

Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы

Т.В. Бекетова^{1,2,3}, О.А. Головина¹, А.С. Авдеева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала

Тимошенко, 15

³ФГАУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Central Clinical Hospital of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15

³Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Контакты: Бекетова Татьяна Валентиновна, tvbek22@rambler.ru

Contacts: Tatiana Beketova, tvbek22@rambler.ru

Поступила 05.04.2021

Принята 12.01.2023

В зависимости от эпитопной специфичности антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) и наличия или отсутствия гранулематозной воспалительной реакции пациенты с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (СВ) демонстрируют вариабельность клинического течения и прогноза заболевания, что определяет необходимость выделения клинико-иммунологических фенотипов АНЦА-СВ и персонализированного подхода к лечению. Особенностью микроскопического полиангиита (МПА) с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе (МП) является относительно высокая частота поражения легких в манифестную фазу болезни с возможностью развития интерстициального фиброза легких. Представлен случай интерстициального фиброза легких при МПА с гиперпродукцией антител к МП и ревматоидного фактора. Обсуждаются данные литературы и подчеркнута важность включения АНЦА-СВ в круг диагностического поиска у пациентов с дебютом интерстициальной пневмонии и ранним артритом. При этом требуется планомерное обследование пациентов для выявления патогномичных клинических признаков АНЦА-СВ, а также его вариантов, протекающих бессимптомно. Иммунологическое обследование с обязательным определением эпитопной специфичности АНЦА следует выполнять до назначения иммуносупрессантов. Рассматриваются возможности терапии, включая применение ритуксимаба, микофенолата мофетила и нинтеданиба.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный системный васкулит, микроскопический полиангиит, антитела к миелопероксидазе, интерстициальный фиброз легких, ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Для цитирования: Бекетова ТВ, Головина ОА, Авдеева АС. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: в фокусе интерстициальный фиброз легких при микроскопическом полиангиите с гиперпродукцией антител к миелопероксидазе и ревматоидного фактора. Собственное наблюдение и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):62–69.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL VARIANTS OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS: A LOOK AT THE PULMONARY FIBROSIS IN MICROSCOPIC POLYANGIITIS WITH ANTI-MYELOPEROXIDASE ANTIBODIES AND RHEUMATOID FACTOR. LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATION

Tatiana V. Beketova^{1,2,3}, Oksana A. Golovina¹, Anastasia S. Avdeeva¹

Depending on the epitope specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and the presence or absence of a granulomatous inflammation. Patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) show variability in clinical manifestations and prognosis depending on the epitope specificity of ANCA and the presence or absence of granulomatous inflammation. In this regard, it is important to identify the clinical and immunological phenotypes of AAV and a personalized approach to treatment. Microscopic polyangiitis (MPA) with antibodies to myeloperoxidase (aMPO) has a relatively high incidence of lung involvement and pulmonary fibrosis. We present our own clinical case of pulmonary fibrosis in MPA with aMPO and rheumatoid factor. Literature data are discussed. In cases of early arthritis and interstitial pneumonia, the possibility of AAV should be considered, a detailed examination is necessary to identify pathognomonic signs of AAV, including asymptomatic ones. Before prescribing immunosuppressants, the epitope specificity of ANCA should be determined. Treatment with rituximab, mycophenolate mofetil and nintedanib is discussed.

Key words: ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, anti-myeloperoxidase antibody, pulmonary fibrosis, rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide

For citation: Beketova TV, Golovina OA, Avdeeva AS. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis with anti-myeloperoxidase antibodies and rheumatoid factor. Literature review and own observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):62–69 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-62-69

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к тяжелым аутоиммунным заболеваниям с полиорганным поражением и сохраняют свое значение как одна из важнейших проблем практической ревматологии. Эта группа заболеваний включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), которые объединяются ключевой патогенетической ролью АНЦА и преимущественным поражением сосудов мелкого калибра (капилляров, артериол, венул, мелких артерий) и характеризуются сложными патогенетическими механизмами с вариабельностью эпитопной специфичности АНЦА к протеиназе 3 (ПР3) или миелопероксидазе (МП) [1–3].

В зависимости от эпитопной специфичности АНЦА и наличия или отсутствия гранулематозной воспалительной реакции больные АНЦА-СВ демонстрируют вариабельность клинического течения и прогноза заболевания [2–5], что определяет необходимость выделения клинико-иммунологических фенотипов АНЦА-СВ и персонализированного подхода к лечению. Особенностью МПА с гиперпродукцией антител к МП является относительно высокая частота поражения легких в манифестную фазу болезни с возможностью развития интерстициального фиброза легких в исходе альвеолита [5–19]. При этом легочный фиброз может предшествовать развитию других

проявлений МПА со средним интервалом 13 (5–120) месяцев [8–11, 19]. Вместе с тем в клинической практике возможность такого варианта АНЦА-СВ недооценивается. Кроме того, у 30–50% пациентов с активным АНЦА-СВ в сыворотке крови может присутствовать ревматоидный фактор (РФ) [5, 20–27], описаны случаи МПА с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [5, 21–23], что имеет большое клиническое значение, поскольку может способствовать ошибочной диагностике ревматоидного артрита (РА) с поражением легких. Представляем случай интерстициального фиброза легких при МПА с гиперпродукцией антител к МП и РФ.

