

ИНТЕРСТИЦИАЛНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ И ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА: ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Р. Дачева, С. Монов

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Медицински университет – София

Резюме. *Прогресивната системна склероза (Systemic sclerosis, SSc) е системно заболяване на съединителната тъкан, характеризиращо се с фиброзни промени, засягащи кожата и вътрешните органи, васкулопатия и имунна дисрегулация. Интерстициалните пневмонии са група дифузни паренхимни белодробни болести (diffuse parenchymal lung disease – DPLD), или още наричани интерстициални белодробни болести, ИББ (interstitial lung diseases – ILD). ИББ е водещо усложнение на SSc и е водеща причина за смъртност при пациенти със SSc. Патогенезата на белодробното увреждане включва три основни процеса – персистираща увреда на еднотелните клетки, активация на имунната система и на фибробласти, водещи до акумулация на екстрацелуларен матрикс, и тъканна увреда. Необходим е комплексен подход за правилно диагностициране и избор на терапия.*

Ключови думи: *интерстициална белодробна болест, прогресивна системна склероза, белодробна фиброза, антитела*

ВЪВЕДЕНИЕ

Прогресивната системна склероза (Systemic sclerosis, SSc) е хронично, системно, автоимунно заболяване на съединителната тъкан, което протича с кожни и висцерални поражения, резултат от изразени фиброзно-склеротични промени и васкулопатия [1, 2]. Произходът на името склеродермия идва от гръцките думи “scleros” и “derma” и означава уплътнена кожа.

Различават се основно три форми на болестта според разпространението на кожното ангажиране:

1) с ограничена кожна склероза – кожното засягане при тази форма на болестта е ограничено върху дисталните части на крайниците и лицето; характерна за нея е бавната еволюция на кожните промени и късната поява на висцерално засягане; по-често тук се срещат пулмонална артериална хипертония (ПАХ), билиарна цироза, телеангиектазии и подкожна калциноза,

2) с дифузна кожна склероза – симетрично задебеляване на кожата, засягащо дистално и проксимално крайници, лице и труп, характерна е бърза прогресия на кожните промени, както и ранна поява на висцерално засягане [3],

3) SSc без склеродерма – липсва уплътнение на кожата, но има висцерално ангажиране.

Водещо място в патогенезата на заболяването играят облитеративната васкулопатия на малки артерии и фиброзата на таргетните органи. Васкулопатията се изразява във фиброинтимална

пролиферация на малки съдове и вазоспастични епизоди, тригирани от стрес и студ, водещи до тъканна исхемия [4].

Направен е систематичен анализ на литературата, публикувана по темата в научната база данни. Бяха използвани следните ключови думи: „прогресивна системна склероза“, „антитела“, „интерстициална белодробна болест“, „белодробна фиброза“.

ПАТОГЕНЕЗА

Съвременната концепция за патогенезата на заболяването се основава на триадата: васкулопатия, възпаление, свързано с нарушения на имунната регулация, водещи до клетъчна активация и синтез на неспецифични и специфични автоантитела, както и ексцесивен колагенов синтез, водещ до изразена фиброза на кожата и вътрешните органи.

SSc протича в два стадия: ранен (възпалителна фаза) и късен (фибротичен) [5].

Счита се, че съдовата дисфункция е най-ранната промяна и иницираща стъпка в патогенезата на заболяването. Ендотелната увреда е резултат от атаката на провъзпалителни цитокини, продуцирани от активирани лимфоцити, както и на наличието на антитела срещу ендотелните клетки (anti-endothelial cell antibodies, AECA). Съществуват данни, че AECA водят до ендотелно-клетъчна апоптоза [6].

Освен продукцията на АЕСА, активирани-те В-лимфоцити синтезират и редица други автоантитела. Т-клетъчното активиране води до синтез на лимфокини, които стимулират фибробластите за повишена колагенова продукция. Фибробластите секретират редица цитокини и хемокини, като повишават експресията на адхезионни молекули, като ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1), и продукцията на растежни фактори, като TGF β (transforming growth factor beta) и CTGF (connective tissue growth factor). CTGF и TGF β /Smad сигнални пътища са отговорни за повишена продукция на колаген от кожните фибробласти [5].

