

На правах рукописи



Юдина Валерия Тимуровна

Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Жолобова Елена Спартаковна

Официальные оппоненты:

Малиевский Виктор Артурович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Башкирский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой; декан педиатрического факультета

Салугина Светлана Олеговна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного постдипломного образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» июня 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) является вариантом ЮИА. Несмотря на то, что сЮИА рассматривается как вариант ювенильного идиопатического артрита в связи с патофизиологическими особенностями, связанными с дисрегуляцией врожденной иммунной системы с развитием гиперпродукции определенных провоспалительных цитокинов, в последние годы данное заболевание относят к числу аутовоспалительных болезней. Для верификации сЮИА широко используются критерии International league of associations for rheumatology (ILAR) согласно которым, необходимо обязательное наличие артрита у пациентов с сЮИА. При этом в дебюте заболевания не у всех пациентов развивается артрит, что удлиняет сроки окончательного диагноза. Учитывая патофизиологические особенности заболевания, можно предположить, что исследование провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов 1, 6, 18 типов и фактора некроза опухолей альфа (IL-1, IL-6, IL-18 и TNF) в крови у пациентов с сЮИА может быть полезным для определения наиболее специфического биомаркера данной нозологии.

Одним из жизнеугрожающих состояний у пациентов с сЮИА является синдром активации макрофагов, который по своим этиологическим особенностям относится к вторичному гемофагоцитозу. При ревматологических заболеваниях вторичный гемофагоцитоз принято называть синдромом активацией макрофагов (САМ). Развитие САМ у пациентов с сЮИА острое, сопровождается высокой лихорадкой, панцитопенией, поражением печени, коагулопатией, неврологической симптоматикой. Основным звеном патогенеза при этом является неконтролируемая пролиферация Т-лимфоцитов в связи с чем происходит гиперпродукция цитокинов.

Согласно последним рекомендациям ILAR, ACR, клиническим рекомендациям РФ в терапии сЮИА при отсутствии САМ рекомендовано использовать ГИБП из группы ингибиторов интерлейкинов-1 и 6 типов в сочетании/без базисных противоревматических препаратов. При присоединении САМ необходимо использование как парентерального введения кортикостероидов, так и перорального назначения.

Таким образом, в настоящее время остается актуальным вопрос оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики при подозрении на дебют сЮИА, актуален поиск маркеров сЮИА, в том числе особенностей цитокинового профиля у пациентов с сЮИА и лихорадок неясного генеза со схожей для сЮИА симптоматикой.

Степень разработанности темы исследования

При исследовании клинических проявлений у пациентов с сЮИА примечательным является отсутствие артрита у ряда пациентов в дебюте заболевания, в связи с чем не все пациенты удовлетворяют критериям ILAR для постановки диагноза сЮИА. Учитывая необходимость длительной и скрупулезной дифференциальной диагностики сЮИА с другими заболеваниями актуален поиск специфических маркеров сЮИА. К настоящему времени проведены немногочисленные исследования различного характера и с различной выборкой пациентов от 40 до 113 человек сравнения сЮИА с разными нозологиями, включающими другие ревматологические заболевания, синдром воспалительной реакции на фоне инфекции, гемофагоцитарный синдром при Эбштейн-Барр вирусной инфекции. Авторы Y. Xia et al предложили использовать IL-18 в качестве биомаркера сЮИА, показав, что данный маркер обладает высокой чувствительностью и специфичностью при сравнении с другими заболеваниями (острый лимфобластный лейкоз, синдром системной воспалительной реакции при инфекциях, болезнь Кавасаки, ювенильный идиопатический артрит и здоровые пациенты). В исследовании Shimizu et. al в группе пациентов с сЮИА, изучались уровни интерлейкинов при различных вариантах течения сЮИА – с преобладанием суставного синдрома, с преобладанием внесуставных проявлений и с преобладанием САМ. Исследование показало, что выявление высоких уровней IL-6 типа коррелирует с развитием суставного синдрома, в то время как IL-1 и IL-18 типа ассоциируется с преобладанием внесуставных проявлений и САМ.

Научная новизна

Впервые:

- проанализированы и систематизированы клинические и лабораторные данные пациентов с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом сЮИА на базе 2-х центров (УДКБ и ГБУЗ МДГКБ) и дополнен алгоритм дифференциальной диагностики.
- систематизированы клинические проявления характерные для сЮИА и проанализирована специфичность симптомов при сравнении с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза.
- проведен сравнительный анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с подтвержденным сЮИА и пациентов из группы лихорадок неясного генеза
- выявлено диагностическая ценность IL-8 и IL-18 типа в дифференциальной диагностике сЮИА с лихорадками другого генеза
- выявлена диагностическая ценность уровня IL-18 для прогнозирования развития САМ
- проведен анализ исходов заболевания при применении противоревматической терапии (ГКС, цитостатической, ГИБТ включая их комбинацию) на основании ретроспективного анализа.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Цель исследования оптимизировать подходы своевременной диагностики и лечения пациентов с сЮИА.

Задачи исследования:

1. Выявить демографические особенности сЮИА, проанализировать структуру первичных диагнозов в дебюте сЮИА
2. Оценить клиническую картину и лабораторные особенности сЮИА в сравнении с лихорадками другого генеза
3. Сопоставить клинические критерии PRINTO и ILAR для диагностики сЮИА
4. Выявить наиболее специфичные интерлейкины для сЮИА, выявить наиболее специфичные цитокины при САМ
5. Оценить эффективность противоревматической терапии сЮИА

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен анализ предикторов развития синдрома активации макрофагов при помощи определения уровня цитокинов в сыворотке крови. Выявлены наиболее специфичные маркеры для системного юношеского идиопатического артрита. Проведен анализ исходов заболевания при применении противоревматической терапии (ГКС, цитостатической, ГИБп, включая их комбинацию) на основании ретроспективного анализа.

В работе проведена оценка демографических анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных у детей с системным юношеским идиопатическим артритом. Определена диагностическая ценность определения интерлейкина 18 типа, как наиболее специфичного маркера при подозрении на сЮИА и маркера риска развития синдрома активации макрофагов. Проведена оценка эффективности терапии среди генно-инженерных биологических препаратов у детей с сЮИА.

