

Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование

Л.А. Акулкина^{✉1}, А.А. Шепалина¹, А.С. Моисеев^{1,2}, М.Ю. Бровко¹, В.И. Шоломова¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить демографические, клинико-серологические и морфологические признаки интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП), сравнить выживаемость при ИПАП и интерстициальных заболеваниях легких при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ-ИЗЛ), а также выявить предикторы смертности и развития СЗСТ в группе ИПАП.

Материалы и методы. Группа ИПАП включала 48 пациентов (75,0% женщин, медиана возраста 57,5 года), СЗСТ-ИЗЛ – 49 пациентов (79,6% женщин, медиана возраста 60,0 года). Проводились анализ демографических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также сравнение выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового теста в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. В группе ИПАП исследовались предикторы смертности и развития СЗСТ с использованием многофакторного регрессионного анализа.

Результаты. Длительность наблюдения за пациентами достоверно не отличалась в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (40,0 и 37,0 мес соответственно). Клинические критерии в группе ИПАП отмечались у 25 (52,1%) пациентов, серологические – у 44 (91,7%), морфологические – у 44 (91,7%). Смертность в группе ИПАП оказалась достоверно выше по сравнению с группой СЗСТ-ИЗЛ (29,2 и 6,1% соответственно; $p=0,023$). Независимыми предикторами смертности в группе ИПАП стали наличие сахарного диабета, компьютерно-томографического паттерна обычной интерстициальной пневмонии и исходное снижение форсированной жизненной емкости легких. В течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось у 4 (8,3%) пациентов с ИПАП. Независимым предиктором развития СЗСТ стало только исходное повышение уровня С-реактивного белка.

Заключение. ИПАП характеризуется менее благоприятным прогнозом жизни по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ и относительно низкой частотой развития СЗСТ.

Ключевые слова: интерстициальное заболевание легких, интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками, системное заболевание соединительной ткани

Для цитирования: Акулкина Л.А., Шепалина А.А., Моисеев А.С., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Моисеев С.В. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование. Терапевтический архив. 2023;95(3):224–229. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202087

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Interstitial pneumonia with autoimmune features: monocentric prospective study

Larisa A. Akulkina^{✉1}, Anastasia A. Shchepalina¹, Alexey S. Moiseev^{1,2}, Mikhail Yu. Brovko¹, Victoria I. Sholomova¹, Sergey V. Moiseev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study demographic, clinical, serological and morphological features of interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF), compare survival in IPAF and interstitial lung disease in connective tissue diseases (CTD-ILD), and identify predictors of mortality and transformation to CTD in the IPAF group.

Materials and methods. The IPAF group included 48 patients (75.0% women, median age 57.5 years), CTD-ILD – 49 patients (79.6% women, median age 60.0 years). The analysis of demographic, clinical, laboratory and instrumental data was performed, as well as comparison of survival with the Kaplan–Meier method and the log-rank test in the IPAF and CTD-ILD groups. In the IPAF group, predictors of mortality and the development of CTD were studied with multivariate regression analysis.

Results. Duration of observation period did not differ significantly in the IPAF and CTD-ILD groups (40.0 and 37.0 months, respectively). Clinical criteria of IPAF were observed in 25 (52.1%) patients, serological – in 44 (91.7%), morphological – in 44 (91.7%). Mortality in the IPAF group was significantly higher than in the CTD-ILD group (29.2 and 6.1%, respectively; $p=0.023$). The presence of diabetes mellitus, CT-pattern of usual interstitial pneumonia, and an initial low forced vital capacity value were independent predictors of mortality in the IPAF group. During the observation period, the development of CTD was noted in 4 (8.3%) patients with IPAF. The independent predictor of the CTD development was the increased C-reactive protein level.

Conclusion. IPAF is characterized by a lower survival rate compared to CTD-ILD, and a relatively low risk of CTD transformation.

Keywords: interstitial lung disease, interstitial pneumonia with autoimmune features, connective tissue disease

For citation: Akulkina LA, Shchepalina AA, Moiseev AS, Brovko MYu, Sholomova VI, Moiseev SV. Interstitial pneumonia with autoimmune features: monocentric prospective study. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):224–229. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202087

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Акулкина Лариса Анатольевна** – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)962-57-65; e-mail: akullar.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4307-8882

✉ **Larisa A. Akulkina.** E-mail: akullar.ru@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4307-8882

Введение

В 2015 г. Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом 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). Диагностика ИПАП основана на выявлении комбинации клинических, серологических и морфологических критериев, а также исключении экзогенных причин развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) [1].

