

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Юдина Валерия Тимуровна

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

3.1.21. Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Жолобова Елена Спартаковна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1 Общая характеристика.....	19
1.2 Эпидемиология и демографические характеристики.....	20
1.3 Патогенетические характеристики заболевания.....	21
1.4 Клиническая картина и критерии постановки диагноза	24
1.4.1 Критерии ILAR.....	25
1.4.2 Критерии Yamaguchi.....	26
1.4.3 Критерии PRINTO.....	26
1.4.4 Сравнение критериев ILAR, Yamaguchi и PRINTO.....	27
1.5 Диагностика заболевания	29
1.5.1 Лабораторные исследования	30
1.5.2 Инструментальная диагностика.....	31
1.5.3 Дополнительные методы исследования.....	32
1.6 Системный юношеский артрит, осложненный синдромом активацией макрофагов.....	32
1.6.1 Эпидемиология и демографические характеристики синдрома активации макрофагов.....	33
1.6.2 Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и синдром активации макрофагов ..	33
1.6.3 Клинические критерии постановки синдрома активации макрофагов у детей с системным юношеским идиопатическим артритом.....	34
1.6.4 Патогенез гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.....	36
1.7 Роль интерлейкина-18 в развитии системного юношеского идиопатического артрита и синдрома активации макрофагов	37
1.8 Современные подходы к терапии системного юношеского идиопатического артрита.....	40

1.8.1 Клинические рекомендации по лечению системного юношеского идиопатического артрита, разработанные Американской коллегией ревматологов в 2021 году	41
1.8.2 Сравнение генно-инженерных биологических препаратов разных групп по эффективности.....	43
1.8.3 Общие вопросы по ведению пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом.....	44
1.9 Прогноз и летальность	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	50
2.1 Условия проведения.....	50
2.2 Критерии соответствия	52
2.2.1 Критерии включения пациентов в ретро- и проспективное исследование....	52
2.2.2 Критерии невключения пациентов в группу системного юношеского идиопатического артрита из ретроспективного исследования	52
2.3 Участники исследования	53
2.4 Взятие образцов крови и условие хранения	54
2.5 Анализируемые показатели.....	54
2.5.1 Оцениваемые рутинные лабораторные данные, включенные в проспективное и ретропективное исследование	55
2.5.2 Оцениваемые инструментальные исследования, включенные в ретроспективное и проспективное исследование	56
2.5.3 Дополнительные методы исследования.....	56
2.6 Критерии эффективности терапии	57
2.7 Этическая экспертиза.....	57
2.8 Статистические методы исследования	58
2.9 Дизайн исследования	62
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ ДИАГНОЗОВ ДЕБЮТЕ СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА, ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА.....	64

3.1 Характеристика участников исследования.....	64
3.2 Оценка структуры дифференциальных диагнозов в дебюте системного юношеского идиопатического артрита. Дифференциальная диагностика системного юношеского идиопатического артрита	65
3.3 Демографические особенности.....	67
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА В СРАВНЕНИИ С ЛИХОРАДКАМИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА. ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ КРИТЕРИЕВ ILAR И PRINTO У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮНОШЕСКИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ПРИ СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ	71
4.1 Характеристика участников исследования.....	71
4.2 Оценка симптомов у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом при сравнении с группой контроля. Выделение наиболее специфичных симптомов для системного юношеского идиопатического артрита.....	72
4.3 Оценка лабораторных данных у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом при сравнении с группой контроля.....	74
4.4 Оценка клинических проявлений и лабораторных данных у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом, осложненным синдромом активации макрофагов	78
4.5 Оценка диагностических критериев ILAR и PRINTO.....	78
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮНОШЕСКИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ. ВЫЯВЛЕНИЕ НАИБОЛЕЕ СПЕЦИФИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И СИНДРОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ.....	85
5.1 Характеристика участников исследования.....	85

5.2 Определение уровня цитокинового профиля у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом	86
5.3 Сравнительный анализ цитокинового профиля у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом и пациентов из группы лихорадок неясного генеза	88
5.4 Выявление наиболее специфичных для синдрома активации макрофагов при системном юношеском идиопатическом артрите цитокинов	90
ГЛАВА 6. ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮНОШЕСКИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ	98
6.1 Характеристика участников исследования	98
6.2 Оценка процентного соотношения назначения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов	99
6.3 Базисные противоревматические препараты, применяемые у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами	103
6.4 Исходы заболевания	104
ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Юношеский идиопатический артрит – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [24, 25, 36]. В настоящее время актуальна классификация, принятая международной лигой ревматологической ассоциацией (ILAR) второго пересмотра, согласно которой выделяют следующие варианты: системный ювенильный идиопатический артрит; ювенильный идиопатический артрит, олигоартикулярный; ювенильный идиопатический артрит, полиартикулярный; ювенильный идиопатический артрит, РФ-негативный; полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит РФ-позитивный; ювенильный псориатический артрит; артрит, ассоциированный с энтезитом; недифференцированный артрит (артрит, не отвечающий критериям какой-либо категории или отвечающий более чем двух их представленных категорий) [1].

В клинических рекомендациях используется термин юношеский артрит с системным началом, в соответствии с переводом МКБ-10, согласно ILAR классификации используется название системный ювенильный идиопатический артрит [1, 18].

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) – ревматологическое заболевание, характеризующееся системным воспалением и экстраартикулярными проявлениями [65]. Клиническими проявлениями сЮИА являются артрит, фебрильная лихорадка продолжительностью в течение 2-х недель, генерализованная лимфаденопатия, преходящая, «летучая» эритематозная сыпь, гепато- и/или спленомегалия, серозит [88]. Данные симптомы являются критериями ILAR для постановки диагноза [110].

Ежегодная заболеваемость ЮИА составляет от 1,6 до 23 новых случаев на 100 000 детей, сЮИА составляет примерно 10-20% всех пациентов с ЮИА, с

частотой встречаемости 1:166 000 и распространенностью 1:32 000 в педиатрической популяции. Частота встречаемости в некоторых странах выше, например в Азии сЮИА может составлять около 30-40% всех случаев ЮИА [105].

В соответствии с классификацией International league of associations for rheumatology (ILAR) выделяют 3 клинических варианта системного ЮИА: сЮИА с системными проявлениями и разной степенью активности артрита, сЮИА без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита, сЮИА с признаками гемофагоцитарного синдрома [132]. По течению заболевания выделяют сЮИА с моноциклическим течением, при котором отмечается единичный эпизод активного заболевания, и более распространенный вариант – с персистирующим течением, которое сопровождается хроническим течением заболевания [119]. Юношеский артрит с системным началом признан отдельным подтипом юношеского идиопатического артрита в связи с патогенетическими особенностями, характерными для аутовоспалительных заболеваний. В отличие от других фенотипов юношеского идиопатического артрита, в патогенезе сЮИА значимую роль имеет дисрегуляция врожденной иммунной системы [71]. Несмотря на интенсивные исследования, патофизиология сЮИА до конца остается неизученной. На молекулярном уровне в патогенезе значимую роль играют интерлейкины (IL) IL-1 β , IL -18, IL -6 и s100 протеины [74].

В связи с отсутствием специфического и характерного симптома и/или лабораторного показателя для сЮИА, верификация диагноза требует повышенного внимания и тщательной дифференциальной диагностики. Перед назначением терапии базисными противоревматическими препаратами, генно-инженерными биологическими препаратами и гормональной терапии необходимо исключить инфекционные, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, мультисистемный воспалительный синдром и провести дифференциальную диагностику с другими ревматическими заболеваниями [18]. В связи с длительной дифференциальной диагностикой и необходимостью проведения большого объема диагностических исследований время верификация диагноза зачастую удлиняется.

Одним из потенциально опасных для жизни осложнением юношеского идиопатического артрита с системным началом является синдром активации макрофагов (САМ), характеризующийся чрезмерной активацией и пролиферацией Т-лимфоцитов и макрофагов [95]. Синдром активации макрофагов относится к группе вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Частота встречаемости синдрома активации макрофагов у детей с системной формой ЮИА составляет 7-14% [124]. В патогенезе ключевую роль играет развитие цитокинового шторма с гиперпродукцией IL-1, IL-18, IL-6, интерферона- γ , ФНО- α [121]. Синдром активации макрофагов при сЮИА является одной из разновидностью вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [27, 95]. Для верификации данного состояния в настоящее время используются критерии ACR/EULAR 2016 г, включающие клинические проявления (лихорадку, сыпь, лимфаденопатию) в совокупности с лабораторными данными (ферритинемия, тромбоцитопения, триглицеридемия, гипофибриногенемия, повышение печеночных трансаминаз.). Для достоверной верификации синдрома активации макрофагов необходима наличие у пациента 4 и более критерия из 6 (включающее лихорадку и гиперферритинемию) [61].

Все больше внимания уделяется роли IL-1, IL-1 β и IL-18, которые являются мощными индукторами продукции IL-6 в моноцитах и макрофагах [7]. Проведены исследования, в ходе которых выявлено, что повышение уровня преимущественно IL-6 ведет к более тяжелому течению артрита, в то время как IL-18 отвечает в большей степени за системные проявления, а также развитие САМ [124]. Определение уровня хемокина потенциально ведет к более рациональному выбору таргетной антицитокиновой терапии среди большого арсенала противоревматических препаратов.

В лечении сЮИА используются глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатическая и генно-инженерная биологическая терапия [137]. Классический путь терапии включает курс ГКС (внутривенно, перорально), назначение метотрексата, назначение тоцилизумаба – ингибитора IL-6. При рефрактерном течении заболевания назначается канакинумаб – ингибитор IL-1 [77]. Учитывая

огромный спектр побочных явлений приема ГКС, основной целью лечения является минимизировать использование метилпреднизолона или преднизолона [64]. Разрабатываются новые стратегии терапии сЮИА, основанные на принципах «treat-to-target». Проведённые исследования показывают хорошую эффективность лечения, быстрое развитие ремиссии, а также фармакоэкономическую эффективность при применении анакинры в качестве стартового препарата [43, 45, 140]. С 2021 года в России одобрено применение анакинры для детей с сЮИА. Также опубликованы работы по лечению САМ внутривенным введением анакинры [84].

сЮИА является диагнозом «исключения» со сложным и до конца неизученным патогенезом, с вероятным риском развития потенциально опасного для жизни осложнения – синдрома активации макрофагов, в лечении которого чаще всего встречается полипрагмазия с использованием ГКС-терапии. Таким образом, актуальной проблемой изучения сЮИА является разработка алгоритма дифференциальной диагностики этого заболевания с большим кругом различных болезней, проявляющихся фебрильной лихорадкой, с целью сокращения данного этапа. До настоящего времени актуальным является изучение сравнительной эффективности и безопасности разных групп антицитокиновых препаратов и исходы терапии. Диагностическая сигнатура цитокинов позволит более точно определить факторы риска развития сЮИА, САМ, использовать ее в дифференциальной диагностике и приблизиться к таргетному выбору ГИБП с целью избежания «переключения» терапии и развития рефрактерного течения заболевания на фоне уже подобранной терапии.

Степень разработанности темы исследования

При исследовании клинических проявлений у пациентов с сЮИА примечательным во многих исследованиях является отсутствие артрита у ряда пациентов в дебюте заболевания [76, 92, 112, 116,], в связи с чем не все пациенты удовлетворяют критериям ILAR для постановки диагноза сЮИА.

Учитывая необходимость длительной и скрупулезной дифференциальной диагностики сЮИА актуален поиск наиболее специфичных и чувствительных маркеров для сЮИА. С этой целью проведены немногочисленные исследования различного характера и с различной выборкой пациентов от 40 до 113 человек, с разными нозологиями, включающими системный юношеский идиопатический артрит, другие ревматологические заболевания, синдром воспалительной реакции на фоне инфекции, гемофагоцитарный синдром при Эбштейн-Барр вирусной инфекции. Исследовались различные цитокины, включая интерлейкины, неоптерины, S100A8, CXCL9 и S100A9 белки.

Предыдущие исследования показали, что уровни кальций связывающих белков S100A8 и S100A9 были значительно повышены у пациентов с активным сЮИА [8], что вызвало предложение использовать их в качестве биомаркеров. В дальнейшем теория о специфичности данных белков для сЮИА была опровергнута исследователями Y. Xia et al., которые установили, что сравнение данных белков у пациентов с сЮИА и синдромом системной воспалительной реакцией не имело дифференциально-диагностической ценности [72]. 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 – с преобладанием суставного синдрома, с преобладанием внесуставных проявлением 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 «юношеский артрит с системным началом» 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.
- оценены уровни провоспалительных маркеров с целью более точного проведения дифференциальной диагностики и сокращения ее этапов.
- проведен анализ предикторов развития САМ при помощи определения уровня цитокинов в сыворотке крови
- 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, оценить структуру неверных диагнозов в дебюте сЮИА;
2. Оценить клиническую картину и лабораторные особенности сЮИА в сравнении с лихорадками другого генеза;

3. Сопоставить клинические критерии PRINTO/ILAR для диагностики сЮИА;
4. Выявить наиболее специфичные интерлейкины для сЮИА и САМ, выявить риски развития САМ среди цитокинов;
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

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное и проспективное когортное исследование.

Объект исследования и планируемое количество наблюдений, с обоснованием выбора

Объект исследования – дети и подростки от 1 года до 18 лет, пациенты с системным юношеским идиопатическим артритом, $n=75$. С целью оценки специфичности и чувствительности критериев ILAR, сравнения лабораторных анализов, оценки специфичности и чувствительности цитокинов дополнительно в работу включены данные пациентов из группы заболеваний лихорадок неясного генеза, которые составили группу контроля $n=38$.

Количество наблюдений – 113 человек.

В ходе ретроспективного исследования проведено детальное изучение медицинской документации пациентов с установленным диагнозом сЮИА с целью оценки эпидемиологических и демографических особенностей, клинической картины и данных лабораторных и инструментальных исследований, оценки особенностей дифференциальной диагностики, включающее сопоставление критериев ILAR и PRINTO.

В ходе проспективного исследование набраны нативные пациенты из группы лихорадок неясного генеза со схожей симптоматикой для сЮИА для исследования интерлейкинового профиля. На данном этапе определены наиболее специфичные интерлейкины для пациентов сЮИА при сравнении с пациентами из группы заболеваний лихорадок неясного генеза, а также выявлены интерлейкины-предикторы для развития САМ у пациентов с сЮИА.

Оцениваемые исходы (первичный и вторичные конечные точки)

Для ретроспективного исследования оцениваемые исходы применимы для оценки эффективности терапии. В качестве конечных точек использованы критерии Wallace, представленные ниже:

- отсутствие активного суставного синдрома;
- отсутствие системных проявлений сЮИА;
- отсутствие активного увеита;
- нормальное значение СОЭ (<20 мм/час); СРБ (<5 мг/л);

- отсутствие активности по мнению врача по ВАШ (≤ 10 мм по 100 мм шкале);
- продолжительность утренней скованности менее 15 минут.

Период оценки активности заболевания на фоне противоревматической терапии составляет каждые 3 месяца, при достижении и сохранении неактивной стадии болезни в течение 6 месяцев фиксируется медикаментозная ремиссия заболевания.

Для проспективного исследования, в которое входит исследование интерлейкинового профиля конечные точки - взятие первого и последнего образца крови на протяжении всей продолжительности исследования.

Методики исследования (метод статистической обработки данных)

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных переменных использовались медианы и квартили, а также минимум и максимум.

Для описания качественных признаков использовались абсолютные значения и относительные (процентные) показатели. Для сравнения качественных признаков применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,005$.

На этапе исследования, включающего в себя оценку интерлейкинового профиля у пациентов с подозрением на сЮИА на этапе дифференциальной диагностики, был применен метод дискриминантного анализа. Для проверки гипотезы об однородности ковариационных матриц классифицируемых групп использовался многомерный М-критерий Бокса. Меру связи между дискриминирующей функцией и заданными группами оценивали на основании значений коэффициентов канонической корреляции (от 0 до 1). Для оценки статистической значимости дискриминантной функции использовали критерий Лямбда Уилкса, показывающий насколько хорошо дискриминантная функция относит единицы наблюдения к заданным группам – от 0 (полная дискриминация) до 1 (отсутствие дискриминации).

Для каждой дискриминантной функции производилась оценка роли ее составляющих при помощи сравнения матриц общих дисперсий и ковариаций с использованием F-критерия.

Для исследуемых групп были вычислены классифицирующие функции Фишера, представляющие собой линейные комбинации дискриминантных переменных.

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-анамнестические 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.

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%

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.

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика

Юношеский идиопатический артрит – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов [35, 36]. Системный юношеский идиопатический артрит (сЮИА) – согласно классификации ILAR является вариантом юношеского идиопатического артрита, который характеризуется фебрильной лихорадкой продолжительностью не менее 2-х недель, артритом и другими системными проявлениями [1, 15, 42]. В клинических рекомендациях данное заболевание носит название юношеский артрит с системным началом [18]. В настоящий момент выявлено, что в основе патогенеза этого варианта ЮИА лежит дисрегуляция врожденной иммунной системы, что приводит к гиперпродукции цитокинов, в частности интерлейкинов (IL)-1, 6 и 18 [121]. Определение уровня этих цитокинов в сыворотке крови может быть полезным в диагностике сЮИА, а также для прогнозирования варианта течения сЮИА с развитием синдрома активации макрофагов (САМ) [48]. Считается, что сЮИА относится к заболеванию раннего возраста, дебют которого чаще встречается у детей в первые 10 лет жизни, при этом гендерной предрасположенности, в отличие от других вариантов ЮИА не выявлено. Для верификации диагноза в настоящий момент используются критерии, разработанные международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR), согласно которым диагноз сЮИА устанавливается при наличии двух основных критериев – артрита и перемежающейся лихорадки длительностью не менее 2-х недель, а также одного из пяти малых критериев, к которым относится сыпь, лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия, серозит [91]. Лихорадка неясного генеза у детей остается сложным для диагностики состоянием и требует высокой степени настороженности для врачей любого звена и тщательной дифференциальной диагностики сЮИА с рядом заболеваний. Согласно клиническим рекомендациям для верификации сЮИА

необходимо включить в круг диагностического поиска инфекции, в том числе острую ревматическую лихорадку, бактериальный эндокардит, болезнь Лайма; онкогематологические заболевания, злокачественные новообразования; диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит); системные васкулиты (неспецифический аортоартериит, ювенильный полиартериит, болезнь Кавасаки) а также саркоидоз; воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), а в период пандемии SARS-CoV-2 в спектр дифференциальной диагностики включили также мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 [18].

Выделяют три клинических варианта сЮИА: с системными проявлениями и разной степени активности артрита, сЮИА без активных системных проявлений и разной степенью активности артрита, сЮИА с признаками гемофагоцитарного синдрома. Последний вариант течения самый тяжелый и считается потенциально жизнеугрожающим состоянием [65]. По характеру течения выделяют сЮИА с моноциклическим течением, при котором отмечается единичный эпизод активного заболевания, и более распространенный вариант – с персистирующим течением [63]. До настоящего времени остается актуальной проблема дифференциальной диагностики, так как нет однозначных маркеров заболевания и диагноз сЮИА является диагнозом исключения.

1.2 Эпидемиология и демографические характеристики

В отличие от других форм ювенильного идиопатического артрита системный ювенильный идиопатический артрит имеет свои демографические характеристики [16]. Юношеский идиопатический артрит наиболее часто встречающееся заболевание в группе ревматических болезней с частотой заболеваемости 1-4 на 1000 детей. В национальных реестрах ревматических заболеваний частота заболеваемости системным ЮИА составляет примерно 10-20% всех пациентов с ЮИА [58]. В отличие от суставных вариантов ЮИА заболеваемость системной

формой не зависит от гендерной предрасположенности и поражает в равном количестве мальчиков и девочек [70]. В основном, дебют заболевания чаще встречается у детей первого десятилетия жизни по сравнению с подростками, во взрослом возрасте сообщаются единичные случаи заболеваемости [37]. В процентном соотношении в Европе заболеваемость ЮИА составляет около 10:100 000 в год из которых около 6-20% приходится на сЮИА. В Москве встречаемость сЮИА составляет около 10% в структуре ЮИА [42]. Дебют заболевания приходится чаще всего на возраст до 6 лет, что составляет 47,7% от общего количества всех пациентов сЮИА.

1.3 Патогенетические характеристики заболевания

В настоящий момент принадлежность сЮИА к подтипу юношеского идиопатического артрита остается дискуссионной в связи с различием патофизиологических процессов у этих двух вариантов [126]. В отличие от суставных форм юношеского идиопатического артрита в патогенезе сЮИА ключевую роль играет дисрегуляция клеточного звена иммунной системы (врожденного иммунитета), характеризующейся выработкой определенных провоспалительных цитокинов. Патогенез аутоиммунных заболеваний, к которым относятся суставные варианты ЮИА, характеризуется активацией гуморального иммунитета [4]. При этом внутри В-клетки происходит расщепление антигена на пептиды путем протеолиза, далее В-клетка презентует полученный фрагмент на своей поверхности, и к нему присоединяется главный комплекс гистосовместимости II-типа (МНС II-типа). Активируются Т-хелперы (Th), которые выделяют хемокины, что ведет к делению В-клетки с образованием плазмочитов (В-клеток потомков), которые активно секретируют антитела, циркулирующие в крови и лимфе, связываются с антигенами патогена и маркируют их для разрушения белками комплемента и фагоцитами. Ярким примером дисрегуляции адаптивного иммунитета является ревматоидный фактор (РФ). РФ –

аутоантитела, синтезируемые плазматическими клетками синовиальной оболочки, которые реагируют в качестве аутоантигена с собственными IgG.

При сЮИА отсутствуют ассоциации патогенетического пути с МНС II типа, за возможным исключением в некоторых популяциях слабой ассоциации с HLA-DR4 в подгруппе пациентов с эрозивным артритом [97]. Также у пациентов с сЮИА лишь в редких случаях наблюдаются положительные тесты на антинуклеарные антитела (АНА) или ревматоидный фактор, последний, как раз, является критерием исключения согласно ILAR-критериям постановки диагноза сЮИА [90]. Таким образом патогенез сЮИА, как и при аутовоспалительных заболеваниях обусловлен дисрегуляцией врожденного или клеточного иммунитета.

Функционирование клеточного иммунитета происходит благодаря лейкоцитам, а именно фагоцитам, к которым относятся макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Поэтому при сЮИА гемограмма характеризуется лейкоцитозом со сдвигом формулы влево.