Методология и методы исследования

Данное исследование относится к двунаправленному и включает ретроспективный и проспективные методы исследования. Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами вариационной статистики с использованием критерия Шапиро–Уилка, критерия хи-квадрат Пирсона, непараметрический одновыборочного критерия Вилкоксона, для определения оптимального уровня вероятности для прогнозирования предполагаемого события использовали индекс Юдена, чувствительность и специфичность модели оценивалась при помощи ROC-анализа, также использовался регрессионный анализ для оценки специфичности и чувствительности критериев ILAR и

PRINTO для диагностики сЮИА. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,005$ с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Положения выносимые на защиту

1. Длительность постановки диагноза зависит от лабораторных и инструментальных исследований, средний интервал от момента дебюта заболевания до верификации диагноза составляет 7 недель

2. Интерлейкин 18-го типа является наиболее специфичным маркером для системного юношеского идиопатического артрита и синдрома активации макрофагов

3. При достижении определенного уровня интерлейкина 18-типа можно прогнозировать САМ

4. Критерии PRINTO являются наиболее инклюзивными в дебюте сЮИА. При использовании обоих критериев чувствительность возрастает до 98,5%

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (в исследование были включены данные 113 пациентов), применением современных методов исследования (ультразвуковые исследование, рентгенологические исследования, включая компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию), которые соответствуют целям работы и поставленным задачам. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа методами вариационной статистики с использованием критерия Шапиро–Уилка, критерия хи-квадрат Пирсона, непараметрический одновыборочного критерия Вилкоксона, для определения оптимального уровня вероятности для прогнозирования предполагаемого события использовали индекс Юдена, чувствительность и специфичность модели оценивалась при помощи ROC-анализа, также использовался регрессионный анализ для оценки специфичности и чувствительности критериев ILAR и PRINTO. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,005$ с помощью программы IBM SPSS Statistics. Материалы диссертации доложены и обсуждены: на XVII международной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» в 2022, на постерных сессиях XVII международной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» в 2022, на постерных сессиях научно-практической конференции «Храним традиции и развиваем технологии» в 2023 году, на XVIII международной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого

к сложному» в 2023, на X юбилейном московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» в 2024 году.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения исследования внедрены в клиническую работу детского ревматологического отделения №1 и №2 Центра материнства и детства Сеченовского университета, а также ревматологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы.

Личный вклад автора

Автором подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, проведен анализ данных отечественных и зарубежных источников литературы, разработан дизайн исследования, реализован предварительно согласованный с этическим комитетом план исследования, проведен анализ результатов исследования с определением их научной и клинической значимости, сделаны научные выводы, изложены практические рекомендации, оформлена и апробирована работа. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования.

Автором проведен анализ выписных эпикризов и историй болезней пациентов с системным юношеским артритом, включающих данные лабораторных исследований (клинический анализ крови, биохимический расширенный анализ крови, иммунологическое исследование – определение уровня иммуноглобулинов класса А, М, G; определение аутоиммунных антител, определение цитокинового профиля, миелограмма) и инструментальных исследований (ультразвуковое исследование внутренних органов и суставов, компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование суставов, магнитно-резонансная томография пораженных суставов), клиничко-anamнестические данные (ответ на терапию, время достижения ремиссии у пациентов). Ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом и другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза осуществлялись лично Юдиной Валерией Тимуровной в соответствии с фактическими данными, датой проведенного исследования. Автор провел статистический анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 иная публикация, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия: пункту 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных; пункту 5. Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ; пункту 6. Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 144 страницах и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, который содержит 142 источника информации, из них 37 отечественных и 105 иностранных авторов, диссертация иллюстрирована 20 рисунками и включает 24 таблицы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Условия проведения. Работа выполнена на базе 2-х клинических центров: университетской детской клинической больницы им. И.М. Сеченова и Морозовской детской городской клинической больницы в специализированных ревматологических отделениях. Проведено ретроспективное и проспективное исследование, включающее данные 114 пациентов.

Этическая экспертиза. Исследование было проведено и одобрено комитетом по этике (локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №02-23 от 26.01.2023).

Критерии включения пациентов в исследование. На этапе ретроспективного исследования включены пациенты с верифицированным диагнозом сЮИА согласно критериям PRINTO и 39 пациентов из группы лихорадок неясного генеза. На этапе проспективного исследования включено 32 пациента с подозрением на дебют сЮИА.

Критерии исключения пациентов из исследования. На этапе ретроспективного исследования исключены пациенты с генетически подтвержденным аутовоспалительными заболеваниями, а также носители HLA-B27 гена.

Дизайн исследования

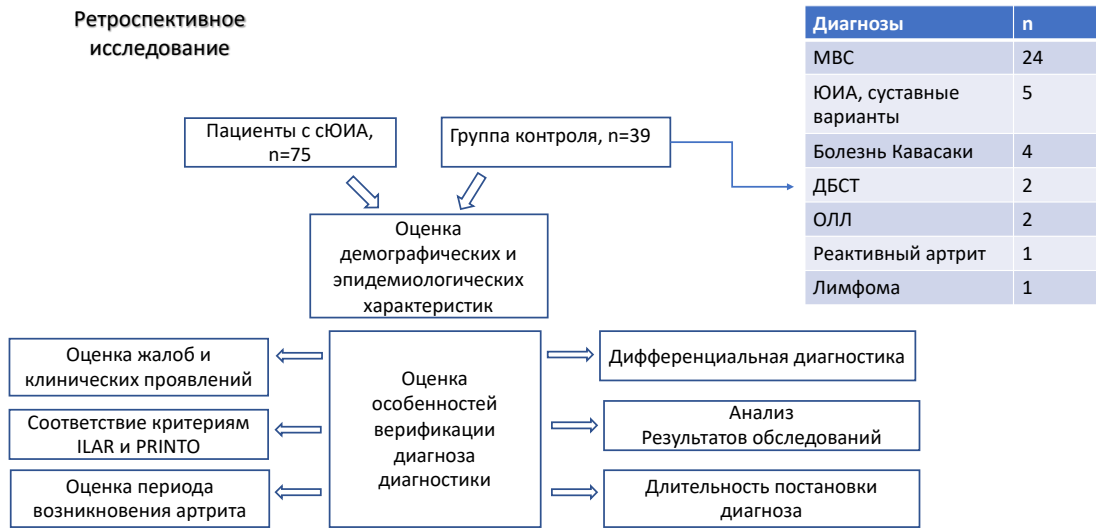


Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного исследования

МВС- мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с инфекцией SARS-CoV-2

