

Интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями: совместный консенсус Европейского респираторного и Американского торакального обществ

По материалам: Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015

Резюме

У многих больных идиопатической интерстициальной пневмонией имеются клинические проявления аутоиммунного заболевания, не соответствующие критериям заболевания соединительной ткани (ЗСТ). Для характеристики таких больных предлагаются различные термины и критерии, а отсутствие единого мнения о терминологии и классификации подобных ситуаций не позволяет выполнять проспективные исследования сопоставимых групп больных. Для выработки консенсуса о терминологии и классификации этих случаев Европейским респираторным и Американским торакальным обществами создана Рабочая группа по недифференцированным формам ЗСТ, сопровождающихся интерстициальными заболеваниями легких, специалистами которой предложено ввести термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями» (ИПАП) и диагностические критерии, основанные на сочетании 3 групп признаков: клинических (специфические экстраторакальные симптомы), серологических (специфические аутоантитела) и морфологических (специфические проявления при визуализационных, гистологических исследованиях или исследовании физиологии дыхания). По решению экспертов термин «ИПАП» должен применяться к больным интерстициальными пневмониями и симптомами, позволяющими заподозрить ЗСТ, но не подтверждающими его. Введение нового термина позволит в будущем вовлекать в исследования более однородные когорты больных.

Ключевые слова: идиопатическая интерстициальная пневмония, недифференцированные заболевания соединительной ткани, терминология, классификация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-529-538

Interstitial pneumoniae with autoimmune manifestations. Joint Consensus of the ERS/ATS

Summary

Some patients with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) have extra-thoracic signs and symptoms suggestive for co-existing autoimmune disease that, however, do not meet criteria for any connective tissue disease (CTD). Currently, there are no unique terms and criteria for these cases. The European Respiratory Society and the American Thoracic Society created the Task Force Group on Undifferentiated Forms of CTD Associated with Interstitial Lung Disease in order to develop consensus on terminology and diagnostic criteria for patients with IIP and clinical features of an autoimmune disorder. The Task Force created the term «interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)» and diagnostic criteria based on three groups of signs: clinical signs including specific clinical extra-thoracic features; serological features including specific autoantibodies and morphological features including imaging, histology and respiratory physiology. Experts supposed that the term IPAF should facilitate identification patients with IIP and specific autoimmune signs but without a definitive CTD. This term should also provide involvement a uniform cohort of patients in clinical studies.

Key words: idiopathic interstitial pneumonia, undifferentiated connective tissue disease, terminology, diagnostic criteria.

В данном документе собраны результаты работы совместной Рабочей группы Европейского респираторного (ERS) и Американского торакального (ATS) обществ по недифференцированным формам заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), сопровождающихся интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). Основной целью этой многопрофильной Рабочей группы явилась разработка консенсуса по терминологии и классификации больных с подозрением на ЗСТ, ассоциированных с ИЗЛ (ЗСТ–ИЗЛ). В этом документе предлагается:

- ввести новый термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями» (ИПАП) для больных с ИЗЛ и клиническими, серологическими и / или морфологическими признаками системного аутоиммунного заболевания, но не имеющих ревматологических критериев, необходимых для диагностики ЗСТ;

- разработать классификацию ИПАП. Этот шаг необходим для создания основы будущих проспективных исследований, включающих таких больных, однако данный документ не является клиническими рекомендациями по их ведению.

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – это диффузные воспалительные и / или фиброзирующие заболевания легких, которые объединены в 1 группу на основании сходных клинических, рентгенологических и гистологических проявлений [1–3]. При диагнозе ИИП требуется исключить все известные причины интерстициальных пневмоний, такие как внешнесредовые воздействия, лекарственная токсичность и ЗСТ [2]. Установление этиологии всегда очень важно с точки зрения клинической перспективы, т. к. от этого нередко зависит лечение и прогноз [4–6]. По мнению исследователей, точное фенотипирование влияет на

эпидемиологию заболевания, позволяет глубже изучить патофизиологические механизмы и облегчает планирование и проведение клинических исследований.

ЗСТ представляют собой группу системных аутоиммунных заболеваний, в которую входят ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные идиопатические миопатии, синдром Шегрена, системный склероз и смешанные ЗСТ. Помимо сходных и вполне определенных симптомов, при этих болезнях присутствуют общие механизмы системного аутоиммунного воспаления и иммуноопосредованное поражение органов.

Одним из хорошо изученных клинических проявлений ЗСТ являются интерстициальные пневмонии. Чаще всего интерстициальная пневмония развивается на фоне уже диагностированного ЗСТ, но нередко является первым, а иногда и единственным проявлением этого заболевания [7–10]. Иногда выявить ЗСТ у больного ИИП [9, 11–16] очень трудно, поскольку разница между ИИП и ЗСТ–ИЗЛ определена не вполне четко. Отсутствует единый подход к обследованию таких больных, хотя в современных международных клинических рекомендациях по диагностике ИИП рекомендуется исключить ЗСТ [2, 3]. Нужно ли обследовать пациента в этом направлении и с помощью каких методов – решает клиницист, но как правило, этот процесс включает оценку внелегочных проявлений ЗСТ, исследование широкого спектра циркулирующих аутоантител (ААТ) и анализ специфических визуализационных и / или гистологических проявлений [5, 6]. Эксперты сошлись во мнении, что такую диагностику может улучшить мультидисциплинарный подход с участием ревматолога [7–9, 11, 17, 18].

