

М.И. Каледа<sup>1</sup>, И.П. Никишина<sup>1</sup>, С.Р. Родионовская<sup>2</sup>, Е.В. Николаева<sup>1</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России, Москва, Российская Федерация

# Поражение легких при ювенильном артрите с системным началом: современное состояние проблемы

## Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 34а, тел.: +7 (495) 109-29-10, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 09.11.2020, принята к печати: 24.02.2021

Ювенильный артрит с системным началом является сложным аутовоспалительным заболеванием с полигенным типом наследования, характеризующимся яркими системными проявлениями и прогностически неблагоприятными осложнениями, в ряду которых особое место занимают синдром активации макрофагов и поражение легких. В статье представлены данные о частоте и особенностях течения заболевания, возможных предикторах развития и клинико-рентгенологической картине легочного поражения при ювенильном артрите с системным началом. Рассматриваются возможные факторы, в т. ч. наследственный, влияющие на процесс формирования поражения легких, и роль генно-инженерной биологической терапии.

**Ключевые слова:** ювенильный артрит с системным началом, синдром активации макрофагов, поражение легких у детей, интерстициальное заболевание легких, легочный альвеолярный протеиноз, легочная гипертензия

**Для цитирования:** Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р., Николаева Е.В. Поражение легких при ювенильном артрите с системным началом: современное состояние проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021; 20(1):31–37. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2234

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный артрит с системным началом (сЮА) является сложным заболеванием неуточненной этиологии с полигенным типом наследования и аутовоспалительным механизмом развития [1, 2]. В соответствии с действующей классификацией ILAR (International League of Associations for Rheumatology) сЮА является подтипом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и составляет около 10–20% всех случаев этой болезни [1]. Опубликованные в 2019 г. новые предложе-

ния по классификации ЮИА по-прежнему включают сЮА в группу ЮИА. Вместе с тем, согласно новым критериям, артрит не считают обязательным условием для верификации диагноза сЮА [3]. Помимо ярко выраженных системных проявлений и более тяжелой функциональной недостаточности по сравнению с другими субтипами ЮИА [1], для пациентов с сЮА характерен вдвое более высокий риск летального исхода, главным образом из-за таких осложнений, как синдром активации макрофагов (SAM) и инфекции [1, 4, 5].

Maria I. Kaleda<sup>1</sup>, Irina P. Nikishina<sup>1</sup>, Svetlana R. Rodionovskaya<sup>2</sup>, Ekaterina V. Nikolaeva<sup>1</sup><sup>1</sup> Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Federal Clinical Research Centre of Children and Adolescents of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

## Pulmonary Involvement in Systemic Onset Juvenile Arthritis: Current Status of the Problem

Systemic onset juvenile arthritis is the complex autoinflammatory disease with multigenic type of inheritance. It is characterized by significant systemic manifestations and unfavourable adverse events, among which macrophage activation syndrome and pulmonary involvement are playing crucial role. This article presents data on the frequency and features of the disease course, possible development predictors and clinical-radiological picture of pulmonary involvement in systemic onset juvenile arthritis. Possible factors (including hereditary) affecting the process of pulmonary involvement development and the role of genetically engineered biologic therapy are considered.

**Key words:** systemic onset juvenile arthritis, macrophage activation syndrome, pulmonary involvement in children, interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis, pulmonary hypertension

**For citation:** Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Rodionovskaya Svetlana R., Nikolaeva Ekaterina V. Pulmonary Involvement in Systemic Onset Juvenile Arthritis: Current Status of the Problem. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):31–37. doi: 10.15690/vsp.v20i1.2234

Успехи в понимании патогенеза сЮА, открытие ключевой роли интерлейкинов (IL) 1 и 6 [2] и подтверждение эффективности препаратов, блокирующих эти цитокины, привели к улучшению прогноза для многих пациентов с данным заболеванием [6–8]. Однако по-прежнему трудной задачей остается лечение пациентов с САМ, в т.ч. получающих генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) [9]. В последнее время большую актуальность приобретает проблема поражения легких у пациентов с сЮА, что, по нашему мнению, может быть связано как с выживаемостью этих больных, возможно, ранее не доживавших до клинически значимого поражения легких, так и с возникающим на фоне блокады IL 1/IL 6 дисбалансом в сети цитокинов, который может приводить к необычным проявлениям/осложнениям сЮА. И если такие проявления сЮА, как серозиты, в т.ч. плеврит, хорошо известны детским ревматологам, то интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочная гипертензия (ЛГ) [10, 11], легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) или липоидная пневмония описаны лишь на примере единичных клинических наблюдений [12, 13].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

ИЗЛ (син.: диффузные заболевания легких, диффузные паренхиматозные болезни легких) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся вовлечением в патологический процесс в первую очередь альвеол и периальвеолярного интерстиция, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании [14]. Поражения легких при сЮА, согласно последней классификации ИЗЛ, предложенной Американским торакальным обществом (American Thoracic Society) в 2013 г., относятся к группе II (заболевания, неспецифичные для младенцев), раздел В — расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями [14].