ДБСТ- диффузные болезни соединительной ткани

ОЛЛ острый лимфобластный лейкоз

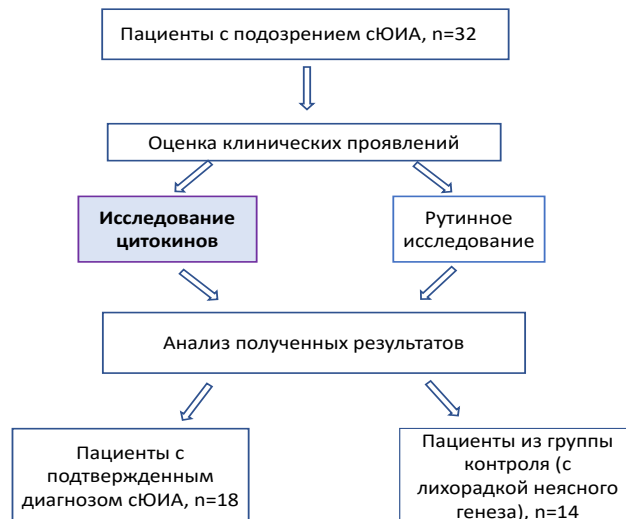


Рисунок 2 – Дизайн проспективного исследования

Пациентам из группы контроля с лихорадками неясного генеза (n=14), были установлены следующие заболевания: реактивный артрит n=1 (7%), ювенильный идиопатический артрит n=5

(35,7%), острый лимфобластный лейкоз n=2 (14,3%), неходжкинская лимфома n=1 (7%) болезнь Кавасаки n=4 (28,6%) и смешанное заболевание соединительной ткани n=1 (7%)

Анализируемые показатели Пол, возраст дебюта заболевания, структура неверных диагнозов, клинические проявления заболевания, соответствия критериям ILAR и PRINTO, результаты исследования пациентов на цитокиновый профиль, оценка достижения неактивной стадии заболевания по критериям С.Wallace.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка структуры дифференциальных диагнозов в дебюте сЮИА, Анализ демографических характеристик, клинической картины и лабораторных особенностей сЮИА и группы лихорадок другого генеза

Проанализирована структура первичных диагнозов всех пациентов с установленным в процессе обследования диагнозом сЮИА. Направляющими диагнозами были следующие: ОРВИ (в т.ч. герпетическая ангина, Эпштейн-Барр-вирусная инфекция) - 32 (42,7%) токсико-аллергическая реакция/аллергический артрит – 12 (16,0%), внебольничная пневмония - 3 (4,0%), корь – 1 (1,3%), сальмонеллез – 1 (1,3%), мультисистемный воспалительный синдром – 4 (5,3%), болезнь Кавасаки - 3 (4,0%), миокардит - 3 (4,0%), острая ревматическая лихорадка - 3 (4,0%), гнойный артрит – 3 (4,0%), гемобластоз - 1 (1,3%), диффузные болезни соединительных тканей – 1 (1,3%), узловатая эритема – 1 (1,3%), тромбоцитопения – 1 (1,3%). Как видно из рис. 3, диагноз юношеского артрита был предположен только у 6 (8,0%) детей, в т.ч. системная форма ЮИА - у 2 (2,5).

В анализ включены данные о 75 пациентов с подтвержденным сЮИА, среди них 39 мальчиков (52%) и 36 девочек (48%), а также данные о 39 пациентов из группы лихорадок неясного генеза, которые были приняты в качестве группы контроля, среди них 21 мальчик (53,8%) и 18 девочек (46,2%). Окончательные диагнозы в группе контроля представлены на (Рисунок 3).

Диагнозы группы контроля, n=39	n	%
Мультисистемный воспалительный синдром	24	61,54%
Юношеский идиопатический олигоартрит	5	12,82%
Болезнь Кавасаки	4	10,26%
Диффузные болезни соединительных тканей	2	5,13%
Острый лимфобластный лейкоз	2	5,13%
Реактивный артрит	1	2,56%
Лимфома	1	2,56%

Рисунок 3 – Пациенты из группы контроля

В ходе исследования не выявлено гендерной предрасположенности к развитию сЮИА. В нашем исследовании мальчики и девочки в группе сЮИА болели в равном количестве (52% и 48%) соответственно, в группе контроля мальчиков было – 53,8% и девочек 46,2% $p=0,743$.

При оценке возраста дебюта заболевания 82,7% пациентов с сЮИА заболели в первые 10 лет жизни, 17,3% после 10 лет жизни ($Me=5$ [3; 8]). Исходя из этого можно сделать вывод, что для сЮИА характерен ранний дебют заболевания в первые 10 лет жизни. Для оценки различий между сЮИА и группой контроля был применен критерий Манна-Уитни, который не показал статистической значимости между возрастом дебюта сЮИА и другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза $p=0,330$.

Медиана длительности постановки диагноза составила 7 недель [5; 10].

При оценке клинических проявлений в дебюте в группе сЮИА чаще всего у пациентов встречались лихорадка (98,7%), лимфаденопатия (96%), гепато- и/или спленомегалия (88%), сыпь (76%), реже серозит (61,3%), артрит (49,3%). Среди наиболее патогномичных симптомов достоверно чаще встречавшихся при сЮИА по сравнению с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза стоит выделить артрит ($p=0,001$) и лимфаденопатию ($p=0,004$). Стойкий артрит появлялся в среднем через 4 месяца [2,5; 18].

При лабораторном исследовании повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, а также С-реактивного белка (С-РБ), ферритина, иммуноглобулинов класса G и M (IgG и IgM) оказалось достоверно выше для сЮИА при сравнении с группой контроля (Таблица 1).