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о частоте серологических, морфологических и клинических критериев ИПАП, а также выживаемости и частоте развития СЗСТ у таких больных [2, 3]. **Целью** нашего исследования стало изучение демографических, клинических, серологических и морфологических признаков ИПАП, сравнение выживаемости пациентов с ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ, а также выявление предикторов выживаемости и развития СЗСТ в группе ИПАП.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В проспективное когортное исследование включены 48 пациентов с ИПАП, госпитализированных в Университетскую клиническую больницу №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) – Клинику им. Е.М. Тареева в 2018–2021 гг. Диагноз ИПАП устанавливался на основании международных критериев, предложенных в 2015 г. [1]. Контрольную, сопоставимую по полу и возрасту группу сравнения составили 49 пациентов с СЗСТ-ИЗЛ, проходивших лечение в Клинике в тот же период. Исследование «Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками» одобрено локаль-

ным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №22-21. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

У всех пациентов на момент включения в исследование регистрировали демографические, клинические, лабораторные данные, функцию внешнего дыхания и диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLCO), результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, при проведении биопсии легкого – морфологические данные, оценку давления в легочной артерии с помощью эхокардиографии. Стандартное серологическое обследование пациентов с интерстициальной пневмонией включало антинуклеарный фактор (АНФ), ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к цитоплазме нейтрофилов, панель антинуклеарных и антисинтетазных антител. Все пациенты в группе ИПАП консультированы ревматологом для исключения СЗСТ. Данные о проводимом лечении анализировались в течение всего периода наблюдения (до 1 июня 2022 г. или до смерти пациента).

Статистический анализ

Данные количественных показателей представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных – 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 многофакторного регрессионного анализа. Данные

Шепалина Анастасия Александровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1826-0519

Моисеев Алексей Сергеевич – врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-5296-7622

Бровко Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0023-2701

Шоломова Виктория Игоревна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8785-7968

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, дир. Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

Anastasia A. Shchepalina. ORCID: 0000-0002-1826-0519

Alexey S. Moiseev. ORCID: 0000-0002-5296-7622

Mikhail Yu. Brovko. ORCID: 0000-0003-0023-2701

Victoria I. Sholomova. ORCID: 0000-0002-8785-7968

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640



Рис. 1. Частота встречаемости клинических признаков ИПАП.

Fig. 1. Incidence of clinical signs of interstitial pneumonia with autoimmune features.

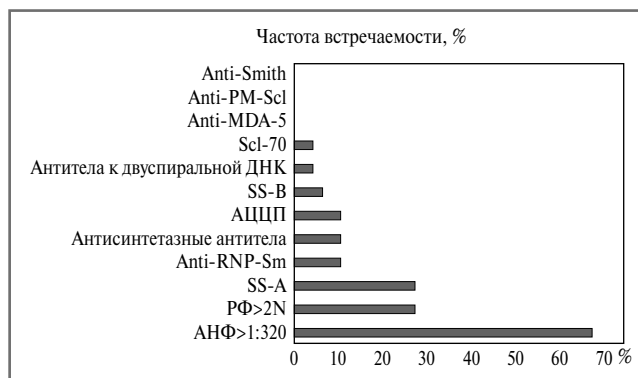


Рис. 2. Частота встречаемости серологических признаков ИПАП.

Fig. 2. Incidence of serological signs of interstitial pneumonia with autoimmune features.

о времени до события оценивали с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового теста. Достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$, результаты приведены с двусторонним уровнем значимости. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Результаты

Сравнение групп ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Сравнительная характеристика групп ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ представлена в **табл. 1**. В группу ИПАП включены 48 пациентов (75,0% женщин, медиана возраста 57,5 [51,0; 63,8] года). Клинические критерии ИПАП отмечались у 25 (52,1%) пациентов, серологические – у 44 (91,7%), морфологические – у 44 (91,7%). Наиболее частыми клиническими критериями ИПАП стали артриты и феномен Рейно (**рис. 1**). Среди серологических критериев преобладали повышение титра АНФ, РФ (**рис. 2**). Наиболее часто встречающимся паттерном ИЗЛ в группе ИПАП была неспецифическая интерстициальная пневмония – 58,3%.