Если рассматривать более детально, то каскад клеточного иммунитета начинается с презентации дендритными клетками или В-лимфоцитами антигенов, которые связываются с МНС I-типа. Т-клеточные рецепторы распознают этот фрагмент в комплексе с МНС I-типа на поверхности антигенпрезентирующей клетки, что приводит к активации Т-киллера, Т-клетка начинает секретировать цитокины. Некоторые цитокины провоцируют пролиферацию большего числа Т-клеток. Различают 3 вида Т-клеток, Т-хелперы, Т-киллеры и регуляторные Т-клетки. Т-хелперы секретируют хемокины, которые привлекают макрофаги и В-клетки в очаг воспаления, также они регулируют адаптативный и гуморальный иммунитет и лишены цитотоксической активности, на их поверхности имеются специальные рецепторы (TCRs), которые распознают антиген с МНС II-типа. Т-киллеры (они же цитотоксические Т-клетки) непосредственно разрушают пораженные клетки. Регуляторные Т-клетки (они же супрессорные) предотвращают развитие аутоиммунных заболеваний путем подавления функционирования и пролиферации эффекторных Т-клеток.

Важную роль в регуляции клеточного звена иммунной системы играют цитокины, которые являются биологически активными веществами пептидной природы. Основные функции цитокинов – регуляция иммунного ответа, участие в ангиогенезе, гемопоэзе, апоптозе, хемотаксисе, эмбриогенезе [11]. Несмотря на то, что выработка цитокинов происходит многими клеточными популяциями, доминирующими продуцентами являются Т-хелперы и макрофаги [135].

Среди цитокинов выделяют хемокины, интерфероны, интерлейкины, лимфокины, факторы некроза опухоли. Классифицируют цитокины исходя из строения (структурная классификация) и функциональным особенностям [93].

По структурным особенностям в настоящее время цитокины разделены на 4 типа:

- Семейство пучков из четырех α -спиралей (подсемейство интерлейкин-2 (ИЛ-2), включающее эритропоэтин и тромбопоэтин; подсемейство интерферон (ИФН); подсемейство ИЛ-10);
- Семейство ИЛ-1, в которое входят ИЛ -1 и ИЛ-18;
- Цитокины цистеинового узла – члены семейства бета-трансформирующих факторов роста (TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3);
- Семейство ИЛ-17.

По функциональным особенностям цитокины подразделяются на провоспалительные, которые усиливают клеточный иммунный ответ (TNF α , IFN- γ и т. д.), гуморальный ответ (интерлейкин-4, интерлейкин-10, интерлейкин-13), противовоспалительные цитокины. Наибольший интерес в развитии сЮИА представляют провоспалительные цитокины. Широкое распространение получило изучение роли интерлейкинового профиля. В последнее время большой интерес представляет изучение интерлейкина-18 типа и интерлейкина-1 типа, а также сравнение уровня интерлейкинов при сЮИА с другими заболеваниями – инфекционными, аутоиммунными, онкологическими [54, 72, 78, 79, 98]. Учитывая опубликованные результаты, до сих пор данные об использовании интерлейкина-18 (IL-18) типа в качестве маркера патогномоничного для сЮИА, а также маркера активности сЮИА являются противоречивыми.

1.4 Клиническая картина и критерии постановки диагноза

Клиническая картина сЮИА включает в себя системные проявления заболевания. Эти симптомы легли в основу создания критериев постановки диагноза в 1993 консенсусом международной лигой ассоциаций ревматологов (ILAR), который был пересмотрен в Эдмонте 2001 году. У большинства пациентов заболевание начинается с повышения температуры тела до фебрильных значений, сыпью, артралгии или артритами, а также лимфаденопатией, гепато- и/или спленомегалией, серозитами (в частности перикардитами, плевритами). Другие проявления заболевания включают поражение центральной нервной системы (ЦНС) – эпилептиформный приступ, менингизм, потерю сознания [91]. Также были описаны случаи поражения глаз, в частности увеита, у детей с сЮИА [40]. Синдром Брауна (форма косоглазия) также встречался как один из симптомов сЮИА [99]. Вовлечение осложнений органов дыхательной системы все чаще выявляются у детей с сЮИА. Чаще всего у детей с поражением легких по данным рентгенологического исследования выявлялись изменения по типу «матового стекла», утолщение междолевой плевры, по результатам патоморфологического исследования зачастую выявлялись множественный лимфоплазмочитарные инфильтраты, легочный альвеолярный протеиноз – накопление сурфактанта в альвеолах, эндогенная липоидная пневмония [83, 129].

Одним из жизнеугрожающих осложнений при сЮИА является синдром активации макрофагов (САМ) [137]. Термин синдром активации макрофагов используется ревматологами для определения вторичного гемофагоцитарного синдрома при ревматологических заболеваниях [69, 86, 118]. Клинические и лабораторные характеристики САМ включают устойчивую лихорадку, гиперферритинемию, панцитопению, коагулопатию потребления - состояние при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), признаки печеночной недостаточности [52].

По результатам лабораторных данных для сЮИА характерен лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, нейтрофилез, ускорение СОЭ, возможен тромбоцитоз,

анемия (чаще всего гипохромная, микроцитарная), в биохимическом анализе крови характерно повышение С-реактивного белка, гипоальбуминемии, повышение уровня иммуноглобулинов.

1.4.1 Критерии ILAR

В настоящий момент используются критерии, разработанные ILAR, согласно которым диагноз сЮИА можно установить на основании наличия перемежающейся лихорадки в течение как минимум 2-х недель в совокупности с наличием артрита одного или более суставов и одним из нижеперечисленных симптомов: лимфаденопатия, гепато и/или спленомегалия, сыпь (эритематозная/пятнистая/пятнисто-папулезная) и серозит. Таким образом интервал от дебюта заболевания до постановки диагноза составляет как минимум 2 недели.

Ниже в таблице приведены критерии ILAR включения и исключения (Таблица 1 и Таблица 2).

Таблица 1 – Критерии включения постановки диагноза ILAR [113]

Критерии включения	
Большие	1. Лихорадка в течение 2-х недель
	2. Артрит ≥ 1 сустава(ов)
Малые	1. Сыпь
	2. Лимфаденопатия
	3. Гепато- и/или спленомегалия
	4. Серозит

Таблица 2 – Критерии исключения [15, 113]

1. Установленный диагноз «псориаз» или семейная отягощенность по псориазу у родственников первой линии
2. HLA-B27 – позитивный артрит у мальчиков в возрасте 6 лет и старше
3. Анкилозирующий спондилит, энтезит-ассоциированный артрит, сакроилеит в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника, передний острый иридоциклит, или семейная отягощенность по данным заболеваниям у родственников первой линии
4. Зафиксированное 2-х кратное повышение ревматоидного фактора за последние 3 месяца

Диагноз подтверждается при наличии у пациентов 2-х больших критериев и 1 и/или более малых критериев.

1.4.2 Критерии Yamaguchi

Критерии Yamaguchi изначально разрабатывались для постановки диагноза синдрома Стилла (взрослого варианта течения системного ювенильного идиопатического артрита). В настоящее время эти критерии также в редких случаях используют с целью диагностики сЮИА. Критерии включения указаны в Таблице 3.

Таблица 3 – Критерии включения [90]

Критерии включения	
Большие	1. Лихорадка 39С и выше в течение 1 недели
	2. Артралгии ≥ 2 недель
	3. Типичная сыпь
	4. Лейкоцитоз >10 тыс, на фоне гранулоцитоза $\geq 80\%$
Малые	1. Боль в горле
	2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия
	3. Печеночная дисфункция
	4. Негативность по РФ и АНФ

Критерии исключения [90]:

1. Подтверждённая инфекция
2. Опухоли
3. Другие ревматические заболевания

1.4.3 Критерии PRINTO

Согласно данным критериям облигатным является наличие лихорадки продолжительностью не менее 3-х последующих дней, которая повторяется в течение как минимум 2-х недель в сопровождении с 2-мя большими или 1 большим и 2-мя малыми критериями (Таблица 4).

Таблица 4 – Большие и малые критерии PRINTO [110]

Критерии	
Облигатный критерий – лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 1 раз в день со снижением до $\leq 37^{\circ}\text{C}$ между температурными пиками [138]	
Большие	1. Транзиторная эритематозная сыпь 2. Артрит
Малые	1. Генерализованная лимфаднопатия и/или гепато-/спленоmegалия 2. Серозит 3. Артралгия длящаяся в течение 2-х недель и более (в отсутствии артрита) 4. Лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с нейтрофилией

Критерии исключения [101]: инфекции, паранеопластические синдромы, другие аутоиммунные заболевания, аутовоспалительные заболевания.

1.4.4 Сравнение критериев ILAR, Yamaguchi и PRINTO

Было проведено исследование по сравнительной характеристике применения классических критериев (ILAR) и критериев Yamaguchi, которые используются в диагностике заболевания взрослого возраста у взрослых и детей старше 16 лет [90]. В исследование было включено 34 пациента среди которых 13 пациентов не удовлетворяли ILAR критерии, и среди данной группы 12 из 13 пациентов подходили под диагноз сЮИА согласно критериям Yamaguchi. Критерии исключения ILAR и Yamaguchi отсутствовали у всех пациентов. В ходе исследования было выявлено, что критерии Yamaguchi являются более инклюзивными на этапе диагностики сЮИА, что может облегчить верификацию диагноза на более раннем этапе, без ожидания развития артрита.

В другой работе было включено 82 пациента с диагнозом сЮИА и 189 пациентов с другими ревматическими заболеваниями со схожей симптоматикой (Болезнь Кавасаки, семейной средиземноморской лихорадкой, криопирин-ассоциированным синдромом, TRAPS и дефицитом меволонат-киназы). По полученным результатам критерии, предложенные международной организацией

исследований детской ревматологии (PRINTO), продемонстрировали наиболее высокую чувствительность при сравнении с критериями, предложенными ILAR, но сопоставимую специфичность.

Таким образом остается актуальным вопрос доработки или проработки новых диагностических критериев для более ранней верификации заболевания. Диагностические критерии также лишней раз указывают на необходимость проведения дифференциальной диагностики и исключения других заболеваний.

Ниже представлена сравнительная таблица 5 (ILAR, YAMAGUCHI и PRINTO).

Таблица 5 – Сравнительные характеристики критериев ILAR, YAMAGUCHI и PRINTO [15]

Критерии включения	ILAR [113]	YAMAGUCHI [90]	PRINTO [110]
Большие	Лихорадка в течение 2-х недель Артрит ≥ 1 сустава(ов)	Лихорадка 39°C и выше в течение 1 недели Артралгии ≥ 2 недель Типичная сыпь Лейкоцитоз >10 тыс, на фоне гранулоцитоза $\geq 80\%$	Транзиторная эритематозная сыпь Артрит
Малые	Сыпь Лимфаденопатия Гепато-спленомегалия и/или Серозит	Боль в горле Лимфаденопатия и/или спленомегалия Печеночная дисфункция Негативность по РФ и АНФ	Генерализованная лимфаденопатия и/или гепато-/спленомегалия Серозит Артралгия, длящаяся в течение 2-х недель и более (в отсутствии артрита) Лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с нейтрофилией
Диагноз подтверждается	Наличие 2 больших и ≥ 1 малого критериев	Наличие ≥ 5 критериев, среди которых 2 больших	Наличие лихорадки продолжительностью в течение 3-х последующих дней повторяющаяся в течение 2-х недель в сочетании с 2 большими или 1 большим и 2-мя малыми критериями.

Продолжение Таблицы 5

Критерии исключения	ILAR [113]	YAMAGUCHI [90]	PRINTO [110]
	Установленный диагноз «псориаз» или семейная отягощенность по псориазу у родственников первой линии HLA-B27 – позитивный артрит у мальчиков в возрасте 6 лет и старше Анкилозирующий спондилит, энтезит- ассоциированный артрит, сacroиолит в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника, передний острый иридоциклит, или семейная отягощенность по данным заболеваниям у родственников первой линии Зафиксированное 2-х кратное повышение ревматоидного фактора за последние 3 месяца	Инфекции Опухоли Другие ревматические заболевания	Инфекции Паранеопластические синдромы Аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания

Наиболее приемлемы критерии ILAR и PRINTO для детей с сЮИА, в то время как критерии Yamaguchi до настоящего времени используется для диагностики синдрома Стилла (варианта системного идиопатического артрита для взрослых пациентов).

1.5 Диагностика заболевания

Учитывая отсутствие патогномичного симптома и/или маркера заболевания проводится большой диагностический объем обследований, включающий лабораторные, инструментальные и другие методы исследования.

Данные методы исследования скорее помогают исключить дебют других заболеваний из группы лихорадок неясного генеза.

1.5.1 Лабораторные исследования

Всем пациентам, как на этапе диагностики, так и в последующем (например, для оценки эффективности терапии/ оценки активности заболевания) проводится клинический анализ крови. Для сЮИА характерен лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом формулы влево, ускорение СОЭ, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина. При сЮИА, осложненным синдромом активацией макрофагов характерным является цитопения с угнетение двух или более ростков кроветворения (анемия/ тромбоцитопения/ нейтропения), также зачастую наблюдается ускорение СОЭ [18].

При исследовании биохимического анализа крови для сЮИА характерно увеличение С-реактивного белка, возможно гипоальбуминемия, снижение уровня железа, повышение уровня IgG и IgM общего. Повышение уровня ЛДГ, ЩФ может указывать на наличие онкологического заболевания. При сЮИА осложненным САМ характерно повышение С-реактивного белка, повышение печеночных трансаминаз, билирубина, ЛДГ, гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение ферритина >600 мкг/л [18].

Коагулограмма у пациентов с сЮИА характеризуется повышением уровня Д-димера, изменения могут быть характерными как в сторону гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции, для сЮИА, осложненным САМ характерны изменения в коагулограмме по типу гипокоагуляции [18].

Всем пациентам с целью исключения онкологического заболевания проводится пункция костного мозга с миелограммой. Наличие бластных клеток $>5\%$ свидетельствует о наличии лейкоза [55]. Для сЮИА не характерны изменения в миелограмме, однако при развитии САМ характерным является наличие гемофагоцитов [59].

Согласно клиническим рекомендациям всем пациентам необходимо исследование на носительство HLA-B 27 антигена с целью исключения спондилоартрита. Носительство HLA-B 27 антигена является критерием исключения для сЮИА [18].

Всем пациентам проводится серологический метод исследования на наличие инфекций, проведение ПЦР на инфекции, а также посевы на стерильность, определение уровня прокальцитонина(пресепсина).

Также проводятся иммунологические исследования, такие как иммуноблоттинг (исследование ЕНА-профиля), с целью исключения ДБСТ, васкулитов, генетические исследования с целью дифференциальной диагностики с аутовоспалительными заболеваниями [18].

Вспомогательными также является иммунофенотипирование субпопуляции Т-лимфоцитов с целью исключения первичных иммунодефицитов (ПИД) [18].

С целью исключения нейроинфекции проводится цитологическое исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) [18].

1.5.2 Инструментальная диагностика

Согласно клиническим рекомендациям всем пациентам проводится ультразвуковая диагностика внутренних органов, суставов. У пациентов с сЮИА характерно выявление лимфаденопатии, гепато-и/или спленомегалии, возможно выявление серозитов (плеврита, перикардита, асцита). С целью исключения онкологических заболеваний рекомендована компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Также с целью исключения инфекций ЦНС рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга и/или компьютерной томографии головного мозга [15, 18].

Также рекомендовано проведение эндоскопических исследований (эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии) для исключения воспалительных заболеваний кишечника [18].

Рентгенография пораженных суставов также входит в перечень исследований для пациентов с сЮИА [18].

1.5.3 Дополнительные методы исследования

В ряде случаев, после выполнения рутинных методов исследований не всегда можно верифицировать диагноз сЮИА. В некоторых случаях с целью полного исключения лимфопролиферативных заболеваний необходимы дополнительные методы.

При выявлении конгломератов лимфатических узлов зачастую требуется лимфаденэктомия с целью дальнейшего морфологического исследования, а также проведение трепанобиопсии [18].

Также при выявлении деструкции в костях необходимо проведение биопсии кости с дальнейшим морфологическим исследованием и ИГХ [18].

1.6 Системный юношеский артрит, осложненный синдромом активацией макрофагов

Синдром активации макрофагов (САМ) – потенциально жизнеугрожающее осложнение ревматических заболеваний, в частности сЮИА. Первое упоминание о нем было в 1985 г, когда Griscelli с коллегами опубликовали данные о состоянии, сопровождающимся острыми геморрагическими, печеночными и неврологическими поражениями у 7 пациентов с сЮИА. Изучая аутопсийный материал, исследователи обнаружили активные макрофаги в срезах печени и предположили, что именно макрофаги занимают главенствующую роль в развитии САМ. Термин синдром активации макрофагов (САМ) был предложен в 1993 году той же группой исследователей, которые заметили, что клинические характеристики были схожими с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, обусловлены активацией моноцитарно-макрофагальной системы [94].

Развитие САМ у пациентов 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.

1.6.1 Эпидемиология и демографические характеристики синдрома активации макрофагов

Последние исследования показали, что около 10% пациентов с сЮИА развивают САМ [75]. При этом около 30-40% пациентов переносит САМ в субклинической или легкой форме [104]. САМ в равной степени поражает детей как мужского, так и женского пола. Характерно раннее начало заболевания, т.е. чаще всего сЮИА манифестирует с САМ или осложняется им на ранних этапах заболевания в острой стадии, однако описаны случаи возникновения САМ вне обострения сЮИА [118].

1.6.2 Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов относится к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу (HLH), по своим этиологическим особенностям принадлежит к группе вторичного гемофагоцитоза (Таблица 6).

Таблица 6 – Классификация гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз		
Первичный		Вторичный
Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, обусловленный генетическим дефектом ПИД*	• Инфекции • Ревматические заболевания • Онкологические заболевания
Примечание: * ПИД – первичный иммунодефицит		

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз развивается вследствие генетически обусловленного дефекта и характеризуется клеточной цитотоксичностью. К данному заболеванию относится семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, обусловленный мутацией 5 генетических локусов (FHL1, FHL2, FHL3, FHL 4, FHL 5) и первичный иммунодефицитные заболевания сопровождающиеся гемофагоцитозом (XLP1, XLP 2, синдром Чедиаки-Хигаши, синдром Грисселли, синдром Хирмански-Пудлака) [32]. Характерным для первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза является генетическое подтверждение заболевания, а также ранний дебют, который зачастую спровоцирован перенесенным инфекционным заболеванием.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз возникает как осложнение при разных состояниях – инфекционных процессах, в ответ на полихимиотерапию (ПХТ), онкологических и ревматических заболеваниях. В ревматологических заболеваниях гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз принято называть синдромом активацией макрофагов [121].

1.6.3 Клинические критерии постановки синдрома активации макрофагов у детей с системным юношеским идиопатическим артритом

Несмотря на то, что САМ является подвидом гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, Ravelli et al. установили, что критерии, применимые для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH-2004) не могут быть применимы для детей с сЮИА с синдромом активацией макрофагов. Например, известно, что у детей с сЮИА в отсутствии САМ уровень ферритина может превышать 500 нг/мл, что является одним из главных клинических критериев [38]. Также достаточно тяжело изучение активности NK-клеток или определение уровня sCD-25 в рутинной практике [38].

Ниже представлены критерии HLH 2004.

Критерии HLH-2004 для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [32]

- Лихорадка $>38,5^{\circ}\text{C}$ > 7 дней;

- Спленомегалия > 3 см из под края реберной дуги;
- Цитопения в $\geq$ двух линиях;
- Гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л.
- Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия.
- Триглицериды $> 2,0$ ммол/л или $> 3SD$ фибриноген $< 1,5$ г/л.
- Ферритин > 500 мкг/л.
- sCD25 > 2500 Ед/л.
- Снижение активности НК-клеток.
- Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе.

Учитывая сложности применения критериев HLH-2004 для пациентов с сЮИА группой исследователей в коллаборации с детскими онкогематологами и ревматологами после тщательного изучения лабораторных и клинических характеристик у 428 пациентов с сЮИА, осложненных синдромом активацией макрофагов общие признаки были собраны в критерии для верификации синдрома активации макрофагов, которые включают в себя лабораторные, клинические и гистологические критерии [61].

Диагностические критерии синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА [38].

Лабораторные критерии:

1. Снижение уровня тромбоцитов $\leq 262 \times 10^9$ /л;
2. Повышение аспратат аминотрансферазы (АСТ) > 59 Ед/л;
3. Снижение уровня лейкоцитов $\leq 4 \times 10^9$ /л;
4. Гипофибриногенемия $\leq 2,5$ г/л.

Клинические критерии:

1. Дисфункция ЦНС (раздражительность, дезориентация, сонливость, головная боль, судороги, кома);
2. Геморрагический синдром (пурпура, экхимозы, кровотечение в слизистые оболочки);
3. Гепатомегалия (≥ 3 см из под края реберной дуги).

Гистологические критерии:

1. Выявленный гемофагоцитоз макрофагов в аспирате костного мозга.

Диагностическое правило:

Диагноз САМ ставится при условии наличия как минимум 2-х лабораторных критериев или как минимум 1 лабораторного и 1 клинического критерия. Наличие гемофагоцитоза в аспирате костного мозга используется в качестве дополнительного критерия в случае сомнения верификации диагноза.

1.6.4 Патогенез гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

По патогенетическим характеристикам, как и САМ так и первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоза возникают вследствие дисрегуляции врожденных механизмов иммунной системы с вовлечением клеточного иммунитета, характеризующийся клеточной цитотоксичностью и снижением NK-клеток, а также гиперпродукцией цитокинов с развитием цитокинового шторма [102]. В ранних публикациях сообщалось, что у некоторых пациентов цитотоксичность опосредована низкой активностью и/или низким количеством NK-клеток и слегка повышенным уровнем экспрессии перфорины в NK-T-клетках и цитотоксических CD8⁺ лимфоцитах, у другой группы пациентов также наблюдалась низкая активность и снижение общего уровня NK-клеток, при этом отмечалась очень низкая экспрессия перфорины во всех цитотоксических клетках, что характерно для пациентов с семейный гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [3, 121].

Это объясняется тем, что дефицит перфорины приводит к стойкой активации лимфоцитов, что в свою очередь приводит к выработке интерферона- γ (ИФН- γ) и GM-CSF – двух важных активаторов макрофагов. Впоследствии макрофаги вырабатывают провоспалительные цитокины, а именно ФНО- α , IL-1 и IL-6. По своей природе перфорин является цитотоксическим белком, секретируемый лимфоцитами для уничтожения инфицированных вирусом клеток [57, 123].

Все больше исследуется роль IL-18 в развитии САМ. В настоящее время принято считать, что если для семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза характерным является недостаточность перфорина и дефицит или недостаточность NK-клеток, то для САМ характерна избыточная активность IL-18.

