n (%)	40 (81,6%)	43 (86,0%)	>0,05
ГКС max доза, мг	20,0 [10,0;30,0]	15,0 [8,8;20,0]	>0,05
Пульс-терапия ГКС, n (%)	12 (24,5%)	6 (12,0%)	>0,05
Цитостатические препараты, n (%)	26 (53,1%)	42 (84%)	0,001*
Азатиоприн, n (%)	12 (24,5%)	6 (12,0%)	>0,05
Метотрексат, n (%)	4 (8,2%)	14 (28,0%)	0,010*
Циклофосфамид, n (%)	12 (4,5%)	14 (28,0%)	>0,05
Циклоспорин, n (%)	1 (2,0%)	1 (2,0%)	>0,05
Лефлуномид, n (%)	0 (0%)	4 (8,0%)	>0,05
Сульфасалазин, n (%)	0 (0%)	4 (8,0%)	>0,05
Микофенолата мофетил, n (%)	13 (26,5%)	28 (56%)	0,003*

Продолжение Таблицы 6

	Группа ИПАП (n=49)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=50)	P
Генно-инженерные иммунобиологические препараты (ГИБП), n (%)	0 (0%)	8 (16,0%)	0,003*
Ритуксимаб, n (%)	0 (0%)	7 (14,0%)	0,007*
Этанерцепт, n (%)	0 (0%)	1 (2,0%)	>0,05
Адалимумаб, n (%)	0 (0%)	1 (2,0%)	>0,05
Антифибротические препараты, n (%)	5 (10,2%)	0 (0%)	0,027*
Нинтеданиб, n (%)	4 (8,2%)	0 (0%)	>0,05
Пирфенидон, n (%)	1 (2,0%)	0 (0%)	>0,05

Таким образом, наиболее частыми критериями ИПАП были серологические и морфологические – по 91,8%. Среди клинических симптомов у пациентов с СЗСТ достоверно чаще чем в группе ИПАП встречались артриты и феномен Рейно. Повышение титра АНФ более 1:320 и повышение Scl-70 достоверно чаще встречались в группе СЗСТ-ИЗЛ по сравнению с группой ИПАП. Достоверных различий в частоте различных морфологических критериев, а также по функциональным легочным параметрам (ФЖЕЛ, DLCO, ОФВ1) между группами ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ выявлено не было. Иммуносупрессивная цитостатическая терапия чаще назначалась пациентам с СЗСТ-ИЗЛ. Антифибротическую терапию получала только часть пациентов с ИПАП, соответствовавших критериям прогрессирующего легочного фиброза на основании анализа предшествующего течения заболевания.

3.2 Оценка динамики форсированной жизненной ёмкостью легких в группе пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками

В группе ИПАП 45 из 49 пациентов (91,8%) наблюдались в течение периода более 12 месяцев: 33 (73,3%) женщины и 12 (26,7%) мужчин. В данной подгруппе проводился анализ динамики ФЖЕЛ через 12 месяцев, а также определение ее

прогностического значения для оценки риска смерти. По результатам оценки ФЖЕЛ через 12 месяцев снижение ФЖЕЛ более 5% от исходного отмечалось у 8 (18,2%) из 45 пациентов.

В подгруппе пациентов со снижением ФЖЕЛ более 5% пятеро (52,5%) пациентов составили женщины, 3 (37,5%) пациентов – мужчины. Средний возраст пациентов составил 59,0 [57,0; 64,8] лет. В подгруппе пациентов без снижения ФЖЕЛ более 5% 28 (75,7%) пациентов составили женщины, 9 (24,3%) – мужчины. Средний возраст пациентов составил 55,0 [48,5; 62,0] лет. Достоверных отличий по возрасту и полу между данными группами выявлено не было.

Частота ГБ была достоверно выше в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% (8 (100,0%) пациентов и 20 (54,0%) пациентов в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно; $p = 0,021$) (рисунок 24). Частота ИБС также была достоверно выше в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% (3 (37,5%) пациентов и 2 (5,4%) пациентов в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно; $p = 0,037$) (рисунок 25). Частота ССО, ожирения, СД и остеопороза достоверно не отличалась между подгруппами со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без такового (таблица 7).

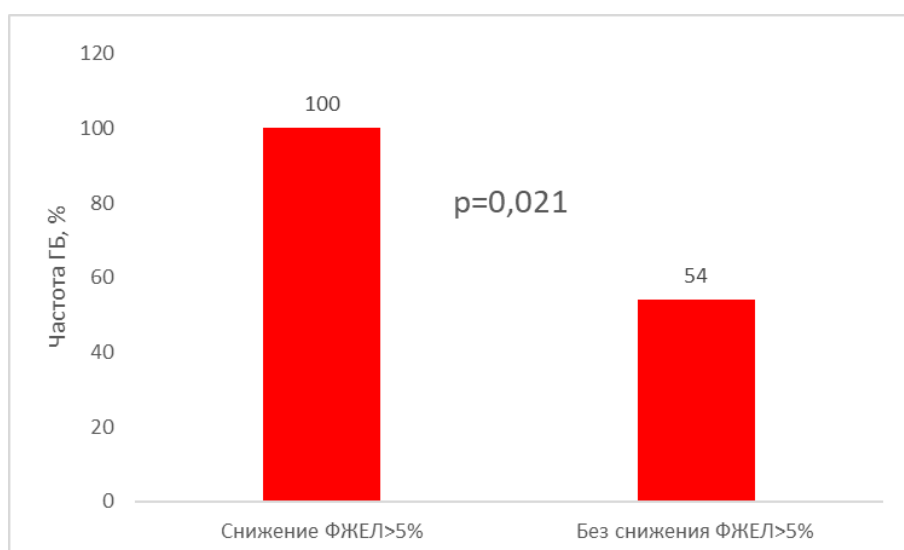


Рисунок 24 – Частота ГБ (%) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

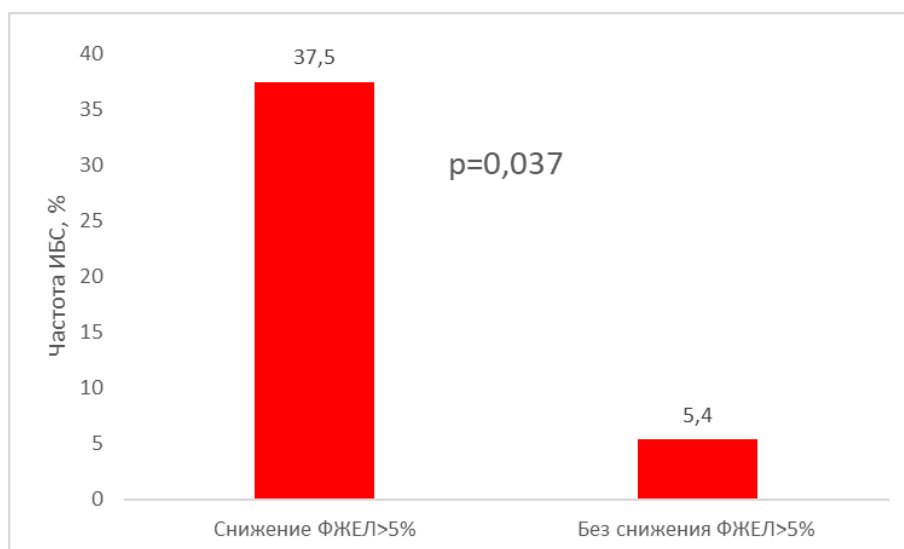


Рисунок 25 – Частота ИБС (%) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

Таблица 7 – Частота сопутствующей патологии у пациентов со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без

	Снижение ФЖЕЛ > 5% (n=8)	Без снижения ФЖЕЛ > 5% (n=37)	P
ГБ, n (%)	8 (100,0%)	20 (54,0%)	0,021*
ИБС, n (%)	3 (37,5%)	2 (5,4%)	0,037*
ССО, n (%)	3 (37,5%)	4 (10,8%)	>0,05
СД, n (%)	3 (37,5%)	4 (10,8%)	>0,05
ХСН, n (%)	2 (25,0%)	1 (2,7%)	>0,05
Ожирение, n (%)	4 (50,0%)	11 (29,7%)	>0,05
Ожирение, степень	1 ст. – 3 (37,5%) 2 ст. – 1 (12,5%) 3 ст. – 0 (0%)	1 ст. – 7 (18,9%) 2 ст. – 3 (8,1%) 3 ст. – 1 (2,7)	>0,05
Остеопороз, n (%)	3 (37,5%)	10 (27,0%)	>0,05

Частота кашля и одышки, клинических проявлений аутоиммунной патологии (артритов, плотного отека пальцев, дигитальных язв, феномена Рейно, гиперкератоза ладоней («руки механика»), симптома Готтрона, миопатии и сухого синдрома) в достоверно не отличалась между подгруппами со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без. Кроме того, средние значения индекса массы тела

(ИМТ) также достоверно не отличались между подгруппами со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без (таблица 8).

Таблица 8 – Жалобы и данные объективного осмотра у пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

	Снижение ФЖЕЛ>5% (n=8)	Без снижения ФЖЕЛ>5% (n=37)	P
Одышка, n (%)	8 (100,0%)	33 (89,2%)	>0,05
Кашель, n (%)	6 (75,0%)	25 (67,6%)	>0,05
Артриты, n (%)	1 (12,5%)	14 (37,8%)	>0,05
Плотный отек пальцев, n (%)	0 (0%)	0 (0,0%)	>0,05
Дигитальные язвы, n (%)	0 (0%)	0 (0,0%)	>0,05
Феномен Рейно, n (%)	0 (0%)	5 (13,5%)	>0,05
«Рука механика», n (%)	1 (12,5%)	5 (13,5%)	>0,05
Симптом Готтрона, n (%)	0 (0%)	1 (2,7%)	>0,05
Миопатия, n (%)	0 (0%)	5 (13,5%)	>0,05
Сухой синдром, n (%)	1 (12,5%)	3 (8,1%)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,2 [26,5;34,3]	27,0 [24,7;31,5]	>0,05

Между подгруппами со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без не выявлялось достоверных отличий по уровню СОЭ, ЛДГ, креатинина и СКФ, иммуноглобулинов классов А, G и М, наличию АНФ, РФ, АЦЦП, анти-MCV, SS-A, SS-B, антител к двуспиральной ДНК, Scl-70, CENP-B, RNP-Sm, Jo-1, Pm-Scl100, Pm-Scl175, Mi-2, Anti-SRP, PL-7 и PL-12 (таблица 9).

В подгруппе со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% отмечалось умеренное увеличение концентрации фибриногена по сравнению с подгруппой без снижения в динамике ФЖЕЛ > 5%, однако отличия не были статистически достоверными (4,17 [3,29; 4,49] г/л и 3,64 [3,03; 4,59] г/л в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно) (Рисунок 26). В то же время, в подгруппе со снижением

в динамике ФЖЕЛ > 5% также отмечалась тенденция к снижению уровня СРБ, однако отличия также не были статически достоверными (0,25 [0,00; 0,76] мг/дл и 0,37 [0,10; 1,34] мг/дл в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно) (рисунок 27).