Таблица 1 – Лабораторные показатели у пациентов сЮИА и в группе контроля

	сЮИА			Другие заболевания			Норма	p
	Процентили			Процентили				
	25	50 (Me)	75	25	50 (Me)	75		
Лейкоциты	13,10	18,00	22,00	7,35	10,30	14,83	4,5-11	0,000
Нейтрофилы	9,00	12,00	16,60	3,59	5,95	8,98	1,5-7	0,000
С-РБ	77,50	114,00	193,58	54,70	90,00	120,00	<5	0,004
Ферритин	271,00	677,50	3370,00	178,00	313,00	441,00	<600	0,001
IgG	974,00	1345,00	1491,50	568,25	763,50	1155,25	275-1020	0,000
IgM	105,00	134,00	202,50	77,25	103,50	162,50	31-142	0,032

Среди 75 пациентов с диагнозом сЮИА у 22 пациентов (29%) был диагностирован синдром активации макрофагов. Всем пациентам был установлен данный диагноз согласно критериям,

принятым в 2016 году консенсусом ACR, EULAR и PRINTO. Среди клинических симптомов у всех пациентов отмечалась фебрильная лихорадка и лимфаденопатия, у 20 пациентов (90,9%) - сыпь, у 19 пациентов (86,4%) гепато- и/или спленомегалия, серозит(ы) у 17 пациентов (77,3%), артрит всего у 9 пациентов (40,9%) у одного пациента (4,55%) было поражение ЦНС в виде эпилептической активности. В лабораторных данных у всех пациентов с САМ отмечалось ускорение СОЭ среднее значение составило 98 мм/час $n=22$ (100%), увеличение С-реактивного белка, среднее значение 82 мг/л, $n=22$ (100%), ферритина среднее значение 6213 мг/л, $n=22$ (100%). У 6 пациентов (27,3%) была выявлена лейкопения среднее значение $2,1 \times 10^9$ /л, у 4 пациентов (18,2%) тромбоцитопения 121×10^9 /л, повышение АСТ у 10 пациентов среднее значение 78 Ед/мл (45,45%).

Оценка диагностических критериев ILAR и PRINTO

Сравнительный анализ критериев на исследуемой группе пациентов показал, что при оценке критериев ILAR отношение шансов составляет 6,366 (ДИ 95% 2,356–17,200; $p < 0,001$). Данные критерии имеют более высокую специфичность - 84,2%, чувствительность - 54,4%. Общая точность составила 65,1% (Рисунок 4).

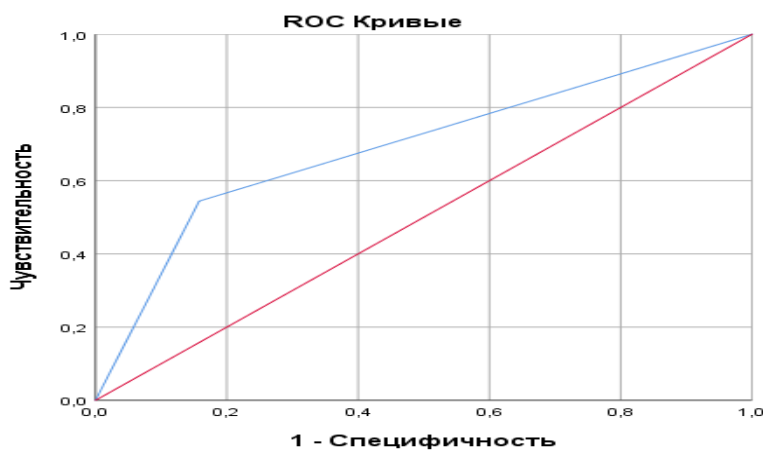


Рисунок 4 - ROC-кривая модели наличия у пациента сЮИА при соответствии критериям ILAR

Показатель AUC для данной модели составил $0,693 \pm 0,052$ (ДИ 95% 0,591 - 0,795; $p=0,001$), что указывает на среднее качество прогностической модели.

При использовании у пациентов критериев PRINTO отношение шансов наличия у пациента сЮИА составляет 9,230 (ДИ 95% 2,753–30,947; $p < 0,001$). При этом данные критерии обладают 94,8%-ной чувствительности в плане предсказания принадлежности пациентов к группе сЮИА. Специфичность модели составила 34,2%. Общий процент корректных предсказаний достигает 74,3% (Рисунок 5).

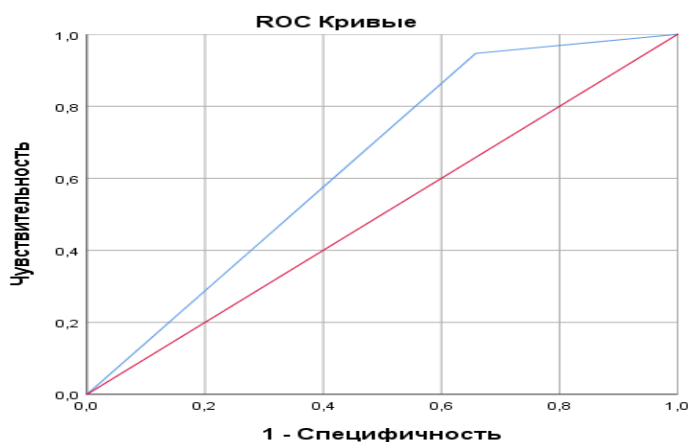


Рисунок 5 - ROC-кривая модели наличия у пациента сЮИА при соответствии критериям PRINTO

При оценке совместного использования критериев ILAR и PRINTO модель с высокой чувствительностью предсказывает наличие у пациента сЮИА - в 98,5% случаев, при этом специфичность модели составила - 34,2%. Общий процент корректных предсказаний - 75,5% (Рисунок 6).

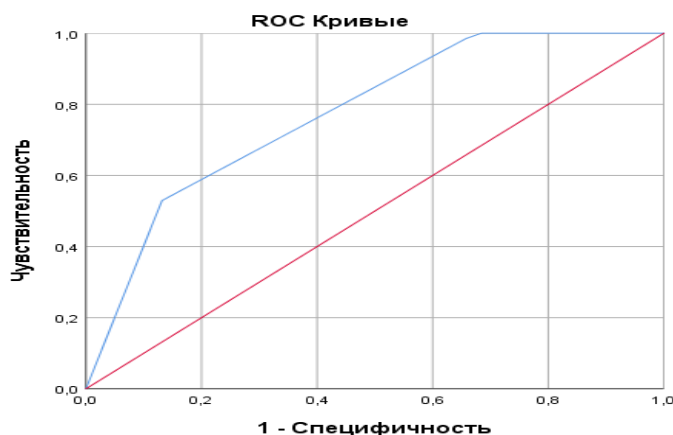


Рисунок 6 - ROC-кривая модели наличия у пациента сЮИА при совместном использовании критериев ILAR и PRINTO

Определение уровня цитокинового профиля у пациентов с сЮИА и пациентов из группы контроля. Выявление наиболее специфичных цитокинов для сЮИА и САМ.