1.7 Роль интерлейкина-18 в развитии системного юношеского идиопатического артрита и синдрома активации макрофагов

Учитывая большой объем диагностических исследований для верификации диагноза сЮИА, а также сложность уточнения генеза гемофагоцитарного синдрома, обусловленную исключением инфекционных, онкологических и других причин развития в настоящее время все чаще исследователи и клиницисты интересуются ролью IL-18 в качестве биомаркера сЮИА и САМ при сЮИА. Так, например в исследовании Yasin et al [78] в исследование было включено 40 пациентов с диагнозом сЮИА, у которых исследовались уровни IL-18, CXCL9 и S100 белки. В результате было выявлено, что значительное повышение уровня IL-18 прослеживалось не только у пациентов с сЮИА в активной стадии заболевания, но и у пациентов вне обострения, также выявлено, что самые высокие значения уровня IL-18 наблюдались у пациентов у которых в анамнезе был САМ, также выявлена гипотеза, что сохраняющиеся высокие значения IL-18 может быть предиктором рецидива САМ.

Также была предложена гипотеза о том, что выявление высокого уровня определенного интерлейкина в крови может свидетельствовать об определенном подтипе сЮИА – с преимущественным поражением сустава/ с преимущественным системным проявлением заболевания или с развитием гемофагоцитарного синдрома. В исследовании Shimizu et al. было включено 76 пациентов с установленным диагнозом сЮИА, в их числе 15 пациентов, развивших САМ. У этих пациентов исследовалось соотношение в крови провоспалительных цитокинов, а именно IL-6/IL-18. По результатам исследования было выявлено, что у пациентов (n=18) из группы с высоким уровнем IL-6 отмечался активный

суставной синдром, также количество пораженных суставов было больше, чем в группе сЮИА с преимущественным системным проявлением, $p < 0,001$. Наоборот, у пациентов с преобладанием высокого уровня IL-18 отмечался САМ, тогда как ни у одного пациента из подгруппы с преобладанием уровня IL-6 не развилось данное осложнение. Таким образом была сформирована гипотеза о том, что IL-18 может играть важную роль в развитие САМ, а также высокий уровень IL-18 в сыворотке крови у пациентов с сЮИА является предиктором развития САМ, в то время как субпопуляция с повышенным уровнем IL-6 подвержена более тяжелому поражению суставов [82].

Ранее группой исследователей Shimizu et al. было проведение исследование включающее 65 пациентов – 5 пациентов с сЮИА, осложненных САМ, 10 пациентов с гемофагоцитозом, обусловленным Эбштейн-Барр вирусной инфекцией (ЭБВ), 22 пациента с болезнью Кавасаки и 28 здоровых пациентов [62]. Цель исследования было сравнить уровни провоспалительных цитокинов у разных групп пациентов и выявить, является ли IL-18 специфичным маркером для сЮИА. Были исследованы уровни IL-18, IL-6, неоптерина, растворимого рецептора TNF-RII и TNF-RI. Выявлено, что концентрации IL-18 у пациентов в группе сЮИА/САМ была значительно выше, чем в других группах, при сравнении с другими цитокинами. Также авторы установили, что высокие уровни IL-18 положительно коррелировали с активностью заболевания, при этом даже в неактивной стадии заболевания у детей с сЮИА данный цитокин хоть и снижался, но все равно его значения оставались повышенными. У группы пациентов с верифицированным диагнозом сЮИА, но с сохраняющимися повышенными значениями IL-18 отмечались вспышки обострения заболевания, при этом выявлено более раннее повышение концентрации IL-18 при сравнении с другими маркерами воспаления, такими как ферритин, С-РБ, ЛДГ. Эти результаты показывают, что сывороточный IL-18 может быть полезным биомаркером для прогнозирования предстоящих вспышек заболевания.

Похожая работа была проведена группой исследователей Y.Xia et al., которые опубликовали свои данные в 2017 году [72]. В исследовании было

включено 113 человек, все пациенты также были разделены на группы по нозологиям – 23 пациента с диагнозом сЮИА, 20 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 18 пациентов с тяжелым инфекционным заболеванием, 26 пациентов с болезнью Kawasaki (БК), 18 пациентов с юношеским идиопатическим артритом (ЮИА), 25 здоровых пациентов (группа контроля). У всех пациентов измерялся уровень S100A8, S100A9, IL-6 и IL-18. По результатам рутинного лабораторного исследования было выявлено следующее: СОЭ была выше у пациентов с сЮИА при сравнении с группой ЮИА $p < 0,05$, уровень СРБ и тромбоцитов был выше у пациентов с сЮИА в сравнении с группой ОЛЛ $p < 0,05$, уровень ферритина был значительно выше у пациентов с сЮИА в отличие от пациентов с БК, тяжелым инфекционным заболеванием и ЮИА $p < 0,05$, но не имел различий при сравнении с группой пациентов страдающих от ОЛЛ $p > 0,05$. Уровень IL-6 был повышен у всех групп по сравнению с группой контроля (здоровыми пациентами), однако концентрация IL-6 не имела статистических различий между оставшимися группами $p > 0,05$. Однако, уровень IL-18 имел статистическое различие между группой пациентов с сЮИА и другими заболеваниями, у пациентов с сЮИА отмечались более высокие концентрации уровня IL-18 при сравнении с другими заболеваниями $p = 0,000$. Таким образом, группой исследователей был сделан вывод о том, что можно использовать уровень концентрации IL-18 в качестве биомаркера на этапе дифференциальной диагностики сЮИА от других заболеваний из группы лихорадок неясного генеза.

Также возник вопрос об использовании уровня IL-18 как специфического маркера для САМ при сЮИА с целью дифференциации от других гемофагоцитозов, например, при осложненной ЭБВ-инфекции. Способность найти первопричину развития гемофагоцитарного синдрома имеет решающее значение на этапе выбора терапии, так как, например при сЮИА, осложненном САМ жизненно необходимо назначение пульс-терапии высокими дозами стероидов, в то время как при тяжелых инфекционных заболеваниях с развитием сепсиса или гемофагоцитоза необходима совершенно иная тактика лечения, также при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, обусловленным дефицитом

перфорина или NK-клеток необходимо помимо назначения стероидов, проведение химиотерапии, препаратом выбора является этопозид [141]. В своей работе Shimizu et al. сравнивали концентрацию уровня IL-18 у пациентов с сЮИА, осложненных САМ и у пациентов с ЭБВ, осложненных гемофагоцитозом. По результатам выявлено, что пациенты с САМ при сЮИА имеют более высокие значения IL-18 типа в сыворотке крови $p < 0,0001$, что может быть использовано с целью верификации первопричины развития гемофагоцитоза – исключения инфекционного процесса [51].

В исследовании Grant S. Shulert et al. проводилось измерение уровня IL-18 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), примечательным оказалось то, что у пациентов с сЮИА с поражением легких уровень данного цитокина был повышен [129].

Таким образом можно сделать вывод, что определение уровня IL-18 может быть вспомогательным инструментом на этапе дифференциальной диагностики сЮИА от других заболеваний, а также с целью прогнозирования риска развития САМ и поражения легких [33]. Однако до конца непонятно насколько данный маркер может быть применим с целью выделения САМ при сЮИА от других заболеваний, характеризующихся наличием гемофагоцитарного синдрома.

1.8 Современные подходы к терапии системного юношеского идиопатического артрита

В настоящее время арсенал лечения сЮИА заметно расширился, современные терапевтические подходы включают не только пул генно-инженерных биологических препаратов, который расширяется из года в год, но и включают новые агенты, такие как ингибиторы янус-киназ и биологические агенты, нацеленные на IL-18, IFN-гамма, IL-1 β [76]. Учитывая большой спектр препаратов, необходимо подчеркнуть, что ранняя диагностика заболевания очень важна для того, чтобы начать как можно скорее таргетную терапию, от этого зависит исход долгосрочного течения заболевания [112]. Многие ревматологи руководствуются стратегией «*treat-to-target*», которая включает в себя как

персонифицированный подход, так и лечение согласно стандартам клинических рекомендаций. Понимание патогенеза и выявление маркеров, позволяющая идентифицировать варианты с преимущественным поражением суставов/системными проявлениями или развитием САМ сможет играть важнейшую роль в выборе терапии.

1.8.1 Клинические рекомендации по лечению системного юношеского идиопатического артрита, разработанные Американской коллегией ревматологов в 2021 году

При разработке клинических рекомендаций специалисты руководствовались следующими принципами:

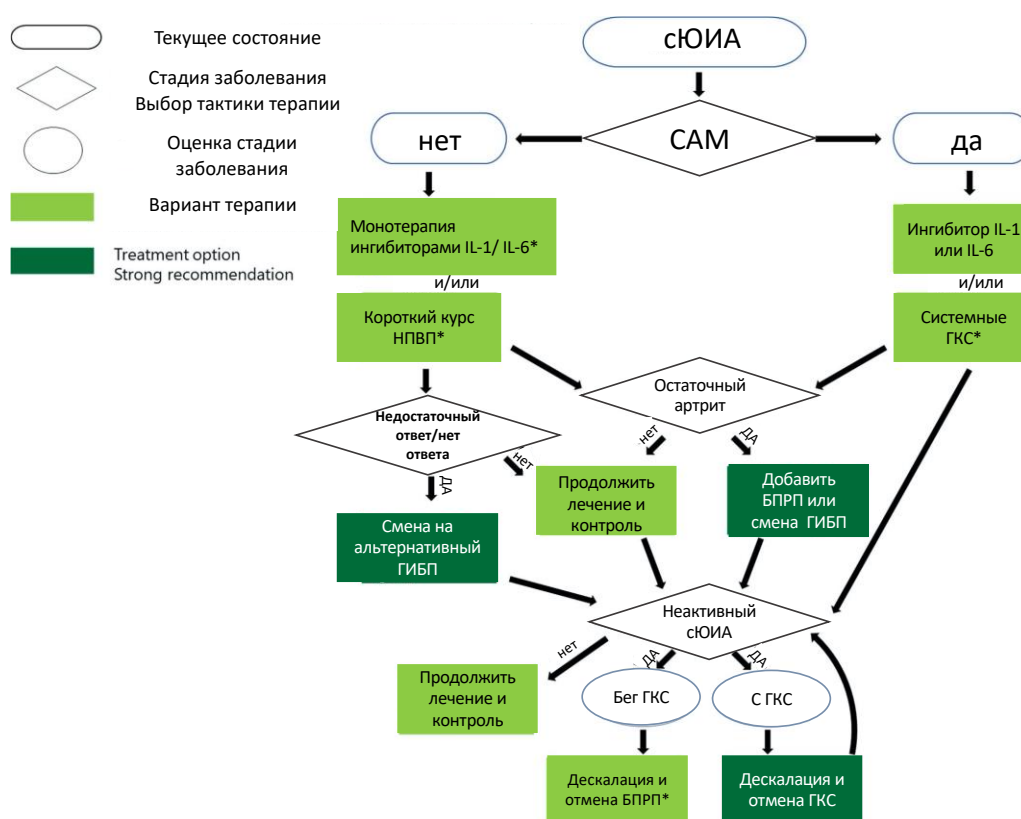
1. Терапия предназначена для лиц с верифицированным диагнозом – ЮИА/сЮИА;
2. Сопутствующие внесуставные состояния, которые могут повлиять на лечение заболевания, такие как увеит, псориаз или воспалительные заболевания кишечника не рассматриваются в данных рекомендациях;
3. Рекомендации разработаны для практикующих врачей, предполагается, что у пациентов нет противопоказаний к применению рекомендуемых фармакологических препаратов;
4. Длительная терапия глюкокортикоидами (ГК) нежелательна для детей в связи с негативным влиянием на здоровье и рост костей. Рекомендована минимальная эффективная доза ГК и короткий курс приема препарата;
5. Совместное принятие решений с семьями и пациентами важно для эффективного лечения [39].

Список рекомендуемых для лечения сЮИА лекарственных средств включает генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а именно ингибиторы к рецепторам IL-1, IL-6, глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты [34].

При сЮИА неосложненном САМ рекомендовано в качестве монотерапии использование ГИБП – ингибиторов IL-1 или IL-6, при этом Американская коллегия ревматологов (АКР) строго не рекомендует монотерапию как ГК при отсутствии САМ, так и синтетические болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов в качестве инициации лечения.

При сЮИА, осложненным САМ АКР рекомендуют назначение ГИБП в комбинации в коротким курсом ГК, при активном суставном синдроме допустимо также назначение базисных синтетических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов

Разработанный алгоритм тактики терапии пациентов с сЮИА продемонстрирован на Рисунке 1.



Примечание: * IL-1/IL-6 – ингибиторы к рецептору IL-1/IL-6; * БПРП – базисные синтетические болезнь-модифицирующие препараты; * ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; * ГКС – глюкокортикостероиды

Рисунок 1 – Алгоритм тактики терапии пациента с сЮИА

ГИБП применяемые в клинической практике сЮИА относятся к следующим группам:

1. Ингибиторы ФНО-альфа: адалимумаб; этанерцепт;
2. Ингибиторы к рецептору IL-6: тоцилизумаб;
3. Ингибиторы к рецептору IL-1: канакинумаб, рилонацепт, анакинра.

При этом изучив патофизиологию, клиницисты и исследователи склоняются в сторону назначения ГИБП из группы ингибиторов IL-6 и IL-1.

1.8.2 Сравнение генно-инженерных биологических препаратов разных групп по эффективности

Блокирование ФНО-альфа является эффективным лечением ЮИА, при этом и этанерцепт и адалимумаб одобрено FDA для лечение юношеского идиопатического артрита. Раннее данные препараты также применялись для лечения сЮИА, однако эффективность данных препаратов была дискуссионной [48]. Показательным является исследование, выполненное в 2009 году Руссо с коллегами, которые оценивали эффективность терапии ингибиторами ФНО-альфа в комбинации с метотрексатом пациентов с сЮИА. В исследовании были включены 45 пациентов. Исследовался ответ на лечение адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом. Длительность терапии составляла 24 мес от момента постановки диагноза. Ремиссию достигло всего 24% пациентов (11 из 45), принимающих из ГИБП ингибиторы ФНО-альфа, однако рецидив заболевания был отмечен у 45% пациентов (5 из 11 достигших ремиссии) через 2-4 месяца после верификации ремиссии [120]. В настоящее время основными ключевыми лекарственными средствами применяемые при лечении сЮИА являются ингибиторы интерлейкина 1 типа и интерлейкина 6 типа. Проведенный метаанализ в 2016 году авторами Simon Tarp et al. с целью выявления наиболее оптимального биологического препарата для лечения сЮИА основанный на основе оценки эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом, рилонацептом, канакинумабом и анакинрой продемонстрировал низкую эффективность

рилоноцепта при сравнении с тоцилизуамом, канакинумабом. Риск развития нежелательных реакций при приеме любого из вышеуказанных биологическим препаратов был эквивалентен [66]. При этом эффективность терапии между тоцилизуамом, анакинрой и канакинумабом была эквивалентной. Работа отечественных коллег, посвященной изучению эффективности и безопасности терапии тоцилизуамом показала, что терапия тоцилизуамом у пациентов с более легким течением сЮИА без САМ достигали ремиссии быстрее, медиана достижения ремиссии составила 138,5 [56; 225] дня [20].

1.8.3 Общие вопросы по ведению пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом

Согласно имеющимся рекомендациям первым этапом в терапии любого подтипа сЮИА (вне зависимости от наличия артрита) включает в себя назначение глюкокортикостероидов в высоких дозировках в виде пульс-терапии метилпреднизолоном в дозировке 10-15 мг/кг/сутки. В зависимости от течения заболевания также возможно назначение ГКС перорально в дозировке 1-2 мг/кг. При присоединении САМ допустимо назначение пульс-терапии дексаметазоном в дозировке 15-20 мг/м². В качестве альтернативы пульс-терапии глюкокортикостероидов допустимо применение анакинры в виде монотерапии в дозировке 2 мг/кг/сутки [15, 59, 112, 139]. В зарубежной практике широко используется инициация терапии сЮИА с пульс-терапии ГКС и назначении анакинры как стартового препарата, ожидается, что эффективность терапии можно уже проследить на 4 неделе от начала терапии. При отсутствии эффекта лечения анакинрой рекомендовано использовать тоцилизуаб либо канакинумаб [139]. При преобладании суставного синдрома и низкой эффективности раннее подобранных ГИБП возможно рассмотрение альтернативных биологических препаратов из группы ингибиторов ФНО, таких как этанерцепт и адалимумаб, а также абатацепта [112]. Комбинация ГИБП не допустима терапии сЮИА [139].

В таблице 7 собраны обновленные рекомендации АКР по ведению пациентов с сЮИА.

Таблица 7 – Обновленные рекомендации по ведению пациентов с сЮИА

сЮИА без САМ	сЮИА с САМ	сЮИА в неактивной стадии
• НПВП и ГИБП (ингибиторы IL-1/ IL-6) рекомендованы в качестве первой линии терапии. • БПВП и ГКС не следует применять в качестве первой линии терапии. • Назначение ГИБП в качестве монотерапии предпочтительнее назначения НПВП в комбинации с базисными противоревматическими препаратами	• Монотерапия ГКС рекомендована как терапия первой линии • Выбор ГИБП (ингибиторы IL-1/IL-6) предпочтительнее назначение ингибиторов кальциневрина для достижения неактивной стадии заболевания. • Использование ГКС должно быть отменено как можно скорее при снижении активности заболевания	• Рекомендовано снижение или отмена ГКС. • Рекомендовано снижение или отмена базисной противоревматической терапии

Целью терапии является достижение неактивной стадии заболевания или низкой активности через 3-6 месяцев от начала противоревматической терапии [139]. При сохранении активности заболевания на фоне терапии ингибиторов IL-1 и 6 в сочетании с базисными противоревматическими препаратами/цитостатиками допустимо назначение ритуксимаба [39, 68].

Для верификации низкой стадии заболевания или ремиссии заболевания используются критерии Уоллеса, представленные ниже [15, 114]:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии;
- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 минут.

* Чтобы констатировать отсутствие активности болезни (неактивная фаза болезни), пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям.

Лекарственная ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивной стадии на фоне терапии в течение 6 месяцев подряд. Нефармакологическая клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивной стадии в течение 12 месяцев подряд без противоревматических препаратов. Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни [109, 114].

С целью минимизировать побочные эффекты от приема ГКС рекомендовано быстрое и в то же время постепенное снижение ГКС. Деэскалация дозировки стероидов начинается с 1-3 недели по мере стихания симптомов сЮИА [111]. В течение 6 месяцев рекомендована полная отмена ГКС с момента назначения [112].

Отмена анакинры осуществляется путем альтернирующего приема (через день) в течение месяца, при отсутствии обострений возможно прекращение терапии [41, 140].

Отмена тоцилизумаба и канакинумаба происходит за счет удлинения интервала введения преимущественно с шагом в 1 неделю каждые 2-6 месяцев [29, 111].

В течение отмены препаратов или удлинения интервалов требуется тщательный контроль за пациентами, включающий не только физикальное исследование, но и контроль лабораторных результатов.

1.9 Прогноз и летальность

До изобретения ГИБП летальность при сЮИА была достаточно высокой по нескольким причинам: как в связи с течением заболевания, так и в связи с побочными эффектами от приема стероидов. В настоящее время основными причинами смертности заболевания является САМ, присоединение инфекции, осложнения, связанные с лечением, осложнения, связанные с вовлечением легочного поражения [100, 101, 115].

Исследование Davies et al. показало, что пациенты с сЮИА имели более высокий уровень смертности в 3,9/1000 человеко-лет по сравнению с 0,6/1000 человеко-лет у лиц с несистемными заболеваниями [101]. Причинами смерти стали инфекции, другие осложнения после трансплантации стволовых клеток (два пациента с сЮИА), синдром активации макрофагов, астма и случайная передозировка. Общий уровень смертности составил 1,1 на 1000 человеко-лет стандартизированный коэффициент смертности 2,8.

Проведенное одноцентровое ретроспективное исследование Barut et al. по достижению ремиссии у пациентов с сЮИА, в которое было включено 168 пациентов с верифицированным диагнозом в период с 2003 по 2017 год, показало, что 82 пациент (48,8%) достигли немедикаментозной ремиссии, 83 пациентам была установлена медикаментозная ремиссия (49,9%), у троих пациентов отмечалась активная стадия заболевания несмотря на лечение [115]. Также не было найдено корреляции между достижением ремиссии и длительности курса терапии, пола, возраста, клинических проявлений, лабораторных данных. Исследователи не выявили взаимосвязи между приемами лекарств и длительностью ремиссии [115].

В среднем медикаментозная ремиссия достигается в 48-70% при приеме лекарственных препаратов, эти данные подтверждаются результатами исследований, проведенных в разных странах [60, 85, 106, 127].

Заключение

Системный юношеский идиопатический артрит является одним из тяжелых ревматологических заболеваний. Тяжесть заболевания обусловлена симптомокомплексом состоящим из фебрильной лихорадки, развития артрита, серозитов, поражением паренхиматозных органов, а также перспективой развития САМ.

Актуальна проблема верификации диагноза на ранних сроках заболевания. Это связано с отсутствием патогномичных только для сЮИА признаков, а также с наличием симптомокомплекса схожим с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза, что заставляет проводить длительную дифференциальную диагностику при помощи большого объема исследований.

САМ может развиваться на любой стадии заболевания. Для сЮИА возможен дебют заболевания с развитием синдрома активации макрофагов. При наличии САМ в дебюте сЮИА специалистам необходимо в краткие сроки определить генез гемофагоцитарного синдрома (выявить причину – инфекции, онкогемобластоз, сЮИА, другие ревматологические заболевания или первичный гемофагоцитоз) и в кратчайшие сроки назначить адекватную терапию, так как данное состояние без должного лечения может привести к летальному исходу. Терапия первичного гемофагоцитарного синдрома требует назначения глюкокортикостероидов в сочетании с цитостатиками (этопозид/циклоспорин А) и дальнейшей трансплантации костного мозга, при выявлении инфекционного генеза развития гемофагоцитарного синдрома необходимо лечение основного заболевания, однако при тяжелых случаях назначаются ВВИГ и глюкокортикостероиды.

Исходы сЮИА напрямую зависят от скорости постановки диагноза и назначения адекватной противоревматической терапии. В настоящий момент наблюдается хорошая перспектива в исходах заболевания. Этот феномен объясняется тем, что разрабатываются новые тактики лечения как сЮИА, так и для

сЮИА осложненным САМ, а также наличием тенденции к минимизации назначения глюкокортикостероидов. Глюкокортикостероиды до настоящего времени являются достаточно эффективны для быстрого купирования воспалительного процесса, но длительное применение данной группы препаратов имеют большое количество нежелательных реакций. Соответственно, оценка соотношения «польза-риск» при длительном приеме глюкокортикостероидов остается сомнительной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 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. В исследование включены данные 113 пациентов – 75 пациентов с подтвержденным диагнозом сЮИА и 38 пациентов из группы лихорадок неясного генеза – группа контроля [15].

Проведено длительное когортное ретроспективное и проспективное исследование, состоящее из 4 этапов [15].

1 этап. Анализ демографических и эпидемиологических характеристик системного юношеского идиопатического артрита. Ретроспективное исследование.

В ходе 1 этапа исследования проанализированы данные пациентов с сЮИА на основании медицинской документации [15]. Изучены эпидемиологические и демографические характеристики заболевания, а именно: возраст дебюта заболевания, наличие или отсутствие взаимосвязи заболеваемости с сезонностью, наличие или отсутствие гендерной предрасположенности.

2 этап. Анализ первичных диагнозов. Анализ дифференциальной диагностики пациентов с подозрением на сЮИА, определение чувствительности и специфичности критериев ILAR и PRINTO для пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом. Ретроспективное исследование.

На данном этапе изучены диагнозы поступления у пациентов с сЮИА в стационар, проведен анализ с какими заболеваниями проводилась дифференциальная диагностика и длительность дифференциальной диагностики, соответственно и длительность постановки диагноза. Учитывая отсутствие артрита в дебюте заболевания у ряда пациентов с сЮИА всем пациентам проводился анализ соответствия диагноза принятым критериям ILAR, PRINTO, которые основаны преимущественно на клинических проявлениях заболевания. В

ходе второго этапа также включено изучение сроков присоединения суставного синдрома, позволяющего подтвердить диагноз сЮИА.

3 этап. Изучение интерлейкинового профиля у пациентов с сЮИА с целью выявления наиболее специфичных маркеров для данного заболевания, оценка интерлейкинового профиля у пациентов с сЮИА, осложнившихся синдромом активацией макрофагов. Оценка рисков развития САМ у пациентов с сЮИА.

В рамках данного этапа исследования включено 32 пациента из группы заболеваний лихорадок неясного генеза, поступивших в стационар с подозрением на сЮИА. Включенные в исследование пациенты были нативными, имели симптомы схожие с сЮИА такие как артралгии и/или артрит, лихорадка, сыпь, гепато- и/или спленомегалия, серозиты. Исследовались уровни IL 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 типов, а также ФНО-альфа, интерфероны альфа и гамма при помощи твердофазового хемилюминесцентного иммуноферментного анализа.

Кровь была центрифугирована на обороте 2000 Пг, сыворотки хранились в аликвотах в морозильной камере при температуре -70С.

На данном этапе проведен статистический анализ наиболее специфичных для сЮИА и сЮИА, осложненном САМ интерлейкинов. Оценен риск развития САМ у пациентов с сЮИА на основании лабораторных данных.

4 этап. Анализ терапии пациентов с сЮИА. Ретроспективное и проспективное исследование.

На данном этапе проводился анализ разных подходов терапии пациентов с сЮИА. Проведена оценка достижения неактивной стадии/ремиссии пациентов при применении разных ГИБП, взаимосвязь между полипрагмазией и степенью «агрессивности» заболевания. Проанализированы основные причины «переключения» ГИБП.

2.2 Критерии соответствия

2.2.1 Критерии включения пациентов в ретро- и проспективное исследование

- пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет с подтвержденным диагнозом сЮИА;
- нативные пациенты в возрасте от 1 года до 18 лет из группы заболевания лихорадок неясного генеза с подозрением на сЮИА, находящиеся на этапе дифференциальной диагностики [15].

2.2.2 Критерии невключения пациентов в группу системного юношеского идиопатического артрита из ретроспективного исследования

- Установленный диагноз «псориаз» или семейная отягощенность по псориазу у родственников первой линии;
- HLA-B27 – позитивный артрит у мальчиков в возрасте 6 лет и старше;
- Анкилозирующий спондилит, энтезит-ассоциированный артрит, сакроилеит в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника, передний острый иридоциклит, или семейная отягощенность по данным заболеваниям у родственников первой линии;
- Зафиксированное 2-х кратное повышение ревматоидного фактора за последние 3 месяца [15].

В проспективном исследовании (изучении интерлейкинового профиля) не было установлено критериев невключения и исключения пациентов, так как основной целью было выявить разницу провоспалительных цитокинов среди заболеваний из группы лихорадок неясного генеза, а также выявить наиболее специфичные интерлейкины для сЮИА и сЮИА осложненным синдромом активацией макрофагов.

2.3 Участники исследования

В ретроспективное исследование, которое включает в себя 1, 2 этапы исследования включены данные 75 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет с подтвержденным согласно критерию ILAR и/или PRINTo диагнозом сЮИА, наблюдавшихся в ревматологических отделениях университетской клинической больницы им И.М. Сеченова (детское ревматологическое отделение №1 и детское ревматологическое отделение №2), а также в ревматологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы в период с августа 2016 года по январь 2023 года [15]. С целью проведения корреляционного анализа была подобрана группа контроля с похожим для сЮИА симптомокомплексом в количестве 38 человек. Данным пациентам были верифицированы следующие диагнозы: мультисистемный воспалительный синдром (n=24), юношеский идиопатический артрит (n=4), болезнь Кавасаки (n=4), диффузные болезни соединительной ткани (n=2), острый лимфобластный лейкоз (n=2), реактивный артрит (n=1), лимфома (n=1).

В проспективное исследование на 3 этапе исследования включено 32 пациента из группы лихорадок неясного генеза. Среди них 18 пациентам установлен диагноз сЮИА и 14 пациентам другие заболевания, 13 пациентов с сЮИА являлись нативными пациентами, соответственно образцы крови были взяты в дебюте их заболевания, 5 пациентов были уже с установленным диагнозом сЮИА в стадии обострения артрита и/или системных проявлений. 14 пациентам был установлен другой диагноз, анализы на интерлейкиновый профиль также были взяты до верификации окончательного диагноза, этим пациентам проводилась дифференциальная диагностика в связи со схожестью симптомокомплексов характерных для сЮИА, интерлейкиновый профиль в период с января 2022 года по январь 2023 года.

На 4 этапе проведена оценка эффективности терапии разных групп препаратов (базисных противоревматических препаратов, включающих в себя глюкокортикостероиды, цитостатики (метотрексат, циклоспорин), внутривенный

иммуноглобулин человека и генно-инженерные биологические препараты) у пациентов с сЮИА. Данный этап относится к двунаправленному исследованию и включает в себя как изучение данных историй болезней пациентов ранее получавших терапию (n=57), так и изучение побочных эффектов и эффективности терапии у пациентов, получающих терапию на этапе исследования (n=18).

2.4 Взятие образцов крови и условие хранения

У каждого пациента из группы проспективного исследования был взят 1 образец венозной крови объемом 3 мл на интерлейкиновый профиль. Кровь была взята всем нативным пациентам натощак в первую половину дня до глюкокортикостероидов и базисной противоревматической терапии.

Кровь была центрифугирована на обороте 2000 Пг, сыворотки хранились в аликвотах в морозильной камере при температуре -70С. Исследовались уровни IL 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 18 типов, а также ФНО-альфа, интерфероны альфа и гамма при помощи твердофазового хемилюминесцентного иммуноферментного анализа.

2.5 Анализируемые показатели

В ретроспективном исследовании, включающем 1 и 2 этапы у пациентов с верифицированным диагнозом сЮИА оценивались демографические характеристики и эпидемиологические особенности: возраст дебюта заболевания, пол, возраст дебюта заболевания, среднее время установки диагноза, среднее время возникновения артрита. Также проведен анализ клинической картины и лабораторных данных, определены диагнозы, с которыми проводилась дифференциальная диагностика, оценивалась специфичность и чувствительность критериев ILAR и PRINTO для пациентов с сЮИА при сравнении с пациентами из группы контроля, оценка эффективности терапии.

В проспективном исследовании у нативных пациентов из группы заболеваний лихорадок неясного генеза с подозрением на сЮИА оценивались клинические данные – наличие лихорадки, сыпи, артрита и или артралгий, наличие гепато и-/или спленомегалии, серозитов клинической картины вторичного гемофагоцитоза, среди лабораторных данных помимо интерлейкинового профиля оценивались данные рутинного лабораторного исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические исследования).

2.5.1 Оцениваемые рутинные лабораторные данные, включенные в проспективное и ретропективное исследование

- клинический анализ крови развернутый (с определением лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов (СОЭ));
- биохимический анализ крови: определение общего белка, альбумина, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ), сывороточного железа;
- иммунологический анализ крови: определение иммуноглобулина А (IgA), определение иммуноглобулина G (IgG), определение иммуноглобулина М (IgM), ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарные антитела (АНА);
- стандартная коагулограмма с определением D-димера, фибриногена и протромбинового индекса;
- общий анализ мочи;
- миелограмма у пациентов на этапе дифференциальной диагностики.

2.5.2 Оцениваемые инструментальные исследования, включенные в ретроспективное и проспективное исследование

- электрокардиография (ЭКГ);
- ультразвуковое исследование: эхо-кардиография (ЭХО-КГ), ультразвуковое исследование органов (УЗИ) брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов, ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральный полостей у пациентов с подозрением на плеврит;
- лучевые методы исследования: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением у пациентов на этапе дифференциальной диагностики, рентгенография пораженных суставов, магнитно-резонансная томография суставов;
- эндоскопическое исследование: проведение колоноскопии со взятием лестничной биопсии у пациентов на этапе дифференциальной диагностики.

2.5.3 Дополнительные методы исследования

У некоторых пациентов с подозрением на онкогематологическое и/или лимфопролиферативное заболевание с целью исключения паранеопластического синдрома были выявлены инвазивные процедуры, такие как трепанобиопсия и биопсия лимфатического узла.

На этапе проспективного исследования определение спектра цитокинового профиля проводилось у 32 пациентов, среди которых 14 пациентов являлись группой контроля с лихорадкой неясного генеза. Материал исследования: венозная кровь. Метод: определение уровня IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, интерферон-альфа, интерферон-гамма и ФНО-альфа путем твердофазового хемилюминесцентного иммуноферментного анализа.

2.6 Критерии эффективности терапии

Оценка эффективности терапии оценивалась на основании анализа медицинской документации пациентов согласно критериям Wallace, представленным ниже [15]:

- отсутствие активного суставного синдрома;
- отсутствие системных проявлений сЮИА;
- отсутствие активного увеита;
- нормальное значение СОЭ (<20 мм/час); СРБ (<5 мг/л);
- отсутствие активности по мнению врача по ВАШ (≤ 10 мм по 100 мм шкале);
- продолжительность утренней скованности менее 15 минут.

При сохранении неактивной стадии болезни на фоне подобранной терапии в течение 6 последовательных месяцев устанавливалась медикаментозная ремиссия.

2.7 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). У всех родителей, а также пациентов в возрасте от 15 до 18 лет было взято информированное добровольное согласие на взятие образцов крови для исследования интерлейкинового профиля [15].

Пациентам в возрасте до 2 лет назначение ГИБП проводили после положительного решения врачебной комиссии (в составе врачей-ревматологов, заместителя главного врача по лечебной части, клинического фармаколога) и информированного добровольного согласия законного представителя на применение ГИБП по витальным показаниям [15].

2.8 Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы IBM SPSS (США), версии 26.0 [33].

Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных величин в виде абсолютных значений и частот, выраженных в процентах. Для описания количественных признаков при нормальном распределении переменных использовались средние арифметические (M) и средние квадратические отклонения (SD). При отсутствии нормального распределения признаков для их описания использовались медиана (Me) и квартили (Q_{25} , Q_{75}) [33].

Проверка характера распределения значений количественных переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка [33].

При подтверждении нормального распределения значений количественных переменных, для межгрупповых сравнений использовали параметрический t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормального распределения переменных, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни [33].

Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона. При ожидаемой частоте признака 5 и менее в четырехпольных таблицах для оценки значимости различий использовался точный критерий Фишера [33].

Статистически значимым уровнем оценки для подтверждения статистической значимости считали $p < 0,05$.

Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками при нормальном распределении переменных применялся коэффициент корреляции Пирсона. При отсутствии нормального распределения использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена [33].

Для оценки силы связи между категориальными переменными использовался критерий V Крамера. Указанный критерий оценивает силу связи между

категориальными переменными и может принимать значения от 0 до 1. В соответствии с рекомендациями Rea & Parker сила взаимосвязи категориальных переменных оценивается при значении V Крамера $<0,1$ - как несущественная, при $0,1 - <0,2$ - как слабая, при $0,2 - <0,4$ - как средняя, при $0,4 - <0,6$ - как относительно сильная, при $0,6 - <0,8$ - как сильная, при $0,8 - 1,0$ - как очень сильная [7, 33].

Оценка влияния факторных признаков производилась на основании показателя отношения шансов OR (odds ratio) с расчетом 95%-ного доверительного интервала [33]. Отношение шансов считали статистически значимым, если в его 95%-ный доверительный интервал не входила единица.

Для прогнозирования принадлежности пациентов к группе системного юношеского артрита на основании критериев PRINTO и ILAR использовался метод логистического регрессионного анализа.

В рамках регрессионного анализа использовалась бинарная переменная, в которой 1 – принадлежность пациента к группе сЮИА, 0 – принадлежность к контрольной группе [89].

Модель логистической регрессии представляет собой зависимость логарифма шанса наступления прогнозируемого события от линейной комбинации предикторов [28]:

$$\ln \frac{p}{1-p} = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n$$

Вероятность прогнозируемого события можно рассчитать при помощи следующего уравнения:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}}$$

где,

p – вероятность прогнозируемого события,

e – математическая константа 2,72,

b_0 – константа модели,

b_n – коэффициент предикторной переменной x_n , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное изменением соответствующей независимой переменной на единицу своего измерения,

n – порядковый номер предиктора, включенного в уравнение ($1...n$) [28].

Оценка логистических регрессионных моделей производилась на основании значений коэффициента детерминации (R^2), показывающего долю влияния предикторов модели на дисперсию зависимой переменной [28].

Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p < 0,05$, нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась [28].

Соответствие модели использованным данным оценивали с помощью критерия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ модель считали согласованной [28].

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины отношения шансов (OR, odds ratio). При положительном коэффициенте регрессии b , значение $OR > 1$ и шансы наступления прогнозируемого события возрастают. Величина $OR < 1$ и отрицательный коэффициент b и указывают на снижение шансов. Отношение шансов оценивали, как статистически значимое, если в его доверительный интервал не попадала единица [28].

Чувствительность и специфичность предикторов оценивалась при помощи ROC-анализа. Интерпретация результатов проводилась при помощи построения показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой). Значение площади от 0,9 до 1 соответствует отличному качеству модели, от 0,8-0,9 – очень хорошему, 0,7-0,8 – хорошему, 0,6-0,7 – среднему, 0,5-0,6 – неудовлетворительному [28].

На 3 этапе исследования, включающего в себя оценку интерлейкинового профиля у пациентов с подозрением на сЮИА на этапе дифференциальной диагностики, был применен метод дискриминантного анализа [28].

В анализ были включены 32 пациента из группы лихорадки неясного генеза.

При построении дискриминантных моделей использовался отбор информативных признаков на обучающей выборке с получением линейных

классификационных функций и канонических дискриминантных функций, позволяющих выработать правила разделения пациентов на заданные группы. Качество выработанных правил оценивалось сопоставлением известных результатов классификации с классификацией объектов, полученных в обучающей матрице [28].

Для проверки гипотезы об однородности ковариационных матриц классифицируемых групп использовался многомерный М-критерий Бокса. Меру связи между дискриминирующей функцией и заданными группами оценивали на основании значений коэффициентов канонической корреляции (от 0 до 1). Для оценки статистической значимости дискриминантной функции использовали критерий Лямбда Уилкса, показывающий насколько хорошо дискриминантная функция относит единицы наблюдения к заданным группам – от 0 (полная дискриминация) до 1 (отсутствие дискриминации) [28].

Для каждой дискриминантной функции производилась оценка роли ее составляющих при помощи сравнения матриц общих дисперсий и ковариаций с использованием F-критерия [28].

Для исследуемых групп были вычислены классифицирующие функции Фишера, представляющие собой линейные комбинации дискриминантных переменных [28].

Линейная модель дискриминантного анализа имеет в следующий вид [28]:

$$D_j = a_{j0} + b_{ji} x_i + \dots + b_{jp} x_p \quad (1)$$

где

D_j – линейная дискриминантная функция;

j – индикатор группы, $j = 1, \dots, k$, k – количество групп;

x_i – дискриминантные переменные;

i – индикатор переменной, $i = 1, \dots, p$;

p – количество дискриминантных переменных;

a_{j0} – константа;

b_{ji} – коэффициент i -ой дискриминантной переменной для j -ой группы.

Для классификации единиц наблюдения по признакам каждого пациента производится расчет линейных дискриминантных функций с коэффициентами каждой из групп. Прогнозируемый случай относят к той группе, для которой дискриминантная функция принимает наибольшее значение [28].

В качестве классификационных признаков использовали параметры полученные при исследовании крови пациентов: С-РР, СОЭ, ферритин, интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18), IFN-альфа, IFN-гамма.

Чувствительность и специфичность модели оценивалась при помощи ROC-анализа. Интерпретация результатов проводилась при помощи построения ROC-кривых с использованием величины показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой), отражающего степень приближенности точности модели к 100%. При 100% вероятности наступления прогнозируемого события значение AUC соответствует единице. Для показателя площади под кривой рассчитывались стандартная ошибка и 95% доверительный интервал [23].

Для определения оптимального уровня вероятности для прогнозирования предполагаемого события использовали индекс Юдена [23]:

$$\text{Индекс Юдена} = \text{Чувствительность} + \text{Специфичность} - 1$$

Точкой отсечения является значение вероятности, соответствующее наибольшему значению индекса Юдена. При значении вероятности большем или равным точке отсечения прогноз о вероятности прогнозируемой категории можно считать положительным [23].

2.9 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 2 и 3.

Ретроспективное исследование, n=113 пациентов

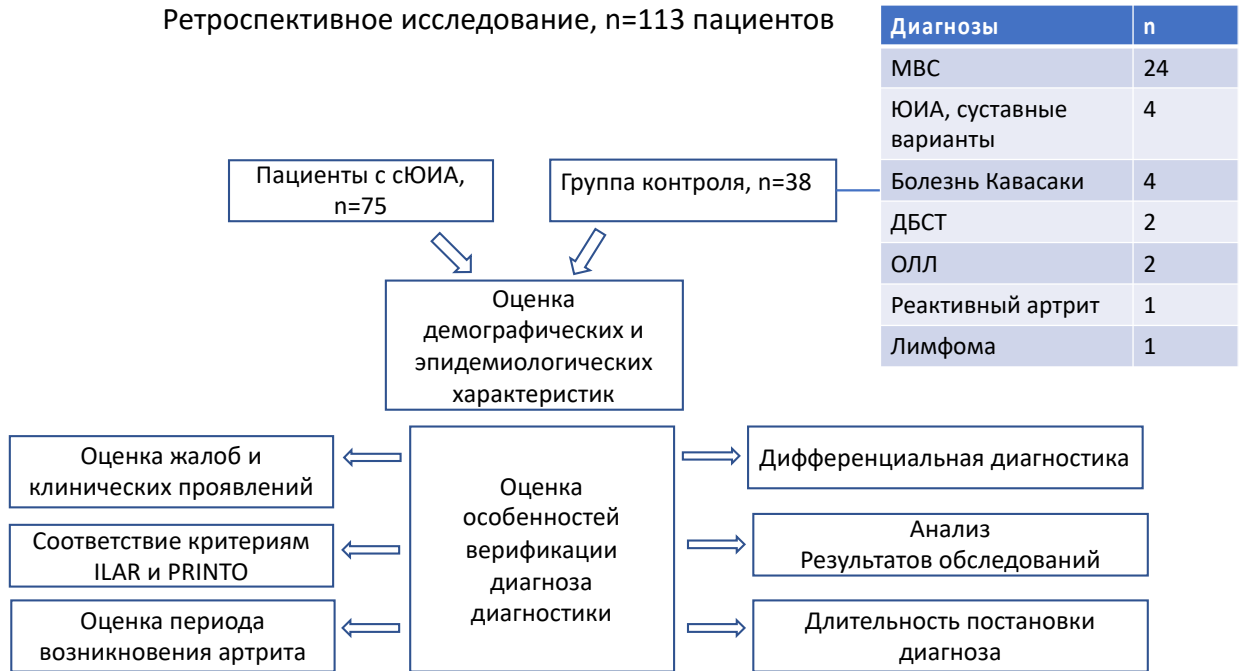


Рисунок 2 – Дизайн ретроспективного исследования

Проспективное исследование, n=32

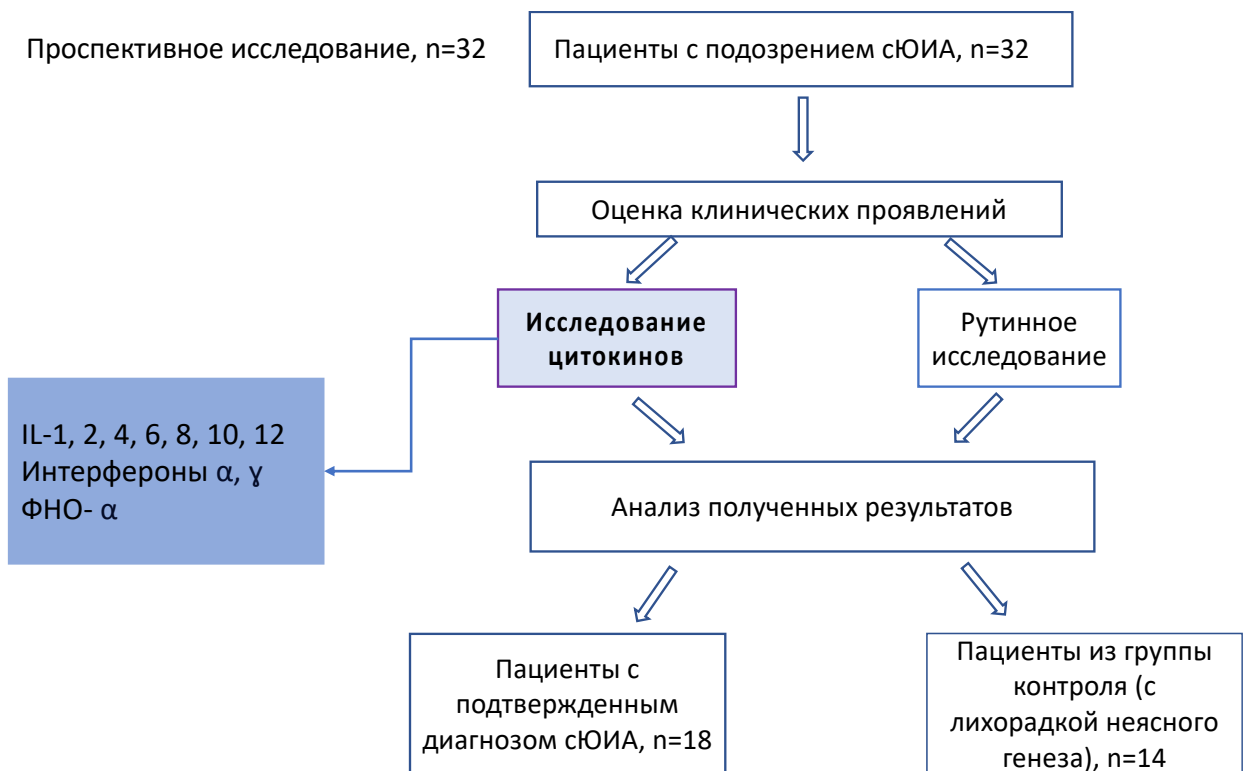


Рисунок 3 – Дизайн проспективного исследования

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ ДИАГНОЗОВ ДЕБЮТЕ СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА, ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Выделить наиболее частые заболевания, с которыми проводился дифференциальный диагноз.
2. Оценить демографические особенности. Сравнить заболеваемость среди детей мужского и женского пола, сопоставить дебют заболевания с сезонностью, выявить медиану дебюта заболевания.

3.1 Характеристика участников исследования

В анализ включены данные о 75 пациентов с сЮИА, среди них 39 мальчиков (52%) и 36 девочек (48%), а также данные о 38 пациентов из группы лихорадок неясного генеза, которые были приняты в качестве группы контроля, среди них 21 мальчик (55,3%) и 18 девочек (44,7%).

Пациенты из группы контроля, включенные в исследование, имели следующие диагнозы: мультисистемный воспалительный синдром (n=24), юношеский идиопатический артрит (n=4), болезнь Кавасаки (n=4), диффузные болезни соединительной ткани (n=2), острый лимфобластный лейкоз (n=2), реактивный артрит (n=1), лимфома (n=1).

Для решения второй задачи – определения круга заболеваний, входящих в круг дифференциальной диагностики на этапе поставки диагноза в исследование были включены данные медицинских документов 75 пациентов с уже установленным диагнозом сЮИА.

Данные пациентов были собраны на базе детского ревматологического отделения №1 и №2 центра материнства и детства Сеченовского университета, а также ревматологического отделения Морозовской больницы.

3.2 Оценка структуры дифференциальных диагнозов в дебюте системного юношеского идиопатического артрита. Дифференциальная диагностика системного юношеского идиопатического артрита

Большинство детей с установленным в результате обследования диагнозом сЮИА (54 - 72,3%) поступали экстренно в стационар с основным симптомом - высокой лихорадкой в течение более недели. 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%) (Рисунок 1). Как видно из Рисунка 6, диагноз юношеского артрита был предположен только у 6 (8,0%) детей, в т.ч. системная форма ЮИА - у 2 (2,5%) (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Основные диагнозы поступления

В плане дифференциальной диагностики всем пациентам была проведена пункция костного мозга с целью исключения онкогематологических заболеваний, у всех пациентов был исключен инфекционный генез посредством серологических исследований, 18% пациентам проводилась диагностика ВЗК как в дебюте заболевания так и в процессе дальнейшего наблюдения, при этом у 3 пациентов с установленным диагнозом сЮИА выявлены ВЗК, у 2 болезнь Крона, у одного недифференцированный колит уже после верификации сЮИА и эффективного лечения противоревматическими средствами, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами. В данном случае присоединение воспалительного заболевания кишечника расценивалось как проявление коморбидности заболевания.

У некоторых пациентов проводилась дифференциальная диагностика с аутовоспалительными заболеваниями: у одного пациента был выявлен криопирин-ассоциированный синдром, еще у одного – семейная средиземноморская лихорадка. Эти дети обследовались, находясь в ревматологическом отделении, диагноз сЮИА не подтвердился и в наблюдаемую группу сЮИА они не вошли.

Также проводилось иммунологическое исследование (исследование уровня аутоантител, ЕНА-профиль) с целью исключения ДБСТ.

Всем пациентам на этапе верификации диагноза проводилась инструментальная диагностика согласно клиническим рекомендациям. Всем пациентам было проведено ЭКГ, УЗИ ОБП, ЭХО-КГ, УЗИ суставов при выявлении артрита либо при предъявлении жалоб на артралгии, компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. Артрит, подтвержденный инструментально при помощи УЗИ либо лучевой диагностики был выявлен у 38 пациентов (50,7%), лимфаденопатия у 72 (96%), серозиты у 46 (61%), гепато/спленомегалию у 66 (88%). При выявлении таких симптомов как снижение веса, боли в животе, снижение гемоглобина и гематокрита, изменения в стуле, всем пациентам проводилась диагностическая гастродуоденоскопия и колоноскопия со взятием биопсии. У троих пациентов (4%) после верификации диагноза сЮИА, получающих базисную

противоревматическую терапию, было выявлено воспалительное заболевание кишечника. Диагноз ВЗК был расценен как сопутствующее заболевание, пациенты наблюдались в ревматологическом и гастроэнтерологическом отделениях и продолжали получать противоревматическую терапию.

3.3 Демографические особенности

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 – 55,3% и девочек 44,7%. Перекрестная таблица по полу представлена ниже.

Таблица 8 – Перекрестная таблица пол * группа

			Группа		p=0,743
			сЮИА	Другие заболевания	
Пол	мальчики	количество	39	21	
		% в группе	52,0%	55,3%	
	Девочки	количество	36	17	
		% в группе	48,0%	44,7%	
Всего		Количество	75	38	
		% в группе	100,0%	100,0%	

С целью проверки гипотезы о гендерной предрасположенности у пациентов с сЮИА был применен критерий Пирсона (критерий хи-квадрат).

Выделенные группы статически значимо не различаются по полу $p=0,743$. (Таблица 8). При расчете меры связи V-Крамера сила взаимосвязи оказалась незначительной и составила всего лишь 0,031.

Таблица 9 – Критерии хи-квадрат для расчета гендерной предрасположенности

	значение	Ст.тв	p	Точная значимость (2- сторонняя)	Точная значимость (1- сторонняя)
Хи-квадрат Пирсона	,108a	1	0,743		
Поправка на непрерывность	0,017	1	0,897		
Отношения правдоподобия	0,108	1	0,742		
Точный критерий Фишера				0,842	0,449
Линейно- линейная связь	0,107	1	0,744		
Количество допустимых наблюдений	113				

При оценке относительного риска отношения шансов заболеваемости для пола (мужчины/женщины) значение для группы сЮИА составило 0,957, для других заболеваний 1,091, что означает что в группе сЮИА риск развития сЮИА не зависит от пола.

Таблица 10 – Оценка риска

	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижняя	Верхняя
Отношение шансов для Пол (мужчины / женщины)	0,877	0,401	1,920
Для когорты Группа = сЮИА	0.957	0,736	1,244
Для когорты Группа = Другие заболевания	1,091	0,647	1,839
Количество допустимых наблюдений	113		

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 заболевания и сЮИА $p=0,330$ (Рисунок 5).

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок

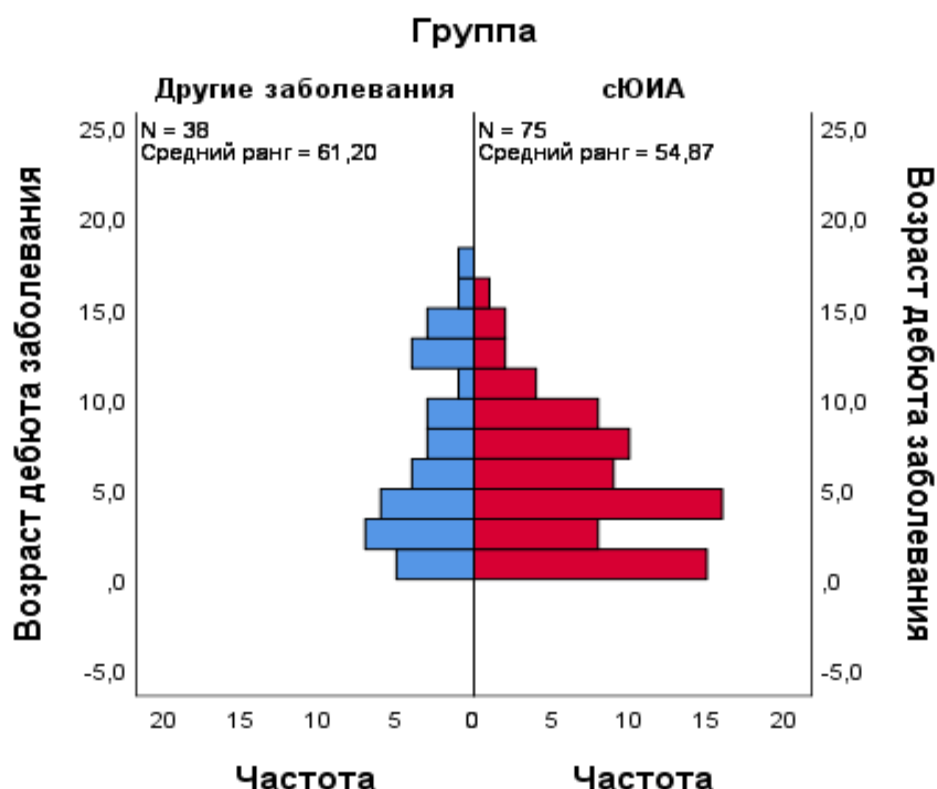


Рисунок 5 – Критерий U Манна-Уитни для определения возраста дебюта заболевания

При оценке сезонности дебюта заболевания в группе сЮИА пациенты болели приблизительно в равном количестве во всех временах года, зимой - 26,7%, весной - 20,0%, летом - 26,7%, осенью 26,7%. При подсчете хи-квадрат $p=0,32$, оценка линейно-линейной связи $p=0,138$, отношение правдоподобия $p=0,289$.

Проведен анализ длительности постановки диагноза у пациентов с сЮИА минимальный интервал времени за который был установлен диагноз сЮИА

составил 2 недели от начала дебюта заболевания, максимальный составил 520 недель в связи со сложностью дифференциальной диагностики, наличием коморбидности – девочке в ходе дифференциальной диагностики был установлен диагноз острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), однако после ремиссии ОЛЛ у ребенка вновь появился симптомокомплекс, характерный для сЮИА. Медиана длительности постановки диагноза составила 7 недель [5; 10].

Заключение

1. В дебюте заболевания отмечена высокая частота неверных диагнозов. В дебюте заболевания сЮИА чаще всего проводилась дифференциальная диагностика с инфекционными заболеваниями (44%), аллергическими реакциями (16%), ЮИА был заподозрен лишь у 5 пациентов (6,67%).

2. При подозрении у пациента дебюта сЮИА необходимо выполнить тщательную дифференциальную диагностику с большим количеством заболеваний из группы лихорадок неясного генеза. Данный феномен объясняется тем, что для сЮИА нет определенных маркера, а симптомы являются неспецифичными и встречаются при других заболеваниях. В период высокой заболеваемости ковидом, характеризующимся развитием цитокинового шторма среди детского населения также достаточно часто проводилась дифференциальная диагностика сЮИА с мультисистемным воспалительным синдромом.

3. сЮИА в равном количестве поражает и мальчиков, и девочек, преимущественно дебют заболевания приходится на первые 10 лет жизни средний возраст дебюта заболевания 5 лет [3; 8]. Для сЮИА не характерна сезонность заболевания, более того в настоящей выборке отмечено равномерное количество случаев заболевания по временам года. При вычислении скорости постановки диагноза медиана длительности постановки диагноза составила 7 недель [5; 10].

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА В СРАВНЕНИИ С ЛИХОРАДКАМИ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА. ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ КРИТЕРИЕВ ILAR И PRINTO У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮНОШЕСКИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ПРИ СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Выявить наиболее специфичную группу симптомов характерных для сЮИА при сравнении с другими заболеваниями из группы лихорадки неясного генеза (группа контроля)
2. Оценить лабораторные данные у пациентов с сЮИА, выявить наиболее частые изменения у пациентов с сЮИА в лабораторных данных и биохимических данных, сопоставить полученные результаты с группой контроля.
3. Оценить клинические проявления и лабораторные данных у пациентов с сЮИА, осложненных САМ
4. Оценить специфичность и чувствительность применяемых в настоящей практике критериев ILAR и PRINTO.

4.1 Характеристика участников исследования

Для решения первой задачи – были включены данные медицинских документаций 75 пациентов с уже установленным диагнозом сЮИА и 38 пациентов из группы контроля с целью выявления наиболее специфичных симптомов для сЮИА.

Для анализа специфичности и чувствительности критериев ILAR и PRINTO были также включены данные 75 пациентов с установленным диагнозом сЮИА, а также 38 пациентов из группы лихорадок неясного генеза, которые были

обозначенные группой контроля. Стоит выделить, что 23 пациента из 38 набранных в качестве группы контроля – пациенты с диагнозом «Мультисистемный воспалительный синдром», который имеет большую схожесть по симптомокомплексам с сЮИА, а также обладает типичными для сЮИА, в частности сЮИА осложненном САМ патофизиологическими особенностями, характеризующимися гиперпродукцией провоспалительных цитокинов.

4.2 Оценка симптомов у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом при сравнении с группой контроля. Выделение наиболее специфичных симптомов для системного юношеского идиопатического артрита

Анализ клинических проявлений заболевания в дебюте включал наличие фебрильной лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепато- и/или спленомегалии, серозитов.

Наиболее часто встречающимися симптомами у пациентов с сЮИА являются лихорадка, лимфаденопатия, гепато-и/или спленомегалия, реже сыпь и серозит, 50,7% случаев артрит. Данные продемонстрированы на Рисунке 6.

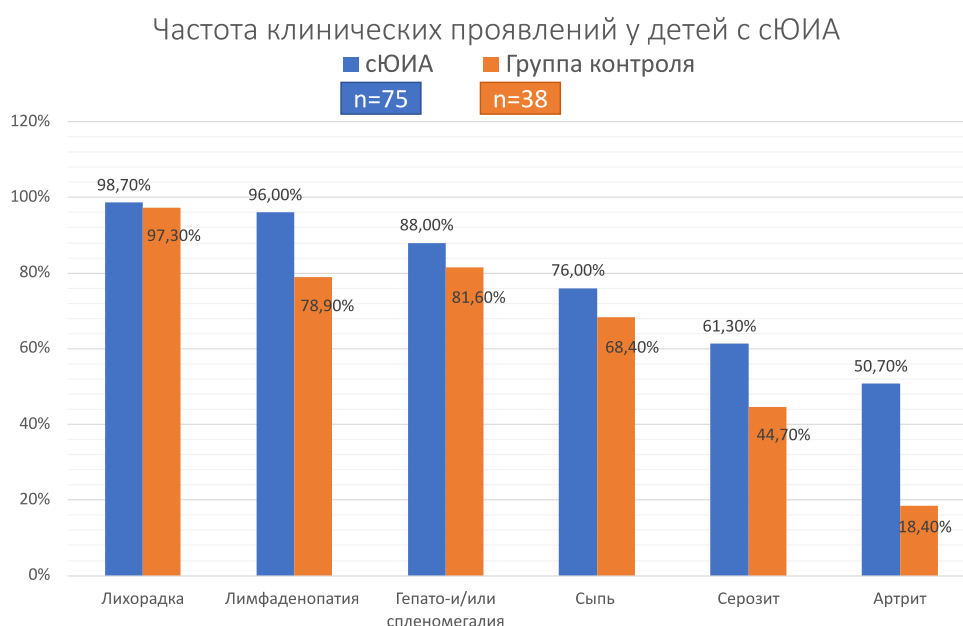


Рисунок 6 – Частота клинических проявлений у детей сЮИА

У 98,7% пациентов с верифицированным диагнозом сЮИА была отмечена фебрильная лихорадка согласно документации из историй болезней, в то время как у пациентов из группы лихорадок неясного генеза общий процент лихорадящих детей составил 97,3%, при оценке хи-квадрата Пирсона $p=0,220$, что говорит об отсутствии статистически значимых различий наличия лихорадки в двух группах. При оценке риска развития лихорадки значение OR составило 0,243 (95% доверительный интервал 0,021-2,772).

При анализе суставного синдрома у 50,7% пациентов сЮИА был выявлен артрит в дебюте заболевания, в то время как у пациентов из группы контроля частота встречаемости артрита составила 18,4%. При подсчете критерия хи-квадрата Пирсона корреляция между сЮИА и явлением артрита статистически значима, $p=0,001$. При оценке значения критерия V Крамера сила взаимосвязи составила 0,311, что характеризует среднюю силу взаимосвязи, отношение шансов составило 1,7, что означает, что артрит имеет больше шансов проявиться в группе сЮИА нежели в контрольной группе. У пациентов без суставных проявлений в дебюте заболевания присоединение артрита, наблюдалось в среднем через 4 месяца [2,5; 18], что позволило окончательно подтвердить диагноз сЮИА.

Среди пациентов частота встречаемости сыпи была приблизительно одинаковая для группы пациентов с сЮИА и пациентов из группы контроля и составила 76,0% и 68,4% соответственно. При оценке Хи-квадрата Пирсона наличие сыпи для пациентов с сЮИА при сравнении с группой контроля оказалась статистически незначимой $p=0,389$. Значение критерия V Крамера составила 0,081, что говорит о несущественной силе взаимосвязи.

Лимфаденопатия была выявлена у 96% пациентов с сЮИА и 78,9% пациентов из группы контроля, данный признак при подсчете хи-критерия оказался статистически значимым, $p=0,004$, при оценке критерия V-Крамера выявлена средняя сила взаимосвязи, которая составила 0,272. При оценке отношении шансов в группе сЮИА шанс развития лимфаденопатии оказался выше, чем в группе контроля и составил 1,588.

Гепато- и/или спленомегалия была выявлена у 88,0% с сЮИА и 81,6% пациентов из группы контроля. Данный симптом оказался незначимым для сЮИА на этапе дифференциальной диагностики с заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза, $p=0,355$ при подсчете хи-квадрата Пирсона. Сила взаимосвязи по критерию V Крамера оказалась незначимой и составила 0,087.

Наличие серозита оказался статистически незначимым симптомом для сЮИА, значение вероятности $p=0,093$. Данный симптом встречался у 61,3% пациентов с сЮИА и у 44,7% пациентов из группы контроля.

4.3 Оценка лабораторных данных у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом при сравнении с группой контроля

При оценке лабораторных данных оценивались данные клинического анализа крови - уровни лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, ускорение СОЭ, биохимического анализа крови – уровень С-реактивного белка, ферритина, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, иммунология – определение уровня иммуноглобулинов класса А, М и G.

При оценке лабораторных данных были использованы описательные статистики, а именно среднеквадратичные отклонения, определение медианы с определением верхнего и нижнего квартиля (25 и 75 процентиль). Для проверки гипотезы использовался критерий U Манна-Уитни.

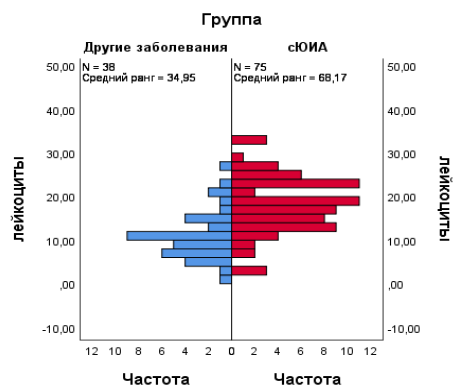
Характерным для сЮИА оказалось повышение уровня лейкоцитов - среднее значение составило 17,96 (Me=18 [13,10; 22]), нейтрофилов – среднее значение 12,82 (Me = 12 [9; 16,6]), тромбоцитов - среднее значение 432,88 (Me = 444 [286; 544]), С-реактивного белка – среднее значение 93,56 (Me = 90 [54,7; 120]), ферритина – среднее значение 5982,19 (Me = 677,5 [271; 3370]), иммуноглобулина G – среднее значение 1276,33 (Me = 1345 [974; 1491,5]), иммуноглобулина М – среднее значение 151,19 (Me = 134 [105; 202,5]). Описательные статистики приведены в таблице 10.

Таблица 11 – Описательные статистики лабораторных показателей

Группа		N	Среднее	Минимум	Максимум	Процентили			Норма
						25	50-я (медиана)	75-я	
Другие заболевания	лейкоциты	38	11,09	0,04	27,68	7,35	10,30	14,83	4,5-11
	нейтрофилы	38	7,29	0,01	21,61	3,59	5,95	8,98	1,5-7
	гемоглобин	38	103,37	56,00	137,00	93,00	106,50	113,00	110-150
	тромбоциты	38	246,45	18,00	720,00	98,25	194,00	345,25	150-450
	СОЭ	38	59,18	8,00	117,00	38,50	57,50	79,00	<20
	CRP	38	141,04	1,70	440,00	77,50	114,00	193,58	<5
	Ферритин	38	1776,13	62,70	48746,00	178,00	313,00	441,00	<600
	ЛДГ	38	607,14	194,00	2792,00	207,00	231,00	313,00	110-295
	АЛТ	38	79,94	4,00	1304,00	15,45	27,00	78,10	<45
	АСТ	38	98,68	10,00	1614,00	23,00	30,40	56,75	<50
	IgG	38	860,32	82,00	2684,00	568,25	763,50	1155,25	275-1020
	IgM	38	127,18	44,00	406,00	77,25	103,50	162,50	31-142
	IgA	38	135,27	31,00	367,00	61,43	95,80	197,75	45-325
сЮИА	лейкоциты	75	17,96	3,00	33,80	13,10	18,00	22,00	4,5-11
	нейтрофилы	75	12,82	0,20	27,00	9,00	12,00	16,60	1,5-7
	гемоглобин	75	104,95	49,00	136,00	98,00	106,00	117,00	110-150
	тромбоциты	75	432,88	29,00	829,00	286,00	444,00	544,00	150-450
	СОЭ	75	67,31	0,00	170,00	43,75	62,50	86,50	<20
	CRP	75	93,56	1,80	346,00	54,70	90,00	120,00	<5
	Ферритин	75	5982,19	34,00	94000,00	271,00	677,50	3370,00	<600
	ЛДГ	75	421,89	136,00	2596,00	247,00	312,00	455,00	110-295
	АЛТ	75	47,78	7,00	466,00	17,50	22,00	37,25	<45
	АСТ	75	68,58	9,00	1538,00	25,00	34,00	46,25	<50
	IgG	75	1276,33	10,00	2536,00	974,00	1345,00	1491,50	275-1020
	IgM	75	151,19	2,35	443,00	105,00	134,00	202,50	31-142
	IgA	75	137,87	1,00	408,00	75,50	116,98	194,75	45-325

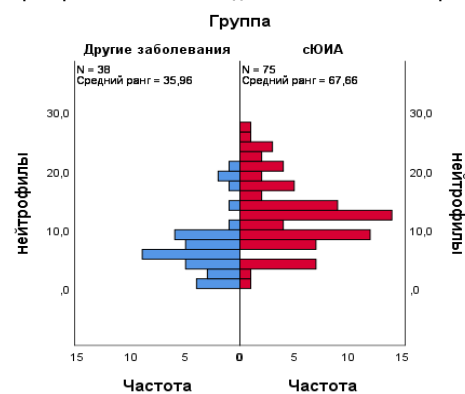
При сравнении лабораторных показателей между двумя группами сЮИА и группой контроля были получены следующие статистические значимые различия, а именно лейкоцитов ($p=0,000$), нейтрофилов ($p=0,000$), тромбоцитов ($p=0,000$), С-реактивного белка ($p=0,004$), ферритина ($p=0,001$), иммуноглобулинов G ($p=0,000$) и M ($p=0,032$). Наиболее высокие показатели встречались у пациентов с сЮИА (Рисунок 7).

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



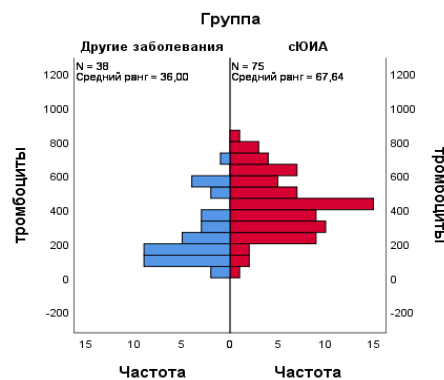
А

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



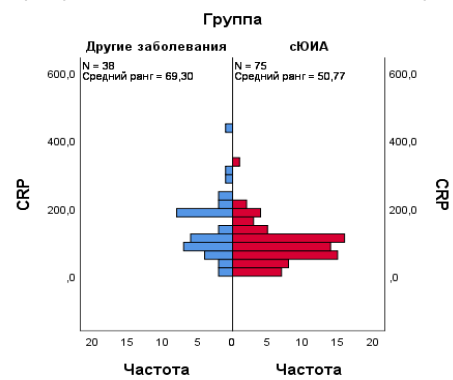
Б

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



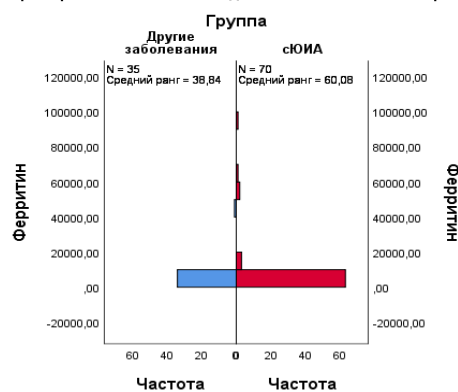
В

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



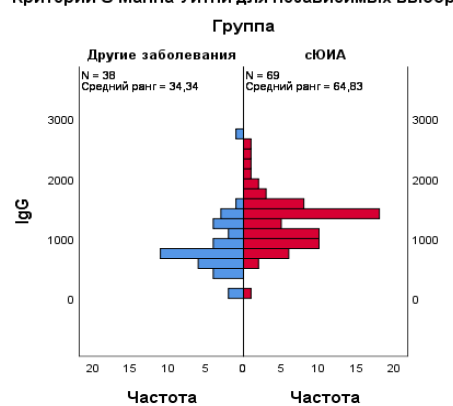
Г

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



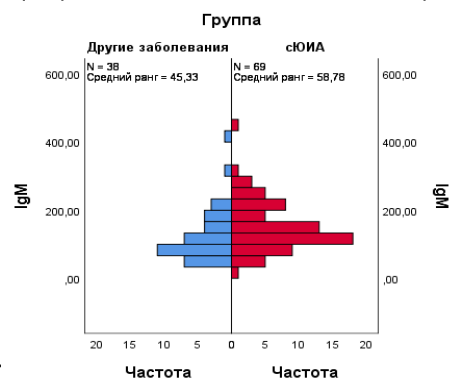
Д

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



Е

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок



Ж

Рисунок 7 – Критерии U Манна-Уитни по лабораторным показателям

4.4 Оценка клинических проявлений и лабораторных данных у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом, осложненным синдромом активации макрофагов

Среди 75 пациентов с диагнозом сЮИА у 22 пациентов (29%) был диагностирован САМ. 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%) встречалась 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 $n=22$ (100%), увеличение С-реактивного белка $n=22$ (100%), ферритина $n=22$ (100%). У 6 пациентов (27,3%) была выявлена лейкопения, у 4 пациентов (18,2%) тромбоцитопения, повышение АСТ у 10 пациентов (45,45%), снижение уровня фибриногена у 6 пациентов (27,3%).

4.5 Оценка диагностических критериев ILAR и PRINTO

Задача данного исследования оценить чувствительности и специфичности для сЮИА.

При использовании в качестве предиктора соответствия пациента критериям PRINTO была построена следующая регрессионная модель:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-1,179 + 2,222x)}}$$

где

p – вероятность наличия сЮИА,

x - соответствие критериям PRINTO;

e – математическая константа 2,72.

Модель является статистически значимой ($\chi^2=15,649$; $p<0,001$). При наличии у пациента критериев PRINTO отношение шансов наличия у пациента сЮИА составляет 9,230 (ДИ 95% 2,753 – 30,947; $p<0,001$).

Для данной модели коэффициент детерминации (R^2) составил 0,179, что показывает статистически значимое объяснение данным предиктором дисперсии переменной отклика на 17,9%. При этом модель обладает 94,8%-ной чувствительности в плане предсказания принадлежности пациентов к группе сЮИА. Специфичность модели составила 34,2%. Общий процент корректных предсказаний достигает 74,3% [28].

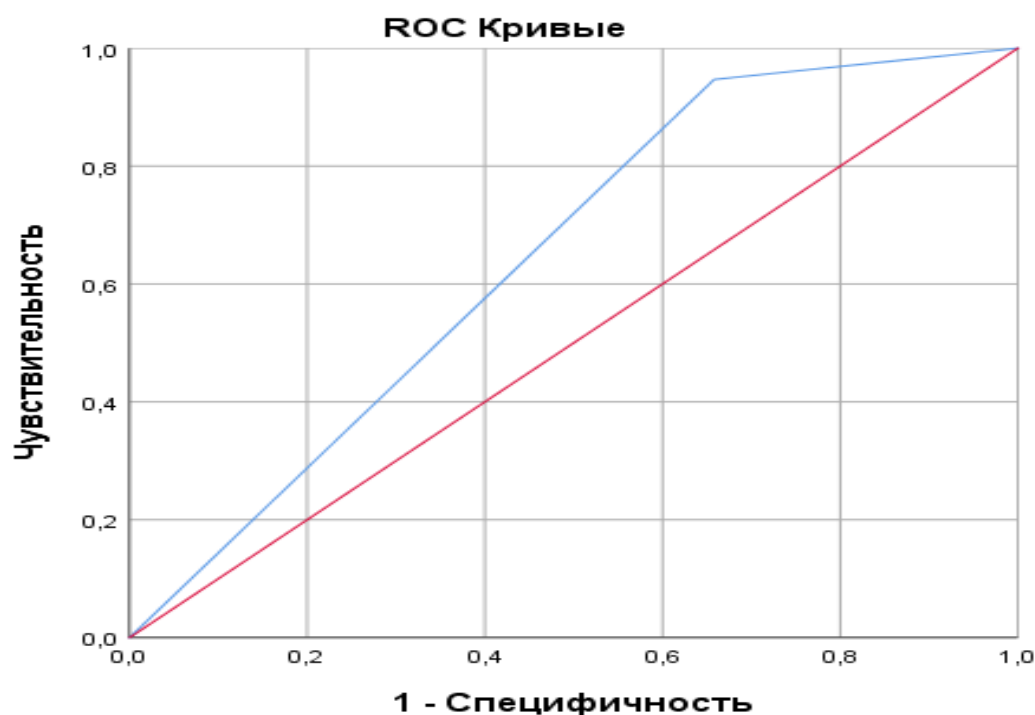


Рисунок 8 – ROC-кривая модели наличия у пациента сЮИА при соответствии критериям PRINTO [28]

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,644 \pm 0,059$ (ДИ 95% 0,812-0,759; $p=0,012$), что соответствует среднему качеству прогностической модели [28].

На основании данных тех же пациентов, была построена предиктивная логистическая регрессионная модель на основании критериев ILAR [28].

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,032 + 1,851x)}}$$

где

p – вероятность наличия СЮА;

x - соответствие критериям ILAR;

e – математическая константа 2,72.

Модель является статистически значимой ($\chi^2=16,265$; $p<0,001$). Для наличия у пациента критериев ILAR отношение шансов составляет 6,366 (ДИ 95% 2,356 – 17,200; $p<0,001$).

Коэффициент детерминации (R^2) для данной модели составил 0,195, что указывает на статистически значимое объяснение изменений переменной отклика на 19,5%. При этом данная модель имеет более высокую специфичность - 84,2%, но более низкую чувствительность, по сравнению с предыдущей моделью, - 54,4%. Общая точность модели составила 65,1% [26].

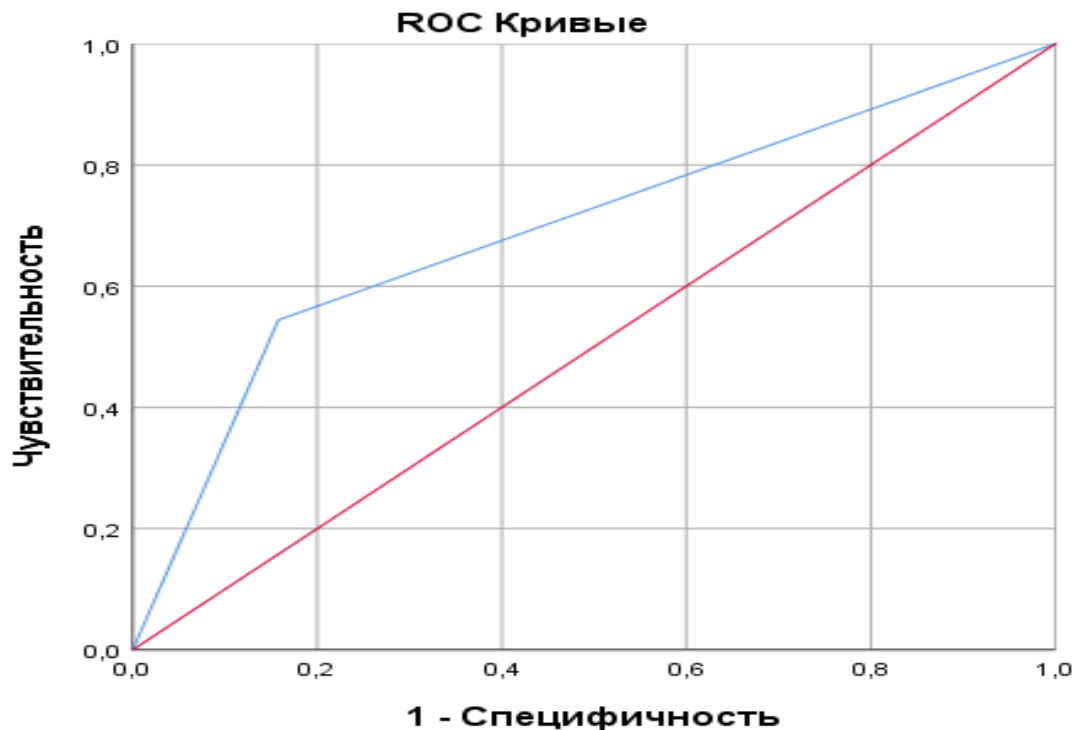


Рисунок 9 – ROC-кривая модели наличия у пациента сЮИА при соответствии критериям ILAR

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 [33].

Далее была построена модель множественной логистической регрессии с включением обеих критериальных переменных – PRINTO и ILAR [33].

В регрессионную модель вошли оба статистически значимых параметра [33]:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-3,004 + 1,718x_1 + 3,396x_2)}}$$

где

p – вероятность наличия СЮА;

x_1 – соответствие критериям ILAR;

x_2 – соответствие критериям PRINTO;

e – математическая константа 2,72.

Модель является согласованной (по Хосмеру-Лемешеву - $p=0,438$). Модель статистически значима ($\chi^2=34,810$; $p<0,001$) [28].

Результаты построения регрессионной модели представлены в Таблице 1.

Таблица 12 – Данные регрессионной модели наличия у пациента сЮИА при соответствии критериям PRINTO и ILAR

Предикторы	b	$\pm m$	χ^2 Вальда	p	OR	95% Доверит. интервал для OR	
						Нижняя	Верхняя
Соответствие критериям ILAR	1,718	0,559	9,443	0,002	5,574	1,863	16,677
Соответствие критериям PRINTO	3,396	1,098	9,570	0,002	29,84 2	3,471	256,588
Константа	-3,004	1,088	7,624	0,006			

В рамках многофакторной модели наиболее значимое прогностическое значение для наличия у пациента сЮИА является соответствие критериям PRINTO

– OR=29,842 (ДИ 95% 3,471-16,677; $p=0,002$). Для соответствия критериям ILAR – OR=5,774 (ДИ 95% 1,863 – 16,677; $p=0,002$).

Коэффициент детерминации $R^2=0,384$ что показывает статистически значимое объяснение изменений переменной отклика, при помощи двух переменных, на 38,4%. 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% [10].

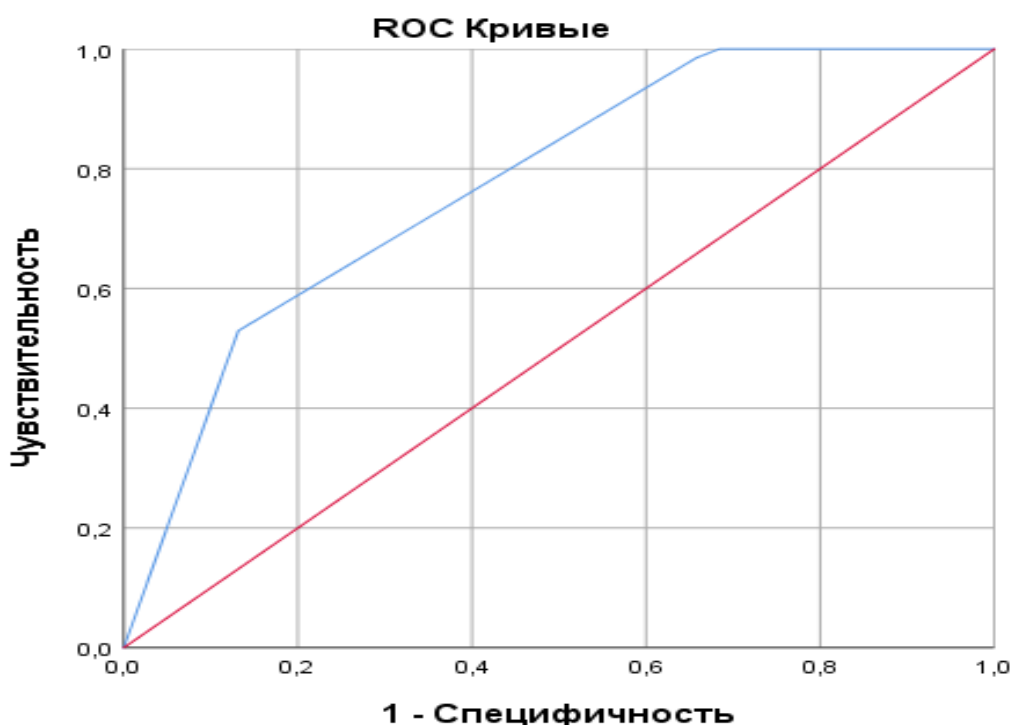


Рисунок 10 – ROC-кривая модели наличия у пациента СЮА при соответствии критериям PRINTO и ILAR

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,775 \pm 0,048$ (ДИ 95% 0,681-0,869; $p < 0,001$), что говорит о хорошем качестве прогностической модели [28].

Таким образом, однофакторная модель с включением в качестве предиктора соответствия пациента критериям ILAR обладает наиболее высокой специфичностью для верификации диагноза сЮИА (84,2%). Модель с использованием критериев PRINTO обладает высокой чувствительностью

определения наличия сЮИА у пациента – 94,8%, при специфичности 34,2%. Включение в модель обеих критериальных переменных повышает ее чувствительность до 98,5% и переводит ее оценку по результатам ROC-анализа из категории среднего качества в категорию хорошего качества. При этом специфичность модели не увеличивается, оставаясь на уровне 34,2%.

Заключение

1. 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 патогномоничных симптомов для сЮИА при сравнении с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза стоит выделить артрит ($p=0,001$) и лимфаденопатию ($p=0,004$);

2. При рутинном лабораторном исследовании повышение уровня лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, а также С-реактивного белка, ферритина, иммуноглобулинов класса G и M оказалось наиболее характерными для сЮИА при сравнении с группой контроля;

3. Для САМ наиболее характерных симптомов являются лихорадка, гепатоспленомегалия, сыпь и лимфаденопатия. Среди лабораторных данных характерно повышение С-реактивного белка (100%), СОЭ (100%), ферритина (100%);

4. При выполнении регрессионного анализа для критериев сЮИА PRINTO и ILAR можно сделать следующие выводы:

- критерии PRINTO обладают наиболее высокой чувствительностью 94,8% против 54,4% у ILAR;
- Критерии ILAR обладают более высокой специфичностью, которая составляет 84,2% против 34,8% у критериев PRINTO;
- При использовании обоих критериев одновременно чувствительность возрастает до 98,5%.

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что критерии PRINTO являются наиболее инклюзивными, однако специфичность данных

критериев ниже, чем у критериев ILAR, в связи с чем для более высокой чувствительности рекомендовано совместное использование двух критериев.

ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮНОШЕСКИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ И ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ КОНТРОЛЯ. ВЫЯВЛЕНИЕ НАИБОЛЕЕ СПЕЦИФИЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЮНОШЕСКОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И СИНДРОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ

На данном этапе работы поставлены следующие задачи:

1. Определение цитокинового профиля у пациентов с сЮИА;
2. Проведение сравнительного анализа цитокинового профиля у пациентов с сЮИА и пациентов с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза;
3. Выявление наиболее специфичных цитокинов как маркеров риска развития САМ у пациентов с сЮИА.

5.1 Характеристика участников исследования

Для решения первой задачи были набраны нативные пациенты в количестве 13 человек, с подозрением на дебют сЮИА и 5 пациентов верифицированным диагнозом сЮИА в стадии обострения. В дальнейшем нативным пациентам с подозрением на дебют сЮИА был подтвержден данный диагноз согласно критериям PRINTO.

Для решения второй задачи были также набраны нативные пациенты с лихорадкой неясного генеза и симптомокомплексом схожим с сЮИА в количестве 14 человек. В последствии им были установлены другие диагнозы: 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.

Сравнительный анализ был проведен с пациентами из первой группы (18 пациентов с диагнозом сЮИА)

Для решения третьей задачи особенное внимание уделялось всем нативным пациентам с САМ, а также пациентам с повышенным уровнем ферритина >600 нг/мл. САМ устанавливался на основании критериев ACR/EULAR 2016 г.

5.2 Определение уровня цитокинового профиля у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом

По полученным результатам исследования среди изучаемых цитокинов наиболее высокими значениями обладали уровни IL-1, IL-6 и IL-18 типов у пациентов с сЮИА. При этом чаще всего встречалось повышение уровней IL-18 и IL-6 типов, n=15 (83%), повышение уровня IL-1 n=12 (66,7%), остальные показатели были неинформативны.

Для определения корреляции между двумя переменными – диагнозом сЮИА и цитокином проведен тест ранговой корреляции Спирмена, статистически значимым для диагноза сЮИА оказались повышение цитокинов IL-18 типа (p=0,000) и IL-8 типа (p=0,017). Среднее значение уровня IL-18 типа составило 1973,95 пг/мл (Me=1891,57 [1407,44; 2942,73] при норме 104-650 пг/мл. Для IL-8 типа – 184,11 (Me=81,55 [30,25; 354,75] при норме от 0 до 62 пг/мл (Таблица 13).

Таблица 13 – Средние значение цитокинов при сЮИА

Цитокин	Среднее	Среднекв. 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 при сЮИА и уровне 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 ($p=0,04$).

Посредством ROC-кривой проведен анализ прогнозирования сЮИА при повышенном уровне IL-18. При построении ROC-кривой для показателя IL-18, как предиктора наличия системного юношеского артрита площадь под кривой (AUC) 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 2).

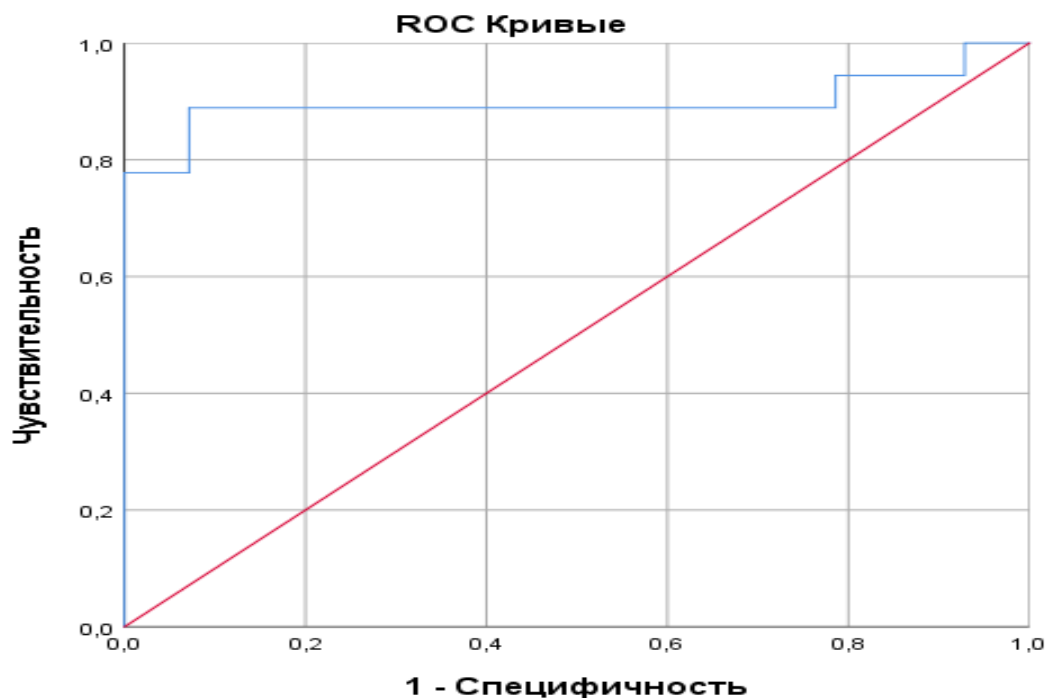


Рисунок 11 – ROC-кривая прогнозирования наличия системного юношеского артрита в зависимости от уровня IL-18

При проведении корреляционного анализа обратило внимание также наличия корреляции между наличием артрита и повышенным уровнем следующих цитокинов: IL-18 типа ($p=0,014$), фно-альфа ($p=0,043$), IL-10 типа ($p=0,040$), IL-12

типа ($p=0,019$). А также корреляция между наличием сыпи и повышенным уровнем ферритина ($p=0,044$).

5.3 Сравнительный анализ цитокинового профиля у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом и пациентов из группы лихорадок неясного генеза

При сравнении IL-профиля среди пациентов с сЮИА и пациентов с другими заболеваниями статистически значимыми для прогнозирования сЮИА вновь оказался уровень IL-18 типа, $p<0,000$, а также уровень IL-8, $p=0,034$ (данные отражены в таблице 4). Для сравнительного анализа уровней цитокинов при заболевании сЮИА при сравнении с группой контроля использовался корреляционный метод, повышение уровня IL-18 типа при подсчете хи-квадрата Пирсона достоверно коррелирует с сЮИА при сравнении с другими заболеваниями ($p=0,005$), при этом V-Крамера составило 0,411 что говорит о хорошей взаимосвязи двух переменных.

Таблица 14 – Сравнение цитокинового профиля у пациентов с сЮИА и другими заболеваниями

	сЮИА; n=18							Другие заболевания: n=14							
					Процентили							Процентили			р
	Среднее	Среднекв. отклонение	Минимум	Максимум	25-я	50	75-я	Среднее	Среднекв. отклонение	Минимум	Максимум	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

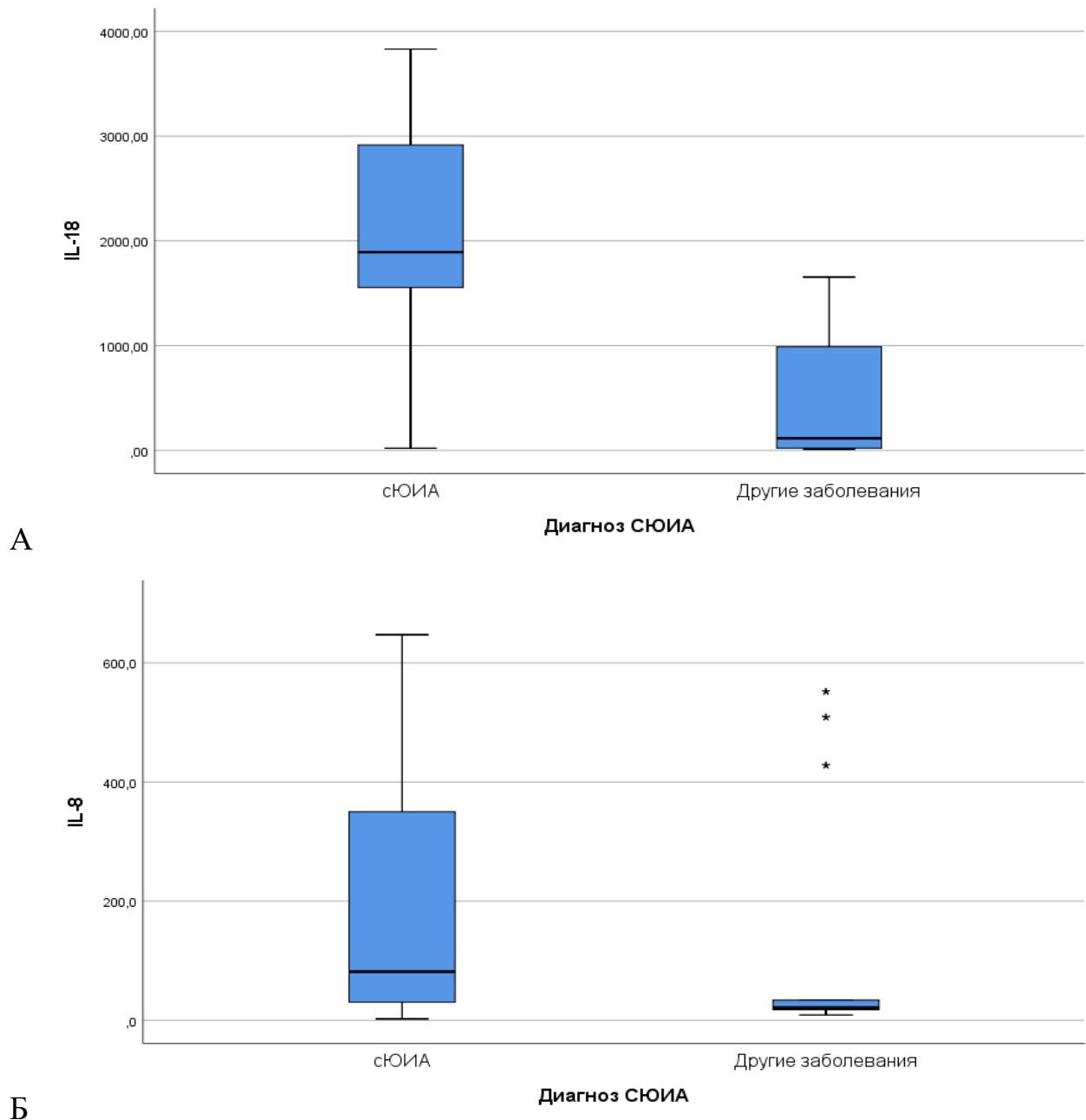


Рисунок 12 – Сравнение значение IL-18 типа и IL-8 типа у двух групп

5.4 Выявление наиболее специфичных для синдрома активации макрофагов при системном юношеском идиопатическом артрите цитокинов

В результате пошаговой процедуры дискриминантного анализа были определены классификационные признаки для САМ при системном юношеском артрите.

При проведении процедуры дискриминантного анализа была построена структурная матрица, объединяющая внутригрупповые корреляции между дискриминирующими переменными и стандартизованными каноническими дискриминантными функциями. В рамках структурной матрицы переменные упорядочены по абсолютной величине корреляции в функции. Для канонической дискриминантной функции пошаговым методом было отобрано 3 классификационных признака, позволяющих разделить все наблюдения на 2 рассматриваемые группы при максимально достижимых чувствительности и специфичности модели. В качестве включенных в модель признаков использовались: IL-18, IFN-альфа и СОЭ.

При этом вклад каждого признака в результат классификации показывает абсолютное значение нормированного коэффициента дискриминантной функции (Таблица 15). Наиболее весомый вклад в результаты классификации вносит IL-18 (1,128), вторым по значимости параметром является IFN-альфа (-0,613) и третьим – СОЭ (-0,512) [3].

Структурная матрица, представленная в таблице 15, отражает меру корреляции дискриминантных переменных с канонической дискриминантной функцией. Каноническая корреляция, описывающая меру связи между дискриминирующей функцией и группами наблюдений, является сильной и составляет 0,756 [3].

Критерий лямбда Уилкса при оценке качества канонической дискриминантной функций является статистически значимым, и составляет 0,429 ($\chi^2=36,007$, $p<0,001$) [3].

Таблица 15 – Нормированные коэффициенты канонических дискриминантных функций для прогнозирования САМ у пациентов с сЮИА [3]

№	Признак	Структурная матрица	Каноническая дискриминантная функция
		I	II
1.	IL-18	0,736	1,128
2.	IL-8	0,334	-

Продолжение Таблицы 15

3.	IL-1	0,298	-
4.	IL-12	0,241	-
5.	СОЭ	-0,228	-0,613
6.	TNF	-0,204	-
7.	IFN-гамма	0,176	-
8.	Ferritin	0,157	-
9.	C-RP	-0,096	-
10.	IL-6a	-0,071	-
11.	IFN-альфа	-0,059	-0,512
12.	IL-10	-0,025	-

Для исследуемых групп были вычислены классифицирующие функции Фишера, представляющие собой линейные комбинации дискриминантных переменных. При этом матрицы дисперсий в группах наблюдения статистически значимо отличались друг от друга по критерию М Бокса ($p=0,001$) [12].

Коэффициенты линейных моделей дискриминантной функции, включающих в себя классификационные признаки, которые характеризуют принадлежность обследованных пациентов с гемофагоцитарным синдромом у 2-х групп пациентов (с сЮИА и с другими заболеваниями) представлены в Таблице 16 [12].

Таблица 16 – Линейные модели дискриминантной функции для классификации пациентов детского возраста с гемофагоцитарным синдромом в двух группах

№	Признак	Гемофагоцитарный синдром	
		сЮИА	Другие заболевания
x_1	СОЭ	0,030	0,077
x_2	IL-18	0,002	-0,001
x_3	IFN-альфа	-0,015	0,059
	Константа	-3,686	-3,281

Исходя из таблицы 16, линейная дискриминантная функция наличия системного юношеского артрита выглядит следующим образом:

$$D_1 = -3,686 + 0,030x_1 + 0,002x_2 - 0,015x_3$$

Линейная дискриминантная функция, моделирующая другие заболевания, вызывающие гемофагоцитарный синдром:

$$D_2 = -3,281 + 0,077x_1 - 0,001x_2 - 0,059x_3$$

где

D_1 и D_2 – линейные дискриминантные функции;

$x_1 - x_3$ – значения признаков, включенных в модель (Таблица 16)

Для классификации пациентов на основании индивидуальных параметров, подставляемых в предложенные уравнения, производился расчет значений линейных дискриминантных функций с коэффициентами каждой из групп. Прогнозируемый случай относили к той группе, для которой дискриминантная функция принимала максимальное значение [19].

На основании полученных дискриминантных функций была произведена итоговая классификация наблюдений, результаты которой представлены в Таблице 17 [19].

Таблица 17 – Результаты классификации пациентов детского возраста с гемофагоцитарным синдромом в двух группах

Гемофагоцитарный синдром		Гемофагоцитарный синдром		Итого
		СЮА	Другие заболевания	
сЮИА	Абс.	14	4	18
Другие заболевания		0	14	14
сЮИА	%	77,8	22,2	100,0
Другие заболевания		0,0	100,0	100,0

Как видно из таблицы 16, чувствительность предсказания САМ при сЮИА составляет 77,8%, при использовании дискриминантной функции модель выдала 4 ошибочных диагноза из группы «других заболеваний» при сЮИА (вероятность

ошибочных предсказаний 22%), в то время как при использовании данной функции для тестирования других заболеваний с гемофагоцитарным синдромом (вероятность ошибочных предсказаний составила 100,0%). Таким образом, наиболее чувствительным биомаркером в качестве дифференциации САМ при сЮИА от гемофагоцитарного синдрома для других заболеваний является повышенный уровень IL-18 типа.

Чувствительность предсказания наличия САМ при сЮИА соответствует 77,8%. Общая точность модели – 91,3%.

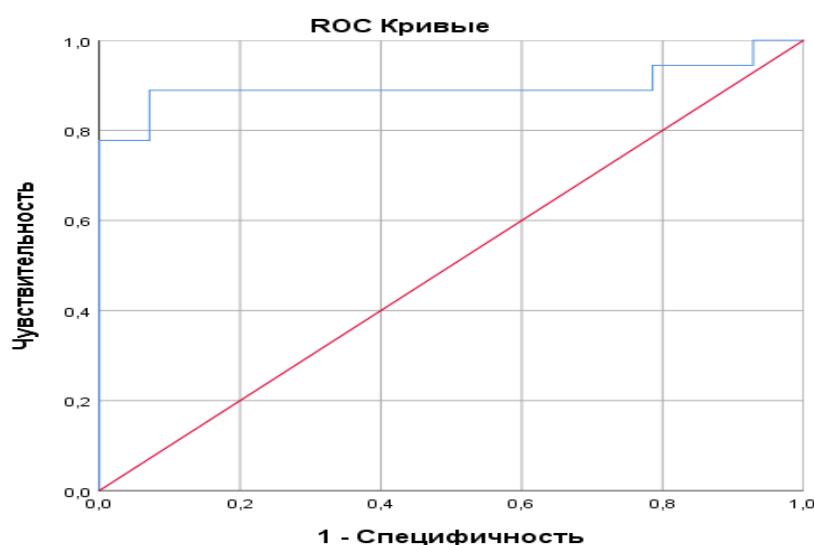


Рисунок 13 – ROC-кривая дискриминантной модели классификации пациентов детского возраста с наличием САМ при сЮИА

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,897 \pm 0,064$ (ДИ 95% 0,771-1,000), что является статистически значимым ($p < 0,001$) и соответствует, очень хорошему качеству прогностической модели (Рисунок 12) [9].

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 [23] (Таблица 18).

Таблица 18 – Координаты ROC-кривой дискриминантной модели классификации пациентов детского возраста с наличием САМ при сЮИА

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 13).

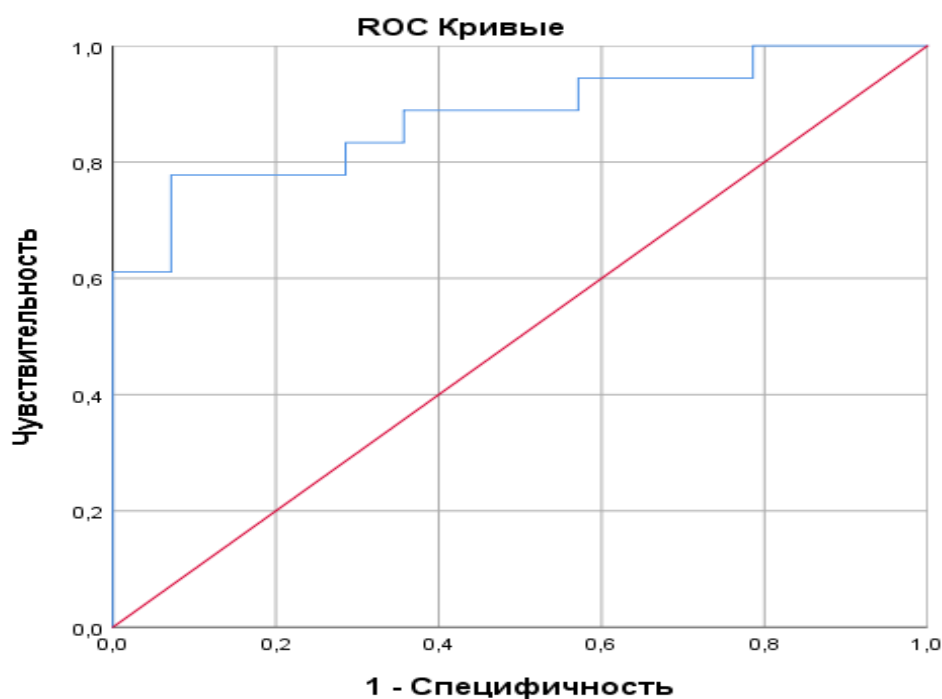


Рисунок 14 – ROC-кривая прогнозирования наличия САМ при сЮИА в зависимости от уровня IL-18

При помощи индекса Юдена определили уровень интерлейкина-18, при котором достигается максимальная чувствительность и специфичность прогнозирования САМ при сЮИА (Таблица 5).

Таблица 19 – Координаты ROC-кривой прогнозирования САМ при сЮИА в зависимости от уровня IL-18 [28]

Точка отсечения	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена
1083,4	0,778	0,786	0,563
1361,0	0,778	0,857	0,635
1549,0	0,778	0,929	0,706
1561,2	0,722	0,929	0,651
1577,7	0,667	0,929	0,595

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].

Заключение

1. При оценке цитокинового профиля у пациентов с сЮИА статистически достоверно отмечено повышение уровня провоспалительных интерлейкинов – IL-18 типа ($p=0,000$) и IL-8 типа ($p=0,034$). При анализе корреляции симптомов при сЮИА и уровнем цитокинов выявлены следующие статистические взаимосвязи: наличие артрита и повышение IL-8, 10 и 12 типов и ФНО-альфа, а также выявлена корреляция между наличием сыпи и уровнем ферритина >600 нг/мл.

2. При сравнительном анализе цитокинового профиля двух групп – сЮИА и группы контроля (пациенты из группы лихорадок неясного генеза) статистически

значимым оказалось повышение IL-18 типа у пациентов с сЮИА ($p=0,000$), при норме 104-650 пг/мл среднее значение которого составило 1973,95 пг/мл ($Me=1891,5$ [1407,44; 2942,73], у пациентов из группы контроля среднее значение уровня IL-18 типа составила всего лишь 490,28 пг/мл ($Me=115,07$ [20,13; 1035,58], в меньшей степени IL-8 ($p = 0,034$), при норме < 62 пг/мл, у пациентов с сЮИА среднее значение данного интерлейкина составило 184,11 пг/мл ($Me=81,55$ [30,25; 354,75], у пациентов из группы контроля среднее значение составило 122,12 ($Me=21,30$ [16,38; 132,22]

3. Для определения наиболее специфичных маркеров САМ при сЮИА в исследовании включены пациенты, развившие САМ и имеющие в лабораторных данных признаки гемофагоцитарного синдрома. Выявлено, что у данных пациентов отмечено значительное повышение IL-18, среднее значение составило 2231 пг/мл [965; 3829,23]. Риск развития САМ при сЮИА возникает при повышении уровня IL-18 типа >1549 пг/мл.

ГЛАВА 6. ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ ЮНОШЕСКИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

На данном этапе работы поставлены следующие задачи:

1. Анализ терапии противоревматическими препаратами, применяемых у детей с сЮИА.
2. Анализ структуры генно-инженерных биологических препаратов, применяемых у детей с сЮИА. Основные причины переключения ГИБП.

6.1 Характеристика участников исследования

На данном этапе проанализированы данные 75 пациентов с установленным диагнозом сЮИА. 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. Исходы заболевания оценены в зависимости от достижения неактивной стадии заболевания/ медикаментозной ремиссии и немедикаментозной ремиссии.

Наиболее часто при дебюте сЮИА применялась пульс-терапия глюкокортикостероидами $n=74$ (98,67%), вторым по частоте назначался тоцилизумаб $n=41$ (54,67%) (Таблица 20).

Таблица 20 – 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%

Продолжение Таблицы 20

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%

6.2 Оценка процентного соотношения назначения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов

Среди всех пациентов 60 пациентам (80%) с сЮИА были назначены генно-инженерные биологические препараты. В остальных случаях удалось достичь медикаментозной ремиссии на фоне приема глюкокортикостероидов внутривенно и/или перорально в комбинации с цитостатическими препаратами, таких как метотрексат, циклоспорин А, а также при помощи иммуномодулирующей терапии - внутривенным иммуноглобулином. Вероятно, в этих случаях у пациентов отмечалось моноциклическое течение заболевания, обострения сЮИА в дальнейшем за время наблюдения у данных пациентов не было отмечено.

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.

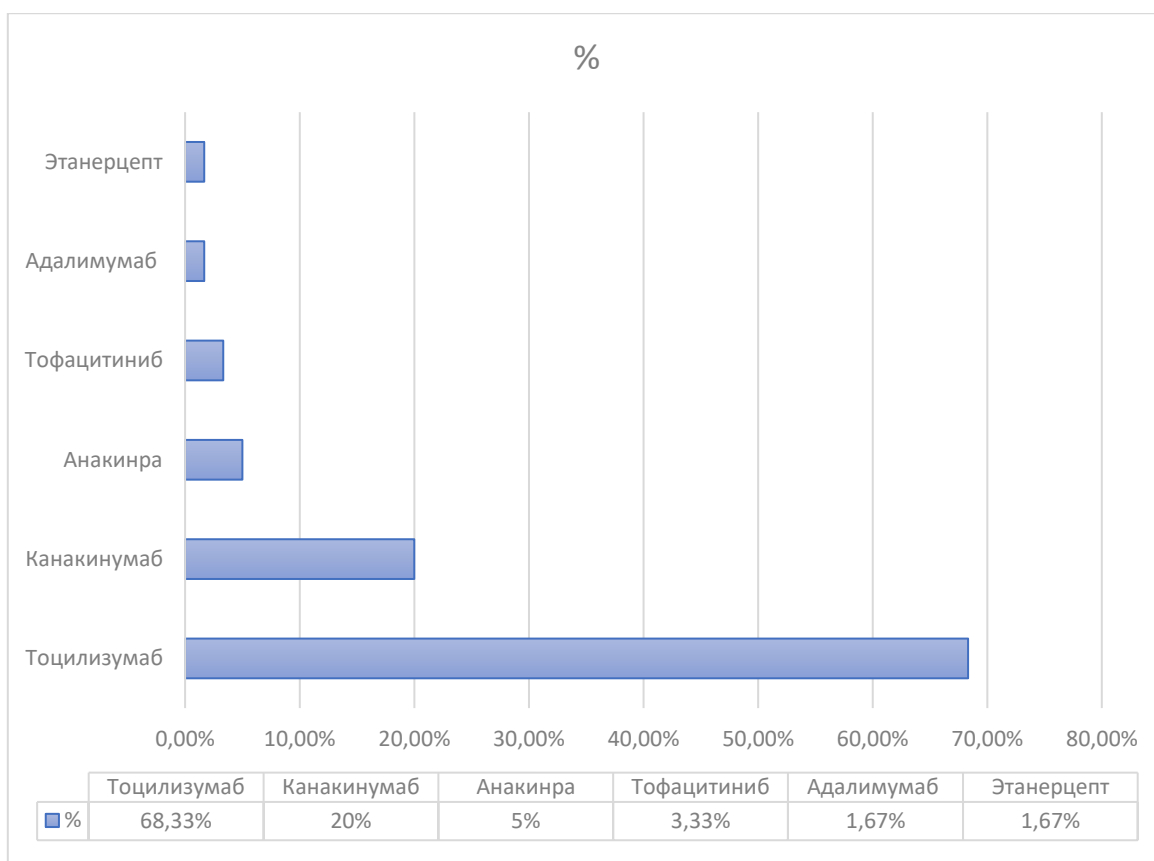


Рисунок 15 – Частота назначаемости генно-инженерных биологических препаратов

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» согласно клиническим рекомендациям. Препаратом выбора в данном случае был ингибитор IL-1 типа канакинумаб [22], (анакинра еще не была зарегистрирована в Российской Федерации). 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, стоит отметить, что дебют заболевания у этих пациентов был с развитием синдрома активацией макрофагов и

требовал назначения пульс-терапии дексаметазоном в дозировке 20 мг/м², а также преднизолона перорально, 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 дебюте заболевания у ребенка преобладал вариант течения с внесуставными проявлениями, однако через год от дебюта заболевания был отмечен стойкий суставной синдром. Ребенок длительное время получал гормональную терапию в сочетании с тоцилизумабом и метотрексатом, в связи резистентностью суставного синдрома к подобранной терапии при отсутствии системных проявлений заболевания была проведена смена терапии с тоцилизумаба на тофацитиниб с положительным эффектом (рисунок 15).