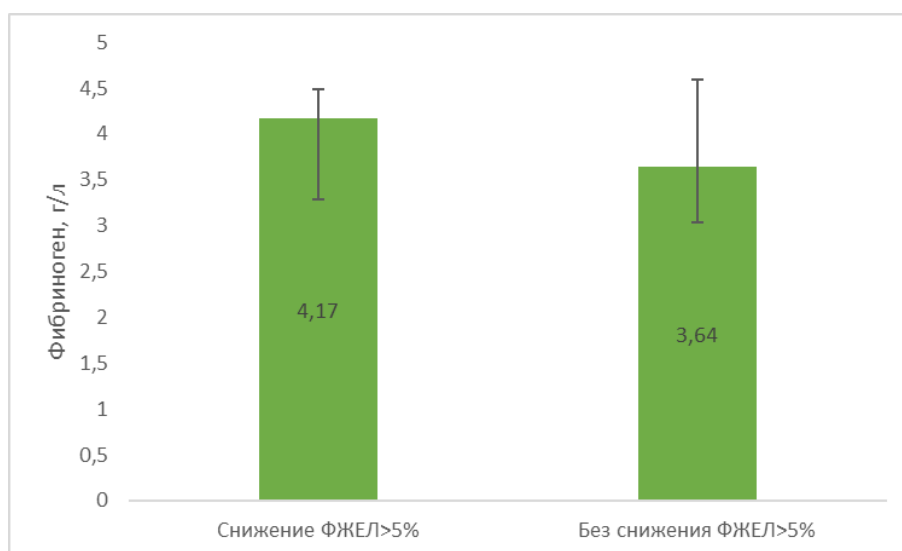


Рисунок 26 – Уровень фибриногена (г/л) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

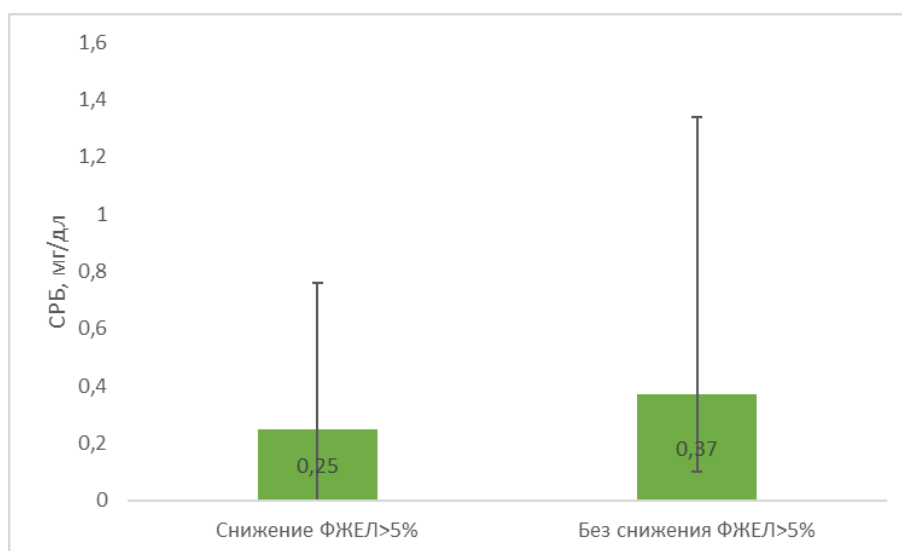


Рисунок 27 – Уровень СРБ (мг/дл) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

Таблица 9 – Данные лабораторного обследования у пациентов со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без

	Снижение ФЖЕЛ>5% (n=8)	Без снижения ФЖЕЛ>5% (n=37)	P
СОЭ, мм/ч	16,0 [9,5;26,5]	16,5[10,0;28,8]	>0,05
ЛДГ, ед/л	416 [389;585]	437 [360;545]	>0,05
Повышение ЛДГ, n (%)	2 (25,0%)	12 (32,4%)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	79,3 [75,7;83,7]	83,3 [75,3;93,9]	>0,05
СКФ, мл/мин	70,5 [66,3;89,5]	74,0 [62,3;84,8]	>0,05
IgA, г/л	1,92 [1,55;2,94]	2,08 [1,66;2,64]	>0,05
IgM, г/л	1,53 [0,75;2,04]	1,13 [0,90;1,59]	>0,05
IgG, г/л	10,91 [6,78;21,11]	10,97 [9,59;12,86]	>0,05
Фибриноген, г/л	4,17 [3,29;4,49]	3,64 [3,03;4,59]	>0,05
Повышение СРБ, n (%)	2 (25,0%)	15 (40,5%)	>0,05
СРБ, мг/дл	0,25 [0,00;0,76]	0,37 [0,10;1,34]	>0,05
Повышение титра АНФ, n (%)	5 (62,5%)	24 (64,9%)	>0,05
Повышение титра РФ >2N, n (%)	3 (37,5%)	9 (24,3%)	>0,05
Anti-MCV, n (%)	2 (25,0%)	2 (5,4%)	>0,05
SS-A, n (%)	1 (12,5%)	10 (27,0%)	>0,05
SS-B, n (%)	0 (0%)	4 (10,8%)	>0,05
Антитела к двуспиральной ДНК, n (%)	0 (0%)	2 (5,4%)	>0,05
Scl-70, n (%)	1 (12,5%)	1 (2,7%)	>0,05
CENP-B, n (%)	0 (0%)	0 (0,0%)	>0,05
RNP-Sm, n (%)	0 (0%)	5 (13,5%)	>0,05
Jo-1, n (%)	1 (12,5%)	2 (5,4%)	>0,05
Mi-2, n (%)	1 (12,5%)	0 (0%)	>0,05
Anti-SRP, n (%)	0 (0%)	1 (2,7%)	>0,05
PL-7, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
PL-12, n (%)	0 (0%)	1 (2,7%)	>0,05

Исходное значение ФЖЕЛ было ниже в подгруппе со снижением в динамике ФЖЕЛ $> 5\%$ (66,0 [41,6; 99,4] %) и 91,0 [65,5; 103,0] % в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно), однако отличия не были статистически достоверными. Исходные значения ОФВ1 (72,6 [36,3; 94,1] % и 89,1 [67,8; 96,0] % в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно) и DLCO (41,0 [31,0;74,0] % и 57,5 [42,0;68,0] % в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно) также были ниже в подгруппе со снижением в динамике ФЖЕЛ $> 5\%$, однако отличия также не были статически достоверными (рисунки 28-30).

Достоверных отличий по частоте рентгенологических и морфологических паттернов ИЗЛ, расширения легочной артерии по данным КТ ОГК, легочной гипертензии между подгруппами со снижением в динамике ФЖЕЛ $> 5\%$ и без выявлено не было (таблица 10).

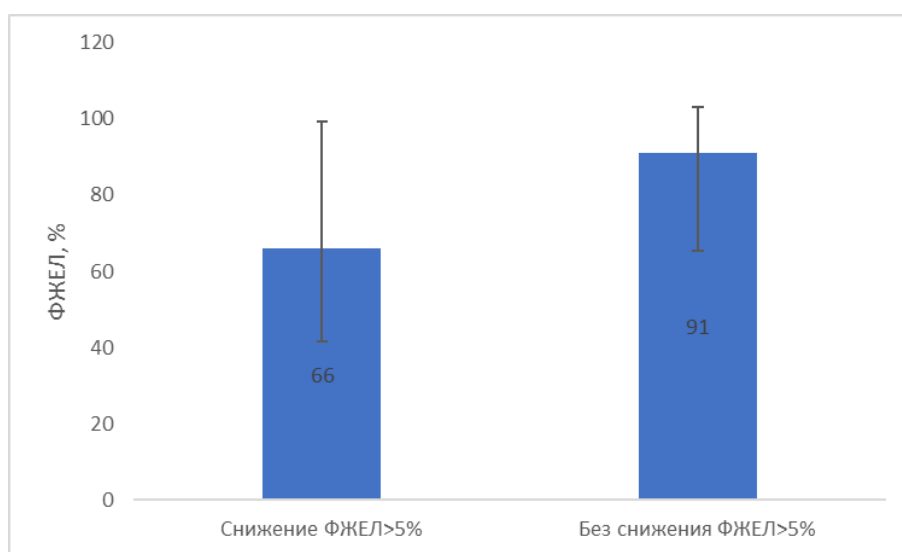


Рисунок 28 – Исходное значение ФЖЕЛ (% от нормы) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

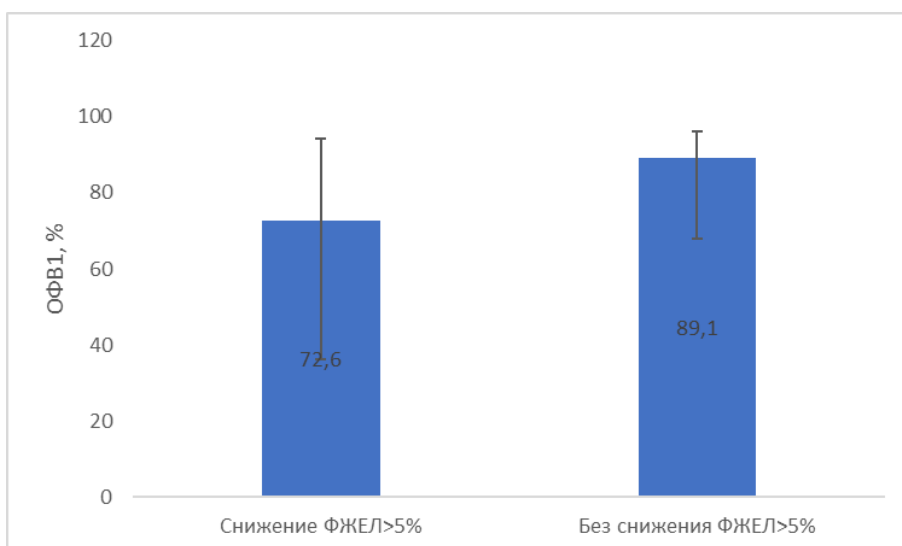


Рисунок 29 – Исходное значение ОФВ1 (% от нормы) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