ДИФУЗНИ ПАРЕНХИМНИ БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Интерстициалните пневмонии са група дифузни паренхимни белодробни болести (diffuse parenchymal lung disease – ДПББ), или още нари-

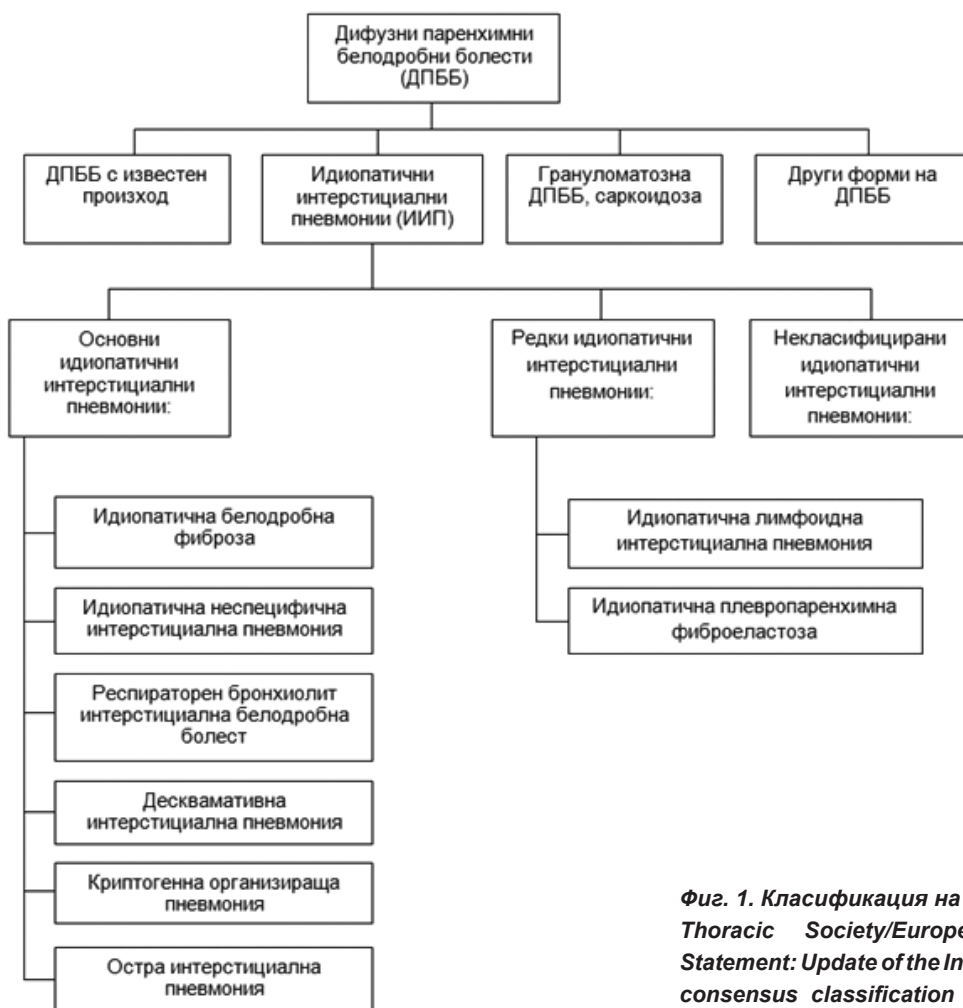
чани интерстициални белодробни болести, ИББ (interstitial lung diseases – ILD).

Те са хетерогенна група заболявания (фиг. 1), характеризиращи се с възпаление и/или фиброза на белодробния паренхим, което води до нарушен газообмен, респираторен дистрес и дори смърт [5].

Първичното място на увреда е белодробният интерстициум. Той включва пространството между епителната и ендотелната базална мембрана и съдържа съединителнотъканен матрикс, фибробласти и макрофаги. През 2013 година The American Thoracic Society и European Respiratory Society (ATS/ERS) ревизират предходната класификация на ДПББ, като ги разделят на 4 основни групи (фиг. 1) [7, 8].

