

**РЕЗОЛЮЦІЯ
НАУКОВОЇ РАДИ ЕКСПЕРТІВ З ПРОБЛЕМИ
«ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ФІБРОЗУЮЧИХ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ
З ПРОГРЕСУЮЧИМ ФЕНОТИПОМ У ДОРОСЛИХ»
м. Київ, 17 червня 2021 р.**

Головуючий: Фещенко Юрій Іванович, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», академік НАМН України, д.мед.н., професор, голова ГО "Асоціація пульмонологів України.

Представлені доповіді: член-кор. НАМН України, проф. Перцева Т. О., професор Конопкіна Л. І. «Що ми знаємо про хронічні фіброзуючі інтерстиціальні захворювання легень з прогресуючим фенотипом?»;

професор Островський М. М. «Нінтеданіб у пацієнтів з хронічними фіброзуючими ІЗЛ з прогресуючим фенотипом. Результати дослідження INBUILD®».

У дискусії взяли участь експерти: член-кор. НАМН України, професор Гаврисюк В. К., (м. Київ), професор Островський М. М. (м. Івано-Франківськ), професор Конопкіна Л. І. (м. Дніпро), професор Гашинова К. Ю. (м. Дніпро), к. м. н. Кіреєва Т. В. (м. Дніпро), член-кор. НАМН України, професор Горovenko Н. Г. (м. Київ), член-кор. НАМН України, професор Басанець А. В. (м. Київ), д. мед. н., Дзюблик Я. О. (м. Київ), к. мед. н., Баташова-Галинська В. О. (м. Одеса), к. мед. н., Рудницька Н. Д. (м. Львів), к. мед. н., Толох О. С. (м. Львів), к. мед. н., Ходош Е. М. (м. Харків).

Проблема фіброзуючих інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) об'єднує фахівців різних областей: пульмонологів, терапевтів, ревматологів, профпатологів, рентгенологів, патоморфологів тощо. Сучасні досягнення у вивченні фіброзуючих ІЗЛ, пов'язані з розробкою імунологічних та молекулярно-біологічних методів визначення біомаркерів, нових принципів діагностики патології легень, пошуком нових терапевтичних «мішеней», диктують необхідність інтеграції знань фахівців різних галузей медицини для вдосконалення алгоритмів фармакотерапії, спрямованих на пригнічення прогресування фіброзу легень при ІЗЛ, покращення якості та збільшення тривалості життя пацієнтів.

Інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ) являють собою гетерогенну групу захворювань, що характеризуються різним перебігом і прогнозом. Проблеми діагностики, особливостей перебігу, швидкості прогресування і фармакотерапії ІЗЛ в даний час є предметом інтенсивних досліджень. Консолідація фахівців різних областей клінічної медицини, використання високоінформативних методів променевої діагностики, в першу чергу комп'ютерної томографії високої розподільної здатності (КТВРЗ), сучасних лабораторних, морфологічних і функціональних методів обстеження істотно покращили якість діагностики ІЗЛ.

Важливу роль в діагностиці легеневого фіброзу і оцінці швидкості його прогресування у пацієнтів з різними ІЗЛ має КТВРЗ. Виділення КТ-патернів, які відповідають певним морфологічним змінам в легеневій тканині, дозволило обґрунтувати «імовірнісний» підхід до діагнозу і в багатьох випадках визначати подальші обстеження пацієнта.

Важливим кроком у розвитку КТ семіотики ІЗЛ виявилося **виділення наступних ознак легеневого фіброзу:**

- «стільникові легень»,

- тракційні бронхоектази,
- порушення легеневої архітекτονіки,
- зменшення легневих об'ємів.

Наступним важливим кроком у розвитку цього напрямку можна вважати розробку стандартизованої кількісної оцінки змін в легеневій паренхімі при ІЗЛ, особливо важливої для вирішення завдань динамічного спостереження за перебігом хвороби.

При вивченні процесів фіброзування легень встановлено існування загальних механізмів його прогресування при різних ІЗЛ. Швидкість прогресування легеневого фіброзу і пов'язаних з ним респіраторних функціональних порушень при різних ІЗЛ істотно різняться. При цьому виділений окремий субтип (фенотип), який визначається як «ІЗЛ з прогресуючим легневим фіброзом», що зустрічається у 18–32 % всіх хворих на ІЗЛ. Серед хронічних ІЗЛ найбільш несприятливим перебігом характеризується ідіопатичний легневий фіброз (ІЛФ), при розвитку якого 50 % виживання пацієнтів становить не більше 3 років. Серед інших хронічних ІЗЛ також зустрічаються прогресуючі форми ураження легень, які мають схожу з ІЛФ швидкість розвитку функціональних порушень внаслідок неконтрольованого фіброзоутворення. До них відносяться як ідіопатичні форми ІЗЛ (в першу чергу ідіопатична неспецифічна інтерстиціальна пневмонія), так і хронічний гіперсенситивний пневмоніт, саркоїдоз, ураження легень при імунозапальних ревматичних захворюваннях (ІЗРЗ), а також професійні захворювання легень (пневмоконіози), група некласифікованих ІЗЛ тощо (рис. 1).

Нагадаємо, що ІЗРЗ — гетерогенна група захворювань, яка характеризується важким безперервно прогресуючим перебігом, частим розвитком коморбідних захворювань і несприятливим прогнозом. До них відносять ревматоїдний артрит (РА), системну склеродермію (ССД), ідіопатичні запальні міопатії (ІЗМ), системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена (СШ), антифосфоліпідний синдром (АФС) та системні васкуліти, асоційовані з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА-СВ). Патологія респіраторного тракту при

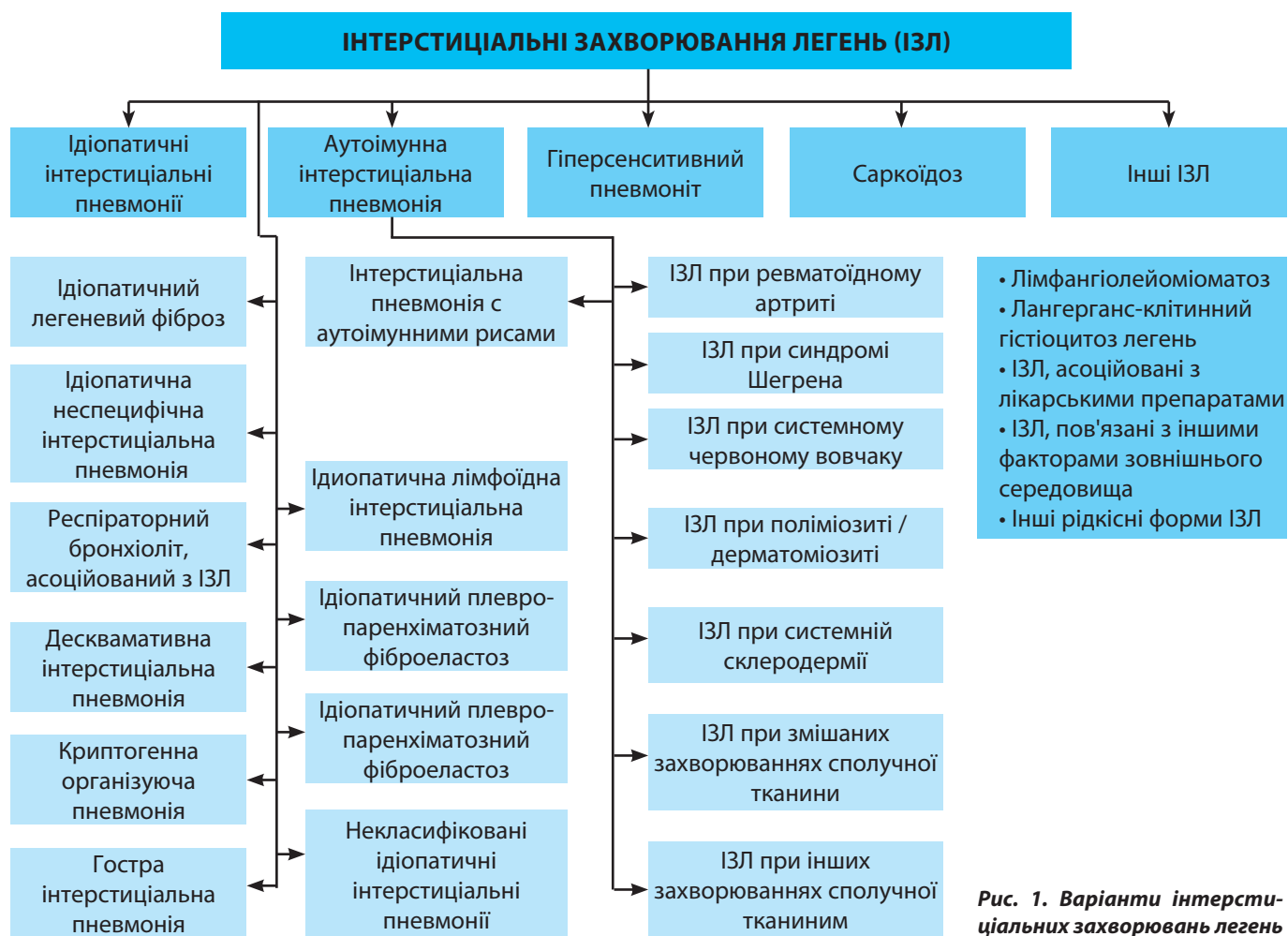


Рис. 1. Варіанти інтерстиціальних захворювань легень

ІЗРЗ характеризується ураженням плеври, бронхів, розвитком легеневої артеріальної гіпертензії та ІЗЛ і розглядається як одне з частих клінічно значущих проявів цих захворювань.

При ССД ІЗЛ зустрічається у 65–80 % хворих і відрізняється великою різноманітністю за ступенем тяжкості, як правило, виникає в перші роки хвороби і зазвичай характеризується повільним прогресуванням. Однак у 15 % пацієнтів з ССД спостерігається швидке прогресування ІЗЛ, що істотно погіршує прогноз захворювання. Поширеність ІЗЛ при ІЗМ становить від 30 до 80 %. Ґрунтуючись на клінічних, імунологічних і гістологічних характеристиках, виділяють п'ять типів ІЗМ: перехресні (overlap) міозити, пов'язані з системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ), що є найбільш поширеною групою; дерматоміозити (ДМ); імуноопосередкована некротична міопатія; спорадичний міозит з включеннями і поліміозит (ПМ). Три останні типи здебільшого обмежені ураженням м'язів. Розвиток ІЗЛ найбільш часто асоціюється з двома з п'яти груп ІЗМ (з перехресним міозитом і деякими підтипами ДМ) і асоціюється з виявленням міозит-специфічних і міозит-зв'язаних антитіл, таких як анти-Jo-1 і інші антисинтеазні антитіла, анти-PM-Scl, анти-RNP, анти-Ku тощо. Важливо відзначити, що розвиток ІЗЛ спостерігається в 90 % випадків у хворих з аміопатичним ДМ з аутоантитілами до MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5), особливо в азіатських популяціях. Змішане захворювання сполучної тканини

— це клініко-імунологічний синдром системного ураження сполучної тканини запального характеру, що виявляється поєднанням окремих ознак СЧВ, ССД, РА, ПМ з наявністю антитіл до анти-U1-RNP в високих титрах, при якому в 75 % випадків виявляється ураження легень, в тому числі з розвитком легеневого патерну неспецифічної інтерстиціальної пневмонії з формуванням фібротичних ІЗЛ прогресуючого характеру — в 25 % випадків.

ІЗЛ є другою за частотою коморбідною патологією (після атеросклеротичного ураження судин) при РА. При проведенні КТБРЗ легень у хворих РА частіше виявляється звичайна інтерстиціальна пневмонія (37 %), ніж неспецифічна інтерстиціальна (30 %) пневмонія, що організується (17 %). Це визначає прогресуючий характер патології легень і меншу тривалість життя хворих РА з ІЗЛ, ніж без ІЗЛ.

В даний час особливу увагу привертає схожість патології легень при COVID-19 (coronavirus disease 2019) та ІЗРЗ, а також інтерстиціальної пневмонії з аутоімунними ознаками (ІПАО), для якої характерне виявлення широкого спектра антиядерних антитіл.

Як розвиток неспецифічної інтерстиціальної пневмонії (НСІП), так і формування звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) зустрічається при різних формах ІЗЛ і визначає фенотип прогресуючого фіброзу з високим рівнем смертності, схожим з рівнем смертності при ІЛФ, що вимагає призначення своєчасної антифібротичної терапії, в першу чергу з використанням нінтеданібу.

Нагадаємо, що нінтеданіб є низькомолекулярним АТФ-конкурентним інгібітором рецепторної тирозинкінази рецепторів FGFR 1-3 (fibroblast growth factor receptor), VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor), PDGFR α і β (platelet-derived growth factor) і нерецепторних тирозинкіназ сімейства Src. Ці точки прикладання нінтеданібу визначають вплив на такі загальні патогенетичні механізми ІЗЛ, як ендогенна і цитокін-індукована активація фібробластів, акумуляція міофібробластів і відкладення компонентів екстрацелюлярного матриксу в сполучній тканині легень.

Ефективність антифібротичної терапії нінтеданібом у хворих з ІЛФ була доведена в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (РКД) INPULSIS, що продемонструвало уповільнення швидкості зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на тлі лікування цим препаратом. У РКД SENSICIS були отримані дані про уповільнення на тлі терапії нінтеданібом прогресування легеневої дисфункції у пацієнтів з ІЗЛ при ССД. Результати РКД INBUILD, в якому нінтеданіб призначався при різних ІЗЛ з прогресуючим легенеvim фіброзом (при цьому ІЛФ був діагнозом виключення), доводять ефективність препарату у цієї категорії хворих. Дані про уповільнення більш ніж в 2 рази швидкості зниження ФЖЄЛ як в загальній популяції пацієнтів, так і серед хворих з КТ-патерном 3ІП доповнені результатами, що свідчать про позитивний вплив нінтеданібу на частоту загострень і смертність від усіх причин при ІЗЛ з прогресуючим легенеvim фіброзом. Це дає підстави припускати доцільність призначення нінтеданібу на більш ранній стадії захворювання — до розвитку виражених фіброз-

них змін в легеневій тканині. В даний час нінтеданіб зареєстрований в Україні за наступними показаннями: ІЛФ, ураження легень у хворих на ССД, а також при ІЗЛ з прогресуючим легенеvim фіброзом.

Припущення про прогресуючий варіант перебігу легеневого фіброзу має ґрунтуватися на результатах динамічної оцінки:

- клінічних симптомів (в першу чергу задишки),
- показників функціональних легеневих тестів (ФЛТ), в першу чергу ФЖЄЛ і дифузійної здатності легень (DLco),
- вираженості ознак легеневого фіброзу на КТВРЗ.

Критерії прогресуючого легеневого фіброзу при ІЗЛ в даний час продовжують уточнюватися.

Вбачається важливим використання наступних критеріїв прогресуючого легеневого фіброзу при ІЗЛ в умовах реальної клінічної практики:

- зниження ФЖЄЛ $> 10\%$ в порівнянні з попереднім дослідженням;
- зниження ФЖЄЛ на $5-10\%$ в порівнянні з попереднім дослідженням в поєднанні з погіршенням симптомів та/або КТВРЗ-картини, обумовленим ІЗЛ;
- зниження ФЖЄЛ $< 5\%$ в порівнянні з попереднім дослідженням в поєднанні зі збільшенням обсягу ураження за даними КТВРЗ і погіршенням симптомів;
- вихідні виражені фібротичні зміни в легеневій паренхімі на звичайній рентгенограмі або КТВРЗ в поєднанні з ФЖЄЛ $< 70\%$ від належної величини та/або DLco $< 60\%$ від належної величини.

При цьому останній з наведених вище критеріїв оцінює більшою мірою тяжкість перебігу захворювання на момент обстеження, ніж динаміку його розвитку, що доз-

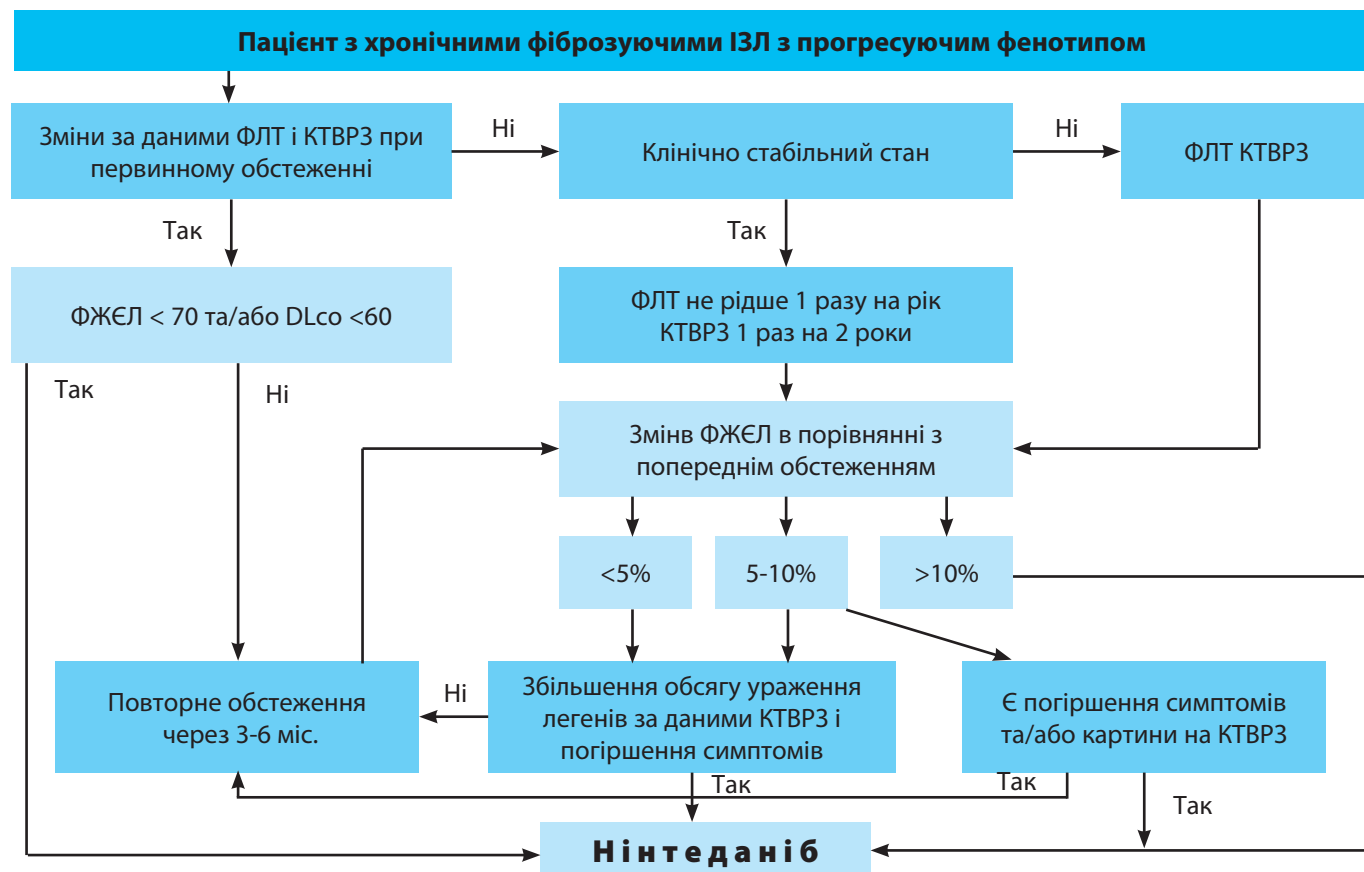


Рис. 2. Алгоритм діагностики і терапії пацієнтів з хронічними фіброзуючими ІЗЛ з прогресуючим фенотипом

воляє його використовувати у хворих з вираженими функціональними порушеннями внаслідок легеневого фіброзу. Виходячи з прийнятих критеріїв прогресування ІЗЛ, описаних вище, запропонований алгоритм призначення нінтеданібу у пацієнтів з хронічними фіброзуючими ІЗЛ з прогресуючим фенотипом захворювання (рис. 2).

Тривалість інтервалів між обстеженнями пацієнтів може варіюватись в залежності від характеру перебігу захворювання. За відсутності клінічних ознак тяжкого або швидкопрогресуючого перебігу рекомендований інтервал клініко-функціональних обстежень становить 3–6 місяців, а при стабільному і відносно благополучному стані пацієнта — 6–12 місяців. У разі сприятливого перебігу захворювання інтервал між КТБРЗ-дослідженнями визначається індивідуально, його можливо збільшити до 2 років і більше. Важливим фактором є вибір шкали оцінки суб'єктивних легеневих симптомів, зокрема, задишки. Серед можливих варіантів шкал в дослідницькій та клінічній практиці використовуються шкали mMRC (modified Medical Research Council), BDI-TDI (Baseline Dyspnea Index-Transition Dyspnea Index) тощо. Інші суб'єктивні симптоми, що впливають на якість життя пацієнта, можливо оцінити при використанні опитувальника K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease). Динаміку КТБРЗ-ознак легеневого фіброзу можливо оцінювати при використанні напівкількісного методу, який в даний час знайшов широке застосування у пацієнтів з інфекцією COVID-19. В цьому випадку показник, що відображає об'єм легеневої паренхіми, ураженої фіброзними змінами в пропорції до загального об'єму легені, може бути використаний як для базальної, так і для динамічної оцінки тяжкості перебігу захворювання.

РІШЕННЯ

1. Погодитися з думкою експертів стосовно наступного.

При ІЗЛ, що протікають з легеневим фіброзом, прогноз захворювання визначається швидкістю прогресування патологічних змін в легеневій тканині. У зв'язку з цим принципово важливим є виділення фенотипу «ІЗЛ з прогресуючим легеневим фіброзом». Результати РКД INPULSIS, SENSICIS і INBUILD показали, що застосування нінтеданібу знижує швидкість прогресування легеневого фіброзу у хворих на різні ІЗЛ. Таким чином, нінтеданіб може бути рекомендований хворим на ІЗЛ з прогресуючим легеневим фіброзом в поєднанні, при необхідності,

з протизапальною і імуносупресивною терапією. Доцільно використовувати критерії прогресуючого легеневого фіброзу, що зарекомендували себе в клінічній практиці, які враховують динаміку клініко-функціональних і КТ-проявів хвороби. При початково важкому стані пацієнта, зумовленому легеневим фіброзом, підтвердженням рентгенологічним (в тому числі комп'ютерно-томографічним) методом, питання про антифібротичну терапію доцільно вирішувати до отримання результатів динамічної оцінки рентгенологічних, клінічних та функціональних параметрів. Важкий стан пацієнта може визначатися одним з таких критеріїв: ФЖЕЛ < 70 % від належної величини, DLco < 60 % від належної величини, а також результатами, отриманими при проведенні тесту 6-хвилинної ходьби (виражена задишка, значне зменшення дистанції пройденого шляху, а також десатурація). Дані критерії вимагають узгодженої експертної оцінки. Важкий стан пацієнта може бути обумовлений первинно гострим перебігом ІЗЛ або його загостренням. В цьому випадку ініціація антифібротичної терапії не рекомендована до стабілізації стану пацієнта.

2. Визнати важливим створення програм мультидисциплінарної взаємодії фахівців в області пульмонології, ревматології та променевої діагностики і клінічних рекомендацій щодо ІЗЛ, які протікають з прогресуючим легеневим фіброзом, що сприятиме кращій діагностиці і більш ефективному лікуванню пацієнтів з обов'язковим включенням розділу про терапію антифібротичними препаратами.

3. Член-кор. НАМН України, професору В. К. Гаврисюку та професору М. М. Островському створити ініціативну групу по розробці проекту адаптованої клінічної настанови та уніфікованого клінічного протоколу по веденню пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом.

4. Співробітникам ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» підготувати інформацію щодо захворюваності та поширеності ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) в Україні за останні 5 років і реальної практики ведення пацієнтів з ІЛФ.

5. Обласним пульмонологам взяти участь у створенні пацієнтської спільноти у питаннях, щодо покращення доступу до відповідного лікування у пацієнтів з ІЛФ, у тому числі надання можливостей пацієнтам отримати додаткову медичну та юридичну консультацію.

*Нарада відбулася за підтримкою компанії
Берінгер Інгельхайм.*