Пациентка, 79 лет, страдающая стенокардией, гипертонической болезнью, микролитиазом, рефлюкс-эзофагитом и остеоартритом (узелки Гебердена и Бушара), в сентябре 2018 г. отметила повышение температуры тела до 38 °С, появление непродуктивного кашля, одышку при физической нагрузке (ходьба более 10 м), общую слабость. По месту жительства предполагали острый бронхит, назначали антибактериальную терапию – без эффекта. Отмечалась высокая воспалительная активность с увеличением уровня С-реактивного белка (СРБ) до 109 мг/л, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – до 65 мм/ч. При компьютерной томографии (КТ) в легких были выявлены двусторонние интерстициальные изменения (рис. 1а), косвенные признаки легочной гипертензии.

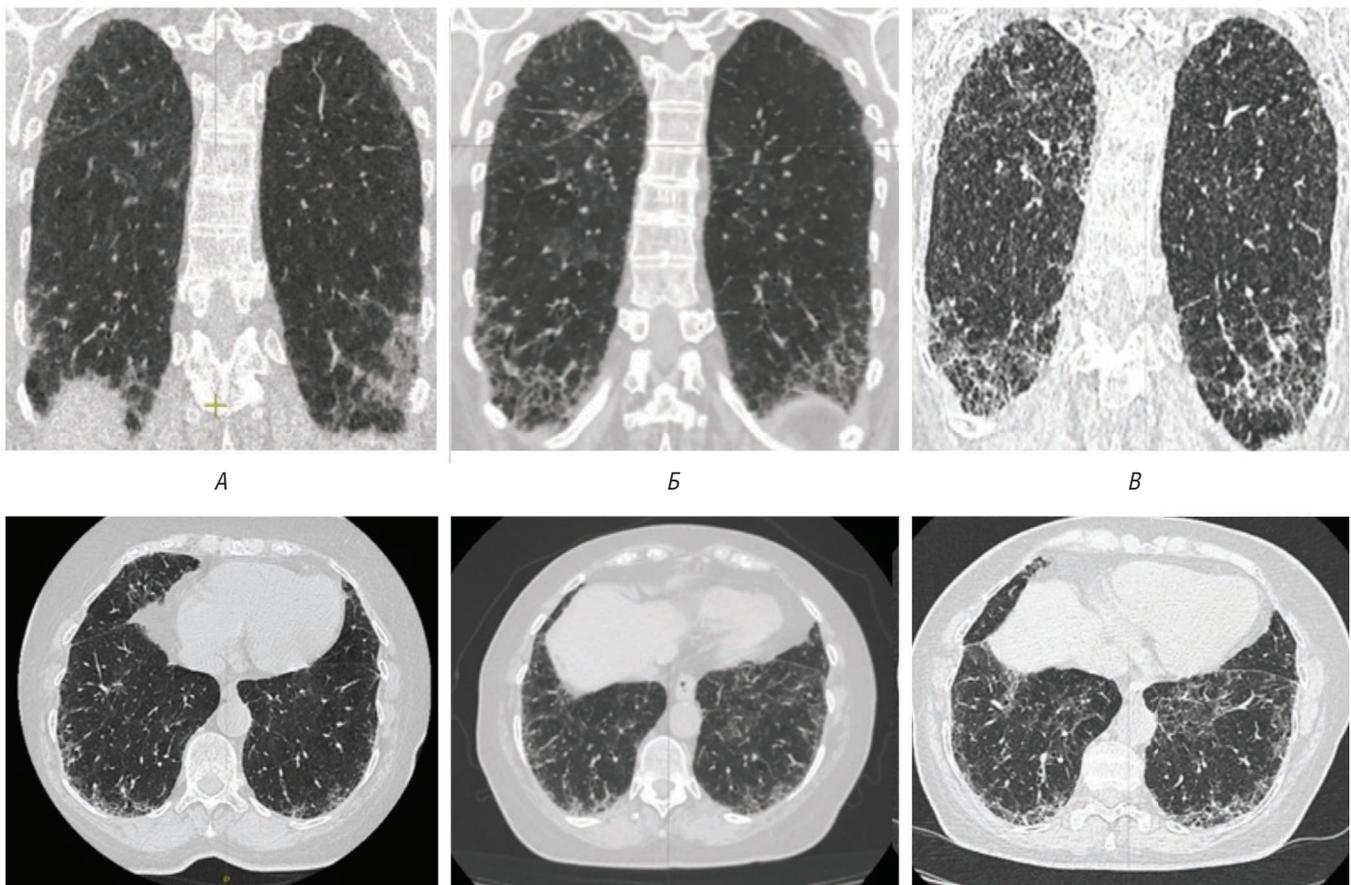


Рис. 1. Прогрессирование интерстициального фиброза легких у пациентки с микроскопическим полиангиитом в динамике по данным компьютерной томографии: А – дебют заболевания (октябрь 2018 г.); Б – отрицательная динамика изменений в легких на фоне лечения низкими дозами метипреда (март 2019 г.); В – дальнейшее прогрессирование легочного фиброза на фоне отмены метипреда (февраль 2020 г.)