От своя страна основните идиопатични интерстициални пневмонии се разделят на 4 под-групи:

– хронични фиброзиращи – идиопатична белодробна фиброза (idiopathic pulmonary fibrosis,



Фиг. 1. Класификация на ДПББ [An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med, 2013]

IPF) и неспецифична интерстициална пневмония (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)

– свързани с тютюнопушене – десквамативна интерстициална пневмония (desquamative interstitial pneumonia, DIP) и респираторен бронхиолит с интерстициална белодробна болест (respiratory bronchiolitis – associated interstitial lung disease, RB-ILD)

– остри/подостри – криптогенна организираща пневмония (cryptogenic organizing pneumonia, COP) и остра интерстициална пневмония (acute interstitial pneumonia).

– редки – лимфоидна интерстициална пневмония (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP) и идиопатична плевропаренхимна фиброеластоза (idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE) [9, 10].

ПАТОГЕНЕЗА НА ИНТЕРСТИЦИАЛНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ, АСОЦИИРАНА СЪС СКЛЕРОДЕРМИЯ (SSc-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE, SSc-ILD)

Белодробното засягане при SSc може да включва интерстициална белодробна болест, пулмонит и изразена в различна степен пулмонална хипертония [4]. ИББ е водещо усложнение на SSc и заедно с пулмоналната артериална хипертония (ПАХ) е водеща причина за смъртност при пациенти с ПСС [11].

Патогенезата на SSc-ILD не е напълно изяснена. Приема се, че три основни процеса участват в патогенезата на белодробното ангажиране: 1) персистираща и повтаряща се увреда на еднотелните клетки, 2) активация на имунната система и 3) активация на фибробласти, което води до акумулация на екстрацелуларен матрикс и тъканна увреда.

Клетките, които имат основна роля в профибротичния процес, са миофибробласти, алвеоларни епителни клетки, фибробласти, ендотелни клетки. Водеща роля във фиброобразуването играе TGF β , който се секретира от активирани лимфоцити, моноцити, Т-клетки или фибробласти. Свързването на TGF β с неговите рецептори активира Smad-сигналните пътища. Таргети на Smad-зависимата TGF β сигнализация са колаген тип I, инхибиторът на плазминогеновия активатор и CTGF. При нормални условия фибробластите са отговорни за функционалната и структурната цялост на съединителната тъкан в паренхимните органи. След активиране от TGF β фибробластите пролиферират, мигрират, секретират растежни

фактори и цитокини и се диференцират в миофибробласти. Този фибробластен отговор подпомага ефективното възстановяване при тъканна увреда. При физиологични условия процесът се самоограничава и завършва с възстановяване на увредената тъкан. При патологични условия фибробластната активация персистира и води до повишено ремоделиране на екстрацелуларния матрикс [12].

Toll-like 4 рецепторите (TLR4) също участват в патогенезата на фиброобразуването. Те могат да бъдат активирани при клетъчна увреда, аутоимунни процеси и оксидативен стрес. В кожата и белодробна биопсия, взета от пациенти със SSc, се установява повишена експресия на TLR4, които от своя страна потенцират TGF β -сигнализацията и потискат антифибротичните микро-РНК [13, 14]. Антитопоизомераза-I антителата формират имунни комплекси и активират TLRs на имунните клетки. Това води до освобождаване на интерферон (IFN), който от своя страна индуцира експресията на TLR3 върху повърхността на фибробластите. Отключва се профибротичният отговор [15].

Известно е, че при ИББ възпалителните клетки (лимфоцити, моноцити, макрофаги) инфилтрират белодробния паренхим и продуцират проинфламаторни и профибротични медиатори, включително IL-4, IL-13, TGF β , хемокини. Фибробластите пролиферират и продуцират повишено количество съединителна тъкан.

Различаването на интерстициална белодробна болест при заболявания на съединителната тъкан (connective tissue disease – associated ILD, CTD-ILD) от идиопатичната интерстициална пневмония (idiopathic interstitial pneumonia, IIP), при която не се открива причината за заболяването, е от изключителна важност за прогнозата и терапевтичния подход [16, 17, 18].

ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД

Честотата на SSc-ILD варира според използваната методика за диагностика. Функционалните белодробни тестове и високоразделителната компютърна томография (high resolution computed tomography, HRCT) остават златен стандарт за диагностициране на белодробните отклонения. При 80% от пациентите с ПСС се откриват интерстициални промени при провеждане на HRCT, но само 30-40% развиват клинично сигнификантна ИББ [19].

Някои демографски, клинични и имунологични параметри се асоциират с белодробно зася-

гане при SSc: такива са мъжкият пол, високият мофициран Rodnan skin scor (mRSS), наличието на сърдечно засягане, повишените нива на креатинфосфокиназа, наличието на антитопоизомеразни антитела и отсъствието на антицентромерни антитела [20, 21].

Дифузните интерстициални белодробни болести са честа проява на системните заболявания на съединителната тъкан, като хистологичната и радиографската находка съвпадат с тази при идиопатичните им форми [22].

Според анализ на EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) базата данни 35% от смъртността между 2004 и 2008 година при SSc е свързана с белодробната фиброза [23].

Според критериите на N. Goh и сътр. (фиг. 2) при пациенти с белодробно засягане > 20%, установено чрез HRCT, при такива с установена фиброза между 10-20 % и FVC < 70% от предвидения има „значително“ белодробно ангажиране [5, 24].

КЛИНИЧНА КАРТИНА И РАДИОГРАФСКИ ОБРАЗ

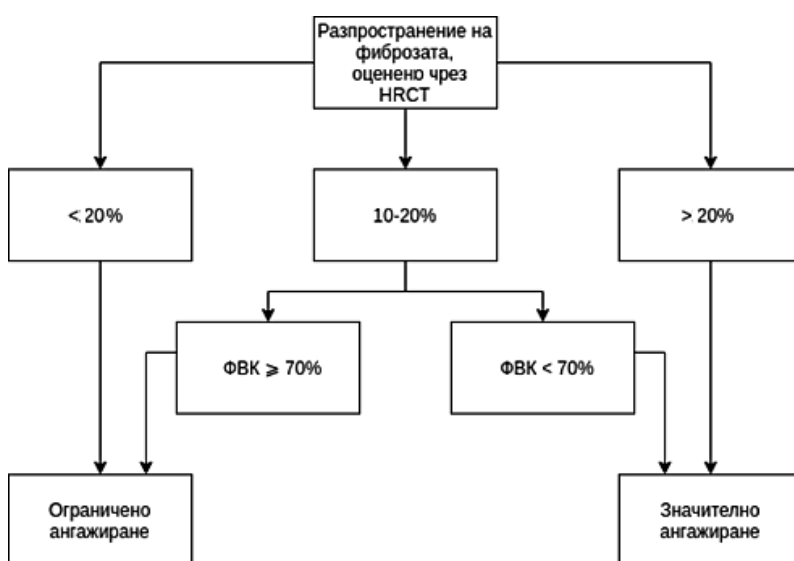
Пациентите с белодробна фиброза, свързана със системни заболявания на съединителната тъкан (СЗСТ), са с по-добра прогноза, в сравнение с пациенти с идиопатични интерстициални пневмонии [25, 26]. Водещ симптом при белодробно засягане при SSc е задухът, който първоначално се проявява предимно при физическо натоварване, а впоследствие може да персистира и при покой, в зависимост от тежестта на засягането.

Най-честият тип интерстициална белодробна болест (табл.1), който се среща при пациенти със СЗСТ, включително SSc-ILD, е този на неспецифична интерстициална пневмония (NSIP), 56-78% [7, 27, 28]. Именно на този факт се отдава добрата прогноза при ИББ, свързана със СЗСТ, в сравнение с тази при идиопатичните форми.

През 1994 година А. Katzenstein и R. Fiorelli въвеждат термина “неспецифична интерстициална пневмония”. Според тежестта на възпалението и/или фиброзата в белодробните биопсии, авторите разделят NSIP на три основни подтипа: 1) предимно интерстициално възпаление, 2) едновременно наличие на възпаление и фиброза, 3) предимно фиброза [29].

Средната възраст на пациентите с NSIP е между 40 и 50 години. Началото обикновено е протрахирано. Клиничната картина е представена от задух, кашлица, общи прояви – повишена уморямост и загуба на тегло. По-рядко се наблюдава фебрилитет. Аускултаторната находка обикновено е представена от хрипове, първоначално обхващащи предимно базалните белодробни полета. Функционалните белодробни тестове показват рестриктивен тип вентилаторна недостатъчност [7].

От голямо значение е диференцирането на NSIP от другите интерстициални белодробни болести, в това число и обикновената интерстициална пневмония (usual interstitial pneumonia, UIP) и хиперсензитивния пневмонит, поради различията в лечението и прогнозата им.



Съкращения: HRCT – high-resolution computed tomography, високоразделителна компютърна томография, ФВК – форсирен витален капацитет

Фиг. 2. Оценка на разпространението на фиброза (адаптирано от Goh, 2008, [23])

NSIP се характеризира с хомогенни дифузни инфилтрати в белодробния паренхим. Интерстициумът може да бъде уплътнен от инфламаторни клетъчни инфилтрати, фиброза или и двете. Обикновено алвеоларната структура е запазена. Радиографската находка включва промени тип “матово стъкло”, разположени най-често базално и субплеврално. Възможно е да се наблюдават и ретикуларни промени и тракционни бронхиектазии. Промените обикновено са билатерални и симетрични. Непосредствените субплеврални полета са запазени при NSIP [22]. Промените тип “пчелна пита” са по-характерни за обикновената интерстициална пневмония и най-често липсват при NSIP [30]. В случай на дългогодишно засягане SSc-ILD може да се

асоциира с тракционни бронхиектазии и фиброзни промени [31].

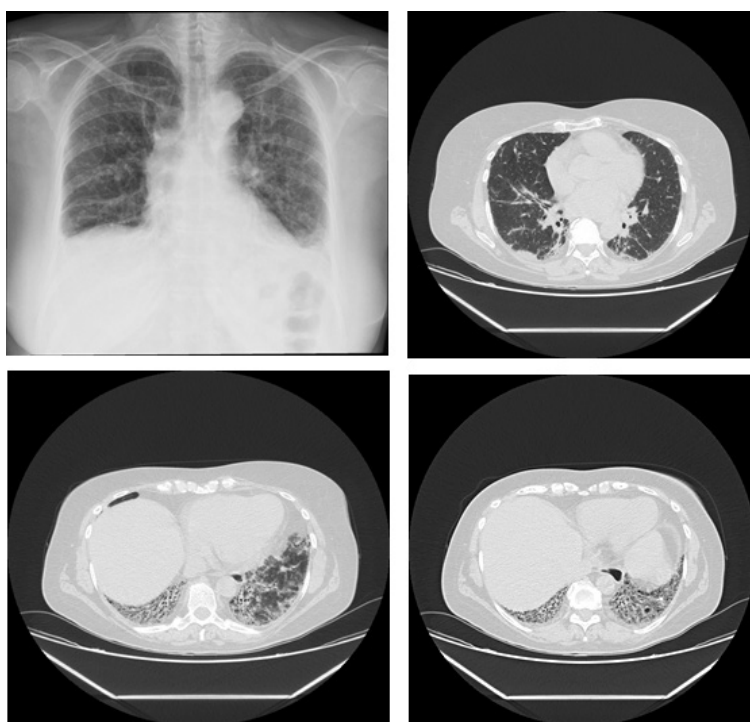
В по-редки случаи се наблюдава UIP. Хистологичната характеристика включва полета на нормален паренхим, редуващи се с полета в различен стадий на възпаление, фиброза и промени тип “пчелна пита”. Тази “темпорална хетерогенност” е характерна изява на UIP и я различава от NSIP. Лезиите се разполагат предимно базално и субплеврално. Радиографският образ е типично близък до този при фибротичната форма на NSIP с тракционни бронхиектазии и бронхиолектазии. Отсъствието на промени тип “пчелна пита” поставят диагнозата UIP под съмнение [22].

В единични случаи се наблюдават дифузна алвеоларна увреда или организирана пневмония.

Таблица 1. Радиографски образ на NSIP и UIP

Радиографски образ на NSIP и UIP		
Класификационен тип	Модел на разпределение	КТ находка
NSIP	Базално Периферно/субплеврално Симетрично разположение	Промени тип “матово стъкло” Ретикуларни промени Непосредствени субплеврални зони са запазени
UIP	Периферно Субплеврално Базално преобладаване Темпорална хетерогенност Постепенно ангажиране на централни зони	Промени тип “пчелна пита” Ретикуларни промени Тракционни бронхиектазии Бронхиолектазии

Съкращенията: NSIPS – неспецифична интерстициална пневмония, UIP – обикновена интерстициална пневмония



Фиг. 3. Конвенционална рентгенография и КТ образи на пациент със SSc-ILD

АВТОАНТИТЕЛА И SSc-ILD

Различните антитела се асоциират с различни характеристики на белодробното засягане. Антитопоизомераза-I антителата (anti-Scl-70) се асоциират с наличието на белодробна фиброза, докато антицентромерните антитела (ACA) са свързани с БАХ и рядко корелират с интерстициално белодробно засягане. Нуклеоларните антитела, анти-U3 RNP и анти-TH/To се свързват с повишен риск от развитие на белодробна хипертония. Наличието на анти-РНК полимераза III антителата се свързва с развитието на изразена кожна склероза и повишена честота на ренални кризи. Обикновено при тези пациенти не се наблюдава тежка ИББ [32].

Все още съществува противоречие дали автоантителата при системна склероза имат патогенетична роля или са епифеномен на болестния процес. ACA рядко се откриват при здрави индивиди, както и рядко позитивират при пациенти с други СЗСТ [33, 34, 35]. В някои проучвания наличието на ACA се свързва с понижена честота на интерстициална белодробна фиброза [36, 37, 38, 39].

Честотата на анти-Scl-70 антителата при пациенти със SSc и белодробна фиброза е около 45%. ACA и анти-Scl-70 антителата се срещат едновременно при пациенти с ПСС < 0,5%, което ги прави практически взаимноизключващи се [40, 41, 42]. Те корелират със степента на радиографско засягане [43].

ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Имуносупресивната терапия остава първа линия на лечение на SSc-ILD. По-задълбоченото разбиране на патогенезата на белодробното увреждане води до напредък в разработването на таргетни терапии. Активно лечение се препоръчва при пациенти с бърза прогресия на заболяването, потвърдена чрез намаление във функционалните белодробни тестове, прогресия на белодробната фиброза и/или влошаване на клиничната картина [44, 45, 46]. Медикаментите, използвани за лечение, са cyclophosphamide (CYC), mусophenolate mofetil (MMF), azathioprine, rituximab. MMF е инхибитор на лимфоцитната пролиферация и често се използва като първа линия терапия при пациенти със SSc-ILD. Според резултатите от Scleroderma Lung Study II MMF в доза 3 г/дневно в продължение на 2 години като

първи избор на имуносупресивна терапия е също толкова ефективен, колкото перорален прием на CYC за една година, последван от плацебо за още една година [47].

Rituximab, моноклонално антитяло с таргет CD20 позитивни В-лимфоцити, се използва при рефрактерна на стандартна терапия ИББ [48, 15].

Антифибротичната терапия включва медикаментите Nintedanib и Pirferidone. Те имат антипролиферативен ефект и са одобрени за употреба при идиопатична белодробна фиброза. Scleroderma Lung Study III е двойносляпо, паралелно, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти със SSc-ILD. Има за цел да оцени ефективността и безопасността на MMF и Pirfenidone [49].

Nintedanib инхибира пролиферацията, миграцията и диференциацията на фибробласти и продукцията на екстрацелуларен матрикс [50, 51, 52]. В проучването SENSCLIS 580 пациенти със SSc-ILD и поне 10% белодробно ангажиране са рандомизирани да получават 250 мг Nintedanib два пъти дневно или плацебо за период от 52 седмици. В продължение на 52 седмици се установява, че понижението на FVC с 5% или повече от 10% е по-малко в групата на лечение с Nintedanib. На базата на тези данни медикаментът е одобрен от FDA за терапия на пациенти със SSc-ILD от месец септември 2019 година [53].

Рандомизирани проучвания, сравняващи терапията със CYC и автоложната трансплантация на стволови клетки, показват стабилизиране на белодробната функция и подобрене на кожната склероза при пациенти със SSc [54]. Според препоръките на EULAR за лечение на SSc автоложна трансплантация на стволови клетки може да се обмисли при прогресиране на заболяването и риск от полиорганна недостатъчност [55].

Пациенти, неотговарящи на стандартната терапия и без контраиндикации, са показани за извършване на белодробна трансплантация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерстициалната белодробна болест е водещо усложнение при пациенти със SSc и водеща причина за смъртност. Напредъкът в изясняването на патогенезата на SSc-ILD е довел до разширяване на терапевтичните възможности. Необходим е комплексен подход за поставяне на правилната диагноза и избор на подходяща терапия.