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Большинство пациентов с сЮА и поражением легких были описаны после 2000 г. [15]. В последнее десятилетие подобных наблюдений стало существенно больше. Согласно данным исследования G.S. Schulert и соавт., проведенного на базе одного медицинского центра (Цинциннати, США), доля таких пациентов среди всех больных с сЮА за период с 2010 по 2018 г. составила 6,8% [15]. Аналогичные результаты получены по данным регистра Pharmachild, опубликованным в 2018 г., где частота поражений легких при сЮА составила 7% (65 из 914 пациентов) [16]. Однако, на наш взгляд, гипотеза об увеличении в последнее время числа пациентов с поражением легких при сЮА представляется неоднозначной. Можно согласиться с точкой зрения пульмонологов, согласно которой накопление случаев поражения легких среди больных с сЮА обусловлено лучшей систематизацией болезни при ведении регистров участников многоцентровых национальных и международных исследований [14].

### ФАКТОРЫ РИСКА

Известно, что ИЗЛ развиваются у детей в любом возрасте, но не менее половины случаев болезни в целом приходится на первые годы жизни [14], что прослеживается и на пациентах с сЮА [15, 17, 18]. Согласно данным

J. De Groot и соавт., для пациентов с поражением легких при сЮА ( $n = 65$ ) медиана возраста дебюта сЮА составила 3,7 года по сравнению с 5,3 года в группе пациентов с сЮА без поражения легких ( $n = 849$ ) [16]. В исследовании V.E. Saper и соавт. медиана возраста дебюта сЮА у пациентов с поражением легких составила 2,8 года (1,2; 6,4) [18]. Наличие раннего дебюта указывает на роль факторов наследственного характера, косвенно подтверждаемую выявлением мутаций у большого числа больных [16–18]. В исследовании V.E. Saper и соавт. трисомия по хромосоме 21 (синдром Дауна) обнаружена у 9,8% детей в когорте больных с сЮА в сравнении с 0,2% в регистре больных с сЮА CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) [18]. Относительно высокая частота развития ЛАП зафиксирована и при гемобластозе у детей с синдромом Дауна [19]. Здесь важно отметить, что для синдрома Дауна характерны нарушения созревания легкого и аномалии формирования альвеол [14], поэтому нельзя исключить, что в подобных случаях имеется исходно предрасполагающий преморбидный фон для развития поражения легких. При синдроме Дауна за счет дисрегуляции иммунной системы, связанной в т.ч. с нарушением развития легочной ткани [19], выявляются более высокие концентрации многих провоспалительных цитокинов и выраженное потребление комплемента, что напоминает изменения, наблюдаемые при интерферопатиях I типа и других аутовоспалительных состояниях [20]. В связи с этим можно предположить более тяжелое течение сЮА у больных с генетическими дефектами и включение механизмов поражения легких при интерферопатиях, например при синдроме SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy). При полноэкзомном секвенировании у 12 из 61 пациента во всех случаях были обнаружены предположительно клинически значимые мутации в генах *LYST* ( $n = 6$ ), *STXBP2* ( $n = 2$ ), *UNC13D* ( $n = 2$ ), *NLRC4* ( $n = 2$ ) в гетерозиготном состоянии, унаследованные от родителей [18]. В серии клинических наблюдений российских пациентов с сЮА и поражением легких, опубликованной М.М. Костином и соавт., также установлена мутация гена *UNC13D* у пациентки с ранним дебютом, рецидивами САМ и анафилактической реакцией на тоцилизумаб [21]. Поражение легких у этой пациентки диагностировано через 3,5 года от дебюта сЮА с развитием ЛАП и снижением диффузионной способности легких до 31%.

Среди больных с поражением легких в исследовании Y. Kimura и соавт., опубликованном в 2013 г. и основанном на сопоставлении демографических, клинических и лабораторных показателей этой группы пациентов ( $n = 25$ ) и когорты больных с сЮА ( $n = 389$ ), сформированной по данным регистра CARRA, было больше пациентов женского пола [17]. В анализируемой V.E. Saper и соавт. когорте при поражении легких также преобладали пациентки женского пола (66%) [18].