По данным эхокардиографии выявлено повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 30 мм рт. ст. При спирометрии отмечены рестриктивно-обструктивные вентиляционные нарушения с умеренным снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Был диагностирован идиопатический фиброзирующий альвеолит, назначено лечение метипредом 16 мг/сут. с положительным эффектом в виде исчезновения кашля и уменьшения общей слабости. В декабре 2018 г. сохранялась одышка, при иммунологическом обследовании выявлена гиперпродукция РФ – 94,3 МЕ/мл. АЦЦП и АНЦА не обнаружены; антинуклеарные антитела – 1/160. Начато снижение дозы метипреда, к февралю 2019 г. – до 2,5 мг/сут. Через 1 месяц при повторной КТ отмечено распространение участков фиброза (рис. 1б). В сентябре 2019 г. метипред был отменен. Беспокоили стартовые боли в коленных и локтевых суставах. Диагностирована катаракта, глаукома. В октябре 2019 г. выявлено снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) – 56% от должных значений; СРБ – 7 мг/л.

В январе 2020 г. консультирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой: при обследовании на фоне отмены метипреда в сыворотке крови обнаружены антитела к МП 10,3 ед./мл, РФ 17,9 МЕ/мл. АЦЦП, антитела к ПРЗ, Jo1, базальной мембране клубочков не выявлены. Диагностирован МПА; возобновлено лечение метипредом по 8 мг/сут.; назначен микофенолата мофетил (ММФ) 1 г/сут. Вскоре пациентка была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При КТ органов грудной клетки отмечено дальнейшее прогрессирование изменений в легких (рис. 1в) с нарушением архитектоники легочной ткани за счет двусторонней диффузной фиброзно-цирротической трансформации в виде обеднения и перераспределения легочного рисунка, уплотнения интерстиция с участками «матового стекла» вдоль утолщенных внутридольковых и междольковых интерстициальных септ, с наиболее выраженными изменениями в базально-вентральных отделах легких, где сформированы зоны деформации паренхимы по типу «сотового легкого» с многочисленными центрилобулярными и панлобулярными буллами, мелкими внутрилегочными кистами и цилиндрическими тракционными бронхоэктазами. По данным эхокардиографии отмечено прогрессирование легочной гипертензии (СДЛА=40 мм рт. ст), утолщение листков перикарда. При КТ придаточных пазух носа выявлена картина очагового утолщения слизистой правой верхнечелюстной пазухи (рис. 2), без клинических признаков синусита. При рентгенографии суставов кистей и стоп картина умеренно выраженного околоуставного остеопороза с кистовидными просветлениями костной ткани, сужение суставных щелей с наличием множественных краевых эрозий, остеофиты межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей, плюсне-фаланговых суставов стоп. В анализе мочи по Нечипоренко отмечена эритроцитурия до 4800 в 1 мл; протеинурия отсутствовала; креатинин крови 82 мкмоль/л. При ультразвуковом исследовании почек конкременты не определялись; микролиты до 3 мм.

Принимая во внимание прогрессирующий интерстициальный фиброз легких в сочетании с возможными начальными признаками поражения почек, верхних дыхательных путей и иммунологической активностью МПА, а также существенные ограничения для применения стандартной

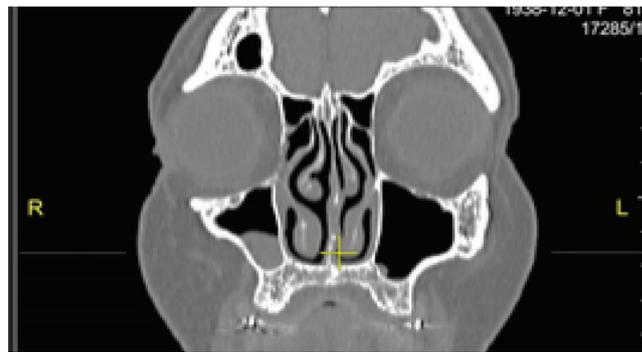


Рис. 2. Компьютерная томография придаточных пазух носа пациентки: утолщение слизистой правой верхнечелюстной пазухи (февраль 2020 г.)

иммуносупрессивной терапии и эскалации дозы метипреда, обусловленные высоким риском инфекционных, сердечно-сосудистых и офтальмологических осложнений и остеопороза, в феврале 2020 г. назначена анти-В-клеточная терапия ритуксимабом (в декабре 2020 г. суммарная доза составила 1,5 г) на фоне лечения метипредом (8 мг/сут.) и ММФ (1 г/сут.) с удовлетворительной переносимостью. Отмечены стабилизация самочувствия пациентки, стойкое отсутствие эритроцитурии, нормализация уровня СРБ и АНЦА, без положительной динамики по данным КТ легких в декабре 2020 г. В связи с прогрессированием фиброза легких на фоне проводимой индукционной терапии планируется присоединение нинтеданиба.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении у пациентки 79 лет интерстициальный фиброз легких стал манифестным и основным проявлением МПА, ассоциировался с гиперпродукцией антител к МП и РФ. Следует обратить внимание, что при первом определении АНЦА на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК) были получены отрицательные результаты, что, тем не менее, не вынуждает сомневаться в диагнозе МПА. АНЦА характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью для ГПА и МПА [28], имеют значение в качестве диагностического маркера в дебюте заболевания, но частота выявления этих антител порой варьирует в широких пределах в зависимости от метода их определения, нозологической формы, стадии, активности АНЦА-СВ и проводимой терапии [29]. В представленном собственном наблюдении АНЦА были обнаружены в сыворотке крови пациентки после отмены ГК; в этот период наблюдалось прогрессирование фиброза легких и присоединение изолированного мочевого синдрома, выявлены признаки синусита, протекавшего бессимптомно. Стойкая нормализация результата анализа мочи по Нечипоренко после назначения индукционной терапии снижает вероятность микролитиаза как причины микрогематурии. Для всех АНЦА-СВ характерна триада поражения органов, включая верхние дыхательные пути, легкие и почки.