Определение уровней цитокинов проведено в рамках проспективного исследования, которое проводилось 32 больным, из которых в процессе обследования диагноз сЮИА был поставлен в 18 случаях, другие заболевания со сходной клинической картиной диагностированы в 14 случаях (диагнозы на Рисунке 3).

По полученным результатам исследования среди изучаемых цитокинов наиболее высокими значениями обладали уровни IL-1, IL-6 и IL-18 типов у пациентов с сЮИА по сравнению с референсными значениями (Таблица 2).

Таблица 2 – Значения цитокинов при сЮИА

Цитокин	Среднее	Среднее в. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили			Норма
					25	50-я (медиана)	75	
IL-1	111,25	242,08	1,94	1023,00	4,24	22,10	99,02	0-5
IL-6	64,35	66,14	1,90	240,50	17,33	43,50	107,35	0-7
IL-18	1973,95	1171,29	19,08	3829,93	1407,44	1891,57	2942,73	104-650
TNF	13,58	19,65	0,51	59,00	2,60	4,27	16,44	0-6
IL-8	184,11	210,09	2,50	647,20	30,25	81,55	354,75	0-62
IL-10	19,16	36,34	1,10	152,20	2,73	5,95	16,33	0-9,1
IL-12	9,44	3,39	5,37	16,39	6,89	8,39	11,56	0-10
IFN-альфа	7,91	13,99	0,05	55,59	1,33	2,57	6,78	0-5
IFN-гамма	49,92	164,31	0,96	705,67	2,13	3,56	22,06	0-189

При анализе корреляции симптомов сЮИА и уровнем цитокинов выявлены следующие статистические взаимосвязи: наличие артрита и повышение IL-8 ($p=0,014$), IL-10 ($p=0,040$) и IL-12 ($p=0,019$) и ФНО-альфа ($p=0,043$), а также выявлена корреляция между наличием сыпи и уровнем ферритина >600 нг/мл ($p=0,04$). При сравнении IL-профиля среди пациентов с сЮИА и пациентов с другими заболеваниями со сходной клинической картиной статистически значимыми для прогнозирования сЮИА оказался уровень IL-18 типа, $p<0,000$, а также уровень IL-8, $p=0,034$ (таблица 3).

Таблица 3 - Сравнение цитокинового профиля у пациентов с сЮИА и другими заболеваниями со сходными клиническими проявлениями

	сЮИА; n=18				Другие заболевания: n=14									p	
	Среднее	Среднее в отклонение	Минимум	Максимум	Процентили			Среднее	Среднее экв. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили			
25-я					50	75-я	25-я					50	75-я		
IL-1	111,25	242,08	1,94	1023,00	4,24	22,10	99,02	38,60	57,81	0,09	196,93	1,96	19,11	46,15	0,184
IL_6	64,35	66,14	1,90	240,50	17,33	43,50	107,35	90,24	100,46	4,60	379,20	24,23	63,10	114,68	0,485
IL- 18	1973,95	1171,29	19,08	3829,93	1407,44	1891,50	2942,73	490,28	622,22	12,20	1654,00	20,13	115,07	1035,58	<0,05
TNF	13,58	19,65	0,51	59,00	2,60	4,27	16,44	12,46	17,68	1,67	63,47	2,52	5,54	12,41	0,652
IL-8	184,11	210,09	2,50	647,20	30,25	81,55	354,75	122,12	204,31	8,80	551,80	16,38	21,30	132,33	0,034
IL-10	19,16	36,34	1,10	152,20	2,73	5,95	16,33	15,16	12,42	3,50	39,10	5,93	9,00	22,10	0,100
IL-12	9,44	3,39	5,37	16,39	6,89	8,39	11,56	7,55	2,81	3,60	12,85	4,96	7,46	9,05	0,083
IFN-альфа	7,91	13,99	0,05	55,59	1,33	2,57	6,78	10,08	17,17	0,05	59,54	1,38	2,29	9,63	0,910
IFN-гамма	49,92	164,31	0,96	705,67	2,13	3,56	22,06	8,72	13,94	0,62	44,62	1,22	3,24	7,23	0,280

Отсутствие существенных различий при сравнении других цитокинов, в частности IL-1 и 6 между двумя группами связано сходством патогенеза при заболеваниях из группы лихорадок неясного генеза, так, например, при мультисистемном воспалительном синдроме и болезни Kawasaki характерно повышение уровня IL-6 типа и ФНО-альфа

Среднее значение уровня IL-18 типа составило 1891 пг/мл при норме до 650. Для IL-8 типа – 184,11 при норме от 0 до 62 пг/мл

Определение наиболее специфичных для САМ цитокинов

На данном этапе был проведен дискриминантный анализ с использованием ROC-кривых. Наиболее чувствительным биомаркером в качестве дифференциации САМ при сЮИА от гемофагоцитарного синдрома для других заболеваний является повышенный уровень IL-18 типа. При построении ROC кривой площадь составила 0,88 (ДИ 95% 0,768-0,989), что статистически значимо и соответствует, очень хорошему качеству прогноза (Рисунок 7).

