


СИСТЕМНАТА СКЛЕРОЗА (СС) е рядка съединително-тъканна болест с хетерогенна клинична картина в зависимост от въвлечените в патологичния процес вътрешни органи. Белодробно ангажиране е честа висцерална проява на СС, водеща до по-тежко протичане и влошаване на прогнозата на заболяването. То включва основно белодробната съдова болест и интерстициалната белодробна болест (ИББ). В скрининга и диагностиката на ИББ основна роля играе компютърна томография с висока разделителна способност, подкрепяна от функционални тестове на дихателната система. Терапевтичните възможности за свързаната със системна склероза ИББ (ССк-свързаната ИББ) през последните години се разширяват с включване към терапията на антифибротични медикаменти. Настоящата статия цели да представи клиничните прояви, диагностичните тестове и новите терапевтични възможности за ССк-свързана ИББ.



БЕЛОДРОБНИ ПРОМЕНИ ПРИ СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

 **доц. д-р Дарина Митева, гм, д-р Ваня Костадинова, гм**

Клиника по пневмология и фтизиатрия, УМБАЛ „Св. Марина“, УС по белодробни болести и алергология, МУ-Варна

Ключови думи:
системна склероза, белодробни прояви, nintedanib

Терминът склеродермия произхожда от гръцките думи “skleros”, означаващ твърд, и „derma” – кожа. Заболяването може да протече основно като две форми – локализирана склеродермия и системна склероза. Първата форма засяга изолирано кожата и има по-добър прогноза. Системната склеродермия или системна склероза, въвлича редица органи в патологичния процес – кожа, гастроинтестинален тракт, бъбреци, бял дроб, стави и други. От своя страна тя бива ограничена и дифузна, като при втората ангажирането на вътрешните органи е по-често и по-изразено. Ограничената форма е известна още като CREST синдром (калциноза на кожата, феномен на Raynaud, дисмоти-

литет на езофага, склеродактилия и телеангектазии). Описани са още транзиторни форми на ограничена или дифузна склеродермия; системна склероза без склеродермия (диагностицира се трудно поради засягане само на вътрешните органи, без да са налични типичните кожни изменения); малигнена склеродермия – предимно при възрастни мъже, с бърза прогресия и смъртен изход.

Съвременните критерии за приемане на диагнозата СС са формулирани от Американския колеж по ревматология (ACR) и Европейската лига против ревматизъм (EULAR) през 2013 г.^[1]. Експертите считат, че кожно задебеляване на пръстите на двете ръце, достигащо прокси-

мално до метакарпофалангеалните стави, е достатъчен критерий за приемане на диагнозата. Ако това условие не е налице, са разработени седем допълнителни критерия, всеки с различна тежест за потвърждаване на диагнозата. Критериите са представени на Табл. 1.

Белодробно ангажиране е втора по честота висцерална проява на СС, изпреварвано само от засягането на хранопровода. Честотата му достига до 80% от пациентите със СС и значимо допринася за повишаване на смъртността като изпреварва бъбречното ангажиране като причина за смъртност. Спектърът на белодробно ангажиране включва основно интерстициалната белодроб-

на болест и белодробната съдова болест, които могат да протичат заедно или поотделно. Други по-редки белодробни усложнения са белодробна тромбоемболия, плеврални изливи, аспирационен пневмонит, прояви на бронхообструкция, бронхоектазии, лекарствено-индуциран пулмонит и белодробен рак. Най-честата проява на съдово ангажиране е белодробната артериална хипертония, по-рядко се развиват тромбоемболични инциденти, капилярна хемангиоматоза или белодробна вено-оклузивна болест. Белодробната артериална хипертония най-често се дължи на ангажиране на белодробните артериоли от патологичния процес. Напредналата ИББ, водеща до хипоксия, също води до развитие на белодробна хипертония. Диагностиката на артериалната хипертония включва освен рутинните клинични преглед, ЕКГ и ехокардиография, също изследване на натрийуретични пептиди BNP и/или NT-proBNP, и при подбрани болни, дясна сърдечна катетеризация. На пулмоналната хипертония се дължат 12% от смъртните случаи при пациенти със СС.

