

# БЕЛОДРОБНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ БОЛНИ СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

## Оценка и нови терапевтични възможности

Системната склероза е рядко заболяване на съединителната тъкан, протичащо с прогресивно уплътняване на кожата, ангажиране на вътрешните органи, с придружаваща васкулопатия, изразена в различна степен. Стремехът към повишаване на знанията за заболяването и включването в терапевтичните стратегии на нови медикаменти оказва съществено влияние не само за преживяемостта на пациентите, но и за постигане на едно по-добро качество на живот. Лечението на прогресивната системна склероза е комплексно и е необходим мултидисциплинарен подход предвид множеството проявления на болестния процес. В процес на проучване са различни медикаменти, насочени срещу В-клетките, различни растежни фактори като TGF- $\beta$ , anti-IL6 блокери и JAK инхибитори.



g-р Санте Джамбазова<sup>1</sup>,  
g-р Станислава Попова-Белова, гм<sup>1</sup>,  
доц. g-р Мариела Генева-Попова, гм<sup>1</sup>,  
доц. g-р Владимир Ходжев, гм<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МУ-Пловдив, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Свети Георги“, Клиника по ревматология

<sup>2</sup>МУ-Пловдив, Медицински факултет, Първа катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Свети Георги“, Клиника по пулмология

### Ключови думи:

белодробно засягане, системна склероза, JAK-инхибитори

Прогресивната системна склероза (ПСС) (от гръцките думи „scleros“ и „derma“, които означават уплътнена твърда кожа) представява рядко системно заболяване на съединителната тъкан, протичащо с прогресивно уплътняване на кожата, ангажиране на вътрешните органи, с придружаваща васкулопатия, изразена в различна степен<sup>(1)</sup>.

Заболяването засяга вътрешните органи и има многолика изява. Кожните промени са особено характерни и лесно разграничими, докато вътреорганната увреда дълго време може да не бъде доказана или да се прояви със стагий, в който трудно може да бъде повлияна. Множеството усложнения, с които се характеризира заболяването, водят до понижена преживяемост и повишена смъртност при пациентите. ПСС по-често засяга женския пол (4-8:1).

От гледна точка на кожното ангажиране заболяването може да

протече по типа на дифузна кожна склероза, ограничена и локализирана склеродерма. От страна на вътрешните органи промените, които настъпват, също са с различна честота и различна степен на засягане на съответния орган, което от своя страна е ключово за прогнозата за протичането ѝ. Стремехът към повишаване на знанията за заболяването и включването в терапевтичните стратегии на нови медикаменти оказва съществено влияние не само за преживяемостта на пациентите, но и за постигане на едно по-добро качество на живот.

Поставянето на диагнозата ПСС не винаги е лесно и често пъти, особено при дебюта на заболяването, може да са налице твърде малко и несигурни симптоми. С напредването на заболяването и ангажирането на все повече системи, както и прогресирането на кожното уплътнение, честотата на поставяне на коректна диагноза се повишава.

## Класификационни критерии за СС

През 1980 г. са създадени диагностични критерии СС на ACR, които са високоспецифични, но често пъти се оказва, че са с ниска чувствителност, поради което не могат да поставят ранна диагноза. През 2013 г. са разработени нови критерии на ACR/EULAR, с което се целѝ по-ранна и точна диагностика на това заболяване, които са валидни и към настоящия момент (Табл. 1).

Заболеемостта според различните източници е различна и варира от 1.2 до 23 случая годишно за 1 млн. население (Ranque et Mouthon, 2010; Barnet et Mayes, 2012), като при европейската популация е от 3.7 (Silman, 1991; Barnes et Mayes, 2012) до 43 случая/млн. души годишно. Според епидемиологичните данни заболеемостта в САЩ и Австралия е по-висока от тази в Европа, но остава не съвсем

таблица 1

**КЛАСИФИКАЦИОННИ КРИТЕРИИ НА АМЕРИКАНСКАТА КОЛЕГИЯ ПО РЕВМАТОЛОГИЯ (ACR) И ЕВРОПЕЙСКАТА ЛИГА ЗА БОРБА С РЕВМАТИЗМА (EULAR) – ACR/EULAR** (VAN DEN HOOGEN ET AL., 2013 Г.)