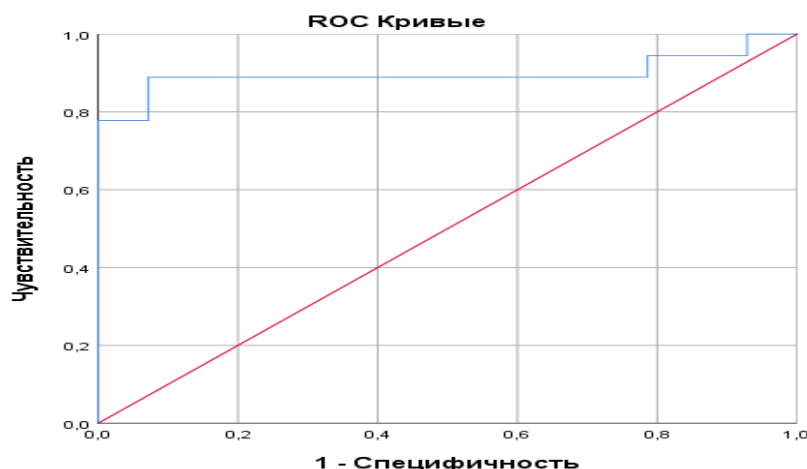


Рисунок 7 - ROC-кривая дискриминантной модели классификации пациентов детского возраста с наличием САМ при сЮИА

Для выявления точки отсечения с наилучшим уровнем чувствительности и специфичности был выполнен анализ координатных точек ROC- кривой с расчетом индекса Юдена. Для данной модели в качестве точки отсечения выбрана величина 0,280, при которой чувствительность составила 88,9%, специфичность – 92,9% при значении индекса Юдена 0,817 (Таблица 4).

Таблица 4 – Координаты ROC-кривой дискриминантной модели классификации пациентов с сЮИА, осложненным САМ

Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена
0,166	0,889	0,786	0,675
0,218	0,889	0,857	0,746
0,280	0,889	0,929	0,817
0,315	0,833	0,929	0,762
0,385	0,778	0,929	0,706

Отдельного внимания заслуживает проведение ROC-анализа для параметра IL-18, как единственного, по которому были получены статистически значимые различия при межгрупповых сравнениях.

При построении ROC-кривой для показателя IL-18, как предиктора наличия системного юношеского артрита у пациента детского возраста, площадь под кривой составила $0,877 \pm 0,057$ (ДИ 95% 0,768-0,989), что статистически значимо ($p < 0,001$) и соответствует, очень хорошему качеству прогноза (Рисунок 8).

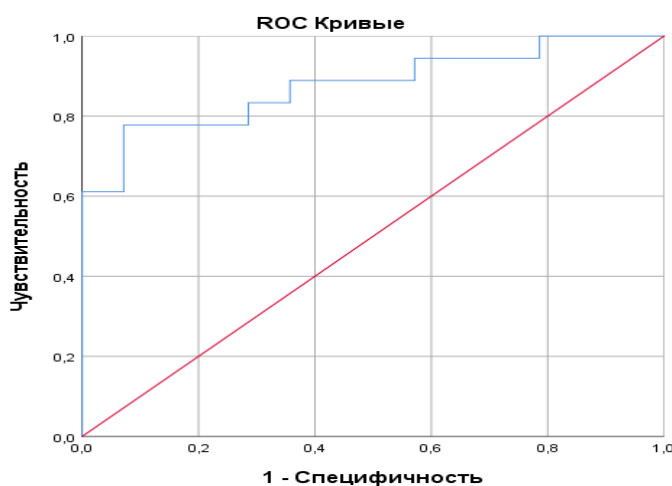


Рисунок 8 – ROC-кривая прогнозирования наличия САМ при сЮИА в зависимости от уровня IL-18

При помощи индекса Юдена определили уровень интерлейкина-18, при котором достигается максимальная чувствительность и специфичность прогнозирования САМ при сЮИА. Таким значением стал уровень IL-18 в крови у пациентов с САМ, составляющий 1549,0 пг/л. При индексе Юдена 0,706, чувствительность прогнозирования САМ при превышении

данного уровня в крови пациента, составила 77,8%. При этом специфичность соответствовала 92,6%.

Таким образом, в качестве точки отсечения при прогнозировании наличия САМ при сЮИА можно использовать уровень IL-18, соответствующий 1549 пг/л.

Медиана IL-18 типа у пациентов с сЮИА, осложненным САМ составила 4879 мкг/л [1377,5; 8146].

Терапия пациентов с сЮИА. Достижение ремиссии.

В ходе ретроспективного анализа в качестве лекарственных препаратов учитывались следующие: глюкокортикостероиды, цитостатики – метотрексат, циклоспорин А, микофенолата мофетил, генно-инженерные биологические препараты – тоцилизумаб, канакинумаб, анакинра, этанерцепт и адалимумаб, нестероидные противовоспалительные препараты (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота назначений разных групп препаратов

Препарат	n	%
Пульс-терапия ГКС	74	98,67%
ГКС per os	26	34,67%
Тоцилизумаб	41	54,67%
Канакинумаб	12	16%
Анакинра	3	4%
Тофацитиниб	2	2,67%
Адалимумаб	1	1,3%
Этанерцепт	1	1,3%
Метотрексат	22	29,33%
Циклоспорин А	7	9,33%
Микофенолата мофетил	1	1,3%
ВВИГ	40	53,3%

Среди всех пациентов 60 пациентам (80%) с сЮИА были назначены генно-инженерные биологические препараты. Наиболее часто среди генно-инженерных биологических препаратов был использован в качестве стартовой терапии ингибитор рецепторов IL-6 типа – тоцилизумаб, он был назначен в 68,3%. Вторым по частоте оказался блокатор IL-1 типа – канакинумаб 20%. Также в терапии использовалась анакинра (5%) – блокатор IL-1 типа стартовой терапии, тофацитиниб (3,33%)- ингибитор семейства янус-киназ, адалимумаб и этанерцепт в равном количестве (1,67%) – блокаторы ФНО-альфа.

До верификации диагноза, а также в момент обострения заболевания все пациенты с жаропонижающей целью и с целью купирования болевого синдрома получали терапию НПВП, среди противовоспалительных препаратов в основном применялись диклофенак, мелоксикам и ибупрофен.

74 пациентам после проведения дифференциальной диагностики была назначена пульс-терапия глюкокортикостероидами, среди них 22 пациентам (29,3%) был назначен дексаметазон в дозировке 20 мг/м², в связи с развитием САМ, остальным 52 пациентам (69,3%) был назначен метилпреднизолон в дозировке 15 мг/кг. Всем пациентам, развившим САМ n=22 (29,3%) также был назначен преднизолон перорально в дозировке 1 мг/кг. 4 пациентам в возрасте до 1 года в связи с невозможностью назначения ГИБП согласно инструкции и клиническим рекомендациям также был назначен преднизолон перорально. Среди всех пациентов получающих ГКС перорально среднее время отмены составило 9,2 месяца (Me=8,5 [5,5; 12]).