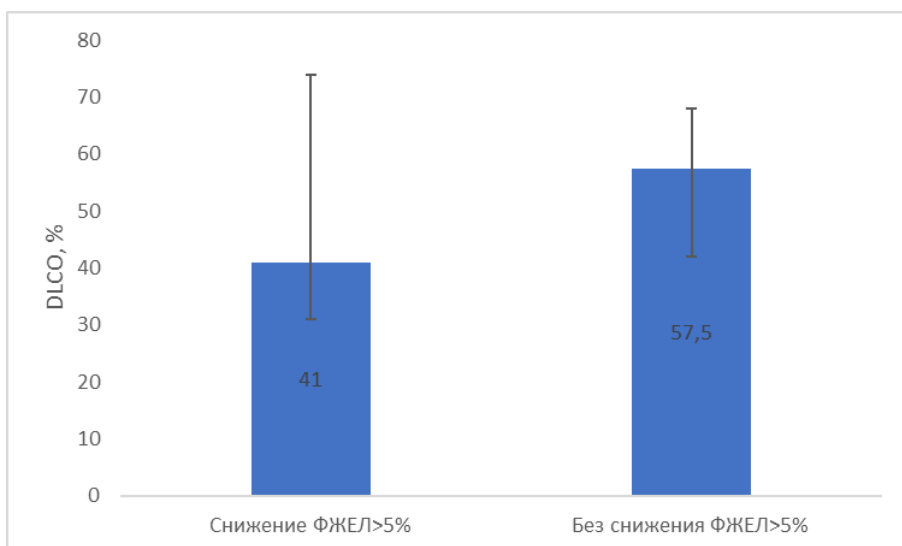


Рисунок 30 – Исходное значение DLCO (% от нормы) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

Таблица 10 – Данные инструментального обследования и биопсии легкого у пациентов со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без

	Снижение ФЖЕЛ>5% (n=8)	Без снижения ФЖЕЛ>5% (n=37)	P
ФЖЕЛ, %	66,0 [41,6;99,4]	91,0 [65,5;103,0]	>0,05
ОФВ1, %	72,6 [36,3;94,1]	89,1 [67,8;96,0]	>0,05
DLCO, %	41,0 [31,0;74,0]	57,5 [42,0;68,0]	>0,05
КТ-паттерн			
ОИП, n (%)	3 (37,5%)	4 (10,8%)	>0,05
НСИП, n (%)	3 (37,5%)	23 (62,2%)	>0,05
ОП, n (%)	1 (12,5%)	5 (13,5%)	>0,05
ЛИП, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Недифференцированная интерстициальная пневмония, n (%)	1 (12,5%)	5 (13,5%)	>0,05
Расширение легочной артерии, n (%)	3 (37,5%)	7 (18,9%)	>0,05
Легочная гипертензия, n (%)	3 (37,5%)	12 (32,4%)	>0,05
Биопсия легкого, n (%)	12 (24,5%)	9 (24,3%)	>0,05
Морфологический паттерн (данные биопсии легкого)			
ОИП, n (%)	1 (12,5%)	0 (0%)	>0,05
НСИП, n (%)	0 (0%)	7 (18,9%)	>0,05
ОП, n (%)	1 (12,5%)	1 (2,7%)	>0,05
Недифференцированная интерстициальная пневмония, n (%)	1 (12,5%)	1 (2,7%)	>0,05

Частота назначения ГКС достоверно не отличалась в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без (6 пациентов (75,0%) и 32 пациента (86,5%) в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно). Максимальные дозы ГКС были достоверно выше в подгруппе без снижения ФЖЕЛ более 5% (15,0 [3,8;19,4] мг/сут и 20,0 [12,5;30,0] мг/сут в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более

5% и без, соответственно; $p = 0,038$) (рисунок 31). Частота назначения цитостатических препаратов достоверно не отличалась в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без (4 пациентов (50,0%) и 20 пациентов (54,1%) в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно). Антифибротическую терапию чаще получали пациенты в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% (3 пациентов (37,5%) и 2 пациентов (5,4%) в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% и без, соответственно; $p = 0,037$) (рисунок 32, таблица 11).

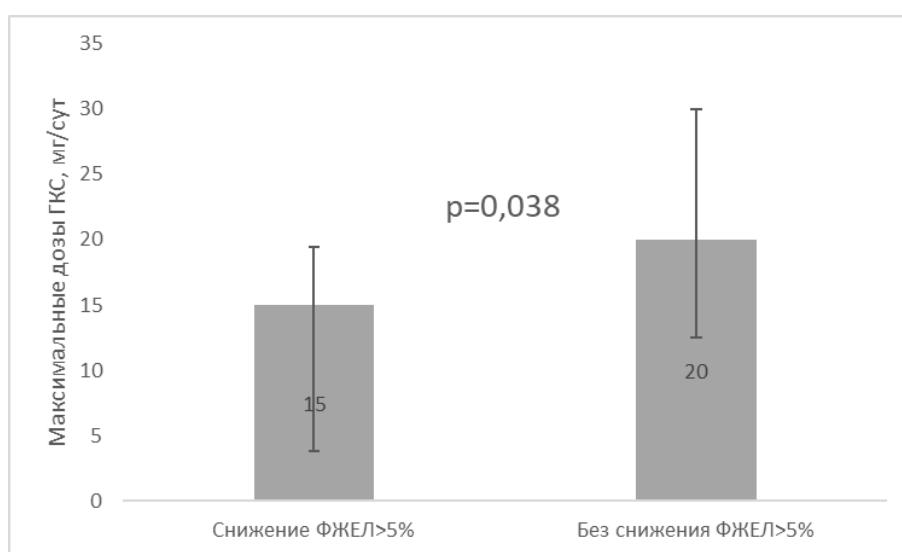


Рисунок 31 – Максимальные дозы ГКС (мг/сут) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

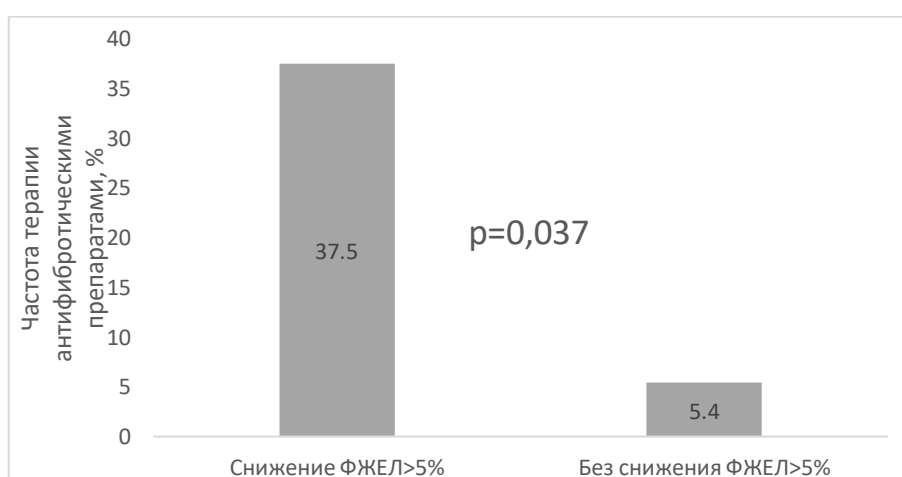


Рисунок 32 – Частота терапии антифибротическими препаратами (%) в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

Таблица 11 – Виды иммуносупрессивной и антифибротической терапии у пациентов со снижением в динамике ФЖЕЛ > 5% и без

	Снижение ФЖЕЛ>5% (n=8)	Без снижения ФЖЕЛ>5% (n=37)	P
ГКС, n (%)	6 (75,0%)	32 (86,5%)	>0,05
ГКС max доза, мг	15,0 [3,8;19,4]	20,0 [12,5;30,0]	0,038*
Пульс-терапия ГКС, n (%)	2 (25,0%)	10 (27,0%)	>0,05
Цитостатические препараты, n (%)	4 (50,0%)	20 (54,1%)	>0,05
Азатиоприн, n (%)	2 (25,0%)	9 (24,3%)	>0,05
Метотрексат, n (%)	0 (0%)	4 (10,8%)	>0,05
Циклофосфамид, n (%)	3 (37,5%)	9 (24,3%)	>0,05
Циклоспорин, n (%)	0 (0%)	1 (2,7%)	>0,05
Лефлуномид, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Сульфасалазин, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,05
Микофенолата мофетил, n (%)	2 (25,0%)	10 (27,0%)	>0,05
Антифибротические препараты, n (%)	3 (37,5%)	2 (5,4%)	0,037*
Нинтеданиб, n (%)	3 (37,5%)	1 (2,7%)	0,016*
Пирфенидон, n (%)	0 (0%)	1 (2,7%)	>0,05

3.3 Определение предикторов снижения форсированной жизненной ёмкости легких более 5% через 12 месяцев

В однофакторной регрессионной модели достоверными факторами-предикторами снижения ФЖЕЛ более 5% через 12 месяцев являлись наличие ИБС в анамнезе (ОР 34,00, 95% ДИ 3,01-383,84; $p=0,004$), максимальная доза ГКС (мг/сут) (ОР 0,91, 95% ДИ 0,84-0,97; $p=0,039$), соответствие течения заболевания прогрессирующему легочному фиброзу и проведение антифибротической терапии (ОР 9,9, 95% ДИ 1,31-74,73; $p=0,026$) (таблица 12).

Таблица 12 – Предикторы снижения ФЖЕЛ более 5% через 12 месяцев по данным однофакторного анализа

	ОШ (95% ДИ)	P
ИБС	34,00 (3,01-383,84)	0,004*
Максимальная доза ГКС, мг/сут	0,91 (0,84-0,98)	0,039*
Антифибротическая терапия	9,90 (1,31-74,73)	0,026*

В многофакторной регрессионной модели достоверными факторами-предикторами снижения ФЖЕЛ более 5% являлась только соответствие течению заболевания прогрессирующему легочному фиброзу, вследствие чего назначалась терапия антифибротическими препаратами (ОР 11,2, 95% ДИ 2,11-68,2; $p=0,019$).

Таким образом, клинические, лабораторные и рентгенологические признаки ИПАП не продемонстрировали достоверной ассоциации с изменением ФЖЕЛ в динамике. Единственным достоверным предиктором прогрессирования рестриктивных вентиляционных нарушений являлось исходное наличие у пациента прогрессирующего легочного фиброза.

3.4 Исследование смертности в группах пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками и интерстициальными заболеваниями легких, ассоциированных с системными заболеваниями соединительной ткани

Длительность наблюдения за пациентами достоверно не отличалась в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (40,0 [27,0;50,0] месяцев и 36,5 [22,0;50,0] месяцев в группе ИПАП и СЗСТ, соответственно).

Общая смертность в группе ИПАП составила 12 (24,5%) из 49 пациентов и была достоверно выше, по сравнению с группой СЗСТ-ИЗЛ (3 (6,0%) из 50 пациентов; $p=0,01$) (рисунок 33, 34). Причинами смерти в обеих группах были прогрессирование ИЗЛ с развитием терминальной дыхательной недостаточности, в т.ч. при обострении ИЗЛ (8 (66,7%) из 12 пациентов и 2 (66,7%) из 3 пациентов в

группе ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ, соответственно), а также сердечно сосудистые осложнения (4 (33,3%) из 12 пациентов и 1 (33,3%) из 3 пациентов в группе ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ, соответственно), без достоверных отличий между группами. Несмотря на проведение исследование во время пандемии COVID-19, не одного случая гибели пациентов от инфекционных осложнений зарегистрировано не было.