Критерий	Погкритерий	Брой точки (score)
Уплътнение на кожата на пръстите на ръцете, простиращо се проксимално от метакарпофалангеалните стави (достатъчен критерий)	-	9
Уплътнение на кожата на пръстите (взема се предвид само по-високият score)	„Puffy fingers“ (оточни пръсти)	2
	Склеродактилия на пръстите (гистално от метакарпофалангеалните стави, но проксимално от проксималните интерфалангеални стави)	4
Лезии по върха на пръстите (взема се предвид само по-високият score)	Дигитални улцерации по върховете на пръстите	2
	Точковидни белези по върховете на пръстите	3
Телеангиектазии	-	2
Абнормна капиляроскопска картина	-	2
ПАХ и/или ИББ	ПАХ (РАН)	2
	ИББ (ILD)	2
Феномен на Рейно	-	3
Положителни SSc-асоциирани антинуклеарни (ANA): антицентромерни антитела (ACA), антитопоизомеразни антитела (ATA), антитела срещу РНК-полимераза (анти-RNAP III) (максималният score е 3)	ACA	3
	ATA	3
	анти-RNAP III	3

доизяснено дали има тенденция към покачването ѝ с времето (Steen et al., 1997, Barnes et Mayes, 2012). Към момента не е правено епидемиологично проучване относно заболяемостта от ПСС на територията на България. Такива проучвания за територията на Балканския полуостров са проведени в Гърция и Хърватия. Първото проучване обхваща Северозападна Гърция през периода 1981-2002 г., като заболяемостта е определена на 11 млн. годишно, а болестността – на 154 млн. души (Alamanos et al., 2005).

Клиничните прояви на системната склеродермия са разнообразни (Табл. 2). Една от най-характерните и първи прояви на заболяването е феноменът на Рейно (РФ). РФ често пъти предшества клиничната изява на

останалите симптоми с няколко години при пациентите с ограничена форма на системна склеродермия, докато при тези с дифузно кожно засягане най-често болестта се развива непосредствено след първия епизод на РФ (Табл. 2).

В миналото честотата на склеродермните ренални кризи е била доста по-висока, с значително по-висока смъртност. С въвеждането на ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE) инхибиторите, процентът на смъртност рязко намалява. Други проявления (като пулмоналната артериална хипертония, дигиталните улцерации и гастроезофагеалния рефлукс) към този момент също по-лесно могат да бъдат контролирани, докато белодробното ангажиране остава сериозно терапевтично

предизвикателство. Предизвикателство се оказва и намирането на сравнително точен метод, който да обективизира белодробното ангажиране при системната склеродермия.

Установено е, че при над 90% от пациентите със системна склеродермия настъпва в някаква степен интерстициална белодробна болест (ILD). Доказано е, че над 50% от смъртните случаи при болните със склеродермия се дължат на белодробното ангажиране при това заболяване – интерстициална белодробна болест и пулмонална артериална хипертония (ПАХ). Това само по себе си е показател за необходимостта от ранно установяване на промените и навременното им лечение (Фиг. 1).

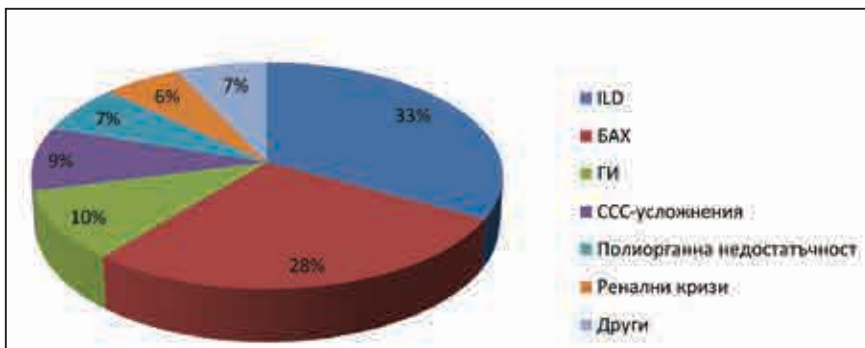
Интерстициалната белодробна болест, свързана с прогресивна

таблица 2

СИМПТОМИ ПРИ SSC (ПО BOLSTER ET SILVER, 2015)	
Кожа	РФ; склеродактилия; улцерации по върховете на пръстите; склеродермия по крайници, склеродактилия, кожно уплътнение по лице, шия, торс, телеангиектазии; калциноза
Бял гроб	Интерстициална белодробна болест; пулмонална артериална хипертония
Сърце	Аритмии; миокардна фиброза; застойна сърдечна недостатъчност
Мускулно-скелетна система	Артрит/артралгии, фиброза на сухожилни влагалища; ставни контрактури; миопатия
Гастроинтестинален тракт	Езофагопатия; тънчочревен хипомотилитет
Бъбреци	Склеродермална ренална криза, SRC (малигнена хипертония, бързопрогресираща бъбречна недостатъчност)

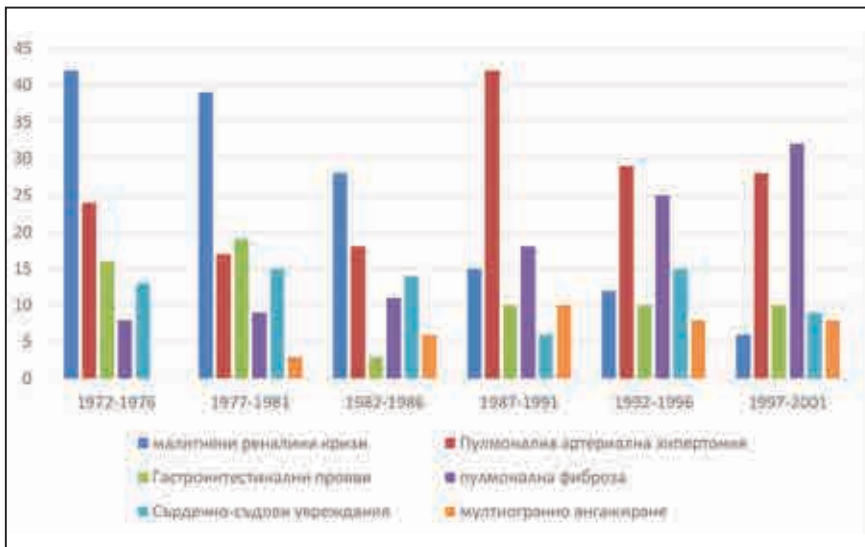
фигура 1:

Причини за смърт при пациентите със прогресивна системна склероза<sup>[2,2]</sup>



фигура 2:

Причини за смъртност в периода 1972-2002 г. (Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis)



системна склероза, основно се характеризира с неспецифична интерстициална пневмония или т.нар. NSIP pattern при белодробно скениране с висока резолюция (HRCT), следвана от обикновена интерстициална пневмония.

ILD засяга около 80% от пациентите с прогресивна системна склероза ПСС, но само около 25-30% от тях развиват прогресиращо заболяване в рамките на 5 години от началото на симптоматиката (като това време се отчита от първия не-РФ симптом на заболяването). Структурните промени се оформят за период от около 4-6 години<sup>[1]</sup>. Те могат да се класифицират в ограничена или дифузна ILD според стадиращата система на Goh, което от своя страна корелира с по-лоша прогноза при заболяване, когато е ангажиран  $\geq 20\%$  от белодробния паренхим<sup>[4]</sup>.

Пулмоналната артериална хипертония засяга около 15% от пациентите с прогресивна системна склероза, като прогнозата е по-лоша в сравнение с идиопатичната форма<sup>[1]</sup>.

Пулмоналната артериална хипертония, свързана със склеродермия, може да се развие по различни патогенетични механизми – да бъде причинена от засягане на малките белодробни артерии (1<sup>ва</sup> група ПАХ, която се среща основно при пациенти с локализирана форма на склеродермия); да се дължи на миокардна фиброза (по-рядко 2<sup>ра</sup> група ПАХ); или вторично при ILD (3<sup>та</sup> група ПАХ, среща основно при пациенти с дифузна форма на склеродермия)<sup>[4]</sup>.

Пулмоналната фиброза е водеща причина за смърт, като изпреварва значително по честота малигнените ренални кризи, сърдечно-съдовите усложнения, полиорганната недостатъчност и пулмоналната артериална хипертония. Вероятно този факт

се дължи на по-доброто и по-ранно диагностициране на белодробното ангажиране при системната склероза и наличието на по-добри образни и функционални методики, които да отразяват и минималните промени в белодробния паренхим (Фиг. 2)<sup>[18]</sup>.

Поставянето на диагноза пулмофиброза, свързана със системно заболяване на съединителната тъкан, не винаги е лесна задача. Често пътят клиничният преглед не може да установи съществени отклонения от физикалния статус. Най-честите симптоми, които имат нужда от обективизиране, са задух при физически усилия, намален функционален капацитет, придружени от непродуктивна кашлица и умора. Много често единственото, което би могло да се улови при физикалния преглед, са крепитации. Но това не означава, че вече при пациента не са налице обективни прояви на фибротичния процес.

Разработени са модели за ранно скриниране и диагностициране на белодробното засягане при пациенти с прогресивна склероза. Тъй като най-честата проява е пулмофиброзата е необходимо верифицирането ѝ с надежден и точен метод, който може да даде и количествен израз на засегнатата площ. Такъв е HRCT, който може да обективизира ранните промени, настъпващи при асимптоматични пациенти. Установяване на т. нар. „матово стъкло“ и ретикулерни промени в паренхима предимно базално, се считат за специфични. Освен това засягането на повече от 20% от белия дроб се счита за прогностично лош белег за преживяемостта на пациента. Автори препоръчват при всички новодиагностицирани пациенти да се извърши скенер на бял дроб с висока резолюция и след това веднъж годишно за преценка на напредване на процеса<sup>[9-11]</sup>.

Функционалното изследване на ди-

шането също е съществен показател за преценка на ангажирането на белия дроб. Установяват се намален белодробен обем, както и понижен дифузионен капацитет за въглероден окис<sup>[12]</sup>.

Предвид честотата на установяване на повишено налягане в артерия пулмоналис задължително е скринирането на пациентите чрез рутинни ехокардиографски прегледи за ранно диагностициране на проблема, заедно с десностранна сърдечна катетеризация при необходимост и изследване на BNP/NT-pro BNP.

Като нов диагностичен тест може да се използва и 6-минутният тест с ходене, който много добре отразява намаляването на функционалния капацитет при пациентите, както и феноменът на десатурация. Десатурацията при физическо натоварване и проследяването ѝ в хода на провеждането на теста е прогностичен фактор за по-бързо влошаване на качеството на живот и по-ранна смърт при тези пациенти, особено при тази група, която изяснява десатурация още в началото на теста<sup>[13]</sup>.

Лечението на прогресивната системна склероза е комплексно и е необходим мултидисциплинарен подход предвид множеството проявления на болестния процес. При поставянето на диагнозата и при проследяването на пациентите е необходима оценка на степента на кожното ангажиране, като най-често се използва модифицираният Rodnan Skin Score.