В группу контроля с СЗСТ-ИЗЛ включены 49 пациентов (79,6% женщин, медиана возраста 60,0 [49,3; 64,8] года). Группы ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ достоверно не отличались по сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, ожирению, наличию сахарного диабета (СД). Ряд проявлений системной аутоиммунной патологии, таких как артриты, плотный отек пальцев, дигитальные язвы, феномен Рейно, чаще выявлялись в группе СЗСТ-ИЗЛ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ

Table 1. Comparative characteristics of interstitial pneumonia groups with autoimmune features and systemic connective tissue disease-interstitial lung disease

	Группа ИПАП (n=48)	Группа СЗСТ-ИЗЛ (n=49)	p
Возраст, лет	57,5 [51,0; 63,8]	60,0 [49,3; 64,8]	>0,05
% женщин	75,0	79,6	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 [25,1; 32,4]	28 [23,5; 32]	>0,05
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	31 (64,6)	23 (46,9)	>0,05
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	6 (12,5)	5 (10,2)	>0,05
Сердечно-сосудистые осложнения, абс. (%)	10 (20,8)	7 (14,3)	>0,05
СД, абс. (%)	8 (16,7)	7 (14,3)	>0,05
Хроническая сердечная недостаточность, абс. (%)	5 (10,4)	2 (4,1)	>0,05
Ожирение, абс. (%)	16 (33,3)	17 (34,7)	>0,05
Остеопороз, абс. (%)	14 (29,2)	20 (40,8)	>0,05
<i>Данные функционального обследования</i>			
ФЖЕЛ, %	85,5 [64,1; 101,3]	85,8 [78,8; 95,9]	>0,05
DLCO, %	57 [42; 68]	57 [44,5; 74]	>0,05
<i>КТ-паттерн поражения легких</i>			
ОИП, абс. (%)	7 (14,6)	3 (6,1)	>0,05
Неспецифическая интерстициальная пневмония, абс. (%)	28 (58,3)	28 (57,1)	>0,05
Организирующаяся пневмония, абс. (%)	6 (12,5)	3 (6,1)	>0,05
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония, абс. (%)	0 (0)	1 (2)	>0,05
Недифференцированная интерстициальная пневмония, абс. (%)	7 (14,6)	14 (28,5)	>0,05
<i>Лечение</i>			
ГКС, абс. (%)	39 (81,3)	42 (85,7)	>0,05
Цитостатические препараты, абс. (%)	25 (52,1)	41 (83,7)	0,001
ГИБП, абс. (%)	0 (0)	8 (16,3)	0,003
Антифибротическая терапия, абс. (%)	5 (10,4)	0 (0)	0,027

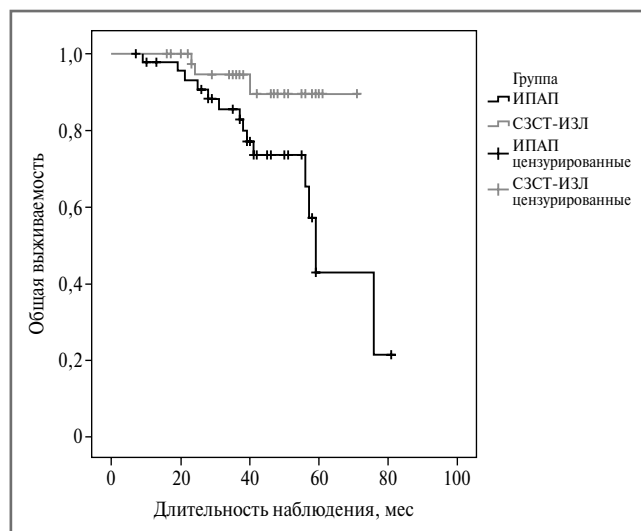


Рис. 3. Зависимость выживаемости пациентов от времени в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ.

Fig. 3. Survival dependence of patients in interstitial pneumonia groups with autoimmune signs and systemic connective tissue disease-interstitial lung disease.