Многочисленные исследования последних лет показали, что у больных ИИП нередко наблюдаются определенные клинические проявления, иногда стертые, позволяющие заподозрить наличие аутоиммунного процесса, однако эти проявления не соответствуют диагностическим критериям какого-либо конкретного ЗСТ [19–22]. У некоторых больных при этом отсутствуют серологические нарушения, тогда как у других могут обнаруживаться высокоспецифичные сывороточные ААТ при отсутствии типичных для ЗСТ системных или внелегочных нарушений. Иногда подозрение на ЗСТ может возникнуть на основании рентгенологических или гистологических данных, но отсутствие при этом внелегочных клинических симптомов или серологических маркеров ЗСТ не позволяет поставить диагноз ЗСТ. Имеется мнение, что это больные ИИП с аутоиммунной или ревматологической «окраской» [20].

Исследователями всего мира предлагались другие критерии диагностики ЗСТ и термины для характеристики подобных больных, в т. ч. термин «недифференцированные ЗСТ, ассоциированные с ИЗЛ» [19], «ЗСТ с преимущественным поражением легких» [20] или «ИЗЛ с аутоиммунными проявлениями» [21]. Все эти термины спорные, ни один не был одобрен повсеместно. Кроме того, несмотря на некоторые раз-

личия в диагностических критериях, объединенных в каждом термине, почти все они относятся к одним и тем же больным. Отсутствие единого подхода к терминологии и классификации не позволяет проводить проспективные исследования, которые необходимы для прояснения фундаментальных вопросов относительно таких больных.

Для достижения консенсуса в наименовании и классификации подобных случаев ERS и ATS организована Рабочая группа по недифференцированным формам ЗСТ–ИЗЛ, которая представляет собой международную многопрофильную группу экспертов по ЗСТ–ИЗЛ. Целью создания Рабочей группы явилась выработка единых терминологии и диагностических критериев для больных ИПАП, которые должны лечь в основу будущих исследований этой проблемы.

Материалы и методы

Рабочая группа является многонациональной и многопрофильной и финансируется ERS и ATS. В ее составе – 13 пульмонологов, 4 ревматолога, 1 рентгенолог и 1 морфолог, все специализируются на легочной патологии. Председателем Рабочей группы *A. Fischer* и сопредседателями *H.R. Collard* и *V. Cottin* сформирован остальной состав группы по опыту в области ЗСТ и / или ИЗЛ.

Члены Рабочей группы первоначально общались посредством телеконференций и электронной почты. Первая встреча состоялась в Филадельфии (США) в мае 2013 г. (рис. S1 в дополнительных материалах). Сотрудниками Национальной еврейской медицинской библиотеки проведен поиск опубликованных исследований с участием людей и статей на английском или других языках, но имеющих резюме на английском языке, которые посвящены теме ЗСТ–ИЗЛ и опубликованы после 2003 г.

На основании этого поиска были сформулированы следующие направления работы Группы:

- **Проблема.** Эксперты пришли к единому мнению, что у некоторых больных ИИП или другими ИЗЛ выявляются клинические, серологические или морфологические черты, позволяющие заподозрить наличие системного аутоиммунного заболевания при отсутствии необходимых диагностических критериев ЗСТ. Отсутствие единого подхода к такой категории больных препятствует систематическому изучению данной проблемы.
- **Необходимость новых терминов.** Ранее предложенные термины для этой группы больных, включая «недифференцированные ЗСТ, ассоциированные с ИЗЛ», «ЗСТ с преимущественным поражением легких», «ИЗЛ с аутоиммунными проявлениями» [19–21] следует заменить на термины, выработанные на основании консенсуса.
- **Необходимость диагностических критериев,** которые должны быть основаны на клинических, серологических и морфологических признаках. Внелегочные клинические симптомы, серологические маркеры (ААТ) и морфологические харак-

теристика включают визуализационные данные, результаты гистологических исследований и показатели респираторной физиологии. Все эти критерии нуждаются в обсуждении.

После первой встречи Рабочая группа была разделена на 4 небольшие многопрофильные группы (их возглавили *T.J.Corte, J.S.Lee, M.E.Strek* и *A.Fischer*) для более динамичной работы. Во время 2-й встречи в Барселоне (Испания) в сентябре 2013 г. главой каждой из 4 групп представлены предложения по терминологии и 1-й вариант диагностических критериев. Эти предложения впоследствии дорабатывались вместе с председателем и сопредседателями по электронной почте и в ходе телеконференций. После окончательной формулировки критериев они были апробированы в группе больных ($n = 15$) интерстициальными пневмониями, отобранных в 5 исследовательских центрах, после чего критерии снова дорабатывались. Последняя встреча Рабочей группы произошла в Сан-Диего (США) в мае 2014 г., во время которой члены Группы утвердили терминологию и классификацию.

Результаты

Терминология

Рабочая Группа согласилась с термином «ИПАП». Термин «ЗСТ» специально не использовался из-за опасений, что он создаст ложное представление, что такие больные имеют подтвержденное ЗСТ. По мнению Рабочей группы, важно, что такая терминология носит описательный характер и наряду с конкретными клиническими, серологическими и морфологическими критериями предполагает наличие *аутоиммунных проявлений*. Таким образом, в случае диагноза ИПАП формируется особая когорта больных, которые не имеют классифицируемого ЗСТ, но в то же время отличаются от других пациентов с ИИП.