Среди базисных противоревматических препаратов метотрексат был назначен 22 пациентам (29,3%), 7 пациентам был назначен циклоспорин А (9,3%), с иммуномодулирующей целью 40 пациентов (53,3%) получили ВВИГ, 1 ребенку (1,3%) был назначен микофенолата мофетил (Таблица 6).

Таблица 6 – Базисные противоревматические препараты

	Количество пациентов, n	Количество пациентов, %
НПВП	75	100%
Пульс-терапия дексаметазоном	22	29,3%
Пульс-терапия метилпреднизолоном	52	69,3%
ГКС перорально	26	34,7%
Метотрексат	22	29,3%
Циклоспорин А	7	9,3%
Микофенолата мофетил	1	1,3%
Монотерапия НПВП	1	1,3%

35 пациентам, которым был инициирован тоцилизумаб удалось достичь неактивной стадии заболевания без коррекции терапии.

Основными причинами для переключения генно-инженерных биологических препаратов было развитие нежелательных реакций – аллергическая реакция по типу анафилаксии, гематотоксичность, а также низкая толерантность к подобранной терапии с сохранением активности заболевания.

При использовании тоцилизумаба у 3 пациентов отмечалась аллергическая реакция по типу анафилаксии, в связи с чем терапия была отменена и требовала дальнейшего «переключения» на ингибитор IL-1 типа канакинумаб. На фоне терапии канакинумабом у данных пациентов была достигнута неактивная стадия болезни в течение первых 3-х месяцев заболевания.

У двух пациентов, получающих тоцилизумаб в качестве первой линии терапии была зафиксирована резистентность к терапии, этим пациентам также был назначен канакинумаб, одному из этих пациентов не удалось достигнуть неактивной стадии заболевания, в связи с чем был добавлен блокатор янус-киназ – тофацитиниб.

Одному пациенту, длительно получающему терапию тоцилизумабом была проведена смена терапии на тофацитиниб в связи с развитием стойкого суставного синдрома (Рисунок 9).

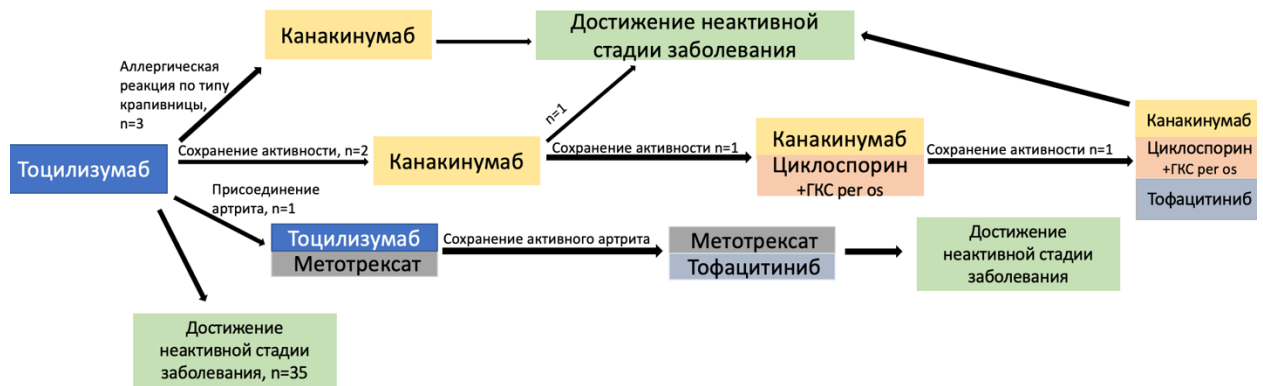


Рисунок 9 – Переключение терапии у пациентов с сЮИА

Среди 75 пациентов 60 пациентов (80%) достигли неактивной стадии болезни в течение 1 года терапии, в течение 2-х лет еще 8 пациентов (10,67%) достигли неактивной стадии болезни согласно критериям Wallace, в течение 3-х лет стабильная медикаментозная ремиссия была достигнута еще у 6 пациентов (8%), к пятому году лишь 1 пациент (1,33%) находился в активной стадии заболевания. Стоит отметить, что все 15 пациентов, которые не достигли неактивной стадии заболевания в течение 1-года болезни имели осложнение САМ. (Таблица 8)

ВЫВОДЫ

1. Системный юношеский идиопатический артрит – заболевание, в равной степени поражающее мальчиков (52%) и девочек (48%). Медиана дебюта заболевания составляет 5 лет. Дифференциальная диагностика чаще всего проводится с инфекционными заболеваниями (50%) и аллергическими реакциями (16%) в связи со схожестью симптомокомплекса, сЮИА был заподозрен в 2% в дебюте заболевания. Длительность постановки диагноза составляет 7 недель.

2. При сравнении с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза наличие артрита ($p=0,001$) и лимфаденопатии ($p=0,004$) среди прочих симптомов наиболее характерно для сЮИА. Стоит отметить, что явление артрита не всегда выявляется в дебюте заболевания, в нашем исследовании артрит встречался в 50,7%. В среднем, присоединение артрита у пациентов с преимущественными системными проявлениями (без артрита) в дебюте заболевания составил 4 месяца. При рутинном исследовании анализов крови лейкоцитоз ($p=0,000$), нейтрофилез ($p=0,000$), тромбоцитоз ($p=0,000$), гиперферритинемия ($p=0,001$), повышение С-реактивного белка ($p=0,004$), а также повышение уровня IgG ($p=0,000$) и IgM ($p=0,0032$) наиболее характерно для сЮИА при сравнении тех же показателей у пациентов из группы заболеваний лихорадок неясного генеза (группы контроля).

3. При сопоставлении клинических критериев ILAR и PRINTO наиболее высокой чувствительностью обладают критерии PRINTO (94,8%) по сравнению с критериями ILAR (54,4%), в то время как критерии ILAR имеют большую специфичность (84,2%). При использовании обоих критериев чувствительность возрастает до 98,5%.