Исходно между группами ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ не выявлялось отличий по уровню С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы, основных классов иммуноглобулинов; в группе ИПАП отмечалось незначительное увеличение концентрации фибриногена по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ. В то же время частота выявления ряда аутоиммунных маркеров (АНФ в титре более 1:320, анти-Scl-70, антицентромерных антител) оказалась достоверно выше в группе СЗСТ-ИЗЛ по сравнению с ИПАП. Часть аутоиммунных маркеров выявлялась только у пациентов с СЗСТ (антицентромерные антитела, Pm-Scl 100, Pm-Scl 75).

Достоверных отличий между значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и DLCO, частотой встречаемости КТ-паттернов ИЗЛ, наличием легочной гипертензии между группами не выявлено. Биопсия легкого достоверно чаще проводилась пациентам с ИПАП по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ, однако достоверных отличий по встречаемости морфологических паттернов ИЗЛ между группами не отмечалось.

Частота назначения и дозы глюкокортикостероидов (ГКС) достоверно не отличались в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ. Лечение цитостатическими препаратами достоверно чаще получали пациенты с СЗСТ-ИЗЛ. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) проводилась 16,3% пациентам в группе СЗСТ-ИЗЛ, при этом ГИБП не получал ни один пациент в группе ИПАП. Антифибротическую терапию получали только 10,4% пациентов в группе ИПАП.

Длительность наблюдения за пациентами достоверно не отличалась в группах ИПАП и СЗСТ-ИЗЛ (40,0 [28,0; 50,0] и 37,0 [22,5; 50,0] мес соответственно). Смертность в группе ИПАП (29,2%) оказалась достоверно выше по сравнению с группой СЗСТ-ИЗЛ (6,1%); **рис. 3.** В течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось у 4 (8,3%) пациентов с ИПАП.

Определение факторов-предикторов смертности в группе ИПАП

В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами смертности в группе ИПАП являлись наличие СД, ожирения и сердечно-сосудистых осложнений в

анамнезе, высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке, исходное значение ФЖЕЛ, КТ-паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), расширение легочной артерии по данным КТ, а также антифибротическая терапия.

В многофакторной регрессионной модели достоверными независимыми предикторами смертности являлись наличие в анамнезе СД (ОШ 103,07; 95% доверительный интервал – ДИ 3,79–2803,15; $p=0,006$), КТ-паттерн ОИП (ОШ 94,53; 95% ДИ 1,70–5243,74; $p=0,026$) и исходное значение ФЖЕЛ (ОШ 0,918; 95% ДИ 0,856–0,984; $p=0,028$).

Определение факторов-предикторов прогрессирования ИПАП с развитием СЗСТ

В однофакторной регрессионной модели достоверными предикторами развития СЗСТ являлись наличие воспалительной миопатии, повышение скорости оседания эритроцитов и СРБ. В многофакторной регрессионной модели достоверным фактором – предиктором развития СЗСТ являлось только повышение уровня СРБ (ОШ 2,29; 95% ДИ 1,71–5,53; $p=0,032$).

Обсуждение

В нашем исследовании проанализировано течение ИПАП у 48 пациентов в течение более чем 3 лет. Наиболее частыми симптомами ИПАП оказались относительно неспецифичные, такие как артриты и феномен Рейно, что согласуется с результатами большинства других работ [4–8].

В настоящее время активно обсуждается возможность коррекции клинического домена критериев ИПАП. В связи с достаточной специфичностью ряда симптомов для конкретной аутоиммунной патологии (дигитальные язвы для системной склеродермии – ССД, папулы/симптом Готтрона для дерматомиозита) и редким их выявлением по имеющимся данным у пациентов с ИПАП предлагается их исключение из клинического домена ИПАП [2].

Среди серологических критериев ИПАП в нашей когорте пациентов чаще выявлялись повышение титра АНФ, РФ, а также уровня SS-A, что также согласуется с мировыми данными [9–11]. Так же, как и в случае клинических критериев, включение отдельных критериев в серологический домен ИПАП продолжает подвергаться критике. Ряд авторов предполагают, что антитела к цитоплазме нейтрофилов должны быть включены в серологический домен в связи с возможностью их ассоциации с ИЗЛ без явных признаков васкулита [2, 12].