Предлагаемые диагностические критерии ИПАП

В следующих разделах описаны критерии для диагностики ИПАП (см. таблицу). Они являются результатом совместной работы многопрофильной международной группы экспертов и были единогласно одобрены Рабочей группой. В данных критериях отражено мнение экспертов и требуется валидизация в проспективных исследованиях. Авторы старались соблюсти баланс между очень широкими и неспецифическими и слишком узкими, но специфическими критериями.

Общая структура

Критерии построены с учетом нескольких требований к классификации ИПАП. У таких больных должны быть признаки интерстициальной пневмонии при КТВР и / или хирургической биопсии легкого. После тщательного клинического обследования должны быть исключены другие известные причины интерстициальных пневмоний и отсут-

Таблица
Диагностические критерии ИПАП
Table
Classification criteria for “interstitial pneumonia with autoimmune features”

1. Признаки интерстициальной пневмонии при КТВР легких и / или хирургической биопсии легкого и
2. Исключение альтернативной этиологии заболевания и
3. Отсутствие диагностических критериев любого конкретного ЗСТ и
4. Как минимум 1 признак по крайней мере из 2 групп критериев:
а) клиническая
б) серологическая
с) морфологическая
А. Клиническая группа признаков:
1) трещины кожи дистальных фаланг пальцев рук («рука механика»)
2) изъязвление кончиков пальцев
3) воспалительный артрит или утренняя тугоподвижность (скованность) суставов ≥ 60 мин
4) телеангиоэктазии на ладонях
5) синдром Рейно
6) беспричинный отек пальцев
7) беспричинные фиксированные высыпания на коже разгибательной поверхности пальцев (симптом Готтрона)
В. Серологическая группа признаков:
а) АНА $\geq 1 : 320$, диффузный, гранулярный, гомогенный тип окрасивания или
• ядрышковый тип окрасивания (в любом титре)
• центромерный тип окрасивания (в любом титре)
б) повышение ревматоидного фактора в ≥ 2 раза верхней границы нормы
с) антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
д) антитела к двуцепочечной ДНК (dsDNA)
е) антитела к SS-A (Ro)
ф) антитела к SS-B (La)
г) антитела к рибонуклеопротеину
h) антитела к Smith
и) антитела к топоизомеразе (Scl-70)
j) антитела к tPHK-синтетазе (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
к) антитела к PM-Scl
l) антитела к MDA-5
С. Морфологическая группа признаков
1. Рентгенологическая картина при КТВР (см. описание в тексте):
а) НСИП
б) ОП
с) перекрест НСИП с ОП
д) ЛИП
5. Гистологическая картина в хирургических биоптатах легкого:
а) НСИП
б) ОП
с) перекрест НСИП с ОП
д) ЛИП
е) интерстициальные скопления лимфоцитов с герминативным центром
ф) диффузные лимфоплазмочитарные инфильтраты (с лимфоидными фолликулами или без них)
6. Внегочные проявления (в дополнение к интерстициальной пневмонии):
а) необъяснимые плевральный выпот или утолщение плевры
б) необъяснимые перикардиальный выпот или утолщение перикарда
с) необъяснимые заболевания дыхательных путей* (по данным легочных функциональных тестов, визуализационных методов или биопсии)
д) необъяснимые легочные васкулопатии

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; АНА – антиядерные антитела; ОП – организующаяся пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония, ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; * – включая бронхообструктивный синдром, бронхолит, бронхоэктазы.

ствовать диагностические критерии любого конкретного ЗСТ.

Диагностические критерии ИПАП основаны на признаках, относящихся к 3 группам: клинических (специфические экстраторакальные симптомы), серологических (специфические сывороточные ААТ) и морфологических (специфические проявления при визуализационных, гистологических исследованиях или исследованиях физиологии дыхания). Для постановки диагноза ИПАП пациент должен соответствовать всем описанным требованиям (признаки интерстициальной пневмонии при КТВР и / или хирургической биопсии легкого, исключение альтернативной этиологии заболевания, отсутствие диагностических критериев любого конкретного ЗСТ) и по крайней мере 1 критерий как минимум из 2 групп признаков (см. таблицу).

Клиническая группа признаков

В данную группу входят симптомы, заставляющие предположить наличие ЗСТ. Синдром Рейно, телеангиоэктазия ладоней, изъязвление кончиков пальцев и отек пальцев – специфические симптомы, часто встречающиеся у больных системным склерозом [23, 24], но редко присутствующие при ИИП. Аналогичным образом трещины кожи пальцев рук («руки механика») (рис. 1) и фиксированная сыпь на коже разгибательной поверхности пальцев (симптом Готтрона) (рис. 2) являются ключевыми симптомами антисинтетазного синдрома либо перекреста системного склероза и миозита с положительными антителами к РМ-Scl [16, 25–32]. Для диагностики синдрома Рейно желательнее выполнить капилляроскопию ногтевого ложа для выявления патологии капиллярных петель, которая специфична для некоторых ЗСТ, например, системного склероза или дерматомиозита [33–36]. Воспалительная артропатия тоже включена как критерий ИПАП и характеризуется симптомами периферического суставного синовита, однако наличие боли в суставах без других признаков неспецифично и не входит в данные кри-



Рис. 1. «Рука механика», характеризуемая трещинами и разрывами кожи на дистальных фалангах пальцев
Figure 1. “Mechanic hands” characterised by distal digital fissuring and cracking of the skin



Рис. 2. Симптом Готтрона, характеризуемый фиксированными эритематозными высыпаниями на коже над пястно-фаланговыми суставами. У таких больных следует также обращать внимание на наличие околоногтевой эритемы
Figure 2. Gottron’s sign characterised by fixed erythematous rash over the meta-carpal phalangeal joints. Note also the presence of periungual erythema

терии. Также в критерии не включены и другие неспецифические проявления: алопеция, фотосенсибилизация, язвенный стоматит, потеря массы тела, сухость кожи и слизистых, миалгия, артралгия. Аналогично демографические данные, которые чаще ассоциируются с ЗСТ (например, молодой возраст, женский пол), не включены из-за их низкой специфичности для ЗСТ–ИЗЛ.