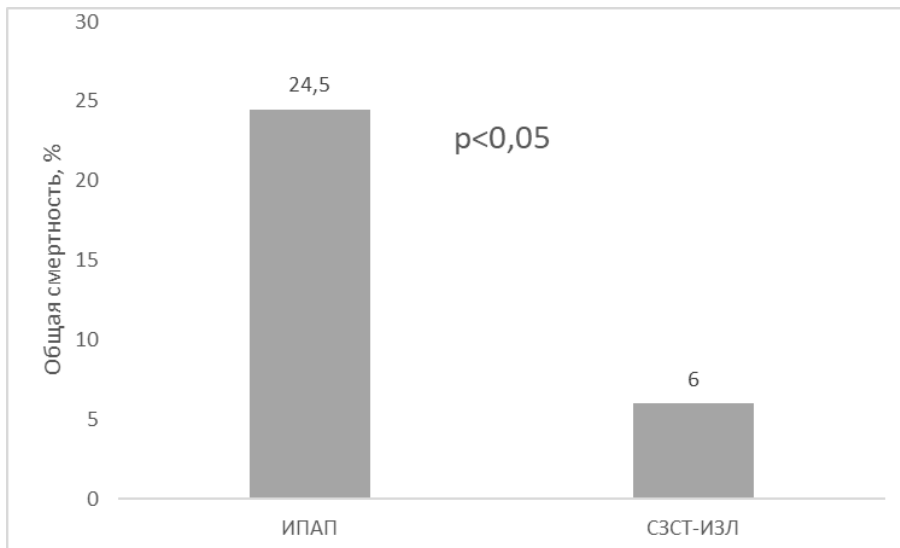


Рисунок 33 – Общая смертность (%) в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

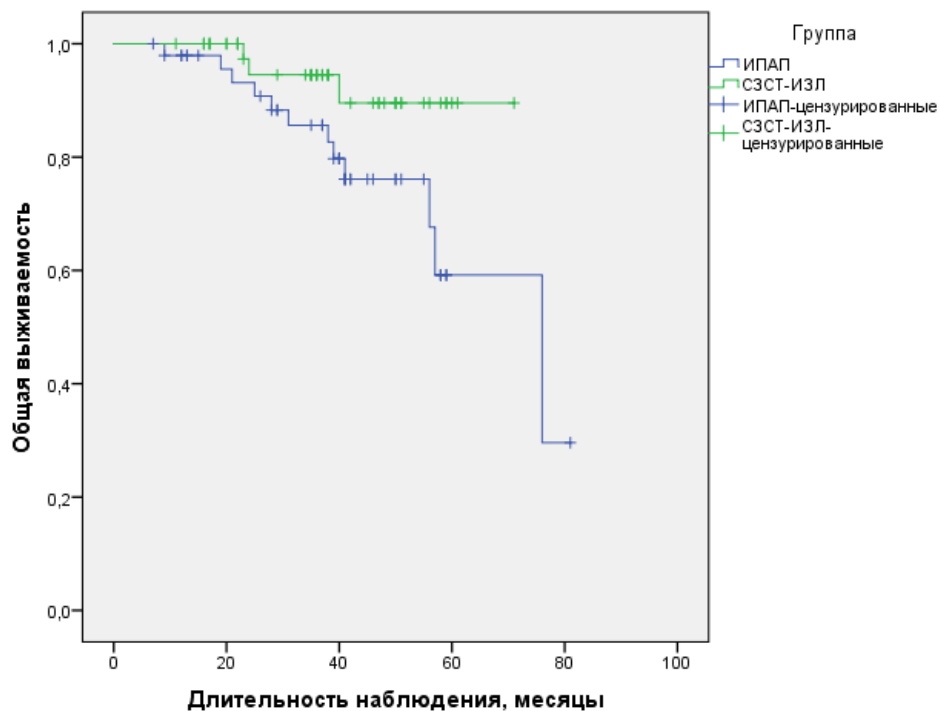


Рисунок 34 – Зависимость выживаемости пациентов от времени в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

3.5 Определение предикторов смертности в группе пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками

В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами смертности в группе ИПАП являлись наличие СД в анамнезе (отношение рисков (ОР) 1,61, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31-2,18; $p = 0,008$), КТ-паттерна ОИП (отношение рисков (ОР) 12,5, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,0-77,9; $p = 0,007$), проведение антифибротической терапии (ОР 18,0, 95% ДИ 1,8-183,4; $p = 0,015$), повышение уровня ЛДГ (ОР 1,007, 95% ДИ 1,001-1,014; $p = 0,033$), повышение уровня иммуноглобулина класса G (IgG) (ОР 1,25, 95% ДИ 1,02-1,54; $p = 0,032$), расширение легочной артерии по данным КТ ОГК (ОР 6,0, 95% ДИ 1,5-24,6; $p = 0,013$), а также снижение ФЖЕЛ (ОР 0,96, 95% ДИ 0,93-0,99; $p = 0,015$) (таблица 13).

Таблица 13 – Предикторы смертности в группе ИПАП (n=49) по данным однофакторного анализа

	ОШ (95% ДИ)	P
СД	1,61 (1,31-2,18)	0,008*
Повышение уровня ЛДГ	1,007 (1,001-1,014)	0,033*
Повышение уровня IgG	1,25 (1,02-1,054)	0,032*
Снижение ФЖЕЛ	0,96 (0,93-0,99)	0,015*
КТ-паттерн ОИП	12,5 (2,0-77,9)	0,007*
Расширение легочной артерии по данным КТ ОГК	6,0 (1,5-24,6)	0,013*
Антифибротическая терапия	18,0 (1,8-183,4)	0,015*

В многофакторной регрессионной модели достоверными факторами-предикторами смертности являлись СД (ОР 14,3, 95% ДИ 2,0-78,4; $p = 0,010$), КТ-паттерн ОИП (ОР 67,5, 95% ДИ 3,5-1305,1; $p = 0,005$) и снижение ФЖЕЛ (ОР 10,97, 95% ДИ 1,01-122,11; $p = 0,049$) (таблица 14).

Таблица 14 – Предикторы смертности в группе ИПАП (n=49) по данным многофакторного анализа

	ОШ (95% ДИ)	P
СД	14,3 (2,0-78,4)	0,010*
Снижение ФЖЕЛ	10,97 (1,01-122,11)	0,049*
КТ-паттерн ОИП	67,5 (3,5-1305,1)	0,005*

Таким образом, не выявлено достоверной ассоциации между наличием клинических, серологических признаков ИПАП и смертностью. В то же время, степень выраженности рестриктивных вентиляционных нарушений, а также наличие специфичного КТ-паттерна ОИП у пациентов с ИПАП ассоциировано с неблагоприятным исходом заболевания.

3.6 Определение предикторов прогрессирования с развитием системного заболевания соединительной ткани

В течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось у 6 (12,5%) пациентов с ИПАП – у 3 – ревматоидный артрит, у 2 – полимиозит и у 1 – болезнь Шегрена. На рисунке 25 представлены кривые выживаемости пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ.

В однофакторной регрессионной модели достоверными факторами-предикторами прогрессирования с развитием СЗСТ являлись остеопороз (ОР 6,60, 95% ДИ 1,05-41,5; $p = 0,044$), воспалительная миопатия (ОР 12,5, 95% ДИ 1,44-128,6; $p = 0,026$), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (ОР 1,10, 95% ДИ 1,01-1,24; $p = 0,042$) и повышение уровня СРБ (ОР 2,22, 95% ДИ 1,05-4,77; $p = 0,039$) (таблица 15).

Таблица 15 – Предикторы развития СЗСТ в группе ИПАП (n=49) по данным однофакторного анализа

	ОШ (95% ДИ)	P
Остеопороз	6,60 (1,05-41,5)	0,044*
Воспалительная миопатия	12,5 (1,44-128,6)	0,026*
СОЭ, мм/ч	1,10 (1,01-1,24)	0,042*
СРБ, мг/л	2,22 (1,05-4,77)	0,039*

В многофакторной регрессионной модели достоверными фактором-предиктором развития СЗСТ являлось только повышение уровня СРБ (ОШ 3,02; 95% ДИ 1,61-8,22; $p=0,033$).

Таким образом, не выявлено достоверной ассоциации между наличием специфических клинических, серологических признаков ИПАП и развитием в динамике СЗСТ. В то же время, наличие признаков системного воспаления, что отражает повышение уровня СРБ, в отсутствие клинических признаков инфекции, достоверно повышает в динамике риск развития СЗСТ у пациента с ИПАП и требует пристального наблюдения.

3.7 Определение предикторов смертности в подгруппе пациентов с интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками с длительностью наблюдения более 12 месяцев

В подгруппе пациентов со снижением ФЖЕЛ более 5% средняя длительность наблюдения за пациентами составила 37,5 [28,8; 53,3] месяцев, в подгруппе без снижения ФЖЕЛ более 5% - 41,0 [28,5; 50,5] месяцев, без достоверных отличий между подгруппами.

Смертность в подгруппе со снижением ФЖЕЛ более 5% составила 6 (75,0%) из 8 пациентов и была достоверно выше, по сравнению с группой без снижения ФЖЕЛ более 5% (5 (13,5%) из 37 пациентов; $p=0,012$) (рисунок 35).

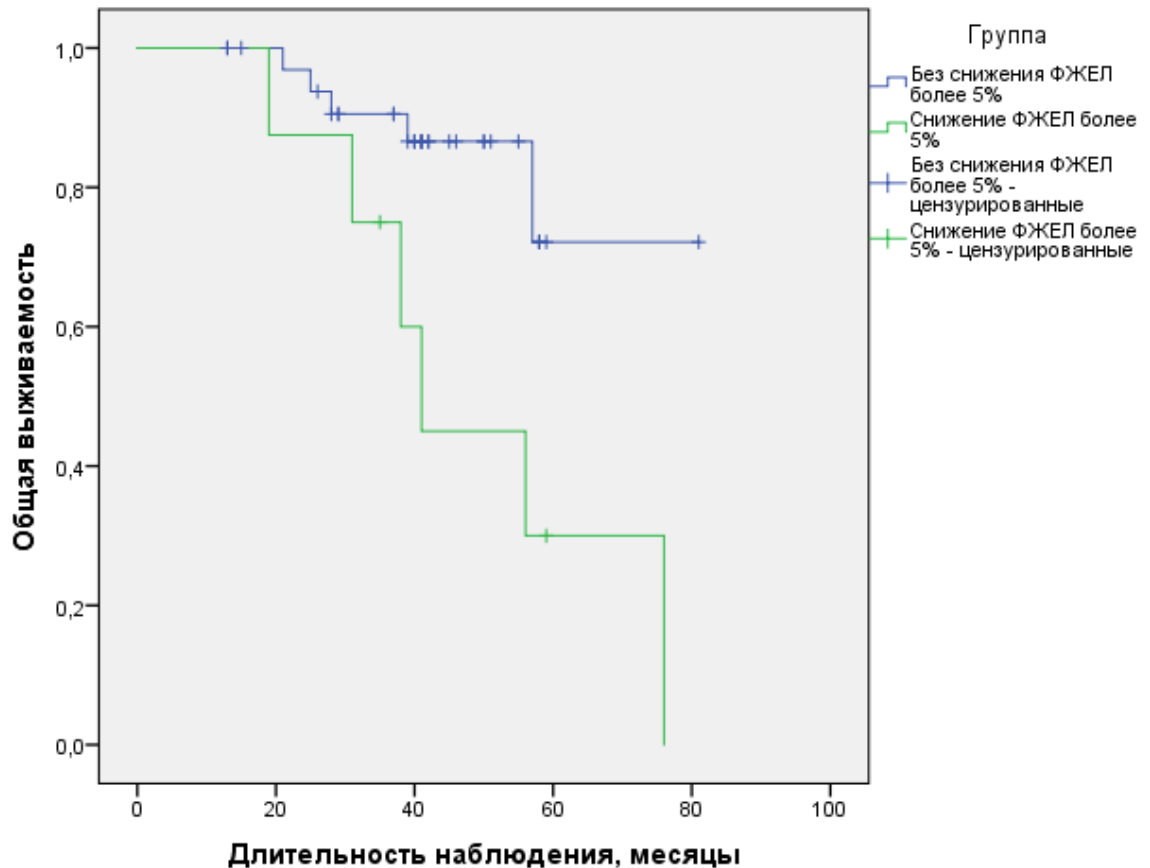


Рисунок 35 – Зависимость выживаемости пациентов от времени в подгруппах со снижением ФЖЕЛ более 5% и без