Y. Kimura и соавт. обнаружили большую частоту системных проявлений болезни в группе пациентов с сЮА при поражении легких [17], что подтверждено в работах J. De Groot и соавт. [16], G.S. Schulert и соавт. [15]. Согласно исследованию Y. Kimura и соавт., указание на эпизод САМ в прошлом имели 80% пациентов, у 60% САМ присутствовал на момент верификации поражения легких [17]. По данным J. De Groot и соавт., у больных с легочной патологией случаи САМ регистрировали практически в 2 раза чаще, чем у остальных пациентов с сЮА (20,0 и 11,5%) [16]. В анализируемой V.E. Saper и соавт.

когорте у 29% пациентов сЮА дебютировал с САМ, у 35% отмечались повторные эпизоды САМ [18].

При наличии легочной патологии чаще регистрировали неблагоприятные реакции на применение ГИБП по сравнению с остальными случаями сЮА: в исследовании J. De Groot и соавт. на тоцилизумаб — в 9,2 и 2,7% случаев; на ритуксимаб — в 12,3 и 1,2% [16].

### СРОКИ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Данные о сроках формирования поражения легких при сЮА противоречивы. Так, длительность заболевания в исследовании J. De Groot и соавт. у пациентов с поражением легких по сравнению с группой пациентов с сЮА без такового была больше (медиана составила 7,6 против 5,1 года) [16]. Однако в исследовании Y. Kimura и соавт. средняя продолжительность сЮА на момент выявления поражения легких была меньше — 50,6 мес при минимальной продолжительности 8 мес [17]. Медиана продолжительности сЮА на момент выявления патологии легких, по данным V.E. Saper и соавт., составила 1,6 года (0,8; 3,3) [18].

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

В структуре поражений легких, по данным Y. Kimura и соавт., преобладали случаи ЛГ (64%), реже диагностировали ИЗЛ (28%) и ЛАП (20%); у 6 пациентов было установлено сочетанное поражение легких [17]. Из клинических проявлений у 64% отмечена одышка, из них у 72% — одышка при физической нагрузке, у 44% — кашель. Авторы предположили, что поражение легких развивается как осложнение сЮА, связанное с неконтролируемой активностью системного процесса и/или с дисрегуляцией цитокиновой системы, обусловленной приемом ГИБП [17].

У большинства пациентов в анализируемой V.E. Saper и соавт. когорте [18], как и в исследовании Y. Kimura и соавт. [17], на момент верификации поражения легких жалобы со стороны респираторного тракта отсутствовали либо были выражены незначительно (43% имели кашель, 38% — одышку). Вместе с тем гипоксия зафиксирована у 43%, а признаки ЛГ (на основании эхокардиограммы и/или катетеризации сердца) — у 30%. Только 7% пациентов имели характерную картину плеврального выпота. У 34% отмечались гиперемия, отечность дистальных фаланг пальцев кистей и в ряде случаев — стоп, у 61% — изменения пальцев по типу «барабанных палочек» и изменение ногтевых пластин по типу «часовых стекол». Здесь важно отметить, что изменения по типу «барабанных палочек» являются классическим признаком поздней стадии ИЗЛ [14]. Другими нетипичными клиническими признаками поражения легких при сЮА были стойкая зудящая сыпь (у 56%) и боль в животе (у 16%). У 27% пациентов зарегистрировано расширение легочной артерии. При анализе клинической картины заболевания у 18 пациентов с поражением легких при сЮА, описанных G.S. Schulert и соавт., только 33% имели нарушение дыхания и хронический кашель при нормальном уровне сатурации, из них у 22% сохранялись системные проявления сЮА в виде эпизодов лихорадки и сыпи, у 78% наблюдали изменения дистальных отделов кистей и/или стоп [15], аналогичные описанным выше [18]. Всего у двоих пациентов имелось указание на перенесенную пневмонию.

При анализе лабораторных показателей V.E. Saper и соавт. установлено, что средняя концентрация ферритина за год до выявления поражения легких была сопоставима с таковой у пациентов с сЮА в регистре CARRA, однако внутри группы значения показателя статистически значимо выросли [18]. Другой интересной находкой была значительная лимфопения (абсолютное число лимфоцитов < 60% от нижней границы возрастной нормы), не ассоциированная с САМ, обнаруженная у 42% пациентов в интервале от 1 до 6 мес до обнаружения легочной патологии. У 37% пациентов имелась стойкая эозинофилия в интервале от 6 до 1 мес, предшествовавшая выявлению поражения легких. По мнению авторов исследования, обнаруженное повышение содержания ферритина и лимфопения до диагностики поражения легких указывают на возможную длительную инкубационную фазу, связанную с вялотекущим воспалением и/или запаздыванием диагностики [18].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Выполнение рутинного рентгенологического исследования в большинстве случаев поражения легких малоинформативно, поскольку нормальная рентгенологическая картина не исключает диагноза ИЗЛ [14], поэтому при наличии факторов риска у больных с сЮА необходимо выполнение компьютерной томографии (КТ).