В идеале оценка внелегочных проявлений начинается со сбора анамнеза и врачебного осмотра с участием ревматолога и не может ограничиваться только расспросом больного или применением анкет.

Серологическая группа признаков

У больного ИИП следует измерить сывороточные ААТ, связанные с ЗСТ. В данные критерии не включены менее специфичные серологические маркеры, такие как АНА в низком титре, ревматоидный фактор (РФ) в низком титре, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и креатинфосфокиназа.

В случае положительных АНА с диффузным, гомогенным или гранулярным типом окрашивания титр должен быть как минимум 1 : 320, поскольку именно такой титр соответствует большинству экспертных рекомендаций по оценке АНА [36]. Низкий титр АНА с теми же паттернами окрашивания не входит в данные критерии, т. к. слабopоложительные АНА могут присутствовать при многих неревматических заболеваниях и даже у лиц контрольной группы (здоровые), особенно пожилого возраста [36–39]. Положительные АНА с ядрышковым или центроммерным типом окрашивания признаны диагностическим критерием ИПАП независимо от титра. Все типы окрашивания тесно взаимосвязаны с системным склерозом [36, 40], но при отсутствии других признаков этого заболевания ни один тип окрашивания не позволяет выставить диагноз системного склероза.

В соответствии с сегодняшними рекомендациями по оценке АНА предпочтительным методом исследования АНА является непрямая иммуофлюоресценция [41], которая позволяет измерить титр АНА и оценить тип окрашивания. Метод ELISA менее надежен в отношении АНА [42], нередко дает ложноотрицательные результаты у больных с системным склерозом [42], не позволяет оценить тип окрашивания и измерить титр.

РФ как диагностический критерий ИПАП также рассматривается только в высоком титре по тем же причинам, что и АНА. Высоким считается титр РФ, как минимум в 2 раза превышающий верхнюю границу нормы. Слабоположительный РФ может определяться у многих больных ревматическими заболеваниями и нередко — у здоровых лиц [37–39]. Для большинства других циркулирующих ААТ положительным считается любое превышение верхней границы нормы. Установлено, что в клинической практике при пограничном значении титра ААТ серологическое обследование требуется повторить, однако в качестве диагностического критерия ИПАП при любом положительном результате повторное серологическое обследование не требуется.

Положительные антитела к цитоплазме нейтрофилов также могут выявляться у больных интерстициальной пневмонией (в частности, при паттерне обычной интерстициальной пневмонии — ОИП) и присутствовать при микроскопическом полиангите или других сосудистых заболеваниях [43, 44]. Эти антитела не включены в данные серологические диагностические критерии, потому что чаще сопровождают васкулиты, чем ЗСТ–ИЗЛ.

По мере открытия новых ААТ, связанных с ЗСТ, данный перечень может расширяться.

Морфологические признаки

Морфологические признаки состоят из 3 разделов: паттерна интерстициальной пневмонии при КТВР, гистологического исследования хирургических биоптатов легочной ткани, катетеризации правых отделов сердца (КПС) или исследования легочной функции.

Паттерны интерстициальной пневмонии на КТВР. К диагностическим критериям ИПАП относятся следующие паттерны на КТВР: НСИП, ОП, НСИП + ОП, ЛИП. Эти паттерны нередко встречаются у больных ЗСТ–ИЗЛ, их обнаружение должно приводить на мысль о фоновом аутоиммунном заболевании [45, 46]. Также при ЗСТ может выявляться паттерн ОИП, особенно у больных ревматоидным артритом [47], следовательно, паттерн ОИП на КТВР нельзя исключать из диагностики ИПАП. Тем не менее ОИП не включен в морфологические критерии ИПАП, потому что присутствие ОИП не повышает вероятности того, что у больного есть ЗСТ. Присутствие паттерна ОИП на КТВР не исключает вероятности того, что у пациента имеется ИПАП, но в отличие от НСИП, ОП или ЛИП, эта вероятность невысока. Таким образом, для подтверждения диагноза ИПАП у больного с паттерном ОИП на КТВР

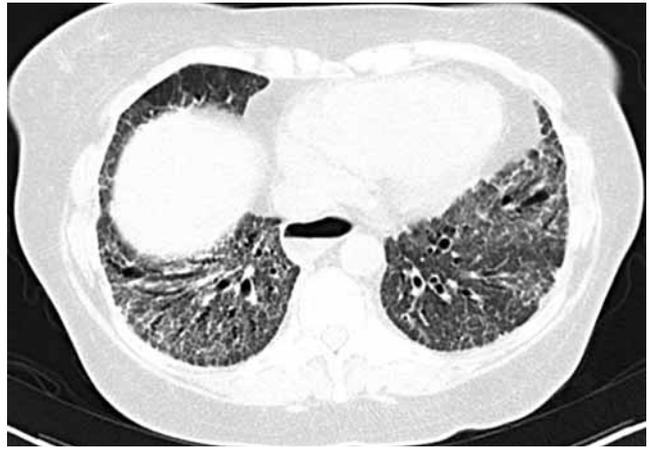


Рис. 3. Двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах с тракционными бронхоэктазами и минимально выраженными уплотнениями по типу «матового стекла», типичные для фибротического типа НСИП; также следует обратить внимание на дилатированный пищевод, заполненный жидкостью
Figure 3. Bibasilar reticulation and traction bronchiectasis with minimal ground glass opacifications consistent with fibrotic non-specific interstitial pneumonia. Note also the presence of a dilated fluid-filled oesophagus

необходимо выявить еще как минимум 1 признак из других групп (клинической или серологической) либо дополнительные морфологические критерии.

Признаками НСИП на КТВР являются ретикулярные изменения преимущественно в базальных отделах легких с тракционными бронхоэктазами, перибронховаскулярное распространение изменений при нормальной структуре легочной ткани на небольшом расстоянии от плевры в виде тонкой полосы на аксиальных срезах, нередко — симптом «матового стекла» (рис. 3) [1, 3, 48, 49]. К признакам, типичным для ОП, относятся билатеральные участки консолидации легочной ткани, преимущественно субплеврально и в нижних отделах легких [1, 48]. НСИП + ОП характеризуется участками консолидации легочной ткани преимущественно в базальных



Рис. 4. КТВР с признаками НСИП с организацией
Figure 4. High-resolution computed tomography image suggesting non-specific interstitial pneumonia with organising pneumonia



Рис. 5. КТВР с признаками ЛИП. Видны распространенные перибронховаскулярные кисты
Figure 5. High-resolution computed tomography image suggesting lymphocytic interstitial pneumonia. Note the extensive peribronchovascular cysts

отделах легких, часто наддиафрагмально, и признаками фиброза (тракционными бронхоэктазами, ретикулярными изменениями или уменьшением объема нижних долей легких) (рис. 4) [1, 48, 49]. Признаками ЛИП на КТВР являются преобладание перибронховаскулярных кист с участками «матового стекла» или без таковых, либо с ретикулярными изменениями (рис. 5) [1, 48, 49].

Гистологические признаки, выявляемые при хирургической биопсии легкого

Исследование легочной паренхимы в хирургических биоптатах легкого может подтвердить наличие ЗСТ [50, 51]. В морфологическую группу диагностических критериев включены только те гистологические признаки, которые признаны высокоспецифичными для ЗСТ [50, 51]. К ним относятся паттерны НСИП, ОП и ЛИП и вторичные признаки в виде интерстициальных лимфоидных агрегатов с герминативными центрами и диффузные лимфоплазматитарные инфильтраты с лимфоидными фолликулами или без них. Гистологическими признаками НСИП считаются интерстициальная инфильтрация различной выраженности и фиброз стенок альвеол с диффузными мноморфными изменениями (рис. 6) [1, 2, 49]. Клеточный тип НСИП характеризуется слабо или умеренно выраженными хроническими воспалительными инфильтратами в интерстиции со слабовыраженным фиброзом. Для фиброзного типа НСИП типично уплотнение интерстиция за счет мноморфного диффузного фиброза одинаковой давности с клеточным воспалением разной выраженности [1, 2, 49]. Гистологический паттерн ОП представляет собой участки с фибробластическими полипами, заполняющими просветы альвеол, альвеолярных ходов и бронхиол [1]. К другим изменениям, которые могут присутствовать при паттерне ОП, относятся лимфоидные инфильтраты в интер-

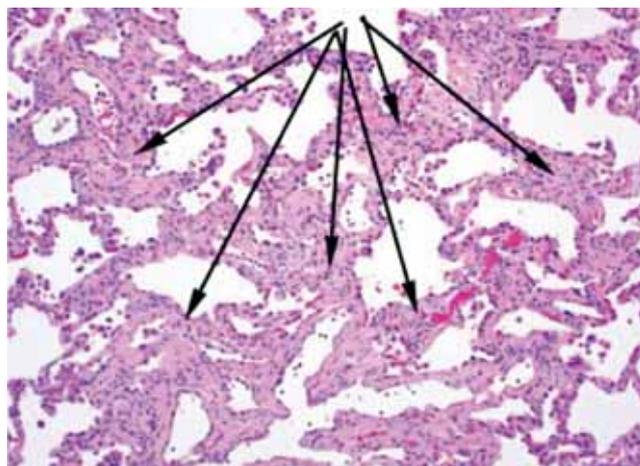


Рис. 6. Микрофотография гистологического среза с признаками НСИП фибротического типа. Видны однотипные утолщения всех альвеолярных стенок и слабо выраженные признаки хронического воспаления
Figure 6. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating fibrotic non-specific interstitial pneumonia pattern. Note the uniform thickening of all of the alveolar walls and scant chronic inflammation

стиции, фибриновый экссудат, пенные макрофаги в просветах альвеол и гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа. В некоторых случаях может быть более выражено интерстициальное воспаление, что расценивается как перекрест с клеточным типом НСИП [1, 3, 49]. Гистологический паттерн ЛИП характеризуется наличием инфильтратов из поликлональных или воспалительных клеток, которые могут быть диффузными либо локализоваться только в интерстиции и / или иметь вид очаговых лимфоидных скоплений с герминативным центром или без такового (рис. 7) [3, 49].

Аналогично паттерну ОИП при КТВР, у больных с гистологической картиной ОИП не исключается вероятность ИПАП, однако гистологические признаки ОИП не включены в диагностические критерии ИПАП, поскольку наличие интерстициальной пневмонии само по себе не повышает вероятность ЗСТ. Следовательно, для подтверждения диагноза ИПАП больной с гистологическим паттерном ОИП

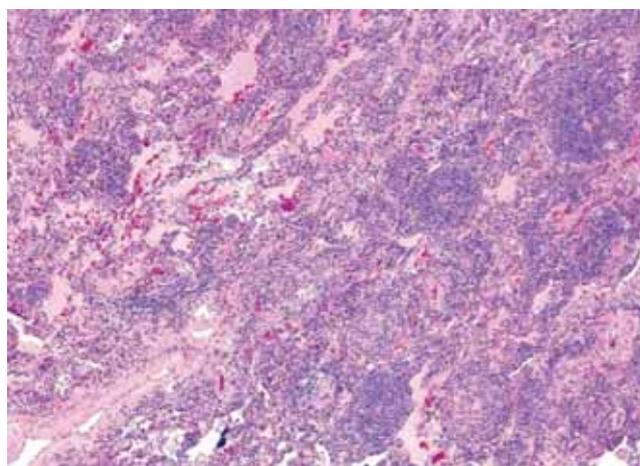


Рис. 7. Микрофотография гистологического среза с признаками ЛИП
Figure 7. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating lymphocytic interstitial pneumonia pattern

должен иметь как минимум еще 1 признак из 2 других групп (клинической или серологической) либо дополнительный морфологический признак.

Мультиорганное поражение

Помимо интерстициальной пневмонии, у пациента с ЗСТ могут быть поражены другие структуры грудной клетки [45, 46, 51], поэтому в раздел морфологических признаков включен термин «мультиорганное поражение», что подразумевает вовлечение в процесс дыхательных путей, плевры или перикарда.

Необъяснимое поражение дыхательных путей.

Заболевание дыхательных путей (бронхиальная обструкция, бронхиолит или бронхоэктазы) нередко выявляются у больных ЗСТ, особенно при ревматоидном артрите и синдроме Шегрена, а также при ЗСТ–ИЗЛ [46, 52, 53]. Появление этих признаков у больного интерстициальной пневмонией может быть проявлением латентного аутоиммунного заболевания. При исследовании легочной функции подозрение на поражение дыхательных путей возникает при увеличении остаточного объема, непропорциональном снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) или низком показателе соотношения ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также при повышении сопротивления дыхательных путей. К признакам поражения дыхательных путей на КТВР относятся мозаичная воздушность легких, воздушные ловушки при экспираторном сканировании, утолщение бронхиальной стенки и бронхоэктазы [52, 53]. Перибронховаскулярные кисты могут быть проявлением фолликулярного бронхиолита [50, 51]. Фолликулярный, или констриктивный бронхиолит также относится к гистологическим признакам поражения дыхательных путей (рис. 8) [50, 51].

Необъяснимые легочные васкулопатии. При ЗСТ, особенно при системном склерозе или смешанных ЗСТ, нередко встречается прекапиллярная легочная гипертензия (легочная артериальная гипертензия,

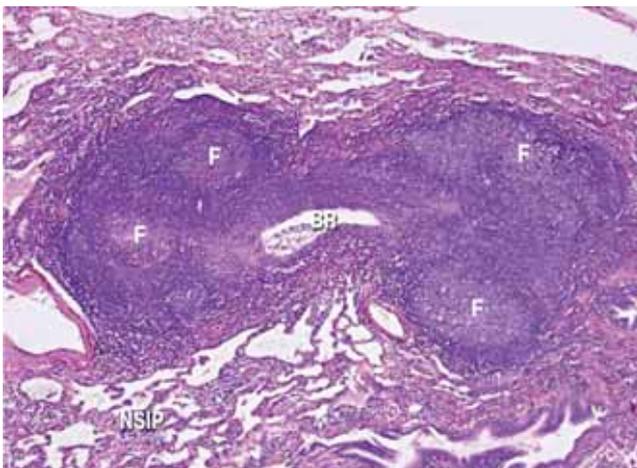


Рис. 8. Микрофотография гистологического среза с признаками фолликулярного бронхиолита на фоне НСИП. Видны крупные реактивные лимфоидные фолликулы (F) вокруг бронхиол (BR)
Figure 8. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating follicular bronchiolitis with background pattern of non-specific interstitial pneumonia pattern. Note the large reactive lymphoid follicles (F) surrounding a bronchiole (BR)

1-я группа; легочная веноокклюзионная болезнь, группа 1'; легочная гипертензия, обусловленная хроническими заболеваниями легких и / или гипоксией, 3-я группа) [52, 53]. Ее наличие неспецифично для ЗСТ, поскольку легочная гипертензия также часто выявляется при ИИП [54], но если у больного интерстициальной пневмонией есть легочная артериальная гипертензия 1-й группы или если легочная гипертензия тяжелая (среднее давление в легочной артерии при КПС > 35 мм рт. ст.), это создает необходимость поиска причины интерстициальной пневмонии, включая ЗСТ. Диагноз легочной гипертензии требует гемодинамического обследования с помощью КПС и выставляется, если среднее давление в легочной артерии составляет ≥ 25 мм рт. ст., а давление заклинивания легочных капилляров – ≤ 15 мм рт. ст. [55]. Неинвазивные методики менее надежны по сравнению с КПС, к ним относятся трансторакальная доплер-эхокардиография и такие методы для раннего выявления патологии легочных сосудов, как необъяснимое непропорциональное снижение легочной диффузии относительно легочных объемов (непропорционально низкий трансфер-фактор или высокое соотношение ФЖЕЛ и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (%_{долж.}) [53, 56, 57] и выраженная десатурация во время физической нагрузки и / или сна) [53].

Необъяснимые плевральный или перикардиальный выпот или утолщение плевры / перикарда. У больных ЗСТ может возникать воспаление серозных оболочек легких и сердца, которое может рассматриваться как сигнал о наличии аутоиммунного заболевания. Необъяснимый выпот в плевральной или перикардиальной полостях либо утолщение плевры или перикарда на КТВР [46] или при ультразвуковом исследовании, либо признаки плеврита при биопсии легкого (рис. 9) следует расценивать как мультиорганное поражение и возможный признак аутоиммунного заболевания.

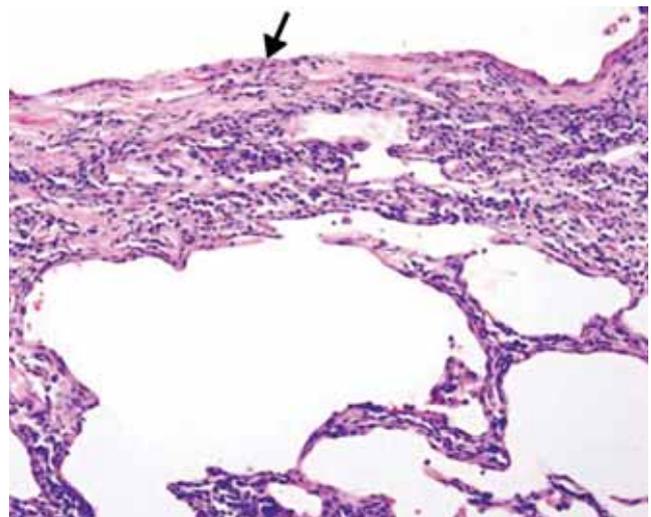


Рис. 9. Микрофотография гистологического среза с признаками хронического плеврита на фоне НСИП клеточного типа
Figure 9. Photomicrograph of histopathology slide demonstrating chronic pleuritis overlying cellular non-specific interstitial pneumonia pattern

Обсуждение

В данном консенсусе ERS и ATS предлагается использовать термин «ИПАП» для больных интерстициальной пневмонией и клиническими признаками ЗСТ, которые не соответствуют существующим сегодня критериям диагностики ЗСТ.

Отсутствие такого консенсуса или диагностических критериев до настоящего времени не позволяло составить четкое представление об этой группе больных. В частности неясно, насколько сопоставимы результаты исследований, в которых использованы разные критерии диагностики [19–21]. Преимущество новой терминологии ИПАП заключается в том, что критерии диагностики этого заболевания разработаны на основе международных и мультидисциплинарных консенсусов.

Авторы данного консенсуса осведомлены о многих его недостатках: насколько «правильной» была Рабочая группа? Не были ли исключены важные клинические признаки или наоборот – включены ненужные? Следует признать, что разработанные критерии являются первой редакцией, приемлемой для клинических исследований. Предлагаемые критерии должны быть апробированы и валидизированы в будущих исследованиях, после чего может понадобиться их ревизия. Возможно, другие эксперты по ЗСТ–ИЗЛ предложат другие критерии. Возможно, что у некоторых больных, соответствующих критериям ИПАП, по мнению отдельных врачей, может присутствовать антисинтеазный синдром или системный склероз, или традиционное недифференцируемое ЗСТ [54–57]. Наконец, вероятно, что у некоторых больных с первоначальным диагнозом ИПАП впоследствии разовьется какое-либо определенное ЗСТ.

Важно заметить, что данный документ не является клиническими рекомендациями для практического использования при диагностике и ведении больных, соответствующих критериям ИПАП. В настоящее время отсутствует достаточный массив информации для разработки подобных рекомендаций, поэтому диагностика (например, исключение ЗСТ) и ведение больного (например, назначение иммуносупрессоров) при ИПАП проводятся индивидуально. Существует острая необходимость проспективных исследований с участием данной когорты больных, что в будущем позволит выработать доказательные рекомендации по их ведению.

Заключение

У больных интерстициальной пневмонией с определенными клиническими, серологическими и / или морфологическими признаками возможно наличие фонового ЗСТ; такое состояние следует называть ИПАП.

Диагностика ИПАП основана на сочетании специфических признаков, относящихся к одной из 3 групп – клинической, серологической и морфологической. Принятие новой терминологии и класси-

фикации позволит проводить исследования у более однородной когорты больных. Нужны проспективные исследования для валидации предложенных критериев, изучения естественного течения этого заболевания и определения места новой терминологии в клинической практике.

Список сокращений

ATS – Американское торакальное общество

ERS – Европейское респираторное общество

ААТ – аутоантитела

АНА – антинуклеарные антитела

ЗСТ – заболевания соединительной ткани

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии

ИПАП – интерстициальная пневмония

с аутоиммунными проявлениями

КПС – катетеризация правых отделов сердца

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

ОИП – обычная интерстициальная пневмония

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

РФ – ревматоидный фактор

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Литература / References

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
2. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 733–748.
4. Park J.H., Kim D.S., Park I.N. et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 705–711.
5. Solomon J.J., Chartrand S., Fischer A. Current approach to connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20: 449–456.
6. Vij R., Strek M.E. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2013; 143: 814–824.
7. Fischer A., du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012; 380: 689–698.
8. Tzelepis G.E., Toya S.P., Moutsopoulos H.M. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 11–20.
9. Mittoo S., Gelber A.C., Christopher-Stine L. et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2009; 103: 1152–1158.

10. Castellino F.V., Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12: 213.
11. Castellino F.V., Goldberg H., Dellaripa P.F. The impact of rheumatological evaluation in the management of patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 489–493.
12. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 893–896.
13. Fischer A., Meehan R.T., Feghali-Bostwick C.A. et al. Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2006; 130: 976–981.
14. Fischer A., Pfalzgraf F.J., Feghali-Bostwick C.A. et al. Anti-tl/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 1600–1605.
15. Fischer A., Swigris J.J., du Bois R.M. et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2009; 136: 1072–1078.
16. Fischer A., Swigris J.J., du Bois R.M. et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir. Med.* 2009; 103: 1719–1724.
17. Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 26–32.
18. Fischer A., Richeldi L. Cross-disciplinary collaboration in connective tissue disease-related lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35: 159–165.
19. Kinder B.W., Collard H.R., Koth L. et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 691–697.
20. Fischer A., West S.G., Swigris J.J. et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010; 138: 251–256.
21. Vij R., Noth I., Streck M.E. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011; 140: 1292–1299.
22. Corte T.J., Copley S.J., Desai S.R. et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 661–668.
23. LeRoy E.C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 202–205.
24. LeRoy E.C., Medsger T.A. Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2001; 28: 1573–1576.
25. Hervier B., Wallaert B., Hachulla E. et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 972–976.
26. Kalluri M., Sahn S.A., Oddis C.V. et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009; 135: 1550–1556.
27. Hirakata M., Suwa A., Takada T. et al. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1295–1303.
28. Kang E.H., Lee E.B., Shin K.C. et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 1282–1286.
29. Lega J.C., Cottin V., Fabien N. et al. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J. Rheumatol.* 2010; 37: 1000–1009.
30. Lega J.C., Fabien N., Reynaud Q. et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 883–891.
31. Targoff I.N., Arnett F.C. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am. J. Med.* 1990; 88: 241–251.
32. Friedman A.W., Targoff I.N., Arnett F.C. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1996; 26: 459–467.
33. Herrick A.L. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8: 469–479.
34. Valentini G., Vettori S., Cuomo G. et al. Early systemic sclerosis: short-term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14: R188.
35. De Angelis R., Cutolo M., Gutierrez M. et al. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012; 30 (Suppl. 71): S67–S70.
36. Reveille J.D., Solomon D.H. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 399–412.
37. Goodwin J.S., Searles R.P., Tung K.S. Immunological responses of healthy elderly population. *Clin. Exp. Immunol.* 1982; 48: 403–410.
38. Manoussakis M.N., Tzioufas A.G., Silis M.P. et al. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin. Exp. Immunol.* 1987; 69: 557–565.
39. Ruffatti A., Rossi L., Calligaro A. et al. Autoantibodies of systemic rheumatic diseases in the healthy elderly. *Gerontology.* 1990; 36: 104–111.
40. Steen V.D. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005; 35: 35–42.
41. Solomon D.H., Kavanaugh A.J., Schur P.H. et al. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 434–444.
42. Shanmugam V.K., Swistowski D.R., Saddic N. Comparison of indirect immunofluorescence and multiplex antinuclear antibody screening in systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30: 1363–1368.
43. Ando M., Miyazaki E., Ishii T. et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2013; 107: 608–615.
44. Tzelepis G.E., Kokosi M., Tzioufas A. et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 116–121.
45. Tanaka N., Newell J.D., Brown K.K. et al. Collagen vascular disease-related lung disease: high-resolution computed tomography findings based on the pathologic classification. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28: 351–360.
46. Hwang J.H., Misumi S., Sahin H. et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen

- vascular disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2009; 33: 410–415.
47. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1322–1328.
 48. Lynch D.A., Travis W.D., Muller N.L. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology.* 2005; 236: 10–21.
 49. Travis W.D., Hunninghake G., King T.E. Jr. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1338–1347.
 50. Fukuoka J.L.K. *Practical Pulmonary Pathology. A Diagnostic Approach.* Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2005.
 51. Leslie K.O., Trahan S., Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 369–378.
 52. Pipavath S.J., Lynch D.A., Cool C. et al. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *Am. J. Roentgenol.* 2005; 185: 354–363.
 53. White E.S., Tazelaar H.D., Lynch J.P. III. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24: 543–566.
 54. Mosca M., Tani C., Carli L. et al. Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2012; 26: 73–77.
 55. Mosca M., Tani C., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007; 21: 1011–1023.
 56. Mosca M., Neri R., Bencivelli W. et al. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. *J. Rheumatol.* 2002; 29: 2345–2349.
 57. Mosca M., Neri R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999; 17: 615–620.

Поступила 15.08.16
УДК 616.24-002-036.1
 Received August 15, 2016
UDC 616.24-002-036.1