Морфологические критерии ИПАП также продолжают обсуждаться, в частности значение паттерна ОИП. В нашем исследовании наличие КТ-паттерна ОИП оказалось независимым фактором риска смертности в группе ИПАП. В ряде исследований показано, что исходы и выживаемость не отличаются у пациентов с ИПАП и КТ-паттерном ОИП (ОИП-ИПАП) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), в связи с чем предлагается исключить пациентов с ОИП из группы ИПАП [3]. Тем не менее данная тенденция зависимости выживаемости от паттерна поражения легких прослеживается не во всех исследованиях [13, 14].

В настоящее время имеются ограниченные данные относительно оптимальной терапии ИПАП. Большинство пациентов в нашем исследовании получали иммуносупрессивную терапию, чаще ГКС, циклофосфамид и микофенолата мофетил; при наличии прогрессирующего легочного фиброза также назначалась антифибротическая терапия; достоверных ассоциаций вариантов терапии с выживаемостью не выявлено.

В соответствии с предположением о значимой роли воспаления в патогенезе заболевания типичным подходом

к лечению ИПАП является использование иммуносупрессивной терапии, особенно при снижении функциональных легочных параметров в динамике. За основу данной терапии берутся результаты клинических исследований при СЗСТ-ИЗЛ [15]. Наиболее исследованной терапией при СЗСТ-ИЗЛ являются циклофосфамид и микофенолата мофетил, которые продемонстрировали эффективность в лечении ССД (исследования SLS I и SLS II) [16, 17]. Среди ГИБП ритуксимаб и абатацепт продемонстрировали эффективность в лечении ИЗЛ, в частности ассоциированных с ССД [18, 19].

Открытым вопросом в лечении как ИЗЛ в целом, так и ИПАП в частности, является время начала лечения. Иммуносупрессивная терапия обычно назначается в случае развития прогрессирующих интерстициальных изменений в легких (по данным функциональных легочных параметров или КТ органов грудной клетки), а также при высоком риске прогрессирования болезни (как в случае наличия MDA5-аутоантител), наличии выраженного снижения легочной функции в дебюте либо при наличии внелегочных поражений, требующих начала иммуносупрессии (например, в случае активного артрита) [2].

Использование антифибротической терапии в лечении ИЗЛ до недавнего времени ограничивалось только пациентами с ИЛФ, у которых доказана ее эффективность в отношении замедления снижения легочной функции. Тем не менее роль антифибротической терапии в лечении ИЗЛ постепенно расширяется. Нинтеданиб, относящийся к группе ингибиторов тирозинкиназ, достоверно замедляет снижение легочной функции у пациентов с ССД-ИЗЛ, а также у пациентов с прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ любой этиологии, в том числе ИПАП [15].

В настоящее время имеются противоречивые данные относительно прогноза у пациентов с ИПАП. Общим мнением является то, что выживаемость при ИПАП в целом выше по сравнению с ИЛФ, классическим прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ, при котором она в среднем составляет около 3–5 лет после установления диагноза, и хуже по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ [1–4, 6, 20, 21]. С другой стороны, по данным ряда других авторов, пациенты с ИПАП и КТ-паттерном ОИП имеют такой же плохой прогноз жизни, как при ИЛФ [17].

Помимо КТ-паттерна ОИП в ряде исследований факторами, ассоциированными с более низкой выживаемостью при ИПАП, оказались старший возраст, курение в анамнезе, низкие исходные функциональные легочные параметры (ФЖЕЛ и/или DLCO), наличие легочной гипертензии, укорочение теломер, а также наличие минорного аллеля MUC5B [2, 3].

В нашем исследовании в течение периода наблюдения развитие СЗСТ отмечалось только у 8,3% пациентов с ИПАП: у 2 – полимиозит, по 1 – дерматомиозит и ревматоидный артрит; единственным достоверным предиктором развития СЗСТ в динамике стал более высокий исходный уровень СРБ. В ряде работ помимо повышенного исходного уровня маркеров воспаления женский пол, наличие критериев серологического домена ИПАП, а также проведение иммуносупрессивной терапии являлись факторами, ассоциированными с развитием СЗСТ [2, 19].