4. Статистически значимыми для диагноза сЮИА оказались повышение цитокинов IL-18 типа ($p=0,000$) и IL-8 типа ($p=0,034$). При достижении уровня IL-18 выше 1549 пг/мл можно подозревать риск развития САМ ($p<0,001$). статистически значимым для диагноза сЮИА оказались повышение цитокинов IL-18 типа ($p=0,000$) и IL-8 типа ($p=0,034$). При достижении уровня IL-18 выше 1549 пг/мл можно подозревать риск развития САМ ($p<0,001$). статистически значимым для диагноза сЮИА оказались повышение цитокинов IL-18 типа ($p=0,000$) и IL-8 типа ($p=0,034$).

5. При анализе назначенной медикаментозной терапии наиболее часто среди ГИБП используются группы препаратов блокаторов IL-6 и IL-1 типов – тоцилизумаб (68,3%) и канакинумаб (20%). Среди цитостатиков широко применяется метотрексат (29,3%) и циклоспорин (9,3%). Также с целью индукции ремиссии применяется ВВИГ (53,3%). Неактивная стадия заболевания к первому году жизни достигнута у 80% пациентов. Основные причины переключения Тоцилизумаба на другой препарата явились аллергические реакции (7,3%), а также неэффективность терапии (7,3%). 35 пациентам (85,4%), которым был инициирован тоцилизумаб в дебюте заболевания, не потребовалась коррекция терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Наша работа в большей степени посвящена оптимизации этапа дифференциальной диагностики на основе анализа демографических, эпидемиологических данных, анализа клинической картины и сравнения частоты встречаемости симптомов, сравнения лабораторной

картины при сЮИА и других заболеваниях из группы лихорадок неясного генеза. Мы также оценили клинические критерии постановки диагноза сЮИА, используемые в настоящее время – ILAR и PRINTO. Для решения вопроса об ускорении этапа дифференциальной диагностики поставлена цель найти наиболее патогномоничные маркеры для использования их в качестве вспомогательного признака. На основе проведенной работы составлены следующие практические рекомендации:

1. При подозрении у пациентов сЮИА при отсутствии активного суставного синдрома приемлемо использование критериев PRINTO для постановки диагноза, однако сочетанное использование обоих критериев (PRINTO и ILAR) дает наиболее высокую чувствительность.

2. На этапе дифференциальной диагностики с целью верификации сЮИА рекомендуется дополнительно исследовать уровень IL-18 типа в совокупности с лабораторным и инструментальным исследованием.

3. Необходимо определение уровня IL-18 типа у всех пациентов с гемофагоцитарным синдромом с целью уточнения его генеза (заболевания, осложнившимся данным синдромом).

4. Для лечения сЮИА рекомендовано назначение ингибиторов IL-6 типа или IL-1 типа. Выбор препаратов из данных групп равнозначен по эффективности. Исходя из патогенеза хорошие перспективы у ингибитора IL-18 типа в качестве препарата выбора для таргетной терапии сЮИА и сЮИА, осложненным САМ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Юсупова В.Т. (Юдина В.Т.).** Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов?// Валиева С.И., Глазырина А.А., Кулешов Н.Н., Дзис М.С., Курбанова С.Х., Сологуб А.С., Коробьянц Е.А., **Юсупова В.Т.** // **Современная ревматология.** 2019. № 3 (13). С. 45–50.

[Scopus]

2. Интерлейкиновый профиль у детей с юношеским идиопатическим артритом с системным началом. // Сборник тезисов приуроченной к международной XVII Научно-практической конференции совершенствование педиатрической практики. «От простого к сложному». – 2023, – г. Москва, – С. 35

3. Interleukin profile in children with juvenile idiopathic arthritis with systemic onset // Сборник тезисов PRES – 2023, – г. Стокгольм, с. 390

4. **Юсупова В.Т. (Юдина В.Т.).** Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом. / Жолобова Е.С., **Юсупова В.Т.**, Афонина Е.Ю., Серая В.А., Николаева М.Н., Дзис М.С., Суховьёва О.Г., Курбанова С.Х., Валиева С.И. // *Consilium Medicum*

2023. № 8 (25). С. 530–534.

5. **Yusupova V.T. (Yudina V.T.)**. Short-term and medium-term clinical outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children: a prospective observational cohort study/ Glazyrina A, Zholobova E, Iakovleva E, Bobkova P, Krasnaya E, Kovygina K, Romanova O, Blyuss O, Tutelman K, Petrova P, Bairashevskaya A, Rummyantsev M, Korsunskiy A, Kondrikova E, Nargizyan A, **Yusupova V**, Korobyants E, Sologub A, Kurbanova S, Suvorov A, Sigfrid L, Buonsenso D, Peroni D, McArdle A, Comberiat P, Munblit D// **Italian Journal of Pediatrics**. 2024. № 1 (50). С. 1–9. [PubMed, Scopus]

6. **Юсупова В.Т. (Юдина В.Т.)**. Юношеский артрит с системным началом: эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика в реальной практике (результаты двуцентрового ретроспективного когортного исследования) / **В.Т. Юсупова**, Е.С. Жолобова, С.Х. Курбанова, М.Н. Николаева, В.А. Серая, Е.Ю. Афолина, А.К. Наргизян, С.И. Валиева // **Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского**. 2024. № 2 (103). С. 52–60. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)

PRINTO – Paediatric Rheumatology International Trials Organization (Международная организация по исследованиям в области детской ревматологии)

OR – Odds ratio, отношение шансов

АКР – Американская коллегия ревматологов

АНФ – антинуклеарный фактор

БМПРП – болезнь-модифицирующие противоревматические препараты

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГКС – глюкокортикостероиды

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭХО-КГ – эхокардиография

ЭКГ – электрокардиография

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

IgG – immunoglobulin G (иммуноглобулин G)

IgM – immunoglobulin M (иммуноглобулин M)

IgA – immunoglobulin A (иммуноглобулин A)

IL – interleukin, интерлейкин

ФНО-альфа – фактор некроза опухолей альфа

СЮИА – системный юношеский идиопатический артрит

САМ – синдром активации макрофагов

ДБСТ – диффузная болезнь соединительных тканей

СКВ – системная красная волчанка

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника