

Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва)

Авдеев С.Н.¹, Ананьева Л.П.², Жилиев Е.В.³, Зонова Е.В.⁴, Клименко А.А.⁵,
Конева О.А.², Лиля А.М.^{2,3}, Першина Е.С.⁶, Стремоухов А.А.³, Терпигорев С.А.⁷,
Тюрин И.Е.⁴, Шостак Н.А.⁵

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁷факультет усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
¹119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52;
⁵117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, 8;
⁷129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

В заключении Совета экспертов представлены результаты обсуждения вопросов диагностики и терапии интерстициальных заболеваний легких при системной склеродермии. Причиной данного обсуждения послужило появление новых данных о применении препарата нинтеданиб у этой категории пациентов.

Для ссылки: Авдеев СН, Ананьева ЛП, Жилиев ЕВ и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). Современная ревматология. 2020;14(1):125–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128

The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019)

*Avdeev S.N.¹, Ananyeva L.P.², Zhilyaev E.V.³, Zonova E.V.⁴, Klimenko A.A.⁵,
Koneva O.A.², Lila A.M.^{2,3}, Pershina E.S.⁶, Stremoukhov A.A.³, Terpigorev S.A.⁷,
Tyurin I.E.⁴, Shostak N.A.⁵*

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁷Faculty for Postgraduate Training of Physicians, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091, Russia;
⁵1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; ⁶8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia;
⁷61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia

The conclusion of the Expert Council presents the results of discussing the diagnosis and therapy of interstitial lung diseases in systemic scleroderma. The reason for this discussion was the emergence of new data on the use of nintedanib in this category of patients.

For reference: Avdeev SN, Ananyeva LP, Zhilyaev EV, et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):125–128. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128

Системная склеродермия (ССД) – редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся дисрегуляцией иммунной системы, микрососудистыми повреждениями и фиброзом кожи и внутренних органов [1]. Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – часто встречающееся проявление ССД [2, 3]. Они существенно ухудшают качество жизни и прогноз заболевания и при прогрессировании становятся дополнительным бременем как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом [4, 5]. В настоящее время ИЗЛ являются одной из ведущих причин смерти, связанных с ССД [6].

Выявление поражения легких при ССД требует тщательного обследования, включающего оценку клинических проявлений, выполнение функциональных легочных тестов (ФЛТ), в том числе определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (ДСЛ), а также компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения (КТВР). Крайне редко, особенно в последние годы, прибегают к биопсии легких с морфологическим исследованием биоптатов. Как правило, при ССД имеет место ИЗЛ в виде неспецифической интерстициальной пневмонии по морфологической классификации с соответствующим рентгенологическим паттерном. Ретикулярные изменения у большинства пациентов обусловлены утолщением внутريدолькового легочного интерстиция с развитием фиброзных изменений.

Пациентам с ССД показано выполнение ФЛТ (минимально это определение ФЖЕЛ и ДСЛ) и КТВР как на момент постановки диагноза, так и при динамическом наблюдении. Рекомендуемая кратность проведения для ФЛТ – не реже 1 раза в год, КТВР – 1 раз в 2 года при условии, что пациент находится в клинически стабильном состоянии. При появлении клинических признаков прогрессирования ССД, наличии факторов неблагоприятного прогноза или при проведении активной терапии повторные ФЛТ показано осуществлять каждые 3–6 мес. Повторение КТВР рекомендуется при явном клиническом ухудшении и/или клинически значимом снижении показателей ФЛТ.

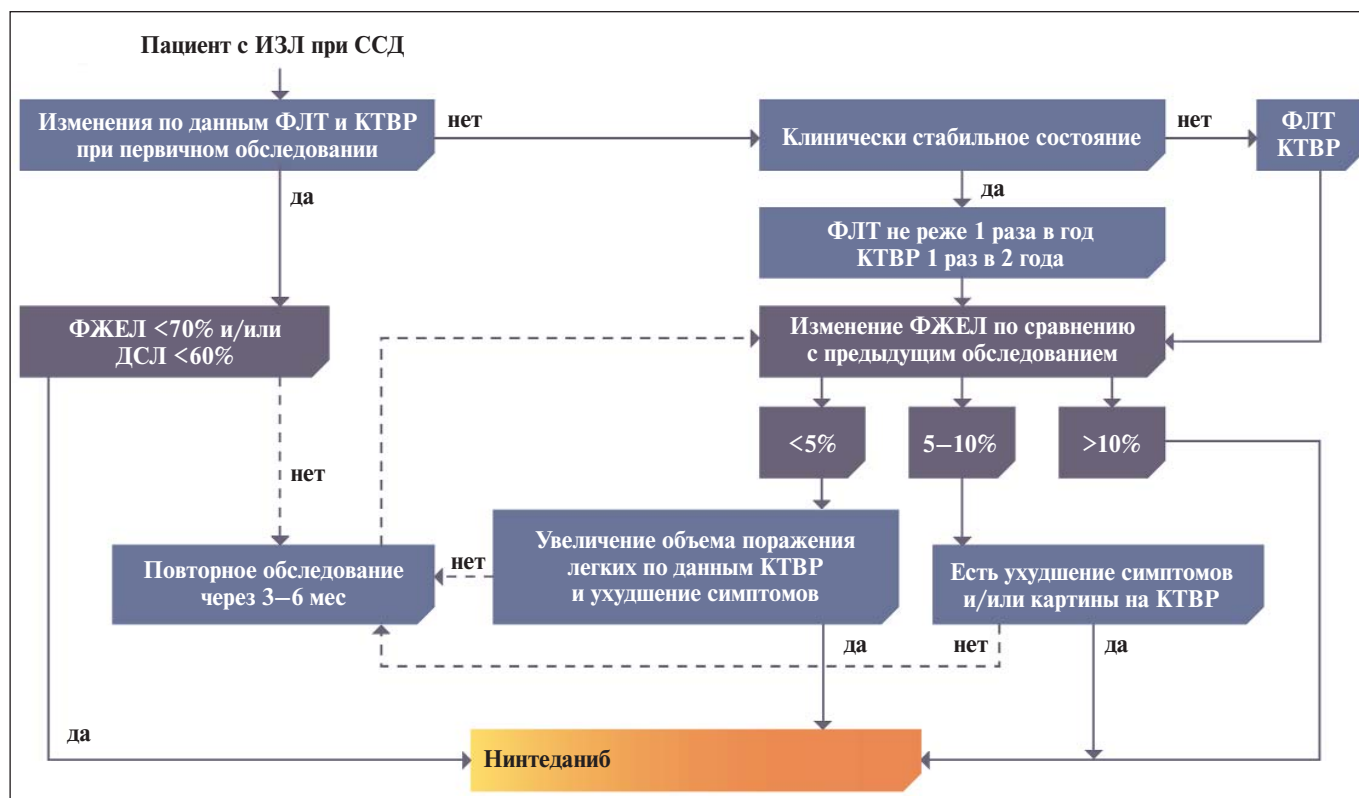
Течение ИЗЛ при ССД значительно варьируется по степени тяжести и темпам прогрессирования. Варианты течения, отражающие темпы прогрессирования, имеют основное значение в выборе тактики ведения больного. Так, у определенной части пациентов поражение легких может протекать без явного прогрессирования, поэтому не во всех случаях необходимо проводить активную терапию.

На основании данных, полученных в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях (Исследования склеродермии легких I и II – SLS-I и SLS-II) [7, 8], для лечения ИЗЛ при ССД часто применяются иммуносупрессанты – микофенолата мофетил и циклофосфамид. Контроль за эффективностью терапии осуществляют по уровню ФЖЕЛ. Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ. В случае неэффективности или непереносимости терапии циклофосфамидом или микофенолата мофетилом возможно применение азатиоприна или циклоспорина А. При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких.

В настоящее время наблюдается новый этап изучения патогенеза ССД. Углубление представлений о механизмах

повреждающих реакций способствует изучению таргетных препаратов. Одним из наиболее изученных на данный момент является **нинтеданиб** – внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ [9], одобренный для лечения идиопатического фиброза легких [10]. Лечение нинтеданибом (в дозе 150 мг 2 раза в сутки) пациентов с идиопатическим фиброзом легких замедляло прогрессирование заболевания [11, 12]. Несмотря на различные триггерные факторы идиопатического фиброза легких и ИЗЛ при ССД, патофизиологические процессы при обоих заболеваниях включают трансформацию активированных фибробластов в миофибробласты и избыточную продукцию и депозицию внеклеточного матрикса [13–16]. Именно это сходство патогенетических механизмов фиброобразования послужило основанием для проведения рандомизированного плацебоконтролируемого исследования SENSICIS, в ходе которого оценивались эффективность и безопасность нинтеданиба у пациентов с ИЗЛ при ССД [17]. Данное исследование включало 576 пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу нинтеданиба или плацебо. При исходной оценке у 51,9% пациентов была обнаружена диффузная кожная форма ССД, и 48,4% пациентов получали микофенолата мофетил. При анализе первичной конечной точки скорость изменения ФЖЕЛ составила -52,4 мл в год в группе лечения нинтеданибом и -93,3 мл в год в группе плацебо (различие – 41,0 мл в год; 95% доверительный интервал 2,9–79,0; $p=0,04$). Между группами отсутствовало значимое различие в отношении динамики оценки по модифицированной шкале кожных изменений Роднана и общей оценки по опроснику SGRQ. Диарея, наиболее частое нежелательное явление, была зарегистрирована у 75,7% пациентов в группе лечения нинтеданибом и у 31,6% пациентов в группе плацебо. Основываясь на результатах данного исследования, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило применение у пациентов с ИЗЛ при ССД нинтеданиба как единственного препарата с доказанным антифибротическим эффектом.

ССД – мультиорганное заболевание со сложным патогенезом и выраженной гетерогенностью клинических вариантов, поэтому при планировании терапии необходимо учитывать такие факторы, как стадия и активность заболевания, быстрота прогрессирования, характер ведущих клинических проявлений, наличие неблагоприятных факторов прогноза. При ранней стадии, остром течении и клинических признаках общего воспалительного процесса (включающего полиартрит, полимиозит, кардит, серозит и др.) предпочтительно целесообразно отдавать противовоспалительной терапии. Если же в качестве доминирующего клинического проявления выступает ИЗЛ, особенно хронического течения, с превалированием процессов фиброобразования (ретикулярные изменения в сочетании с тракционными бронхоэктазами и/или элементами сотового легкого по данным КТВР), плохо поддающееся стандартной терапии иммуносупрессантами, целесообразно рассмотреть назначение нинтеданиба. Терапию препаратом нинтеданиб назначают пациентам с учетом исходной тяжести ИЗЛ, ассоциированной с ССД, и при очевидном риске его прогрессирования. Активная терапия показана больным с верифицированными по данным КТВР ИЗЛ при ССД с клиническими проявлениями (одышка, кашель) поражения легких и ФЖЕЛ



Алгоритм назначения антифибротических препаратов
An algorithm for prescription of antifibrotic drugs

≤70% и/или ДСЛ ≤60% от должных величин на момент диагностики [17]. Также терапия может быть инициирована при прогрессировании ИЗЛ при ССД, критериями которого являются [18]:

- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 10% и более от показателей предыдущего исследования;
- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 5–10% от показателей предыдущего исследования с ухудшением симптомов (при объективной оценке);
- снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) на 5–10% от показателей предыдущего исследования с увеличением объема поражения легких по данным КТВР;
- увеличение объема поражения легких по данным КТВР и ухудшение симптомов (при объективной оценке).

Необходимо учитывать представленные критерии только при отсутствии: 1) данных, свидетельствующих о наличии легочной инфекции, альтернативных причин респираторных симптомов; 2) нарастания изменений при КТВР при левожелудочковой сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии или других причин интерстициального поражения легких.

Исходя из принятых критериев прогрессирования ИЗЛ, описанных выше, предложен алгоритм назначения антифибротических препаратов у больных с ИЗЛ, ассоциированных с ССД (см. рисунок). Лечение проводят длительно, в течение года и более, обязательно контролируя показатели ФЛТ. При необходимости возможно сочетание нинтеданиба с иммуносупрессантами, в частности, с микофенолата мофетилем.

Таким образом, исходя из вышесказанного, участники Совета экспертов считают целесообразным:

- актуализировать проблему диагностики и терапии ИЗЛ при ССД как на федеральном, так и на региональном уровне;
- руководствоваться мультидисциплинарным подходом к диагностике и лечению ИЗЛ при ССД с обязательным привлечением специалистов: ревматолога и рентгенолога (специалиста по КТ-диагностике), при необходимости дифференциальной диагностики в сложных клинических ситуациях – пульмонолога и морфолога;
- рекомендовать включение препарата нинтеданиб в клинические рекомендации по лечению ИЗЛ при ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424

2. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901

3. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al.

Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163894. doi: 10.1371/journal.pone.0163894

4. Frantz C, Avouac J, Distler O, et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis

- and patient perception of the disease: a large international survey. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:115-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.02.005
5. Fischer A, Zimovetz E, Ling C, et al. Humanistic and cost burden of systemic sclerosis: a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1147-54. doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.010
6. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1897-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448
7. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120
8. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-19. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
9. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1434-45. doi: 10.1183/09031936.00174914
10. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология. 2016;26(4):399-419. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines. *Pul'monologiya*. 2016;26(4):399-419 (In Russ.)].
11. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079-87. doi: 10.1056/NEJMoa1103690
12. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071-82. doi: 10.1056/NEJMoa1402584
13. Kikuchi K, Kadono T, Ihn H, et al. Growth regulation in scleroderma fibroblasts: increased response to transforming growth factor-beta 1. *J Invest Dermatol*. 1995;105:128-32. doi: 10.1111/1523-1747.ep12313452
14. Hsu E, Shi H, Jordan RM, et al. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2011;63:783-94. doi: 10.1002/art.30159
15. Lam AP, Flozak AS, Russell S, et al. Nuclear β -catenin is increased in systemic sclerosis pulmonary fibrosis and promotes lung fibroblast migration and proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45:915-22. doi: 10.1165/rmb.2010-0113OC
16. Huang J, Maier C, Zhang Y, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1941-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823
17. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518-28. doi: 10.1056/NEJMo1903076
18. Flaherty KR, Wells AU, Vincent Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-27. doi: 10.1056/NEJMoa1908681

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.02.2020/21.02.2020/26.02/2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Берингер Ингельхайм». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

This article has been supported by Boehringer Ingelheim. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.