В однофакторной регрессионной модели достоверными факторами-предикторами снижения ФЖЕЛ более 5% в подгруппе ИПАП с длительностью наблюдения более 12 месяцев являлись наличие СД в анамнезе (ОР 1,74, 95% ДИ 1,23-3,01; $p = 0,014$), КТ-паттерна ОИП (ОР 12,92, 95% ДИ 2,01-82,83; $p = 0,007$), проведение антифибротической терапии (ОР 18,29, 95% ДИ 1,76-189,63; $p = 0,015$), повышение уровня ЛДГ (ОР 1,04, 95% ДИ 1,00-1,11; $p = 0,039$), повышение уровня иммуноглобулина класса G (IgG) (ОР 1,25, 95% ДИ 1,02-1,54; $p = 0,033$), расширение легочной артерии по данным КТ ОГК (ОР 6,72, 95% ДИ 1,47-30,76; $p = 0,014$), исходное снижение ФЖЕЛ (ОР 0,96, 95% ДИ 0,93-0,99; $p = 0,014$), снижение ФЖЕЛ более 5% через 12 месяцев (ОР 18,00, 95% ДИ 2,80-115,56; $p = 0,002$) (таблица 16).

Таблица 16 – Предикторы смертности в подгруппе ИПАП с длительностью наблюдения более 12 месяцев (n=45) по данным однофакторного анализа

	ОШ (95% ДИ)	P
СД	1,74 (1,23-3,01)	0,014*
Повышение уровня ЛДГ	1,04 (1,00-1,11)	0,039*
Повышение уровня IgG	1,25 (1,02-1,54)	0,033*
Исходное снижение ФЖЕЛ	0,96 (0,93-0,99)	0,014*
КТ-паттерн ОИП	12,92 (2,01-82,83)	0,007*
Расширение легочной артерии по данным КТ ОГК	6,72 (1,47-30,76)	0,014*
Антифибротическая терапия	18,29 (1,76-189,63)	0,015*
Снижение ФЖЕЛ более 5% через 12 месяцев	18,00 (2,80-115,56)	0,002*

В многофакторной регрессионной модели достоверными факторами-предикторами смертности являлись наличие СД в анамнезе (ОР 14,3, 95% ДИ 2,0-78,4; $p = 0,010$), КТ-паттерн ОИП (ОР 67,5, 95% ДИ 3,5-1305,1; $p = 0,005$) исходное снижение ФЖЕЛ (ОР 10,97, 95% ДИ 1,01-122,11; $p = 0,049$), а также снижение ФЖЕЛ более 5% в течение первого года наблюдения (ОР 16,26, 95% ДИ 2,44-106,83; $p = 0,008$) (таблица 17).

Таблица 17 – Предикторы смертности в подгруппе ИПАП с длительностью наблюдения более 12 месяцев (n=45) по данным многофакторного анализа

	ОШ (95% ДИ)	P
СД	9,04 (2,21-61,9)	0,012*
Снижение ФЖЕЛ	11,01 (1,00-118,43)	0,049*
КТ-паттерн ОИП	72,8 (2,4-932,1)	0,011*
Снижение ФЖЕЛ более 5% через 12 месяцев	16,26 (2,44-106,83)	0,008*

3.8 Клиническое наблюдение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с ИПАП и прогрессирующим легочным фиброзом

Пациентка М., 66 лет, офисный работник, не имеющий профессиональных вредностей, впервые поступила в Клинику имени Е.М.Тареева в феврале 2017 года. Основными жалобами на момент поступления были малопродуктивный кашель, одышка при небольшой физической нагрузке, общая слабость. Впервые одышка появилась и стала нарастать в 2012 году, достигнув максимума к моменту госпитализации. Накануне проведенное кардиологическое обследование значимой патологии не выявило, однако по данным КТ ОГК были обнаружены патологические изменения, соответствующие неспецифической интерстициальной пневмонии (уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, ретикулярные изменения преимущественно в периферических отделах легких с сохранением субплевральных зон в сочетании с тракционными бронхоэктазами, уменьшением объема нижних долей легких), рестриктивные нарушения по данным функции внешнего дыхания - ФЖЕЛ 45%, индекс Тиффно 0,96. При обследовании в Клинике выявлено повышение титра антинуклеарного фактора (АНФ) до 1:640 при отсутствии признаков системного воспаления, снижение легочных объемов (ФЖЕЛ 54%) и DLCO до 44%. При дообследовании данных за системное заболевание соединительной ткани не получено. Ввиду тяжести легочного поражения была начата иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном 16 мг/сут и азатиоприном 150 мг/сут с умеренной положительной динамикой в виде уменьшения кашля и одышки.

В течение последующих 2 лет пациентка получала комбинированную иммуносупрессивную терапию цитостатическими препаратами (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид) в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов. Клинически состояние сохранялось стабильным, однако

в динамике отмечалось незначительное нарастание рестриктивных вентиляционных нарушений.

При контрольном обследовании в Клинике в марте 2019г выявлено повышение до ЛДГ 838 МЕ/мл, повышение СДЛА до 60 мм рт.ст при отсутствии снижения систолической функции правого желудочка. По результатам КТ ОГК отмечалось умеренное нарастание интерстициальных изменений в легких по сравнению с 2017г, кроме того, было выявлено расширение пищевода. Повторно проводилось иммунологическое обследование (АНФ, ЕНА-профиль) для исключения аутоиммунного патологии, в первую очередь системной склеродермии. При проведении капилляроскопии были выявлены изменения капилляров ногтевого ложа в рамках синдрома Рейно. При серологическом обследовании обнаружены антитела к Ku-антигену (антитела, ассоциированные с полимиозитом и системной склеродермией) в высоком титре, АНФ 1:320. Антитела к Mi-2, Pm-Scl 100, Pm-Scl 75, антисинтеазные антитела Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ и Ro-52 не обнаружены. Однако достаточное число диагностических критериев системной склеродермии у пациентки отсутствовало. Таким образом, диагноз был сформулирован как интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками, развитием прогрессирующего легочного фиброза. Пациентке продолжена иммуносупрессивная терапия азатиоприном, а также планировалось начало антифибротической терапии.

Резкое ухудшение состояния пациентки наступило в конце апреля 2020 с появлением лихорадки и значительным нарастанием одышки. Сразу же была начата антибактериальная терапия левофлоксацином. В начале мая с лихорадкой до 38,6°C, сатурацией крови кислородом на воздухе менее 70% больная была госпитализирована с подозрением на коронавирусную инфекцию. Диагноз COVID-19 подтвержден методом ПЦР исследования мазка из рото- и носоглотки. По данным КТ ОГК была диагностирована двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония с площадью поражения легочной ткани от 50 до 75%. В связи с сохранявшейся десатурацией, несмотря на проводимую кислородотерапию через лицевую маску со скоростью потока 15 л/мин, пациентка была переведена в

отделение реанимации и интенсивной терапии, где была инициирована неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ). Лабораторно отмечалось значительное повышение воспалительных маркеров (СРБ 253 мг/л), маркеров легочного повреждения (ЛДГ 1445 МЕ/мл). С целью купирования воспаления пациентке был введен тоцилизумаб 400 мг однократно в сочетании с парентеральными глюкокортикостероидами (ГКС), с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела, уменьшения выраженности одышки, снижения уровня воспалительных маркеров в динамике (СРБ 0,89 мг/л на 12 день болезни). 26 мая пациентка была переведена на оксигенотерапию через лицевую маску со скоростью потока до 12 л/мин, сатурация достигала 95%.

После постепенной отмены терапии ГКС отмечалась умеренная отрицательная динамика в виде повышения температуры тела до субфебрильных значений, усиления малопродуктивного кашля, повышения уровня СРБ до 22 мг/л. Ввиду высокого риска вторичной бактериальной инфекции у пациентки, получающей иммуносупрессивную терапию, была начата системная антибиотикотерапии с последовательной сменой лекарственных препаратов без значимого регресса вышеуказанных клинических проявлений. По данным бактериологического анализа крови, мокроты и мочи роста патогенной бактериальной и грибковой флоры также выявлено не было. Таким образом, состояние пациентки было расценено как проявление активности интерстициального заболевания легких, в связи с чем был возобновлен прием преднизолона 15 мг/сут с положительной динамикой в виде уменьшения одышки, интенсивности кашля, снижения уровня системных маркеров воспаления. В конце июня 2020г больная была выписана из стационара, продолжала кислородотерапию до 10 л/мин в домашних условиях.

В динамике через 8 месяцев после выписки у больной отмечается дальнейшая умеренная положительная динамика общего состояния в виде уменьшения потребности в кислороде и повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Представленное наблюдение демонстрирует сочетание новой коронавирусной инфекции COVID-19 и идиопатической интерстициальной

пневмонии с аутоиммунными признаками с развитием прогрессирующего легочного фиброза. Наличие ИЗЛ является дополнительным фактором риска тяжелого течения COVID-19 по ряду причин, в том числе из-за трудностей ранней диагностики заболевания и его осложнений, а также наличия исходной иммуносупрессивной терапии, что должно учитываться при амбулаторном и стационарном лечении данной группы больных.

Кроме того, данное клиническое наблюдение демонстрирует важность оценки динамического состояния пациентов во время реконвалесценции. COVID-19, как и многие другие респираторные инфекции, может служить пусковым фактором обострения ИЗЛ, что требует возобновления базисной иммуносупрессивной терапии в максимально ранние сроки, при условии исключения вторичных, в том числе нозокомиальных, инфекций.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования мы проанализировали течение ИПАП у 49 пациентов. Длительность наблюдения составила 40 [27,0;50,0] месяцев и достоверно не отличалась от длительности наблюдения за пациентами с СЗСТ-ИЗЛ (36,5 [22,0;50,0] месяцев, n=50). Клинические критерии ИПАП были выявлены у 51% пациентов, самыми частыми симптомами были воспалительная артропатия, феномен Рейно и гиперкератоз кожи ладоней. Частота клинических проявлений системных заболеваний ожидаемо была достоверно выше в группе СЗСТ-ИЗЛ. Полученные данные согласуются с результатами работ зарубежных авторов. Например, в исследовании К.Nazarika и соавт. преобладающими клиническими проявлениями были феномен Рейно и артриты (по 31% пациентов).[51] У Oldham J и соавт. в группе ИПАП среди клинических критериев также преобладал феномен Рейно (27,5%).[12] В то же время дигитальные язвы и плотный отек пальцев рук практически не встречались в обоих исследованиях. В исследовании Tian M и соавт., напротив, «рука механика» встречалась лишь у 1,5% пациентов с ИПАП, в то время как феномен Рейно ни у кого выявлен не был.[50] Частота клинического домена ИПАП в целом широко варьирует от 25,7% до 84,6%, что можно объяснить гетерогенностью групп пациентов, несмотря на единые классификационные критерии ИПАП, используемые в качестве критериев включения пациентов в исследования.[1], [12], [40]

В нашей группе пациентов с ИПАП частота сухого синдрома и миопатии, под которой чаще всего понимают слабость мышц проксимальных отделов конечностей и/или лабораторные признаки миолиза, составила 8,2% и 10,2%, соответственно. Несмотря на то, что данные симптомы не включены в клинический домен классификационных критериев ИПАП, они достаточно часто встречаются в данной группе пациентов. Так, в работе Li Y и соавт. сухой синдром был выявлен у 15,8% пациентов с ИПАП, миопатии – у 13,3%. У Karampeli M и соавт. сухой синдром встречался у 35,9% пациентов.[16], [49]

Возможность коррекции клинического домена классификационных критериев ИПАП в настоящее время активно обсуждается в научном сообществе. Например, некоторые симптомы, такие как дигитальные язвы и симптом Готтрона, которые достаточно специфичны для конкретной аутоиммунной патологии (системной склеродермии и дерматомиозита, соответственно) и редко выявляются у пациентов с ИПАП, предлагается исключить из классификационных критериев.[39] В то же время в клинический домен предлагается включить ряд малоспецифичных симптомов – сухой синдром, миопатию, фотосенсибилизацию, которые встречаются в группе ИПАП по данным многих работ достаточно часто и должны учитываться при подборе терапии основного заболевания.[5]

Частота классификационных критериев серологического домена ИПАП в нашей работе составила 91,8%, что соответствует данным мировой литературы: в ряде работ серологические критерии были выявлены у 48,9-100% пациентов с ИПАП. [1], [3], [4] Среди серологических критериев ИПАП в нашей когорте пациентов преобладали повышение титра АНФ более 1:320, РФ более 2 норм, а также уровня SS-A. Похожие результаты получены в ряде зарубежных работ. Так, в работе M.Sebastiani с соавт. АНФ в диагностически значимом титре были выявлены у 72,3% пациентов, SS-A – у 18,2%, РФ – у 16,7% больных.[1] В работе Ito Y. и соавт. среди серологических маркеров также преобладали АНФ в титре более 1:320 и повышение РФ (по 28,6%).[4] По данным Karampeli M соавт. АНФ был повышен у 59% пациентов с ИПАП, в то время как РФ – всего у 7,7%. [49] В то же время, некоторые аутоиммунные маркеры, специфичные для ССД и полимиозита, такие как антицентромерные антитела, Pm-Scl 100, Pm-Scl 75, в нашем исследовании были выявлены только у пациентов в группе СЗСТ-ИЗЛ.

Необходимость внесения изменений в серологический домен классификационных критериев ИПАП в настоящее время также обсуждается. Так, некоторые исследователи предлагают включить в серологический домен АНЦА, которые могут быть ассоциированы с ИЗЛ даже в отсутствии признаков васкулита.[52] В то же время антисинтетазные антитела и анти-MDA5 антитела предлагается исключить из классификационных критериев, поскольку пациенты, у

которых выявляются миозит-специфичные антитела, имеют сходную выживаемость и ответ на лечение, как и пациенты с ИЗЛ при идиопатических воспалительных миопатиях.[13]

Преобладающим морфологическим критерием в нашей группе пациентов с ИПАП было наличие НСИП, которая выявлялась у 61,2%. ОИП, которая не входит в классификационные критерии ИПАП, но и не является критерием исключения, была выявлена у 14,3% пациентов. Сходные данные получены у Karampeli M соавт. – НСИП была выявлена у 61,5%, ОИП – у 18%.[49] В исследовании Ito Y. и соавт. НСИП встречалась у 64,3%, в то время как пациенты с КТ-паттерном ОИП в исследование не включались.[4] Значение КТ-паттерна ОИП в настоящее время обсуждается. В нашем исследовании выявление данного паттерна оказалось независимым фактором риска смерти в группе пациентов с ИПАП. По данным нескольких исследований, исходы и выживаемость у пациентов с ИПАП и КТ-паттерном ОИП с ИЛФ не отличались, что послужило поводом для обсуждения исключения пациентов с ОИП из группы ИПАП.[5] Однако, не во всех работах была показана зависимость исхода и выживаемости от КТ-паттерна.[6] Например, некоторыми авторами было показано, что наличие аутоантител у пациентов с ИЛФ является фактором более благоприятного прогноза, а пациенты с СЗСТ и КТ-паттерном ОИП имеют лучшую выживаемость по сравнению с пациентами с ИЛФ, и иммуносупрессивная терапия в этой группе пациентов может давать эффект.[39], [98] Таким образом, можно сделать вывод о том, что паттерн поражения легких не всегда вносит значительный вклад в прогноз пациентов с ИПАП.

Оптимальная терапия ИПАП в настоящее время также является предметом обсуждений. Большинство пациентов в нашем исследовании получали иммуносупрессивную терапию – чаще всего глюкокортикостероиды, циклофосамид и микофенолата мофетил. При наличии КТ-паттерна ОИП и критериев прогрессирующего легочного фиброза назначались антифибротические препараты – нинтеданиб и пирфенидон. Однако, статистически значимого влияния различных схем терапии на прогноз выживаемости пациентов выявлено не было. Похожие данные были получены в ряде зарубежных работ. Например, Oldham M и

соавт. так же не удалось выявить достоверного влияния иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, азатиоприн, микофенолата мофетил, такролимус, циклофосфамид) на выживаемость пациентов с ИПАП. [12] В работах Ahmad K и соавт., Kim H и соавт., Dai J и соавт. иммуносупрессивная терапия также не влияла на выживаемость.[6], [8], [45] Антифибротическая терапия в группе пациентов с ИПАП и КТ-паттерном ОИП, по данным ряда авторов, также достоверно не влияла на выживаемость.[6], [7], [15] По нашим данным, наличие критериев прогрессирующего легочного фиброза ухудшало прогноз пациентов в однофакторной регрессионной модели, однако, теряла свое независимое значение при проведении многофакторного анализа, что, вероятно, указывает на большее влияние исходного КТ-паттерна на прогноз заболевания.

При анализе подгруппы пациентов с ИПАП и длительностью наблюдения более 12 месяцев оказалось, что независимое влияние на легочную функцию оказывало лишь соответствие критериям прогрессирующего легочного фиброза (потребность в антифибротической терапии), которое являлась предиктором снижения ФЖЕЛ более 5%. Терапия системными глюкокортикостероидами положительно влияла на легочную функцию, но не имела независимого значения. В ряде работ было показано положительное влияние иммуносупрессивной терапии на легочную функцию у пациентов с ИПАП. Так, в одном ретроспективном исследовании была показана стабилизация легочной функции у пациентов с ИПАП, получавших терапию микофенолата мофетилом.[76] Кроме того, в работе Li Y и соавт. показали положительную динамику вентиляционных параметров, в частности DLco, в результате проведения терапии иммуносупрессивными препаратами.[16]

По данным нашего исследования, выживаемость пациентов с ИПАП была достоверно ниже по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ. Достоверно повышали риск смерти в группе ИПАП наличие у пациента СД, КТ-паттерна ОИП и исходно сниженные значения ФЖЕЛ. Наши данные согласуются с результатами, полученными в нескольких работах. Так, в работе Kumrah A. и соавт., наличие у пациентов с ИЗЛ в рамках аутоиммунной патологии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного

диабета достоверно снижали выживаемость.[99] В других работах было показано, что предикторами смертности у пациентов в группе ИПАП было снижение вентиляционных параметров (ФЖЕЛ, DLco). По данным Lim J. и соавт. снижение ФЖЕЛ повышало риск смерти в 1,1 раз, по данным Kim H. и соавт. риск смерти в 1,1 раз повышался при снижении DLco.[7], [45] В работе Dai J. и соавт. снижали выживаемость курение (ОР 2.1, 95% ДИ 1.02–4.4, p=0.045), наличие анти-RNP антител (ОР 4.7, 95% ДИ 1.5–12.8, p=0.007), наличие КТ-паттерна организующейся пневмонии (ОР 3.4, 95% ДИ 1.02–11.3, p=0.047).[8]

В нашей группе пациентов с ИПАП в течение периода наблюдения прогрессирование в СЗСТ отмечалось у 12,5% пациентов (n=6): у 3 пациентов развился ревматоидный артрит, у 2 – полимиозит, у 1 – болезнь Шегрена. Единственным независимым прогностическим фактором развития СЗСТ был более высокий исходный уровень СРБ. Наши результаты согласуются с исследованием Ito и соавт. По их данным, у 12,2% пациентов в группе ИПАП в течение 4,5 лет наблюдения отмечалось прогрессирование в конкретное СЗСТ: ревматоидный артрит, системную склеродермию, синдром Шегрена и др.[4], [100] Однако в данной работе не оценивались факторы риска прогрессирования ИПАП в СЗСТ. В исследовании Chartrand и соавт. ни один из 56 пациентов в течение 4 лет наблюдения не развил СЗСТ.[11] Прогностическое значение в отношении прогрессирования ИПАП, по данным Alevizos M. и соавт., имели женский пол, курение, проведение иммуносупрессивной терапии и наличие серологических критериев ИПАП.[10]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками» (ИПАП) объединяет пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией и наличием ряда клинических, серологических и/или морфологических признаков, указывающих на наличие системного аутоиммунного процесса, который, однако, не соответствует современным ревматологическим критериями отдельного системного заболевания соединительной ткани. В настоящее время в мировой литературе имеется ограниченное количество данных о частоте классификационных критериев ИПАП, а также прогнозе - выживаемости и частоте прогрессирования с развитием СЗСТ.

Наиболее часто встречающимися классификационными критериями ИПАП в нашем исследовании оказались критерии серологического и морфологического доменов. Среди клинических критериев преобладали артриты, феномен Рейно и «рука механика», среди серологических – повышение титра АНФ, РФ и SS-A, среди морфологических. Преобладающим паттерном ИЗЛ была НСИП.

В нашей группе частота развития СЗСТ у пациентов с ИПАП составила 12,2%. Независимым фактором риска прогрессирования ИПАП в СЗСТ является исходное повышение уровня СРБ. Нами было установлено, что прогностически неблагоприятными в отношении риска смерти пациентов факторами были наличие сопутствующих заболеваний, таких, как сахарный диабет, снижение вентиляционной функции легких, в частности, снижение ФЖЕЛ на 5% и более в абсолютных значениях в течение 12 месяцев, а также наличие у пациента КТ-паттерна обычной интерстициальной пневмонии, соответствующей легочному фиброзу.

Факторами, достоверно негативно влияющими на легочную функцию, в нашей группе пациентов с ИПАП были наличие у пациента ИБС, проведение иммуносупрессивной терапии системными глюкокортикостероидами, а также проведение антифибротической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Частота клинических критериев ИПАП составила 51,0%, серологических и морфологических – по 91,8%. Среди клинических симптомов у пациентов с СЗСТ достоверно чаще чем в группе ИПАП встречались артриты (66% vs 32,7%, $p=0,001$) и феномен Рейно (58% vs 12,2%, $p<0,001$). Плотный отек пальцев рук и дигитальные язвы выявлялись только у пациентов в группе СЗСТ-ИЗЛ (56% и 12%, соответственно). Повышение титра АНФ более 1:320 и повышение Sc1-70 достоверно чаще встречались в группе СЗСТ-ИЗЛ по сравнению с группой ИПАП (84% vs 65,3%, $p=0,028$ и 28% vs 4,1%, $p=0,001$, соответственно). Достоверных различий в частоте различных морфологических критериев, а также по функциональным легочным параметрам (ФЖЕЛ, DLCO, ОФВ1) между группами выявлено не было.

2. Смертность в группе ИПАП составила 24,5% и была достоверно выше, по сравнению с группой СЗСТ-ИЗЛ (6,0%; $p=0,01$).

3. Прогностически значимым фактором в отношении развития СЗСТ в группе пациентов с ИПАП по данным многофакторного анализа являлось только исходное повышение уровня СРБ (ОШ 3,02; 95% ДИ 1,61-8,22; $p=0,033$). Предикторами смертности в данной группе пациентов в многофакторной регрессионной модели были сопутствующие заболевания – сахарный диабет 2 типа (ОШ 14,3; 95% ДИ 2,0-78,4; $p=0,01$), снижение ФЖЕЛ (ОШ 10,97; 95% ДИ 1,01-122,11; $p=0,049$), наличие у пациента КТ-паттерна ОИП (ОШ 67,5; 95% ДИ 3,5-1305,1; $p=0,005$).

4. Фактором-предиктором снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) более 5% в течение первого года наблюдения у пациентов с ИПАП являлось только соответствие критериям прогрессирующего легочного фиброза (ОР 11,2, 95% ДИ 2,11-68,2; $p = 0,019$).

5. Снижение ФЖЕЛ более 5% в течение первого года наблюдения являлось одним из независимых факторов риска смерти у пациентов с ИПАП, повышая его в 16,3 раза (95% ДИ 2,44-106,83, $p=0,008$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с идиопатической интерстициальной пневмонией должно проводиться иммунологическое обследование с целью максимально ранней диагностики ИПАП и решения вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии.

2. Сахарный диабет, снижение ФЖЕЛ и наличие КТ-паттерна ОИП являются независимыми факторами риска смертности у пациентов с ИПАП и должны учитываться при определении показаний к иммуносупрессивной и антифибротической терапии.

3. Повышение уровня СРБ на момент установления диагноза ИПАП следует считать предиктором развития СЗСТ, что требует более активной иммуносупрессивной терапии и частого динамического наблюдения с целью ранней диагностики СЗСТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АГТ	Антигипертензивная терапия
АНФ	Антинуклеарный фактор
АНЦА	Антитела к цитоплазме нейтрофилов
АЦЦП	Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
ГИБП	Генно-инженерный биологический препарат
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДИ	Доверительный интервал
ДИП	Десквамативная интерстициальная пневмония
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВМ	Идиопатические воспалительные миопатии
ИЗЛ	Интерстициальные заболевания легких
ИИП	Идиопатические интерстициальные пневмонии
ИЛФ	Идиопатический легочный фиброз
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
ИПАП	Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками
КОП	Криптогенная организуемая пневмония
КТ	Компьютерная томография
КТВР	Компьютерная томография высокого разрешения
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛИП	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония
ММФ	Микофенолата мофетил
НСИП	Неспецифическая интерстициальная пневмония
ОР	Отношение рисков
ОсИП	Острая интерстициальная пневмония
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ	Отношение шансов
ПЛФ	Прогрессирующий легочный фиброз
ППФЭ	Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз
РА	Ревматоидный артрит
РБ-ИЗЛ	Респираторный бронхиолит-интерстициальное заболевание легких
РФ	Ревматоидный фактор
СД	Сахарный диабет
СЗСТ	Системное заболевание соединительной ткани
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ССД	Системная склеродермия
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ССО	Сердечно-сосудистые осложнения
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ФП	Фибрилляция предсердий
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЦФА	Циклофосфамид
DLco	Диффузионная способность легких по СО
MUC5B	Муцин 5В

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center prospective follow-up study / M. Sebastiani, G. Cassone, L. De Pasquale [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19. – № 2. – P. 102451.
2. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease / E. J. Kim, B. M. Elicker, F. Maldonado [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35. – № 6. – P. 1322-1328.
3. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients / G. Sambataro, D. Sambataro, S. E. Torrisi [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2019. – Vol. 150. – P. 154-160.
4. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features / Y. Ito, M. Arita, S. Kumagai [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 111.
5. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: What the Rheumatologist Needs to Know / E. K. Joerns, T. N. Adams, J. A. Sparks [et al.] // *Current Rheumatology Reports*. – 2022. – Vol. 24. – № 6. – P. 213-226.
6. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients / K. Ahmad, T. Barba, D. Gamondes [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 123. – P. 56-62.
7. Interstitial pneumonia with autoimmune features show better survival and less exacerbations compared to idiopathic pulmonary fibrosis / J. U. Lim, B. M. Gil, H. S. Kang [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 120.
8. Clinical features, risk factors, and outcomes of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features: a population-based study / J. Dai, L. Wang, X. Yan [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 37. – № 8. – P. 2125-2132.
9. Clinical spectrum time course of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients positive for antisynthetase antibodies / C. A. Scirè, M. A. Gonzalez-Gay, A.

Selva-O'Callaghan, L. Cavagna // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 132. – P. 265-266.

10. Risk of progression of interstitial pneumonia with autoimmune features to a systemic autoimmune rheumatic disease / M. K. Alevizos, J. T. Giles, N. M. Patel, E. J. Bernstein // *Rheumatology*. – 2020. – Vol. 59. – № 6. – P. 1233-1240.

11. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience / S. Chartrand, J. J. Swigris, L. Stanchev [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 119. – P. 150-154.

12. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features / J. M. Oldham, A. Adegunsoye, E. Valenzi [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 47. – № 6. – P. 1767-1775.

13. Myositis-specific antibodies identify a distinct interstitial pneumonia with autoimmune features phenotype / J. Graham, I. Bauer Ventura, C. A. Newton [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56. – № 6. – P. 2001205.

14. Interstitial lung disease and myositis-specific and associated autoantibodies: Clinical manifestations, survival and the performance of the new ATS/ERS criteria for interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) / M. Mejía, D. Herrera-Bringas, D. I. Pérez-Román [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 123. – P. 79-86.

15. Interstitial pneumonia with autoimmune features show better survival and less exacerbations compared to idiopathic pulmonary fibrosis / J. U. Lim, B. M. Gil, H. S. Kang [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 120.

16. IPAF should receive early treatment for sharing similar clinical characteristics as CTD-ILD: a report from 273 Chinese patients / Y. Li, Z. Zheng, Q. Han [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 39. – № 12. – P. 3817-3823.

17. Interstitial lung disease / K. M. Antoniou, G. A. Margaritopoulos, S. Tomassetti [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2014. – Vol. 23. – № 131. – P. 40-54.

18. Wijnsenbeek, M. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases / M. Wijnsenbeek, V. Cottin // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – № 10. – P. 958-968.

19. Трофименко, И. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани / И. Трофименко, Б. Черняк // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 5. – С. 604-611.
20. Gulati, M. Diagnostic assessment of patients with interstitial lung disease / M. Gulati // Primary Care Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 20. – № 2. – P. 120-127.
21. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 188. – № 6. – P. 733-748.
22. Иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких / М. Бровко, Л. Акулкина, В. Шоломова [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 1. – С. 87-93.
23. Interstitial Lung Disease in Primary Biliary Cholangitis: A Cohort Prospective Study / M. Kalashnikov, L. Akulkina, M. Brovko [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 416.
24. Flaherty, K. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications / K. R. Flaherty // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – № 2. – P. 143-148.
25. Авдеев, С. Идиопатический легочный фиброз / С. Авдеев // Пульмонология. – 2015. – Т. 25. – № 5. – С. 600-612.
26. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis / J. H. Chung, C. W. Cox, S. M. Montner [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2018. – Vol. 210. – № 2. – P. 307-313.
27. Nicht spezifische interstitielle Pneumonie / H.-P. Hauber, I. Bittmann, D. Kirsten // Pneumologie. – 2011. – Vol. 65. – № 08. – P. 477-483.
28. Raghu, G. Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease / G. Raghu, K. C. Meyer // European Respiratory Review. – 2021. – Vol. 30. – № 161. – P. 210094.
29. Lymphocytic Interstitial Pneumonia / T. S. Panchabhai, C. Farver, K. B. Highland // Clinics in Chest Medicine. – 2016. – Vol. 37. – № 3. – P. 463-474.

30. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper / D. A. Lynch, N. Sverzellati, W. D. Travis [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2018. – Vol. 6. – № 2. – P. 138-153.
31. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, J. L. Myers [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2018. – Vol. 198. – № 5. – P. e44-e68.
32. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia / E. A. Belloli, R. Beckford, R. Hadley, K. R. Flaherty // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – № 2. – P. 259-268.
33. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias / W. D. Travis, U. Costabel, D. M. Hansell [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 188. – № 6. – P. 733-748.
34. Organizing pneumonia in mice and men / N. Izykowski, M. Kuehnel, K. Hussein [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 169.
35. Findings on cryptogenic organizing pneumonia: a case report and literature review / H.-M. Yao, W. Zuo, X.-L. Wang, W. Zhang // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48. – № 4. – P. 030006052092006.
36. EBV-associated lymphoid interstitial pneumonia in IBD patient: Case report and literature review / T. Prasoppokakorn, T. Assanasen, P. Chantranuwatana, C. Suankratay // *Respiratory Medicine Case Reports*. – 2020. – Vol. 30. – P. 101059.
37. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review / F. Atzeni, M. C. Gerardi, G. Barilaro [et al.] // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 14. – № 1. – P. 69-82.
38. Внеуставные (системные) проявления ревматоидного артрита / С. Моисеев, П. Новиков, В. Рамеев [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т. 29. – № 1. – С. 53-60.
39. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies / J. A. Mackintosh, A. U. Wells, V. Cottin [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2021. – Vol. 30. – № 162. – P. 210177.

40. Interstitial Lung Diseases Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings / E. A. Kim, K. S. Lee, T. Johkoh [et al.] // *RadioGraphics*. – 2002. – Vol. 22. – № suppl_1. – P. S151-S165.
41. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (Москва, 14 октября, 2019) / С. Авдеев, Л. Ананьева, Е. Жилияев [и др.] // *Современная ревматология*. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 125-128.
42. Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including Sjogren’s syndrome / A. C. Henriot, E. Diot, S. Marchand-Adam [et al.] // *European Respiratory Review*. – 2010. – Vol. 19. – № 116. – P. 161-163.
43. RETRACTED: Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management / H. Yoo, T. Hino, J. Han [et al.] // *European Journal of Radiology Open*. – 2021. – Vol. 8. – P. 100311.
44. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features / A. Fischer, K. M. Antoniou, K. K. Brown [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 46. – № 4. – P. 976-987.
45. Long-term clinical course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features / H. C. Kim, J. H. Lee, E. J. Chae [et al.] // *Respirology*. – 2020. – Vol. 25. – № 6. – P. 636-643.
46. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. / E. C. LeRoy, C. Black, R. Fleischmajer [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 1988. – Vol. 15. – № 2. – P. 202-5.
47. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features / A. Fischer, K. M. Antoniou, K. K. Brown [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2015. – Vol. 46. – № 4. – P. 976-987.

48. Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease / C. Ferri, A. Manfredi, M. Sebastiani [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2016. – Vol. 15. – № 1. – P. 61-70.
49. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF): A Single-Centre, Prospective Study / M. Karampeli, K. Thomas, S. Flouda [et al.] // *Mediterranean Journal of Rheumatology*. – 2020. – Vol. 31. – № 3. – P. 330.
50. Comparative analysis of connective tissue disease–associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features / M. Tian, W. Huang, F. Ren [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2020. – Vol. 39. – № 2. – P. 575-583.
51. Clinical, radiologic and serologic profile of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features: a cross-sectional study / K. Hazarika, R. R. Sahoo, N. Mohindra [et al.] // *Rheumatology International*. – 2022. – Vol. 42. – № 8. – P. 1431-1441.
52. Recent advances in the diagnosis and management of interstitial pneumonia with autoimmune features: the perspective of rheumatologists / H. K. Min, S.-H. Kim, S.-H. Lee, H.-R. Kim // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 36. – № 3. – P. 515-526.
53. Collagen Vascular Disease Related Lung Disease / N. Tanaka, J. D. Newell, K. K. Brown [et al.] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2004. – Vol. 28. – № 3. – P. 351-360.
54. Monitoring and management of fibrosing interstitial lung diseases: a narrative review for practicing clinicians / A. M. Nambiar, C. M. Walker, J. A. Sparks // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2021. – Vol. 15. – P. 175346662110397.
55. Rheumatoid arthritis–associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management / Y. Dai, W. Wang, Y. Yu, S. Hu // *Clinical Rheumatology*. – 2021. – Vol. 40. – № 4. – P. 1211-1220.
56. Value of Biomarkers in the Prevention of Rheumatoid Arthritis / A. Finckh, D. Alpizar-Rodriguez, P. Roux-Lombard // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – Vol. 102. – № 4. – P. 585-587.

57. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2010. – Vol. 62. – № 9. – P. 2569-2581.
58. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis / A. Krabben, T. W. J. Huizinga, A. H. M. van der Helm-van Mil // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. – Vol. 71. – № 2. – P. 238-241.
59. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis / T. Minier, S. Guiducci, S. Bellando-Randone [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – № 12. – P. 2087-2093.
60. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival / C. A. Newton, J. M. Oldham, B. Ley [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2019. – Vol. 53. – № 4. – P. 1801641.
61. A Multidisciplinary Evaluation Helps Identify the Antisynthetase Syndrome in Patients Presenting as Idiopathic Interstitial Pneumonia / S. Chartrand, J. J. Swigris, L. Peykova [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2016. – Vol. 43. – № 5. – P. 887-892.
62. The Role of the Multidisciplinary Evaluation of Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review of the Current Evidence and Future Perspectives / F. Furini, A. Carnevale, G. L. Casoni [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2019. – Vol. 6.
63. The Role of the Multidisciplinary Evaluation of Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review of the Current Evidence and Future Perspectives / F. Furini, A. Carnevale, G. L. Casoni [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2019. – Vol. 6.
64. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease / D. P. Tashkin, R. Elashoff, P. J. Clements [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 354. – № 25. – P. 2655-2666.
65. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group

- trial / D. P. Tashkin, M. D. Roth, P. J. Clements [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 4. – № 9. – P. 708-719.
66. Baseline Characteristics and Survival of an Australian Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features Cohort / A. S. Jee, M. J. S. Parker, J. F. Bleasel [et al.] // *Respiration*. – 2021. – Vol. 100. – № 9. – P. 853-864.
67. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии / С. Моисеев, А. Янакаева, В. Шоломова [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2018. – Т. 27. – № 5. – С. 1-6.
68. Suzuki, A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease / A. Suzuki, Y. Kondoh, A. Fischer // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 11. – № 7. – P. 591-603.
69. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial / D. P. Tashkin, M. D. Roth, P. J. Clements [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 4. – № 9. – P. 708-719.
70. Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease / D. P. Tashkin, R. Elashoff, P. J. Clements [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol. 176. – № 10. – P. 1026-1034.
71. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease / F. Romero-Bueno, P. Diaz del Campo, E. Trallero-Araguás [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2020. – Vol. 50. – № 4. – P. 776-790.
72. Fujisawa, T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease / T. Fujisawa // *Medicina*. – 2021. – Vol. 57. – № 4. – P. 347.
73. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / D. Khanna, C. J. F. Lin, D. E. Furst [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 963-974.

74. Successful Treatment of Rapidly Progressive Unclassifiable Idiopathic Interstitial Pneumonia with Anti-melanoma Differentiation-associated Gene-5 Antibody by Intensive Immunosuppressive Therapy / T. Koga, S. Kaieda, M. Okamoto [et al.] // *Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 57. – № 7. – P. 1039-1043.
75. Tofacitinib for the Treatment of Severe Interstitial Lung Disease Related to Rheumatoid Arthritis / C. Vacchi, A. Manfredi, G. Cassone [et al.] // *Case Reports in Medicine*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-5.
76. Mycophenolate therapy in interstitial pneumonia with autoimmune features: a cohort study / S. S. McCoy, Z. Mukadam, K. C. Meyer [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2018. – Vol. Volume 14. – P. 2171-2181.
77. Usual interstitial pneumonia: A distinct group within interstitial pneumonia with autoimmune features? / M. Brovko, L. Akulkina, V. Sholomova [et al.] // *Respirology*. – 2018. – Vol. 23. – № 10. – P. 958-958.
78. Prednisone, Azathioprine, and *N*-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – № 21. – P. 1968-1977.
79. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких / М. Бровко, Л. Акулкина, В. Шоломова [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т. 29. – № 1. – С. 61-66.
80. Интерстициальные заболевания легких: ключевые мишени для терапии / Н. Шостак, А. Клименко, А. Кондрашов // *Клиницист*. – 2018. – Т. 11. – № 3-4. – С. 10-16.
81. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases / K. R. Flaherty, A. U. Wells, V. Cottin [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 18. – P. 1718-1727.
82. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases / K. R. Flaherty, A. U. Wells, V. Cottin [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 18. – P. 1718-1727.
83. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного

- Совета экспертов / С. Авдеев, С. Чикина, И. Тюрин [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 4. – С. 505-510.
84. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2022. – Vol. 205. – № 9. – P. e18-e47.
85. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2022. – Vol. 205. – № 9. – P. e18-e47.
86. Ритуксимаб в лечении системной склеродермии / Т. Шевцова, В. Надточеева, С. Нимирицкая [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – Т. 30. – № 2. – С. 31-35.
87. Leuschner, G. Acute Exacerbation in Interstitial Lung Disease / G. Leuschner, J. Behr // Frontiers in Medicine. – 2017. – Vol. 4.
88. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease / Y. Kondoh, K. Kataoka, M. Ando [et al.] // Respiratory Investigation. – 2021. – Vol. 59. – № 5. – P. 675-678.
89. Случай тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки с прогрессирующим фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких / Л. Акулкина, М. Бровко, А. Щепалина [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 5. – С. 763-769.
90. COVID-19: A Multidisciplinary Review / N. Chams, S. Chams, R. Badran [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2020. – Vol. 8.
91. Podolanczuk, A. COVID-19 and Interstitial Lung Disease: Keep Them Separate / A. J. Podolanczuk, L. Richeldi // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 202. – № 12. – P. 1614-1616.
92. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis / J. Yang, Y. Zheng, X. Gou [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 94. – P. 91-95.

93. Risk Factors for Mortality after COVID-19 in Patients with Preexisting Interstitial Lung Disease / L. Gallay, Y. Uzunhan, R. Borie [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2021. – Vol. 203. – № 2. – P. 245-249.
94. Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case–Control Study / A. J. Esposito, A. A. Menon, A. J. Ghosh [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 202. – № 12. – P. 1710-1713.
95. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study / T. M. Drake, A. B. Docherty, E. M. Harrison [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 202. – № 12. – P. 1656-1665.
96. Listing, J. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment / J. Listing, K. Gerhold, A. Zink // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52. – № 1. – P. 53-61.
97. Older age, comorbidity, glucocorticoid use and disease activity are risk factors for COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases / R. Hasseli, U. Mueller-Ladner, B. F. Hoyer [et al.] // *RMD Open*. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. e001464.
98. Pulmonary Function and Survival in Idiopathic vs Secondary Usual Interstitial Pneumonia / M. J. Strand, D. Sprunger, G. P. Cosgrove [et al.] // *Chest*. – 2014. – Vol. 146. – № 3. – P. 775-785.
99. Genetics of COPA syndrome / R. Kumrah, B. Mathew, V. Pandiarajan [et al.] // *The Application of Clinical Genetics*. – 2019. – Vol. Volume 12. – P. 11-18.
100. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование / Л. Акулкина, А. Щепалина, А. Моисеев [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 3. – С. 224-229.