Детальное исследование с описанием результатов визуализирующих методов обследования было представлено V.E. Saper и соавт. [18]. По данным КТ изменения в легких были сгруппированы в пять субтипов, комбинации которых могли быть обнаружены у одного больного. I субтип (60% больных) характеризовался септальным утолщением, охватывающим периферию нескольких долей, чаще в нижних отделах легких, а также парамедиастинальной области либо передней верхней доли, которое у части больных сочеталось с изменениями по типу «матового стекла». II субтип (21%) — изменения по типу «булыжной мостовой», III субтип (22%) — периферическая консолидация, IV субтип (16%) — перибронховаскулярная консолидация и V субтип (12%) — изолированная классическая картина по типу «матовое стекло». Изменения, аналогичные субтипу I, были сходны с поражением легких, характерным для аутоиммунных ревматических болезней [22]. Однако, в отличие от этой группы заболеваний, рентгенологические признаки фиброза (изменения по типу «сотовое легкое», бронхоэктазы) были редкостью в группе больных с сЮА. В целом наблюдаемые результаты КТ были нетипичны для классической картины сЮА [1, 23].

На основании результатов анализа КТ G.S. Schulert и соавт. выделили семь основных признаков поражения легких:

- утолщение плевры;
- утолщение междолевой перегородки;
- утолщение бронхиальной стенки или уплотнение перибронхиальной или паравазальной области;
- изменения по типу «матовое стекло»;
- изменения по типу «булыжная мостовая»;
- периферическая консолидация;
- лимфаденопатия [15].

Авторы отметили, что эти признаки могут сочетаться, а возможные комбинации пересекаются с субтипами поражения легких, выделенными в работе V.E. Saper и соавт. [18]. По сравнению с результатами исследования Y. Kimura и соавт. [17] в исследовании G.S. Schulert



и соавт. [15] реже выявляли расширение легочной артерии (в 16,7 и 27% случаев соответственно).

### ДАННЫЕ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно данным патогистологического исследования легочной ткани, полученной при биопсии или аутопсии, которое проводили 36 пациентам (59%) в исследовании V.E. Saper и соавт. [18], во всех случаях имело место сочетанное поражение альвеол, дыхательных путей, плевры и сосудов. Были выделены изменения, характерные для ЛАП (64%), васкулопатии (44%), фиброза (43%), поражения плевры (17%). В большинстве случаев (61%) воспаление было представлено лимфоплазмочитарной инфильтрацией. Интересно отметить, что изменения на КТ, характерные для субтипа I, в рамках аутоиммунной патологии обычно соответствуют гистологической картине неспецифической интерстициальной пневмонии. Однако в группе пациентов с сЮА подобные морфологические изменения были зафиксированы только у 1 пациента с субтипом I при достоверной картине ЛАП, редко выявляемой при аутоиммунных заболеваниях. При этом для ЛАП более характерны изменения по типу «булыжной мостовой», обнаруженные у меньшего числа больных с сЮА.

### РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

При анализе цитокинового профиля у пациентов в исследовании V.E. Saper и соавт. была обнаружена более высокая концентрация IL 18 по сравнению с таковой у пациентов с сЮА без поражения легких (27,6 и 5,4 пг/мл соответственно) [18]. Интересно отметить, что ранее уже обсуждались сходные результаты, полученные в исследованиях цитокинового профиля у больных с сЮА и САМ. Так, в работе M. Shimizu и соавт. на основе соотношения IL 18 и IL 6 был выделен IL 18-зависимый субтип сЮА с высоким риском развития САМ [24], а в исследовании K. Put и соавт. продемонстрировано изменение баланса цитокинов при сЮА по сравнению с первичным гемофагоцитозом: концентрации интерферона (IFN)  $\gamma$ , IL 6 и IL 18 были повышены в активную фазу как сЮА, так и гемофагоцитоза, но содержание IFN  $\gamma$  было существенно выше при гемофагоцитозе, тогда как свободный IL 18 и соотношение IL 18/IFN  $\gamma$  были выше при сЮА [25]. На основе сравнения результатов этих исследований с учетом важности роли IL 18 как для персистенции активности сЮА, так и для формирования поражения легких можно предположить, что на процесс формирования легочной патологии при сЮА в большей степени может влиять сохраняющаяся активность самого сЮА, а не САМ как таковой. В связи с этим интересно сопоставление с работой M. Humbert и соавт. (пациенты с первичной ЛГ), в которой отмечено значительное повышение содержания IL 1 по сравнению с IL 6 [26], которое характерно для фазы активных системных проявлений при сЮА [1], что, по мнению авторов, косвенно свидетельствует о роли активной фазы воспаления в формировании поражения легких.