Данное исследование имеет ряд преимуществ и недостатков. Важным преимуществом нашего исследования является его проспективный дизайн. Всем пациентам проводилось стандартное обследование на момент включения в исследование, а также длительное динамическое наблюдение с оценкой диагноза и жизненного статуса. Данный подход обеспечивает получение более достоверных данных о пациентах с ИПАП, чем предшествующие ретроспектив-

ные исследования с меньшим периодом наблюдения. Ограничениями нашего исследования является относительно небольшое число пациентов, что может занижать влияние ряда факторов на выживаемость, вероятная ошибка, связанная с отбором, а также отсутствие данных биопсии легкого у большей части пациентов.

Заключение

Термином ИПАП, впервые предложенным в 2015 г., унифицированы критерии данной патологии, что позволило в течение нескольких последних лет расширить представления о клинических проявлениях и прогнозе заболевания. ИПАП является отдельной патологией, отличной как от идиопатической интерстициальной пневмонии, так и от СЗСТ-ИЗЛ, и имеет достаточно низкий риск прогрессирования с развитием СЗСТ-ИЗЛ. В связи с гетерогенностью данных, полученных в различных когортах пациентов с ИПАП, требуется пересмотр критериев заболевания. В будущем это позволит получить более однородные группы пациентов в первую очередь для исследования различных вариантов терапии и улучшения прогноза заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование «Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками» одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №22-21. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study “Clinical-laboratory and X-ray characteristics of interstitial pneumonia with autoimmune features” was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol №22-21. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АНФ – антинуклеарный фактор
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких
 ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
 ИПАП – интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками
 КТ – компьютерная томография
 ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОШ – отношение шансов
 РФ – ревматоидный фактор
 СД – сахарный диабет
 СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани
 СРБ – С-реактивный белок
 ССД – системная склеродермия
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-87. DOI:10.1183/13993003.00150-2015
- Mackintosh JA, Wells AU, Cottin V, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: challenges and controversies. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210177. DOI:10.1183/16000617.0177-2021
- Joerns EK, Adams TN, Sparks JA, et al. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: What the Rheumatologist Needs to Know. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(6):213-26. DOI:10.1007/s11926-022-01072-8
- Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, et al. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience. *Respir Med*. 2016;119:150-4. DOI:10.1016/j.rmed.2016.09.002
- Kim HC, Lee JH, Chae EJ, et al. Long-term clinical course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features. *Respirology*. 2020;25(6):636-43. DOI:10.1111/resp.13665
- Sebastiani M, Cassone G, De Pasquale L, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center prospective follow-up study. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102451. DOI:10.1016/j.autrev.2019.102451
- Karampeli M, Thomas K, Flouda S, et al. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF): A Single-Centre, Prospective Study. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(3):330-6. DOI:10.31138/mjr.31.3.330
- Finckh A, Alpizar-Rodriguez D, Roux-Lombard P. Value of Biomarkers in the Prevention of Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):585-7. DOI:10.1002/cpt.727
- Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1767-75. DOI:10.1183/13993003.01565-2015
- Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med*. 2019;150:154-60. DOI:10.1016/j.rmed.2019.03.011
- Ito Y, Arita M, Kumagai S, et al. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):111. DOI:10.1186/s12890-017-0453-z
- Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу. Ч.2. *Клиническая практика*. 2016;7(4):58-65 [Averyanov AV, Lesnyak VN. From idiopathic fibrosing alveolitis to idiopathic lungs fibrosis. *Clinpractice*. 2016;7(4):58-65 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract7458-65
- Ahmad K, Barba T, Gamondes D, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: Clinical, radiologic, and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respir Med*. 2017;123:56-62. DOI:10.1016/j.rmed.2016.10.017
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология*. 2015;25(5):600-12 [Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology*. 2015;25(5):600-12 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
- Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(7):591-603. DOI:10.1080/17476348.2017.1335600
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026-34. DOI:10.1164/rccm.200702-326OC
- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30152-7
- Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(4):347. DOI:10.3390/medicina57040347
- Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):776-90. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.03.007
- Hazarika K, Sahoo RR, Mohindra N, et al. Clinical, radiologic and serologic profile of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2022;42(8):1431-41. DOI:10.1007/s00296-021-04883-7
- Li Y, Zheng Z, Han Q, et al. IPAF should receive early treatment for sharing similar clinical characteristics as CTD-ILD: a report from 273 Chinese patients. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3817-23. DOI:10.1007/s10067-020-05149-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2022



OMNIDOCTOR.RU