Микроангиопатията и свързаните с нея феномени на Рейно и дигиталните улцерации изискват освен общи мерки и специфично фармакологично повлияване с калциеви антагонисти, фосфодиестеразни инхибитори и простаноиди, както и нефармакологични методи като симпатектомия

и аплициране на ботулинов токсин<sup>[15]</sup>. Въпреки всички мерки понякога тези прояви водят до трайно и необратимо увреждане на тъканите и е необходима хирургична намеса, като може да се стигне и до амутиация на фаланги в някои от случаите. Пациентите трябва да бъдат скринирани за системни прояви още при поставяне на диагнозата, както и да се проследяват регулярно впоследствие и при необходимост да се лекуват своевременно. Различни нови терапевтични възможности се обсъждат с оглед на по-добро овладяване на това инвалидизиращо заболяване. В процес на проучване са различни медикаменти, насочени срещу В-клетките, различни растежни фактори като TGF- $\beta$ , anti-IL-6 блокери и JAK инхибитору<sup>[15]</sup>.

Дисрегулацията в JAK-STAT сигналните пътища се асоциира с различни нарушения в имунната система. Четири JAK инхибитори са одобрени за лечение на ревматоиден артрит (РА), а различни други подобни молекули са във II и III фаза на проучвания за различни аутоимунни заболявания.

JAK инхибиторите имат голям потенциал в лечението на различни системни заболявания на съединителната тъкан чрез повлияване на редица цитокини и потискат възпалението. Те демонстрират бърз начален ефект при перорален прием, с възможност за намаляване на дозата на съпътстващата кортикостероидна терапия и свързаните с нея странични ефекти. От изнесените до момента данни може да се заключи, че новите JAK инхибитори са сравнително безопасни. Най-честите странични ефекти, които са докладвани, са опортюнистични инфекции, особено вирусни. Като се има предвид, че са сравнително нова генерация медикаменти, данните за

безопасност и ефикасност при употребата им от бременни, кърмачки и деца са ограничени. Препоръките са да се избягва приложението при бременност и кърмене. Необходими са още проучвания относно приложението им при системни заболявания на съединителната тъкан<sup>[16]</sup>.

Основен терапевтичен проблем при прогресивната системна склероза е интерстициалната белодробна болест, която се явява водеща причина за смърт при пациентите. Ранното разпознаване на белодробното ангажиране чрез комбинация от функционални и образни методи е ключово за повишаване на преживяемостта при болните. Освен използваните в практиката от години медикаменти на дневен ред се появяват и нови таргетиращи молекули, които блокират профибротичните пътища и демонстрират значителен ефект върху понижаването с времето на функционалния капацитет. Идентифицирането на съпътстващите коморбидности е изключително важно за повишаване на преживяемостта на пациентите и повишаване на качество им на живот. При някои от авансиралите случаи единствената възможност се оказва белодробната трансплантация<sup>[17]</sup>.

Различни медикаменти, повлияващи микроангиопатията, се използват като част от терапевтичния подход при пациентите със склеродермия, като ET-1 рецепторни антагонисти, фофодуестераза-5 инхибитори, ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) инхибитори, протациклини и други. Традиционните антиревматични средства, които се прилагат като метотрексат, циклоспорин, микофенолат мофетил, са в основата на лечението на тези пациенти. Други биологични медикаменти (като rituximab, tocilizumab и abatacept), одобрени за РА влизат

в съображение, особено в рефрактерните случаи. За тях може да се обмисли и автоложна хематопоеична трансплантация на стволови клетки и интравенозен имуноглобулин (IVIg). Интерес представляват и бъдещите диагностични и терапевтични възможности, произтичащи от проучвания върху епигенетични фактори като микро РНК-и (micro RNA). Комбинираната терапия при пациентите с ПСС е най-добрият подход, като включва въздействие върху микроваскуларната увреда, автоимунните феномени и последващата системна фиброза при рискови пациенти<sup>[18]</sup>.

## ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

### Неселективни имunosупресори

- Кортикостероиди – налични са данни за подобряване на белодробната функция, но при съществен риск от проява на множество нежелани лекарствени реакции<sup>[5-7]</sup>.
- Циклофосфамид – подобрена белодробна функция, но с риск от токсичност при дълготрайна употреба.
- Микофенолат мофетил – с данни за подобряване на белодробната функция, но отново липсват рандомизирани плацебо-контролирани проучвания.
- Azathioprine – с тенденция за подобряване на белодробната функция като поддържащо лечение след курс с циклофосфамид.
- Таргетиращи терапии (rituximab) съществуват данни за подобрена белодробна функция, но при липсата на големи рандомизирани проучвания<sup>[8]</sup>.

Съществуващите лечения имат за цел да сведат до минимум прогресията и симптомите, но не модифицират естествения ход на заболяване-

мо. Неселективната имunosупресия е свързана със значима токсичност и ограничена ефикасност. Новите възможности за лечение се фокусират върху естествения ход на заболяването, като са насочени срещу подлежащия автоимунитет или пролизиращата от това фиброза.

- Nintedanib – нова терапевтична възможност при ИЛД-свързана със системна склероза.

Nintedanib е малка молекула от групата на тирозинкиназните инхибитори и блокира низходящите сигнални пътища, които допринасят за белодробната фиброза. Освен това притежава противовъзпалителна и антиангиогенна активност. Този медикамент е включен в препоръките за лечение на пациентите с пулмофиброза, свързана със системна склероза от 2020 г.<sup>[14]</sup>.

Редовният скрининг и проследяване на пациентите за изява на белодробно ангажиране е от съществено значение за по-ранното и по-активно лечение, като се има предвид високата процентна смъртност при тези болни. Новите възможности за лечение са насочени към естествения ход на заболяването, като повлияват подлежащата автоимунен отговор и произтичащата от това фиброза. ■

## Книгопис:

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32053-9. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28412854.
2. Tyndall AJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;66:1809-15.
3. Steen VO, et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
4. Goh NS, Desai SR, Veerasinghavan S, Narain DM, Cosley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Rafter J, Dvorak A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018 Jun 1; 177(11):2488-94.
5. Tashkin DP, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1029.
6. Tashkin DP, et al. *N Engl J Med* 2006;255:2655-66.
7. Martinez FJ, et al. *N Engl J Med* 2006;354:2707-9.
8. Yasuda H. *Clin Med Insights* 2013; 9:97-110.
9. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. Frauenfelder T, Winkler A, Nguyen T, Dobrot R, Baumüller S, Maurer B, Distler O. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec; 73(12):2069-73.
10. The impact of slice-reduced computed tomography on histogram-based densitometry assessment of lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Sullivan YA, Morabach F, Distler O, Frauenfelder TJ. *Thorax* 2018 Apr; 104(4):2142-2152.
11. Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests. Salaffi F, Carotti M, Bosello S, Ciapelli A, Guarnieri M, Bichisochi E, Giuseppini G, Ferraccioli G. *Biomol Res Int*. 2015; 2015(5):834262.
12. Crapo RO. Pulmonary function testing. In Crapo JD, Glassroth J, Karstody JB, King TE, editors. *Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
13. Каленџ П. Клинички и функционални характеристики на "гистурирациите" пациенти с ХОБС. *Дисертация*, 2018 г.
14. Hoffmann-Vold A, Maher T.M., et al. The *Lancet Rheumatology* (volume 2, issue 2, pages e71-e83) February 2020; doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4.
15. Jorgin R, Nigouar M, King T, Denton CP, Saatchi AM. Systemic sclerosis in adults. Part II: Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Feb 4;50(19):9622(22)00191-8. doi: 10.1016/j.jaad.2021.10.066. Epub ahead of print. PMID: 35131401.
16. You H, Diao L, Li J, Wang Q, Tian X, Li M, Zeng X. JAK inhibitors: Prospects in Connective Tissue Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Dec;59(3):334-351. doi: 10.1007/s12016-020-08786-6. PMID: 32222877.
17. Scallan CJ, Collins BF, Raghu G. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Sep;26(5):481-495. doi: 10.1097/MCP.0000000000000707. PMID: 32240379.
18. Steen VO, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28. PMID: 17329309; PMCID: PMC1955114.