### ЛЕГочная ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ сЮА

Отдельного внимания заслуживает проблема формирования ЛГ при сЮА, которая, по мнению J.E. Weiss и соавт., является основной причиной летального исхода при сЮА с поражением легких [27]. Исследование случа-

ев первичной ЛГ, характеризующейся патологическим разрастанием гладкомышечных клеток, фибробластов и эндотелиальных клеток в стенках мелких легочных артерий, подтверждает наличие влияния повышения концентрации провоспалительных цитокинов на формирование легочной патологии. Так, например, M. Humbert и соавт. сравнили 29 пациентов с тяжелой первичной ЛГ с группами из 15 здоровых пациентов и 9 пациентов с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких. Было показано, что сывороточный уровень IL 1 и IL 6 при тяжелом течении первичной ЛГ существенно выше, чем в группах сравнения (IL 1:  $118 \pm 36$  пг/мл в сравнении с  $3 \pm 1$  пг/мл в контрольных группах; IL 6:  $66 \pm 20$  пг/мл и  $14 \pm 6$  пг/мл соответственно) [26]. В 2017 г. были опубликованы результаты исследования ЛГ у детей, проведенного в США M.S. Ong и соавт. [28]. Из 6943 263 детей критериям ЛГ удовлетворяли 1583 (0,02%), у которых было выявлено 186 нозологий, ассоциированных с ЛГ. При этом 18 детей из первичной когорты страдали сЮА, осложнившимся САМ, и четверо из них (22%) имели признаки ЛГ, что значительно выше частоты ЛГ в популяции. В соответствии с Панамской клинической классификацией ЛГ у больных с сЮА относится к группе легочных гипертензий, возникших на фоне поражения сосудов легких, связанного с другими системными расстройствами [28]. Тем не менее патология легких, наблюдаемая при сЮА, на наш взгляд, отличается от других форм заболеваний легких, которые могут развиваться при воспалительных или аутоиммунных заболеваниях, а также от первичных случаев ЛГ.

### ЛЕГочный АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ ПРИ сЮА

Принимая во внимание данные о высокой частоте ЛАП при сЮА, G.S. Schulert и соавт. провели сравнение таких пациентов с группой больных с первичным ЛАП [15]. ЛАП характеризуется аномальным накоплением сурфактанта в альвеолах и терминальных бронхиолах за счет нарушения его клиренса или выработки, что приводит к различной степени гипоксемической дыхательной недостаточности [29]. Эти механизмы патогенеза при первичном ЛАП обусловлены нарушением передачи сигналов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и, как результат, нарушением секреции цитокинов и снижением барьерной функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Дисфункция GM-CSF при первичном ЛАП может быть вызвана либо нарушением продукции цитокина (наследственный вариант), либо его блокадой антителами (аутоиммунный вариант) [29]. Вторичный ЛАП чаще всего развивается при гематологических заболеваниях, особенно при миелодиспластическом синдроме, существенно реже — при инфекционной патологии или иммуновоспалительных заболеваниях. Описаны единичные наблюдения ЛАП после трансплантации и при негематологических онкологических заболеваниях [30]. У детей с вторичным ЛАП на фоне миелоидного лейкоза описаны нарушения выработки GM-CSF и функции макрофагов [31]. Кроме того, на концентрацию GM-CSF и функциональное состояние макрофагов влияет повышение содержания IL 1 в ткани легких, приводящее к накоплению сурфактанта и развитию ЛАП [32], что наблюдается и при сЮА [25]. В исследовании G.S. Schulert и соавт. [15] у пациентов с сЮА и ЛАП ( $n = 8$ ) была выполнена и биопсия легкого. Установлена морфологическая картина ЛАП,

которая сочеталась с сосудистыми аномалиями. Однако генетический анализ не показал связи с генами, ответственными за развитие первичного ЛАП (ABCA3, CSF2RB, SFTPB, MARS). Кроме того, у этих пациентов не было выявлено снижения концентрации GM-CSF или повышенного уровня аутоантител к нейтрализующим анти-GM-CSF, характерных для наследственного или аутоиммунного ЛАП. Смывы, полученные при бронхоальвеолярном лаваже у больных с вторичным ЛАП, содержали повышенные концентрации IL 18 и индуцированных IFN  $\gamma$  хемокинов CXCL9 и CXCL10, чего не наблюдали у пациентов с первичным ЛАП [15]. Таким образом, имеются основания считать, что дисфункция альвеолярных макрофагов при вторичном ЛАП не вызвана дефектами этих клеток, что свойственно первичному ЛАП. Вероятнее всего, функция альвеолярных макрофагов при вторичном ЛАП (и, в частности, при сЮА) изменяется под действием провоспалительных цитокинов, и эти нарушения усугубляются при САМ, особенно в случае его повторных эпизодов.

### БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ сЮА

В исследованиях, результаты которых описаны выше, поражения легких фиксировали у детей с исходно высокой активностью сЮА, как следствие, требующих назначения ГИБП. Согласно опубликованным данным, доля пациентов с патологией легких увеличилась за период с 2008 по 2018 г. пропорционально числу пациентов с сЮА, нуждающихся в биологической терапии [15, 17, 18]. В исследовании J. De Groot и соавт. подобные пациенты чаще получали тоцилизумаб (55,4 против 40,6% в общей когорте пациентов с сЮА) и/или ритуксимаб (30,8 против 5,8%) [16].

При этом представляется сомнительной прямая связь между развитием поражения легких и применением ГИБП. У пациентов, включенных в исследования [15, 18], крайне часто (33–38%) развивалась анафилактическая реакция на тоцилизумаб, тогда как в целом среди пациентов с сЮА, получавших тоцилизумаб, анафилактическая реакция зафиксирована в 0,9–12,2% случаев [8, 16, 33]. Однако следует отметить, что, по данным S. Yokota и соавт., у пациентов с более ранним дебютом сЮА, как и в когортах больных с сЮА и поражением легких, чаще регистрировали нежелательные реакции на тоцилизумаб [34]. В связи с этим у таких пациентов закономерным представляется применение блокаторов IL 1. И это притом, что анакинру чаще применяют в странах Европейского союза, в США и Канаде в качестве стартовой терапии больных с сЮА и при развитии САМ [7]. С другой стороны, с учетом значимой роли альвеолярных макрофагов как ключевых клеток воспаления и гиперпродукции провоспалительных цитокинов, нельзя исключить вероятность того, что блокада IL 1/IL 6 может вызывать дисбаланс других цитокинов, что, на наш взгляд, может привести к нарушению гомеостаза в легких, которые являются одним из ключевых барьерных органов [14]. Кроме того, с учетом высокого риска развития САМ у детей в исследуемых когортах с сЮА необходимо учитывать вероятность субклинического течения САМ на фоне терапии ГИБП [35], не всегда своевременно диагностируемого, что также может рассматриваться в качестве дополнительного фактора развития поражения легких.

У части пациентов нельзя исключить вероятность развития синдрома DReSS (drug reaction with eosinophilia

and systemic symptoms) на фоне применения блокаторов IL 1/IL 6. В коротком сообщении, опубликованном в феврале 2020 г., было показано, что из 63 пациентов с сЮА и поражением легких у 48 детей зафиксировано наступление летального исхода, в 23 (37%) случаях — синдрома DReSS со стойкой эозинофилией (15 — определенный DReSS, 8 — вероятный) [36]. Число эозинофилов при достоверном DReSS составляло в среднем 1725 клеток/мкл (в диапазоне от 754 до 13,2 тыс.; 6–45% от общего числа лейкоцитов). Наряду с эозинофилией до верификации поражения легких отмечалась обширная зудящая сыпь, у 12 из 15 — сыпь на лице в сочетании с ангионевротическим отеком, причем на фоне применения пероральных глюкокортикостероидов. Все пациенты с достоверным DReSS получали ингибиторы IL 1/IL 6. Летальный исход зафиксирован у 9 из 15 пациентов; все пациенты с летальным исходом болезни либо продолжали терапию ГИБП, либо возобновили ее, тогда как в отношении выживших пациентов биологическая терапия была прекращена.

Вместе с тем результаты исследования G.S. Schultert и соавт. демонстрируют практически противоположный результат применения ГИБП [15]. Все пациенты, описанные в этом исследовании, продолжали получать ГИБП после выявления поражения легких [15]. В течение года после верификации легочной патологии у 50% пациентов состояние оставалось стабильным, у 28% отмечена положительная динамика, у 22% — прогрессирование изменений в легких. Авторам не удалось обнаружить четких различий между возрастом дебюта сЮА, клиническими, рентгенологическими и гистопатологическими данными пациентов, состояние которых улучшилось или ухудшилось / оставалось стабильным. Тем не менее все пациенты с положительной динамикой достигли неактивного статуса болезни на фоне ГИБП [15]. В публикации М.М. Костика и соавт. у пациентки с ранним дебютом, рецидивами САМ и анафилактической реакцией на тоцилизумаб удалось добиться улучшения состояния на фоне комплексной терапии, включавшей канакинумаб, с увеличением диффузионной способности легких до 69% [21]. В когорте из 42 пациентов с сЮА, исследованной N.M. Ter Haar и соавт., которые получали анакинру в качестве препарата первой линии, только у одного пациента развилось поражение легких, которое произошло во время фатального эпизода САМ [37]. В силу относительно старшего возраста пациентов этой когорты (средний возраст 7,1 года) вероятность наличия генетических нарушений была ниже.

### ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ сЮА НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Предположение об определяющей роли неконтролируемой активности сЮА в патогенезе поражения легких также не вполне оправданно. У 55% пациентов в исследовании V.E. Saper и соавт. легочные изменения были зарегистрированы вне активного статуса болезни, что не позволяет расценивать длительно сохраняющуюся активность сЮА как единственный потенциальный триггер развития легочной патологии [18]. Хотя фактор длительно персистирующей активности болезни с преобладанием системных проявлений отмечен практически всеми исследователями, следует иметь в виду, что терапевтический ответ на ГИБП развивается медленнее у детей с максимальным числом системных проявлений [8].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

С учетом того что поражение легких не имеет, как правило, манифестного дебюта, при наличии описанных выше факторов риска необходимо регулярное обследование таких пациентов, включающее подробный сбор анамнеза с оценкой переносимости физической нагрузки, наличия конституциональных нарушений, физикальное обследование для выявления одышки, признаков гипоксии, выполнение функциональных тестов (оценку сатурации и форсированной жизненной емкости легких) в динамике [14]. При подозрении на поражение легких требуется проведение высокоразрешающей КТ.

## ПРОГНОЗ

Существенный риск неблагоприятного исхода подчеркнут в одной из первых публикаций, посвященных данной проблеме, J.E. Weiss и соавт. в 2008 г. [27]. Смертность пациентов с сЮА в случае поражения легких, по данным британских авторов, опубликованным в 2017 г., составила 159 на 1000 пациенто-лет по сравнению с когортой пациентов с сЮА, получавших ГИБП, где этот показатель составил 3,9 на 1000 пациенто-лет [23]. В исследовании Y. Kimura и соавт. летальный исход зафиксирован у 68% пациентов спустя 10,2 (диапазон 0–44) мес после верификации поражения легких [17]. Согласно V.E. Saper и соавт., 36% пациентов из 61 умерли спустя 1,0 (0,4–2,9) год от момента верификации патологии легких; в качестве причин летального исхода у 36% был САМ, у 55% — ИЗЛ, у 32% — ЛГ [18]. При этом регистрировали случаи сочетания САМ и ИЗЛ, но не САМ и ЛГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение легких при сЮА развивается, как правило, без каких-либо клинических предвестников, в связи с чем требуется настороженность педиатров-ревматологов в отношении риска развития поражения легких при сЮА с проведением регулярного скрининга детей из групп риска с оценкой общеконституциональных нарушений, выполнением функциональных проб и высокоразрешающей КТ легких. Среди факторов повышенного риска следует выделить ранний возраст дебюта

сЮА, преобладание системных проявлений с тенденцией к персистирующей активности, САМ в анамнезе, особенно при наличии повторных эпизодов, нежелательную реакцию на тоцилизумаб, длительную неконтролируемую гиперферритинемию, лимфопению, стойкую эозинофилию. Поражение легких является клинически значимым осложнением сЮА, ухудшающим жизненный прогноз, которое может быть как исходом персистирующей системной активности заболевания и воспаления (в т.ч. субклинического), так и результатом неконтролируемого воздействия медикаментозной терапии на фоне генетического дефекта. В случае раннего обнаружения поражения легких вероятность достижения контроля над этим процессом существенно выше при условии динамического наблюдения и оперативного решения вопросов коррекции лекарственной терапии. С учетом недостаточной изученности поражения легких необходимыми представляются проспективные исследования факторов, ассоциированных с развитием поражения легких у больных с сЮА.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

## ORCID

**М.И. Каледа**

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

**И.П. Никишина**

<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

**С.Р. Родионовская**

<https://orcid.org/0000-0002-5465-6860>

**Е.В. Николаева**

<https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. De Benedetti F, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis In: *Textbook of pediatric rheumatology*. Petty R, Lindsley C, Laxer R, et al., eds. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. pp. 206–216.
2. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol*. 2015; 159(1):72–83. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.018
3. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190–197. doi: 10.3899/jrheum.180168
4. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun*. 2012;13(4):289–298. doi: 10.1038/gene.2012.3
5. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2): 599–608. doi: 10.1002/art.27218
6. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):669–679. doi: 10.1093/rheumatology/kev382
7. Никишина И.П., Каледа М.И. Современная фармакотерапия системного ювенильного артрита // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — № 1. — С. 84–93. [Nikishina IP, Kaleda MI. Current pharmacotherapy for systemic juvenile arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):84–93. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2015-84-93
8. Каледа М.И., Никишина И.П. Тоцилизумаб в лечении детей с системным вариантом ювенильного артрита: анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в долгосрочном периоде // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 236–245. [Kaleda MI, Nikishina IP. Totsilizumab in the treatment of children with a systemic variant of juvenile arthritis: an analysis of factors affecting the effectiveness of therapy in the long term. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii — Current Pediatrics*. 2015;14(2):236–245. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v14i2.1292



9. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(5):259–268. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
10. Padeh S, Laxer RM, Silver MM, Silverman ED. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic-onset juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1575–1579. doi: 10.1002/art.1780341216
11. Nolan PK, Daniels C, Long F, et al. Severe diffusion capacity reduction in a case of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis with mild pulmonary hypertension [abstract]. *Chest*. 2005;128 (4 Suppl):435S. doi: 10.1378/chest.128.4\_MeetingAbstracts.435S-a
12. Sato K, Takahashi H, Amano H, et al. Diffuse progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas in childhood. *Eur Respir J*. 1996;9(11):2419–2422. doi: 10.1183/09031936.96.09112419
13. Schultz R, Mattila J, Gappa M, Verronen P. Development of progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas (PICG) associated with therapy-resistant chronic systemic juvenile arthritis (CJA). *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(5):397–402. doi: 10.1002/ppul.1149
14. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети не маленькие взрослые // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2015. — Т. 94. — № 4. — С. 171–176. [Boytsova EV, Ovsyannikov DU, Belyashova MA. Pediatric interstitial lung disease: children patients are not little adults. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2015; 94(4):171–176. (In Russ).]
15. Schulert GS, Yasin S, Carey B, et al. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis — Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1943–1954. doi: 10.1002/art.41073
16. De Groot J, Vastert B, Giancane G, et al. Interstitial lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in the Pharmachild registry. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16(52):Abstract P004. doi: 10.1186/s12969-018-0265-6
17. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):745–752. doi: 10.1002/acr.21889
18. Saper VE, Chen G, Deutsch GH, et al. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(12): 1722–1731. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216040
19. Inaba H, Jenkins JJ, McCarville MB, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in pediatric leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(1):66–70. doi: 10.1002/pbc.21442
20. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep*. 2017;7(1):14818. doi: 10.1038/s41598-017-13858-3
21. Костик М.М., Исупова Е.А., Румянцева М.В. и др. Интерстициальное поражение легких у пациентов с юношеским артритом с системным началом: описание серии клинических случаев и обзор литературных данных // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 125–136. [Kostik MM, Isupova EA, Rumyantseva MV, et al. Interstitial lung disease in patients with juvenile arthritis with systemic onset: a description of a series of clinical cases with bibliographical review. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(2):125–136. (In Russ).] doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-125-136
22. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015; 46(4):976–987. doi: 10.1183/13993003.00150-2015
23. Davies R, Southwood T, Kearsley-Fleet L, et al. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2017;102(2):206–207. doi: 10.1136/archdischild-2016-311571
24. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine*. 2013;61(2):345–348. doi: 10.1016/j.cyt.2012.11.025
25. Put K, Avau A, Brisse E, et al. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- $\gamma$ . *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1507–1517. doi: 10.1093/rheumatology/keu524
26. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1628–1631. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624
27. Weiss JE, Lee T, Rabinovich CE, et al. Life-threatening Pulmonary Hypertension (PH) and Alveolar Proteinosis (AP) in Systemic JIA (SJIA). *Arthritis Rheum*. 2008;58(9S):S257–S258.
28. Ong MS, Mullen MP, Austin ED, et al. Learning a Comorbidity-Driven Taxonomy of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2017;121(4):341–353. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310804
29. Kitamura N, Ohkouchi S, Tazawa R, et al. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00190–02018. doi: 10.1183/23120541.00190-2018
30. Ishii H, Tazawa R, Kaneko C, et al. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. *Eur Respir J*. 2011;37(2):465–468. doi: 10.1183/09031936.00092910
31. Huau F, De Gussem V, Lebrun A, et al. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch Toxicol*. 2018;92(4):1349–1361. doi: 10.1007/s00204-018-2168-1
32. Dirksen U, Hattenhorst U, Schneider P, et al. Defective expression of granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 receptor common beta chain in children with acute myeloid leukemia associated with respiratory failure. *Blood*. 1998;92(4):1097–1103.
33. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):887]. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: 10.1056/NEJMoa1112802
34. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654–1660. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207818
35. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):409–419. doi: 10.1002/acr.23277
36. Saper V, Mellins E, Kwong B. Drug reaction and high fatality lung disease in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(Suppl 2):AB95. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.598
37. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1163–1173. doi: 10.1002/art.40865