Развитието на ССк-свързана ИББ е честа проява, водеща до по-тежко протичане и влошаване на прогнозата на заболяването. Честотата ѝ достига според различни проучвания до 50-60%, като е по-честа при дифузната кожна форма, но макар и по-рядко, може да се развие също и при ограничената кожна форма^[2,3]. Обикновено е налице при поставяне на диагнозата или в първите години след това. В малка част от случаите може да е първа проява на болестта и да предшества останалите симптоми. Наблюдават се няколко различни хистопатологични типа. Засягане по типа на неспецифична интерстициална пневмония

таблица 1

КРИТЕРИИ НА ACR/ EULAR ЗА ДИАГНОСТИКА НА СС 2013 Г.^[1]

КРИТЕРИИ	ПОДКРИТЕРИИ	ТЕЖЕСТ
Кожно задебеляване на пръстите на двете ръце, достигащо проксимално до метакарпофалангеалните стави (достатъчен критерий)	-	9
Удебеляване на кожата на пръстите (взема се по-високият скор)	"Подпухнали" пръсти Склеродактилия на пръстите на ръцете (дистално от метакарпофалангеалните стави, но проксимално от дисталните интерфалангеални стави)	2 4
Дигитални улцерации (взема се по-високият скор)	Язви на върха на пръстите. Цикатрикси по върха на пръстите.	2 3
Телеангектазии	-	2
Абнормни капилари в нокътното ложе	-	2
Белодробна артериална хипертония и/или интерстициална белодробна болест (максимален скор 2)	Белодробна артериална хипертония. Интерстициална белодробна болест.	2 2
Рейно феномен		3
Автоантитела характерни за СС (антицентромерни, анти-топоизомераза I [anti-Scl-70], анти-РНК полимераза III) (максимален скор 3)	Антицентромерни, Анти-топоизомераза I [anti-Scl-70], Анти-РНК полимераза III)	3

* Пациенти с общ скор ≥ 9 се приемат като такива с потвърдена диагноза СС

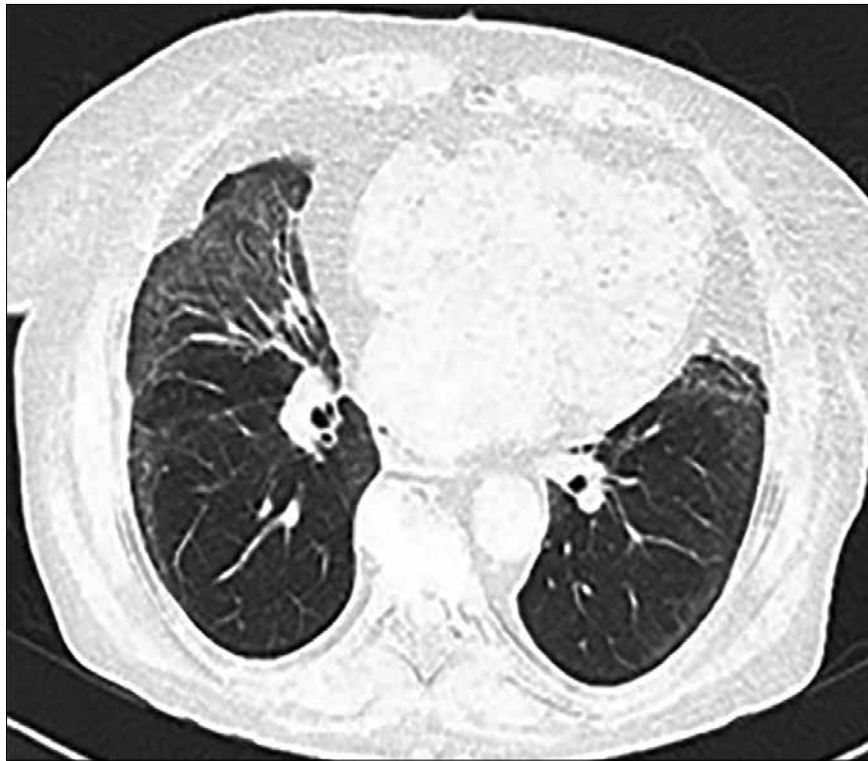
е по-често от засягане по типа на обикновена интерстициална пневмония, която обаче е свързана с по-лоша прогноза. Основните клинични прояви включват задух при физическо усилие, който постепенно прогресира, и суха кашлица. По-рядко се наблюдава гръдна болка или кръвохрак. Физикално се наблюдават „велкро“ хрипове, най-често в белодробните основи.

Основният метод за поставяне на

диагнозата е компютърната томография с висока разделителна способност (КТВРС) (Фиг. 1). При по-често срещания тип на неспецифична интерстициална пневмония се наблюдават промени тип матово стъкло, обикновено периферно разположени, ретикулации, с напредване на процеса загуба на обем, тракционни бронхоектазии. Промените тип "пчелна пита", разположени предимно базално субплеврално,

фигура 1а:

КТ при ССК-свързана ИББ – трансверзален и коронарен срез (архив УМБАЛ “Св. Марина”)



фигура 1б



са по-характерни за обикновената интерстициална пневмония. Наличието на центрилобуларни нодули и промени тип “цъфнала клонка” говорят в полза на повтарящи се микроаспирации, които са чести при този контингент пациенти.

Съществено значение за диагностиката, както и за оценка прогресията на болестта, играе функционалното изследване на дихателната система. Установява се рестриктивен тип вентилаторна недостатъчност, с намаляване на форсирания витален капацитет (ФВК), тоталния белодробен капацитет (ТБК), функционалния остатъчен капацитет (ФОК) и остатъчният обем (ОО), като за целите на практиката най-голямо значение има проследяването на динамиката на ФВК, като най-достъпен показател, определен с конвенционална спирометрия. Трябва обаче да се има предвид възможността за фалшиво отрицателен резултат при определяне на ФВК. До 62% от пациентите могат да имат нормален ФВК при доказана чрез КТВРС ИББ, включително и при напреднала такава^[2]. По-чувствителен метод е определянето на дифузионния капацитет за въглероден окис (DLCO). Комбинацията от намален ФВК и намален DLCO е характерна за ИББ, въпреки че в ранните стадии може да е намален само DLCO при запазени белодробни обеми. От друга страна, намаленият DLCO под 65% от предвиденото или годишният му спад с над 20% при запазени белодробни обеми може да служи като индикатор за suspectна пулмонална хипертензия. Съотношението ФВК/DLCO като проценти от предвиденото >1.6 говори в полза на наличието на пулмонална хипертензия^[4]. *Goh и съавт.* разработват прогностични критерии,

почиващи на ФИД и КТВРС^[5]. Ангажираност на белодробния паренхим над 20% при КТВРС може да служи като силен самостоятелен предиктор за смъртност ($p < 0.0005$). Разпространеност 10-30% при КТВРС се дефинира като неопределена болест, а разделителната стойност за ФВК е 70%. При минимално засягане на паренхима при КТВРС или в неопределените случаи, при ФВК >70% се приема ограничена болест. Разпространена болест се приема при тежко засягане на КТВРС или, в неопределените случаи, при ФВК под 70%. Разпространената болест се приема за неблагоприятен прогностичен фактор, който има по-голяма предиктивна сила в сравнение само с оценка на КТ с над 20% ангажираност (HR 3.46; 95% CI, 2.19-5.46; $P < 0.0005$ срещу HR 2.48; 95% CI, 1.57-3.92; $P < 0.0005$), както и в сравнение само с ФВК под 70% (HR 2.11; 95% CI, 1.34-3.32; $P = 0.001$).

През 2020 г. са публикувани европейски насоки за поведение при ССк-свързана ИББ^[6]. На базата на модифициран процес Делфи са формулирани насоки, групирани в 6 домейна: рискови фактори, скрининг, диагноза и оценка на тежестта, препоръки за начално лечение, оценка на прогресията и ескалиране на терапията. Като рискови фактори за развитие на ССк-свързана ИББ се налагат наличието на респираторни симптоми, тютюнопушене, етнически фактори (коренно американско население, афроамериканци), мъжки пол, наличието на дифузна кожна СС. Наличието на антитела към анти-топоизомеразата I също повишава риска за развитие на ССк-свързана ИББ, докато наличието на антицентромерни антитела намалява риска. Необходимо е провеждане на скрининг за наличие на ССк-свързана ИББ при

всички пациенти с новодиагностицирана СС. Скринингът се провежда чрез КТВРС и функционални тестове – ФВК и дифузионен капацитет. Освен скриниращ инструмент КТВРС е също и основен диагностичен метод за доказване на ССк-свързана ИББ, като клиничните симптоми, аускултацията и функционалните тестове играят подкрепяща роля. Проследяването на пациентите се осъществява отново с функционални тестове и контролна КТВРС, като интервалите на проследяване зависят от клиничната преценка и индивидуалния риск на пациента. Всички пациенти с тежка ССк-свързана ИББ трябва да започнат лечение. Пациенти, преценени като такива с ранна, стабилна или лека ССк-свързана ИББ, може да не се нуждаят от незабавно започване на медикаментозно лечение, но подлежат на стриктно проследяване и започване на лечение при прогресия. Възможностите за начално лечение включват мусорphenolate mofetil, суслорhosphamide или nintedanib. За употребата на nintedanib е постигнато съгласие за включването му като монотерапия или в комбинация с мусорphenolate mofetil както като начална терапия, така и като ескалираща терапия. Мусорphenolate mofetil или суслорhosphamide, самостоятелно или в комбинация, са терапевтична възможност в случаите, в които nintedanib не е подходящ избор. Наличието на прогресия се оценява по клиничните прояви, резултатите от КТВРС, функционалните тестове, наличието на хипоксемия при КГА и оценка качеството на живот. При установена прогресия се предприема ескалираща терапия, която включва няколко възможности: модифициране на дозата или избора на първоначално

избрания медикамент, включване на rituximab към терапията, оценка на възможностите за белодробна трансплантация или, при подбрани пациенти, обмисляне на автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Nintedanib е неселективен тирозин-киназен инхибитор, притежаващ антифибротични свойства. Показанията му включват идиопатична белодробна фиброза, други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести с прогресивен фенотип, както и ССк-свързана ИББ^[7]. Включването му в терапевтичните схеми при ССк-свързана ИББ почива основно на резултатите от проучването SENSEIS, което е рандомизирано двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено с цел да изпита ефикасността и безопасността на nintedanib при пациенти със ССк-свързана ИББ. Включени са пациенти с доказана СС, които имат засягане на повече от 10% от белодробния паренхим, установено чрез КТ. Първичната цел е да се установи годишният спад на ФВК след 52-седмици. Вторичните цели включват оценка на промените в модифицирания Rodnan скор за кожни промени и промените в общия скор по въпросника за качество на живот при белодробно болни пациенти St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) на 52^{ра} седмица. Включени са 576 пациенти, разпределени по равно в две рамена, получаващи nintedanib или плацебо. Проучването установява значимо по-нисък спад на ФВК в групата, получаваща медикамента, в сравнение с тази, получаваща плацебо: -52.4 ml годишно в групата на nintedanib срещу -93.3 ml годишно в плацебо-групата (разлика 41.0 ml годишно; 95% CI, 2.9-79.0; $P = 0.04$). Не се установява значима разлика

В Rodnap скоро за кожите лезии и общия скор по SGRQ на 52^{ра} седмица. Проучването установява значимо по-малък годишен спад на ФВК при пациентите на nintedanib в сравнение с плацебо, като не се установяват значими ползи върху други прояви на СС^[8]. Скорошен метаанализ установява, че на 52^{ра} седмица 13.6% от групата на nintedanib и 20.1% от плацебо-групата имат спад на ФВК между 5 и 10% от предвиденото, а 3.5%, респективно 5.2%, имат спад между 10 и 15%. Като цяло 34.5% от групата на nintedanib и 43.8% от плацебо-групата имат спад на ФВК $\geq 3.3\%$, което е определено като минимална клинично-значима стойност за влошаване на ФВК, докато 23% от групата на nintedanib и 14.9% от плацебо-групата имат повишение на ФВК $\geq 3.0\%$ от предвиденото, което представлява минималната клинично-значима стойност за подобрение на ФВК. Анализът потвърждава клинично-значимите ползи от приложението на nintedanib за забавяне прогресията на ССк-свързана ИББ^[9]. Най-честият страничен ефект е диария (75.7% от пациентите на nintedanib срещу 31.6% в плацебо групата). Диарията е довела до преустановяване на лечението при 6.9% от пациентите на nintedanib и при 0.3% от плацебо групата, като при останалата част от пациентите този страничен ефект е управляван чрез намаляване на дозата или временно преустановяване на лечението. Основната полза от медикамента – намаляване годишния спад на ФВК, се запазва включително при адаптиране на дозата.

Общо страничните ефекти са довели до преустановяване на лечението при 16% от изследваната група и при 8.7% от контролната група. Като цяло честотата на странич-

ните ефекти е подобна на тази, установена при проучвания на медикамента при пациенти с ИБФ^[10].

Освен в проучването SENSICIS, малка група пациенти със СС са включени също в проучването INBUILD, изследващо ефикасността на nintedanib при пациенти с ИББ с прогресиращ фенотип^[11]. От 663 пациенти, включени в проучването, 39 са със ССк-свързана ИББ. За цялата изследвана популация годишният спад в групата на лечение с nintedanib е -80.8 ml срещу -187.8 ml за плацебо-групата, което означава значима разлика от 107.0 ml (95% CI, 65.4 – 148.5; $P < 0.001$).

Отскоро НЗОК реимбурсира лечението с nintedanib при пациенти със ССк-свързана ИББ, които отговарят на определени изисквания. Протоколите за лечение се издават от специализирани лекарски комисии.

Медикаментът е показан при пациенти с доказана диагноза СС според критериите на ACR/EULAR от 2013 г. и установена чрез КТВРС ССк-свързана ИББ с наличие на $\geq 10\%$ фибротични процеси при визуална оценка. Другите условия включват функционални нарушения: ФВК $\geq 40\%$ и $< 80\%$ и намален DLCO $< 80\%$, както и липса на изключващи критерии.

Изключващите критерии включват наличие на свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (както и към фъстъци или соя), тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $eGFR < 30$ ml/min/1.73 m²), умерено тежко (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане, тежка белодробна хипертония (> 60 mmHg) с клинични прояви и ехокардиографски данни за дясна сърдечна недостатъчност. Липсата на ефект от терапията с ФВК $< 30\%$ е

основание за преустановяване на лечението^[12]. Необходимо е също проследяване на чернодробните ензими и билирубин както преди започване на лечението, така и на определени интервали в хода на лечението.

В заключение белодробното ангажиране е честа проява на СС, свързана с влошаване на прогнозата. Включването на антифибротичен медикамент при лечението на ССк-свързана ИББ забавя прогресията на болестта. ■

КНИГОПИС:

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 65, No. 11, November 2013, pp 2737–2747. DOI 10.1002/art.38098.
2. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:3256.
3. Steele R, Hudson M, Lo E, et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:519.
4. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65:3194.
5. Goh NS, Desai SR, Veerarraghavan S, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis A Simple Staging System. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177, (11): 1248–1254. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-877OC>.
6. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philip EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e71–83. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30144-4).
7. Nintedanib. Крапка характеристика на прогнума. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olev-epar-product-information_bg.pdf.
8. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380:2518.
9. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M et al. Effect of Nintedanib on Lung Function in Patients With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Further Analyses of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2021 Apr;73(4):671–676. doi: 10.1002/art.41576.
10. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:1478.
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al for the INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
12. Изисквания на НЗОК при лечение на идиопатична белодробна фиброза и системна склероза с увреждане на белия дроб в извънболничната помощ.