О возможности развития интерстициального фиброза легких у пациентов с МПА сообщают с 1990-х гг. [6]. По данным когортных исследований пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, у 1,7–25,7% впоследствии был диагностирован МПА [9, 14, 18]. Сравнительная характеристика наиболее крупных исследований

пациентов с интерстициальным фиброзом легких и гиперпродукцией АНЦА представлена в таблице 1 [7–16]. Обращает на себя внимание ассоциация интерстициального фиброза легких с пожилым возрастом больных и специфичностью АНЦА к МП [12, 18, 19], как и в представленном собственном наблюдении. В некоторых сообщениях у ряда пациентов отсутствовало поражение других органов [7–9, 14]. Как правило, был диагностирован МПА. Так, С. Comarmond и соавт. [12] представили наиболее крупную когорту, включавшую 49 пациентов с АНЦА-СВ и интерстициальным фиброзом легких, включая 82% больных МПА и 18% больных ГПА, при этом в 88% случаев АНЦА были специфичны к МП; медиана возраста пациентов составила 68 [58; 74] лет. В соответствии с ранее опубликованными собственными результатами наблюдения 94 пациентов с МПА [5] при наличии антител к МП они были старше, чем больные, имевшие антитела к ПРЗ (средний возраст составлял 53,5±15,7 и 42,1±14,9 года соответственно; $p<0,01$); специфичность АНЦА к МП или ПРЗ не оказывала существенного влияния на частоту поражения легких (57% и 38% соответственно; $p=0,15$) и легочного кровотечения (14% и 12% соответственно; $p=0,57$), но диффузный интерстициальный фиброз легких встречался только в группе МПА с антителами к МП (у 6 (15%) пациентов) и отсутствовал у больных МПА, позитивных по антителам к ПРЗ.

Интересно, что в исследованиях, опубликованных в 1990-х годах, при РА описана ассоциация гиперпродукции АНЦА с повышением вероятности развития фиброза легких. Так, в двух исследованиях [30, 31] фиброз легких был диагностирован у 3 из 10 и у 5 из 61 пациента

с диагнозом РА и положительными результатами определения АНЦА (выявлялись преимущественно антитела к МП), но ни у одного из 87 и 324 АНЦА-негативных пациентов. Эти результаты могут быть связаны с ошибочной диагностикой РА у пациентов с МПА. Вместе с тем не следует забывать, что и в более поздних исследованиях [32, 33] у больных РА выявляли гиперпродукцию АНЦА, но антитела, как правило, были специфичны не к ПРЗ или МП, а к различным другим антигенам цитоплазмы нейтрофилов, катепсину G (в 23–27% случаев РА), эластазе (20%), лизоциму (20%), лактоферрину (7–9%).

Вопросы дифференциальной диагностики АНЦА-СВ и РА, прежде всего раннего РА, безусловно, требуют углубленного изучения, тем более что поражение суставов является одним из проявлений активной фазы АНЦА-СВ и нередко наблюдается в дебюте заболевания [22, 34]. Примерно у половины больных АНЦА-СВ с поражением суставов в сыворотке крови присутствует РФ. Известно, что, помимо РА, РФ может обнаруживаться при различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и инфекциях [35], а также у 4% здоровых людей старшей возрастной группы [36]. В этих случаях РФ является низкоаффинным по отношению к Fc-фрагменту IgG, как правило, присутствует транзиторно и не включен в патогенетические механизмы РА [35]. Даже при продолжительной персистенции в крови низкоаффинного РФ у пациентов не формируются эрозии суставов [20]. При АНЦА-СВ крайне редко развивается эрозивное поражение или деформации суставов [20, 22]. Вместе с тем еще в ранних исследованиях 1970-х годов РФ рассматривали как неспецифический маркер активности АНЦА-СВ [37]. S. Watanabe

Таблица 1. Характеристика пациентов с интерстициальным фиброзом легких и гиперпродукцией АНЦА по данным наиболее крупных исследований

Исследования	Число пациентов	Медиана возраста; % мужчин	Диагноз АНЦА-СВ	Специфичность АНЦА	Исход
Homma S. et al., 2004 [7]	31	69 [45; 87] лет; 55%	25% – МПА	100% – МП	41% – летальный исход 50% – 5-летняя выживаемость
Foulon G. et al., 2008 [8]	17	66 [55; 77] лет; 88%	41% – МПА	82% – пАНЦА*	58% – летальный исход 60% – 5-летняя выживаемость
Nozu T. et al., 2009 [9]	19	69 [52; 80] лет; 37%	21% – МПА	89% – МП 11% – ПРЗ	31% – летальный исход 60% – 5-летняя выживаемость
Hervier B. et al., 2009 [10]	12	70,7 [64; 78] года; 75%	83% – МПА 17% – ГПА	100% – МП	41% – летальный исход
Tzelepis G.E. et al., 2010 [11]	13	57 лет; 69%	100% – МПА	85% – пАНЦА*	46% – летальный исход 60% – 5-летняя выживаемость
Comarmond C. et al., 2014 [12]	49	68 [58; 74] лет; 61%	82% – МПА 18% – ГПА	88% – МП 4% – ПРЗ	36% – летальный исход
Huang H. et al., 2014 [13]	19	63,6 [44; 75] года; 42%	100% – МПА	100% – МП	31% – летальный исход
Kagiyama N. et al., 2015 [14]	36	72 года; 61%	8% – МПА	55% – МП 45% – ПРЗ	40% – 5-летняя выживаемость
Flores-Suárez L.F. et al., 2015 [15]	17	54,2 года; 53%	100% – МПА	90% – МП	41% – летальный исход
Watanabe T. et al., 2019 [16]	31	74 [58; 88] года; 51%	97% – МПА	100% – МП	55% – летальный исход
Итого	254	31-58% – летальный исход 40-60% – 5-летняя выживаемость			

Примечание: АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; АНЦА-СВ – системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; МПА – микроскопический полиангиит; МП – миелопероксидаза; *пАНЦА – перинуклеарный тип свечения при непрямой иммунофлуоресценции (при АНЦА-СВ, как правило, связан с присутствием антител к МП); ПРЗ – протеиназа 3; ГПА – гранулематоз с полиангиитом

и соавт. [24] выявили корреляцию между индексом активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) и уровнем IgM РФ у пациентов с МПА ($p=0,0059$), ГПА ($p=0,014$) и ЭГПА ($p=0,019$). При этом у позитивных по РФ пациентов были выше уровень СРБ и СОЭ, чаще наблюдалась патология нервной системы, тяжелее протекало поражение легких с необходимостью искусственной вентиляции легких, несмотря на отсутствие различий по частоте поражения почек, был выше уровень креатинина и чаще требовался гемодиализ [24]. По ранее опубликованным собственным данным [34], поражение суставов наблюдалось у 64% пациентов с МПА в виде изолированных артралгий (чаще крупных суставов) или артрита (как правило, неэрозивного), что в 39% случаев становилось манифестным проявлением МПА. Развернутая фаза МПА с антителами к ПРЗ несколько чаще сопровождалась пора-

жением суставов, чем МПА с антителами к МП ($p=0,079$). У 19% пациентов с МПА и поражением суставов присутствовал РФ, в 4% – АЦЦП [34]. С. Pagnoux и соавт. [22] наблюдали 5 больных МПА с гиперпродукцией АЦЦП и артралгиями или неэрозивным артритом без рентгенологических признаков РА; во всех случаях присутствовало поражение почек, у 3 пациентов – альвеолит.

В доступной литературе по данным когортных исследований [20, 24, 25] или серий наблюдений [23, 26, 27] представлено в общей сложности 94 пациента с АНЦА-СВ и гиперпродукцией РФ, в том числе 40 случаев МПА (табл. 2). Частота РФ при МПА варьировала, по сведениям разных авторов, от 31% [24] до 58% [20]. Интересно, что РФ чаще сочетался с антителами к МП, чем к ПРЗ (68–76% и 3–14% соответственно) [20, 24, 26]. Среди АНЦА-негативных пациентов с АНЦА-СВ РФ также выявляли

Таблица 2. Характеристика пациентов с АНЦА-СВ в зависимости от наличия или отсутствия гиперпродукции РФ по данным доступных исследований, n (РФ+/РФ–)

Показатели	Pagnoux C. et al., 2010 [22]	Watanabe S. et al., 2017 [24]	Moon J.S. et al., 2018 [20]	Martin-Nares E. et al., 2019 [26]	Kisacik B. et al., 2018 [27]	Nathani D. et al., 2019 [25]	Всего
Всего	5 (3/2)	47 (29/18)	128 (50/78)	11 (9/2)	5 (3/2)	78 (13/65)	94/167
ГПА	–	14 (7/7) 30 (24/39)	29 (10/19) 23 (20/24)	4 (4/0)	5 (3/2)	–	24/28
МПА	5 (3/2)	16 (9/7) 34 (31/39)	69 (29/40) 54 (58/51)	2 (2/0)	–	–	40/49
ЭГПА	–	10 (8/2) 21(28/11)	30 (11/19) 23 (22/24)	1 (1/0)	–	–	20/21
Антитела к МП	3 (2/1)	39 (22/17) 83 (76/94)	71 (34/37) 55 (68/47)	8 (7/1)	5 (3/2)	–	68/58
Антитела к ПРЗ	2 (1/1)	3 (1/2) 6 (3/11)	17 (7/10) 13 (14/13)	2 (2/0)	–	–	11/13
АНЦА-негативные	–	–	34 (7/27) 27 (14/35)	1 (0/1)	–	–	7/28
Женщины	–	30 (18/12) 64 (62/67)	41 (13/28) 32 (26/35)	–	–	–	31/40
Артралгии/артрит	5 (3/2)	7 (4/3) 15 (14/17)	–	11 (9/2)	5 (3/2)	–	19/9
Гломерулонефрит	4 (2/2)	17(9/8) 36 (31/34)	77 (28/48) 60 (58/61)	8 (6/2)	4 (2/2)	–	45/60
Поражение ЛОР-органов	2 (1/1)	19 (11/8) 40 (38/44)	49 (17/32) 38 (34/41)	5 (5/0)	–	–	44/41
Патология легких	3 (2/1)	6 (4/2) 13 (14/11)	65 (27/38) 51 (54/49)	4 (4/0)	4 (2/2)	–	37/42
Поражение сердца	–	2 (1/1) 4 (3/6)	31 (10/21) 24 (20/27)	–	–	–	11/22
Кожные изменения	–	10 (8/2) 21 (28/11)	34 (16/18) 27 (32/23)	–	–	–	24/20
Неврологические нарушения	–	23 (20/3) 49 (69/17)	40 (17/23) 31 (34/29)	3 (3/0)	–	23 (9/14) 29 (69/22)	49/40
Гемодиализ	–	5 (4/1) 11 (14/6)	–	–	–	–	–
Искусственная вентиляция легких	–	4 (4/0) 14 (14/0)	–	–	–	–	–
Летальный исход	–	3 (3/0) 10 (10/0)	–	1 (1/0) 11 (11/0)	–	–	4/0

Примечание: ГПА – гранулематоз с полиангиитом; МПА – микроскопический полиангиит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; МП – миелопероксидаза; ПРЗ – протеиназа 3; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

относительно редко (14%) [20, 26]. Отсутствовали различия по частоте поражения разных органов в группах позитивных и негативных по РФ пациентов, исключая более частое присутствие РФ у больных АНЦА-СВ с поражением суставов [26] и нервной системы [24, 25]. Кроме того, отмечено преобладание неблагоприятного исхода у пациентов с АНЦА-СВ и гиперпродукцией РФ [24, 26].

Значительное неблагоприятное влияние на долгосрочный прогноз при МПА оказывает интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), при котором 5-летняя выживаемость, по данным разных авторов, составляет 40–60% (см. табл. 1) [7–16, 19], что существенно ниже показателей общей группы больных МПА. Так, по ранее опубликованным собственным данным [5], у 94 пациентов с МПА 10-летняя выживаемость составила 74%, а при МПА с антителами к МП – 87%. В двух исследованиях у пациентов с МПА при развитии фиброза легких отмечено повышение смертности в 2–4 раза [15, 38], при этом основными причинами смерти становились рецидивы с высокой активностью АНЦА-СВ, серьезные инфекции и прогрессирующее поражение легких с развитием терминальной стадии дыхательной недостаточности. В то же время нельзя не учитывать более пожилой возраст этой группы пациентов [7–16, 38].

Лечение МПА с ИЗЛ недостаточно разработано. Известно, что монотерапия ГК при АНЦА-СВ неэффективна, а частота и скорость развития рецидива АНЦА-СВ не зависят от дозы ГК [39]. По данным С. Comarmond и соавт. [12], трехлетняя выживаемость больных с антителами к МП и интерстициальным фиброзом легких на фоне монотерапии ГК была статистически значимо ниже, чем при лечении циклофосфамидом или ритуксимабом (64% и 94% соответственно). Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом демонстрирует высокую эффективность при АНЦА-СВ [40, 41] и позволяет использовать редуцированные схемы лечения ГК, что представляется особенно важным для пожилых пациентов с коморбидной патологией, как в представленном собственном наблюдении. Кроме того, показано, что такое лечение может способствовать стабилизации функции легких у пациентов с ИЗЛ при рефрактерной системной склеродермии (ССД), дерматомиозите/полимиозите, других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [41–45]. Так, в группе 72 пациентов с ИЗЛ при ССД хороший эффект терапии ритуксимабом отмечен в 73% случаев и отсутствовал в 4% случаев; при этом средняя форсированная ЖЕЛ увеличилась с $77,35 \pm 19,9$ до $82,6 \pm 20,7\%$ ($p=0,001$) [41].

Дополнительно при ССД в качестве потенциально эффективного варианта медикаментозной терапии рассматривают ММФ [42], способствующий стабилизации или умеренному улучшению легочной функции у пациентов с прогрессирующим ИЗЛ [46–48]. Похожие результаты были получены при полимиозите/дерматомиозите, где ММФ дополнительно проявлял стероид-сберегающий эффект [48]. При АНЦА-СВ ММФ успешно применяют в качестве альтернативной индукционной и поддерживающей терапии [40]. Учитывая эти сведения, в представленном случае была выбрана стратегия лечения, включавшая ритуксимаб в сочетании с низкими дозами ГК и ММФ.

Обсуждая дальнейшие перспективы лечения, необходимо остановиться на возможности применения ингибитора ангиокиназы нинтеданиба, блокирующего рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1–3, тромбоцитарного

фактора роста α и β , фактора роста фибробластов 1–3 и способствующего замедлению прогрессирования ИЗЛ, в том числе у пациентов с различными системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), что продемонстрировано в клинических исследованиях [42, 49–52]. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании INBUILD [49] изучена эффективность и безопасность применения нинтеданиба в дозе 300 мг/сут. в течение 52 недель у 663 пациентов с прогрессирующим фиброзирующим ИЗЛ, включая 170 случаев ИВРЗ (89 – РА, 39 – ССД, 19 – смешанное заболевание соединительной ткани, 23 – другие заболевания). Были исключены пациенты, получавшие азатиоприн, циклоспорин, ММФ, ритуксимаб, такролимус, циклофосфан или ГК в дозе более 20 мг/сут. В этой работе у больных ИВРЗ с ИЗЛ лечение нинтеданибом замедляло годовой темп снижения форсированной ЖЕЛ на 58%, при этом эффективность лечения не зависела от основного диагноза или паттерна изменений в легких по данным КТ. Отмечено некоторое снижение риска развития обострения ИЗЛ или летального исхода в группе нинтеданиба в сравнении с плацебо (7,3% и 10,2% соответственно). По сравнению с предыдущими исследованиями нинтеданиба [50, 51] каких-либо новых проблем в отношении безопасности в INBUILD не выявлено; наиболее частыми нежелательными реакциями были желудочно-кишечные расстройства (66,9% – диарея, 28,9% – тошнота, 18,4% – рвота, 10,2% – боль в животе). Тем не менее, более 80% пациентов в рамках исследования INBUILD продолжали лечение нинтеданибом в течение года.

В настоящее время в России применение нинтеданиба одобрено как при идиопатическом легочном фиброзе и ИЗЛ у пациентов с ССД, так и при различных других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом [52]. Таким образом, у пациентов с МПА и другими АНЦА-СВ прогрессирование фиброза легких, несмотря на проводимое лечение ритуксимабом и/или ММФ, особенно при отсутствии лабораторных признаков воспалительной и иммунологической активности, следует рассматривать в качестве показания для назначения нинтеданиба.

Представленное клиническое наблюдение подчеркивает важность обязательного включения АНЦА-СВ (прежде всего МПА с антителами к МП) в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов с дебютом интерстициальной пневмонии и ранним артритом. При этом требуется планомерное обследование больных для выявления патогномичных признаков АНЦА-СВ, в том числе при бессимптомном течении болезни. Иммунологическое обследование с обязательным определением эпитопной специфичности АНЦА следует выполнять до назначения ГК и других иммуносупрессантов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1): 1-11. doi: 10.1002/art.37715
- Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3452-3462. doi: 10.1002/art.34562
- Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis – Clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):570-579. doi: 10.1038/nrrheum.2016.123
- Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: Comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2908-2918. doi: 10.1002/art.23800
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13-21. [Beketova TV. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(5):13-21 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890513-21
- Nada AK, Torres VE, Ryu JH, Lie JT, Holley KE. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(6):847-856. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62575-0
- Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology.* 2004;9(2):190-196. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00581.x
- Foulon G, Delaval P, Valeyre D, Wallaert B, Debray MP, Brauner M, et al. ANCA-associated lung fibrosis: Analysis of 17 patients. *Respir Med.* 2008;102(10):1392-1398. doi: 10.1016/j.rmed.2008.04.023
- Nozu T, Kondo M, Suzuki K, Tamaoki J, Nagai A. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration.* 2009;77(4):407-415. doi: 10.1159/000183754
- Hervier B, Pagnoux C, Agard C, Haroche J, Amoura Z, Guillevin L, et al.; French Vasculitis Study Group. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):404-407. doi: 10.1136/ard.2008.096131
- Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zormpala A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J.* 2010;36(1):116-121. doi: 10.1183/09031936.00110109
- Comarmond C, Crestani B, Tazi A, Hervier B, Adam-Marchand S, Nunes H, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: A series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):340-349. doi: 10.1097/MD.0000000000000217
- Huang H, Wang YX, Jiang CG, Liu J, Li J, Xu K, et al. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China. *BMC Pulm Med.* 2014;14:8. doi: 10.1186/1471-2466-14-8
- Kagiyama N, Takayanagi N, Kanauchi T, Ishiguro T, Yanagisawa T, Sugita Y. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2(1):e000058. doi: 10.1136/bmjresp-2014-000058
- Flores-Suárez LF, Ruiz N, Saldarriaga Rivera LM, Pensado L. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre. *Clin Rheumatol.* 2015;34(9):1653-1654. doi: 10.1007/s10067-015-2967-1
- Watanabe T, Minezawa T, Hasegawa M, Goto Y, Okamura T, Sakakibara Y, et al. Prognosis of pulmonary fibrosis presenting with a usual interstitial pneumonia pattern on computed tomography in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related nephritis: A retrospective single-center study. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):194. doi: 10.1186/s12890-019-0969-5
- Захарова ЕВ, Яковлев ВН, Виноградова ОВ, Шейх ЖВ, Жидкова НВ, Алексеев ВГ. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. *Клиническая медицина.* 2013;91(7):38-43. [Zakharova EV, Yakovlev VN, Vinogradova OV, Sheikh ZhV, Zhidkova NV, Alekseev VG. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: Clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2013;91(7):38-43 (In Russ.)].
- Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, Yamasue M, Fujisaki H, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(4):608-615. doi: 10.1016/j.rmed.2013.01.006
- Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, Xiao H, Hu P, Nachman PH, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):722-729. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.008
- Moon JS, Lee DD, Park YB, Lee SW. Rheumatoid factor false positivity in patients with ANCA-associated vasculitis not having medical conditions producing rheumatoid factor. *Clin Rheum.* 2018;37(10):2771-2779. doi: 10.1007/s10067-017-3902-4
- Фролова НФ, Корсакова ЛВ, Столяревич ЕС, Бекетова ТВ. Дебют АНЦА-ассоциированного системного васкулита под маской ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(6):653-656. [Frolova NF, Korsakova LV, Stolyarevich ES, Nikonorova NO, Beketova TV. The onset of ANCA-associated systemic vasculitis masking rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):653-656 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-633-656
- Pagnoux C, Seror R, Bérezné A, Rouabhia S, Goulvestre C, Guillevin L. Remittent non-destructive polysynovitis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):604-607. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.013
- Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol.* 2005;24(6):673-676. doi: 10.1007/s10067-005-1104-y
- Watanabe S, Gono T, Nishina K, Sugitani N, Watanabe E, Yabe H, et al. Rheumatoid factor is correlated with disease activity and inflammatory markers in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *BMC Immunol.* 2017;18(1):53. doi: 10.1186/s12865-017-0234-8
- Nathani D, Barnett MH, Spies J, Pollard J, Wang MX, Kieran MC. Vasculitic neuropathy: Comparison of clinical predictors with histopathological outcome. *Muscle Nerve.* 2019;59(6):643-649. doi: 10.1002/mus.26431
- Martín-Nares E, Zuñiga-Tamayo D, Hinojosa-Azaola A. Prevalence of overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with systemic autoimmune diseases: An unrecognized example of poliautoimmunity. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):97-106. doi: 10.1007/s10067-018-4212-1
- Kısacık B, Önder ME, Sayarlıoğlu M, Onat AM. Symmetric polyarthritis as an initial symptom in granulomatosis with polyangiitis: A report of six cases and review of the literature. *Eur J Rheum.* 2018;5(3):191-193. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17050
- Holle JU, Herrmann K, Gross WL, Csernok E. Comparative analysis of different commercial ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1 Suppl 70):66-69.

29. Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):484-493. doi: 10.1038/nrrheum.2014.104
30. Braun MG, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL. Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996;23(5):826-830.
31. Cambridge G, Williams M, Leaker B, Corbett M, Smith CR. Anti-myeloperoxidase antibodies in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence, clinical correlates, and IgG subclass. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(1):24-29. doi: 10.1136/ard.53.1.24
32. Al-Rubaye M. Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody elastase, lactoferrin, cathapsin G, and lysozyme in a sample of Iraqi patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad.* 2015;57(1):68-74. doi: 10.32007/jfacmedbagdad.571312
33. Locht H, Skogh T, Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(11):898-903. doi: 10.1136/ard.59.11.898
34. Бекетова ТВ. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Терапевтический архив.* 2015;(5):33-46 [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;(5):33-46 (In Russ.)].
35. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: Clinical applications. *Disease Markers.* 2013;35(6):727-734. doi: 10.1155/2013/726598
36. van Schaardenburg D, Lagaay AM, Breedveld FC, Hijmans W, Vandenbroucke JP. Rheumatoid arthritis in a population of persons aged 85 years and over. *Br J Rheumatol.* 1993;32(2):104-109. doi: 10.1093/rheumatology/32.2.104
37. Shillitoe EJ, Lehner T, Lessof MH, Harrison DF. Immunological features of Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1974;1(7852):281-284. doi: 10.1016/s0140-6736(74)92594-x
38. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, Nölle B, Both M, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(1):71-79. doi: 10.1093/rheumatology/kev286
39. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in antineutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):240-247. doi: 10.2215/CJN.05610611
40. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
41. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
42. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EP, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: Evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(2):71-83. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4
43. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(4):428-436. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.002
44. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(3):353-359. doi: 10.1111/resp.12214
45. Lepri G, Avouac J, Airò P, Anguita Santos F, Bellando-Randone S, Blagojevic J, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(Suppl 100(5)):181-185.
46. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, 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):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
47. Lioussis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(8):1005-1008. doi: 10.1093/rheumatology/kei211
48. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640-646. doi: 10.3899/jrheum.121043
49. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
50. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):3. doi: 10.1186/s12890-019-1030-4
51. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
52. Ананьева ЛП, Авдеев СН, Тюрин ИЕ, Лила АМ, Загребнева АИ, Маслянский АЛ, и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):631-636. [Ananieva LP, Avdeev SN, Tyurin IE, Lila AM, Zagrebneva AI, Maslyanskiy AL, et al. Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):631-636 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-631-636

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Головина О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7247-545X>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>