Остальные 35 пациентов достигли неактивной стадии заболевания на фоне терапии тоцилизумабом и не нуждались в коррекции лечения.

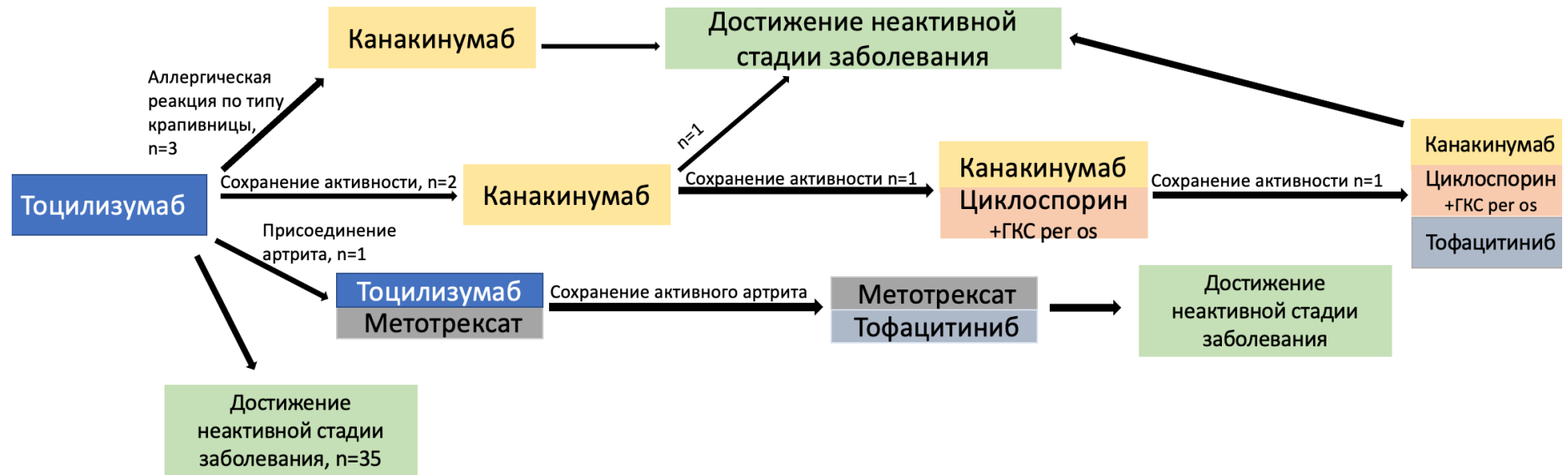


Рисунок 16 – Переключение терапии у пациентов с сЮИА

6.3 Базисные противоревматические препараты, применяемые у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами

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 21).

Одному пациенту не была назначена патогенетическая противоревматическая терапия в связи с положительным эффектом на фоне 2-х недельного приема НПВП (диклофенака). В дебюте заболевания у данного пациента отмечалась фебрильная лихорадка, летучая эритематозная линейная сыпь, артрит, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Данному пациенту был установлен диагноз сЮИА, моноциклическое течение согласно критериям ILAR и PRINTO.

Таблица 21 – 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%

6.4 Исходы заболевания

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

В первый год заболевания вышеупомянутые 59 пациентов получали в качестве стартовой терапии тоцилизумаб, однако 6 из них проведено переключение на канакинумаб по различным причинам (случаи переключения описаны ранее). 1 пациенту была назначена анакинра, на фоне терапии достигнута медикаментозная ремиссия заболевания к 3-му месяцу заболевания. Обострений у этих пациентов не отмечалось (Таблица 21).

Таблица 22 – Сроки достижения ремиссии

	Количество пациентов, достигших неактивной стадии n=75	Процент
1-ый год	60	80%
2-ой год	8	10,67%
3-ый год	6	8%
5-ый год	1	1,33%
итого	75	100%

Заключение

1. В настоящее время широко распространено использования блокатора рецепторов IL-6 типа – Тоцилизумаб в качестве первой линии терапии, блокаторы IL-1 типа в настоящее время в большей степени назначают как препараты «резерва» т.е. при резистентности к терапии блокаторами IL-6 типа, либо при проявлении нежелательных реакций

2. Среди базисных противоревматических препаратов наиболее часто назначаются метотрексат 29,3% и циклоспорин А 9,3%, ВВИГ назначался в 53,3% случаев.

3. Наиболее тяжело протекает заболевание у детей с САМ, так как у данной когорты пациентов преимущественно отмечались обострения основного заболевания, и эти пациенты нуждались в дополнительном приеме глюкокортикостероидов перорально, 15 пациентам с развитием САМ не удалось достичь неактивной стадии заболевания в течение 1 года болезни [15].

4. Учитывая особенности патогенеза в перспективе наиболее таргетным препаратом для лечения сЮИА и сЮИА, осложненным САМ, является ингибитор IL-18 типа.

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1

Девочка Д., 02.02.2019 г.р., наблюдается в детском ревматологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозом сЮИА.

Анамнез жизни без особенностей, родилась на 40 неделе, беременность протекала без особенностей, шкала Апгар 8/9 баллов, семейный анамнез не отягощен по ревматологическим заболеваниям. Вакцинации по возрасту.

Настоящее заболевания с августа 2023 года, в дебюте заболевания отмечена лихорадка до 39С, накануне за неделю перенесла кишечную инфекцию. С 05.09.2023 лихорадка ежедневно до фебрильных значений, появление пятнисто-папулёзной сыпи, в связи с чем госпитализирована в детскую городскую клиническую больницу с диагнозом острая аллергическая крапивница.

С 12.09.2022 по 23.09.2022 девочка находилась в ревматологическом отделении МДГКБ. При осмотре отмечалась яркая линейная сыпь, усиливающаяся на высоте лихорадки, лимфаденопатия, и гепатомегалия, явного артрита при осмотре не отмечено.

По лабораторным данным выявлена высокая воспалительная активность, повышение ферритина (Таблица 22).

Таблица 23 – Лабораторные данные

Лейкоциты	9,77x10 ⁹ /л	4,5-11
Нейтрофилы	6,9x10 ⁹ /л	1,5-7
Тромбоциты	395x10 ⁹ /л	150-450
Гемоглобин	101 мг/л	>120
СОЭ	27 мм/час	0-20
С-реактивный белок	21,3 мг/л	<5
Ферритин	8279 мкг/л	<600

Согласно клиническим рекомендациям девочке была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. По полученным результатам нельзя было исключить лимфопролиферативное заболевание. По данным КТ ОБП выявлены множественные конгломераты лимфатических узлов, накапливающих контраст (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Конгломераты лимфатических узлов по данным КТ ОБП

Диагноз сЮИА на тот момент был сомнителен, необходимо было проведение дополнительных исследований для исключения объемного образования. Девочке была выполнена биопсия лимфатического узла, по результатам иммуногистохимического и морфологического исследования данных за лимфопролиферативный процесс не получено. Также проведена трепанобиопсия, данных за гемобластоз нет.

Параллельно со всеми обследованиями был взят анализ на цитокиновый профиль, по результатам выявлено выраженное увеличение IL-18 типа в крови (Рисунок 18).

Интерлейкин 10	пг/мл	152,2	повышено	0,0 - 9,1
Интерлейкин 1-бета	пг/мл	225,31	повышено	0,00 - 5,00
Интерлейкин 8	пг/мл	195,1	повышено	0,0 - 62,0
Интерферон - гамма	пг/мл	58,282		0 - 189
Интерлейкин 4	пг/мл	93,91	повышено	0 - 25
Интерлейкин 2	пг/мл	14,863	повышено	0 - 10
Интерлейкин 12	пг/мл	14,22	повышено	0 - 10
Интерлейкин 18	пг/мл	2900,33	повышено	104 - 650
Интерферон - альфа	пг/мл	55,596	повышено	0 - 5
Фактор некроза опухолей -альфа	пг/мл	59,87	повышено	0 - 6

Рисунок 18 – Определение цитокинового профиля

На основании жалоб, данных анамнеза, динамического наблюдения результатов клинического обследования, девочке был выставлен диагноз «Системный юношеский идиопатический артрит», активность 2 степени, рентгенологическая стадия 1, ФК 2". В связи с высокой воспалительной активностью процесса и угрозой развития вторичного гемофагоцитарного синдрома проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном из расчета 15 мг/кг. На фоне лечения состояние ребенка с положительной динамикой. В соответствии с клиническими рекомендациями и протоколом лечения сЮИА, была инициирована терапия тоцилизумабом из расчета 12 мг/кг каждые 2 недели. 21.09.2022 под контролем клинико-лабораторных данных в/в капельно введено 180 мг тоцилизумаба. Переносимость препарата удовлетворительная, на фоне лечения состояние девочки стабилизировалось.

Клинический пример №2

Девочка В., 30.11.2020 года рождения поступила в 2020 году в отделение ревматологии Морозовской детской городской клинической больницы с жалобами на лихорадку, слабость и вялость, увеличение объема живота.

Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне инфекции (во втором триместре мать перенесла острую коронавирусную инфекцию, легкой степени, терапия симптоматическая), роды на 40 неделе, по шкале Апгар 8/9 баллов. Первая беременность протекала без особенностей, ребенок здоров. В семье хронические заболевания отсутствуют, наличие ревматологических и онкологических

заболеваний родители отрицают. Прививки – БЦЖ и гепатит Б в роддоме, остальные - медицинский отвод. В первый месяц жизни девочка наблюдалась у педиатра в связи с увеличением печеночных трансаминаз, заподозрен аутоиммунный гепатит.

Настоящее заболевание с 10.12.2020, когда появилась лихорадка до 38С. Девочка была госпитализирована в инфекционную клиническую больницу, где верифицирован диагноз острая коронавирусная инфекция (положительный серологический тест), была выписана домой с рекомендациями, назначена антибактериальная терапия. На фоне лечения состояние ребенка с положительной динамикой, лихорадка купирована, общее состояние удовлетворительное. 22.01-24.01 повышение температуры тела до 38,0, отмечалась слабость. Ребенок вновь госпитализирована в ДГКБ№9 в отделение ОРИТ, по результатам лабораторных анализов была отмечена выраженная тромбоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, выявлены положительные IgG к коронавирусной инфекции. По результатам инструментальных исследований – выраженная гепатоспленомегалия, умеренное скопление жидкости в брюшной полости в малом тазу [12]. Девочке был установлен диагноз «Мультисистемный воспалительный синдром», назначена антибактериальная терапия, пульс-терапия дексаметазоном. На фоне трехдневного лечения пульс-терапией дексаметазоном отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания панцитопении, девочка была переведена в морозовскую детскую городскую клиническую больницу с подозрением на дебют сЮИА с развитием САМ.

При осмотре в МДГКБ температура 37,0С, рост 57 см, вес 6,2 кг, общее состояние ближе к тяжелому, кожные покровы бледно-розовые, чистые, пальпируемые лимфатические узлы не увеличены, не спаяны между собой и окружающими тканями, видимые слизистые не изменены, костно-мышечная система без особенностей, большой родничок размером 1,5 смх1,5 см, не выбухает. При оценке дыхательной системы ЧДД – 32/мин, одышки не отмечалось, сердечно-сосудистая система без особенностей. Органы желудочно-кишечного тракта – размер живота увеличен за счет асцита, гепатомегалия + 3см, спленомегалия +5 см.

Учитывая лабораторные данные, физикальное исследование – наличие гепатоспленомегалии, асцита наличие у ребенка гемофагоцитарного синдрома не вызывало сомнений, необходимо было выявить генез данного состояния, круг заболеваний с которым проводился дифференциальный диагноз включал инфекционные, аутоиммунные заболевания, мультисистемный воспалительный синдром, а также первичный гемофагоцитарный синдром.

Инфекционные заболевания были исключены при госпитализации в ДКГБ №9, также был исключен гемобластоз при помощи пункции костного мозга, по данным миелограммы бластных клеток не обнаружено. Учитывая отсутствие отрицательной динамики на фоне пульс-терапии дексаметазоном при терапии мультисистемного воспалительного синдрома, данное заболевание также вызывало большие сомнения. Необходимо было провести дифференциальную диагностику между дебютом сЮИА и первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом.

По полученным лабораторным данным в день поступления в клиническом анализе крови отмечались лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; в биохимическом анализе крови – гипертриглицеридемия, повышение печеночных трансаминаз, повышение ферритина.

Пол: Женский	Время взятия: 03.02.2021 10:55:00	Диагноз: М30.3
Адрес: Дубна, ул. Попова, д.14, кв.159,	Дата рождения: 30.11.2020	Врачи: ЮСУПОВА ВАЛЕРИЯ ТИМУРОВА
Полис: 189404388		Вид оплаты: ОМС_стационар

Аналит	Результат	Ед.изм.	Пределы	Замечания
Клинико-гематология				
Лейкоциты	1,16*	10 ⁹ /л	6,00 — 17,50	
Эритроциты	3,55	10 ¹² /л	3,10 — 4,50	
Гемоглобин	102,0*	г/л	110,0 — 140,0	
Гематокрит	31,6*	%	36,0 — 42,0	
Средний объем эритроцита	89,0	фл	80,0 — 100,0	
Среднее содержание гемоглобина	28,7	пг	26,0 — 34,0	
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (расчетный показатель)	323,0	г/л	300,0 — 380,0	
Ширина распределения эритроцитов по объему	16,4*	%	11,0 — 16,0	
Тромбоциты по Фонио	32*	10 ⁹ /л	130 — 400	
Лейкоцитарная формула				
Нейтрофилы	0,56*	10 ⁹ /л	2,04 — 5,80	
Лимфоциты	0,54*	10 ⁹ /л	1,20 — 3,00	
Моноциты	0,06*	10 ⁹ /л	0,09 — 0,60	
Эозинофилы	0*	10 ⁹ /л	0,02 — 0,30	
Базофилы	0	10 ⁹ /л	0,000 — 0,065	
Абсолютное количество нормобластов	0,08	10 ⁹ /л	0,00 — 0,20	
Нейтрофилы %	48,2*	%	31,0 — 40,0	
Лимфоциты %	46,6	%	40,0 — 67,0	
Моноциты %	5,20	%	5,00 — 9,00	
Эозинофилы %	0*	%	1,00 — 5,00	
Базофилы %	0	%	0,00 — 1,00	
Относительное количество нормобластов	6,9*	NRBC/100	0,0 — 2,0	
СОЭ	6	мм/час	2 — 20	

Рисунок 19 – Лабораторные данные при поступлении в МДГКБ

Пол: Женский	Время взятия: 03.02.2021 10:57:00	Диагноз: М30.3
Адрес: Дубна, ул. Попова, д.14, кв.159,	Дата рождения: 30.11.2020	Врачи: ЮСУПОВА ВАЛЕРИЯ ТИМУРОВА
Полис: 189404388		Вид оплаты: ОМС_стационар

Аналит	Результат	Ед.изм.	Пределы	Замечания
Биохимия крови				
Общий белок	65,20	г/л	57,00 — 80,00	
Альбумин	35,80	г/л	32,00 — 45,00	
Мочевина	4,70	ммоль/л	1,80 — 6,40	
Мочевая кислота	130,60	мкмоль/л	89,30 — 357,00	
Холестерин	4,31	ммоль/л	2,30 — 5,20	
Триглицериды	3,53*	ммоль/л	0,45 — 1,70	
Липопротеиды низкой плотности	3,65	ммоль/л	1,23 — 4,45	
Билирубин общий	47,80*	мкмоль/л	0,00 — 21,00	
Билирубин прямой	18,60*	мкмоль/л	0,00 — 3,40	
Билирубин не прямой	29,20*	мкмоль/л	0,00 — 16,50	
Калий	4,4	ммоль/л	3,5 — 5,5	
Натрий	133*	ммоль/л	135 — 150	
Аланинаминотрансфераза	58,20*	Ед/л	13,00 — 45,00	
Аспартатаминотрансфераза	60,60*	Ед/л	15,00 — 60,00	
Лактатдегидрогеназа	317,00	Ед/л	180,00 — 430,00	
Гамма-глутамилтрансфераза	340,00*	Ед/л	15,00 — 132,00	
С-реактивный белок	4,3	мг/л	0,0 — 5,0	
Антистрептолизин О	159,00*	МЕ/мл	0,00 — 150,00	
Ревматоидный фактор	3,30	МЕ/мл	0,00 — 14,00	
IgA	150,30*	мг/дл	2,90 — 48,00	!!
IgG	1 459,00*	мг/дл	200,00 — 693,00	Контроль !
IgM	78,00	мг/дл	20,00 — 90,00	
Ферритин	4 214,60*	мкг/л	6,00 — 410,00	!!!

Рисунок 20 – Лабораторные данные при поступлении в МДГКБ

По результатам коагулограммы отмечалась тенденция к гипокоагуляции, по результатам исследования субпопуляции лимфоцитов – выявлено снижение лимфоцитов во всех субпопуляциях. Посев крови, мочи – рост грибов и бактерий отрицательный.

Учитывая маленький возраст пациента и отсутствие воспалительной активности (нормальный уровень С-реактивного белка, нормальное значение СОЭ), отсутствие сыпи, артрита не представлялось возможным верифицировать диагноз сЮИА. Ребенок был консультирован врачом отделения трансплантации костного мозга, выполнены уточняющие тесты - обнаружена мутация в гене UNC13D, выявлено снижение стимулированной дегрануляции NK-лимфоцитов, в связи с чем установлен заключительный диагноз «Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз». В дальнейшем девочка получала терапию согласно протоколу HLH-2004 (пульс-терапия дексаметазоном, этопозид), проведена трансплантация костного мозга.

На фоне подобранной терапии состояние девочки с положительной динамикой, марте 2021 года отмечена тенденция к нормализации клеток крови, биохимический анализ крови в норме.

Клинический пример №3

Девочка П., 04.05.2017 г.р., наблюдается в УДКБ им И.М. Сеченова в детском ревматологическом отделении №2 с клиническим диагнозом «Юношеский артрит с системным началом»

Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, роды 1-ые срочные, кесарево сечение (ягодичное предлежание). Вес при рождении 2900 см, длина 54 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Развитие по возрасту. Профилактические прививки по графику. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ринит, ветряная оспа 05.2022 [15].

Настоящее заболевание с августа 2022 года, когда впервые появились жалобы на повышение температуры тела до фебрильных значений, боли в коленных суставах. Девочка была госпитализирована в детскую городскую клиническую больницу по месту жительства, где был выполнен весь объем

инструментального и лабораторного исследования (таблица 23). Наличие артрита в коленных суставах, мелких суставах кистей и лучезапястных суставах был подтвержден при помощи УЗИ.

Таблица 24 – Данные лабораторного исследования

Лейкоциты	9,43x10 ⁹ /л	4,5-11
Нейтрофилы	3,40 x10 ⁹ /л	1,5-7
Тромбоциты	511 x10 ⁹ /л	150-450
Гемоглобин	98,7 г/л	>120
СОЭ	110 мм/час	0-20
С-реактивный белок	118 мг/л	<5
Ферритин	198,4 нг/мл	<600

В период госпитализации были исключены онкологические заболевания, инфекции, воспалительные заболевания кишечника. Ребенку была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с положительной динамикой, отмечена тенденция к нормализации показателей, назначена терапия метотрексатом в дозировке 15 мг/м², а также тоцилизумабом 12 мг/кг. В дальнейшем рекомендована госпитализация в федеральный центр – УДКБ им И.М. Сеченова для подбора патогенетической терапии.

Девочка поступила в феврале 2023 года, на момент поступления продолжала принимать в качестве базисной терапии метотрексат, тоцилизумаб. При поступлении сохранялся активный суставной синдром, представленный экссудативными изменениями в мелких межфаланговых суставах кистей, ограничением движения в лучезапястных суставах, пролиферативными изменениями в коленных суставах и ограничением движения в них. В крови воспалительной активности не отмечено. При повторном введении тоцилизумаба обнаружена нежелательная реакция в виде стойкой лейкопении и нейтропении, в связи с чем появилась необходимость изменить тактику лечения. В марте 2023 года проведена коррекция терапии, тоцилизумаб заменен на анакинру - блокатор IL-1

типа в дозировке 2 мг/кг ежедневно. В межгоспитальный период терапию получала постоянно, без пропусков. На этом фоне уже через месяц была достигнута неактивная стадия заболевания, суставной синдром регрессировал. Последняя госпитализация была в январе 2024 года. За время наблюдения обострения заболевания не отмечалось, активный суставной синдром при осмотре отсутствовал, нежелательных явлений на введение анакинры также не отмечено за все время лечения. Состояние девочки расценено как стойкая медикаментозная ремиссия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системный юношеский идиопатический артрит в настоящее время принято рассматривать как специфичный подтип юношеского идиопатического артрита [136]. Клинические проявления, характеризующиеся наличием фебрильной лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепато и/или спленомегалии, серозита(ов), артрита формируют дефиницию заболевания, а также являются основой диагностических критериев заболевания. сЮИА наиболее тяжелая форма, это обусловлено тем, что при подозрении данного заболевания пациенты имеют достаточно сложный диагностический путь, включающий в себя этап дифференциальной диагностики с большим количеством заболеваний и большим объемом лабораторных и инструментальных обследований. После верификации диагноза пациенты с сЮИА требуют назначения достаточно серьезной терапии. Наиболее частое осложнение сЮИА – синдром активации макрофагов, до настоящего времени является жизнеугрожающим заболеванием, требующим незамедлительного лечения [27].

В группе ЮИА, заболеваемость системной формой достигает 10-20% случаев [88, 130]. В нашем исследовании проанализирована медицинская документация 75 пациентов с подтвержденным диагнозом сЮИА, исследуя эпидемиологическую и демографическую характеристику заболевания мы не нашли противоречий с опубликованными данными. не отмечено численного превосходства заболеваемости по полу, что согласуется с другими исследованиями [53, 88, 130, 131, 133]. По нашим данным возраст дебюта заболевания в среднем составляет 5 лет, что также не противоречит мировым данным [73, 90, 105, 132].

В период манифестации сЮИА из клиническим симптомов превалировали фебрильная лихорадка (98,7%), лимфаденопатия (96%), гепато и/или спленомегалия (88%) и сыпь (76%), артрит в дебюте заболевания встречался всего лишь в 50,7%. При дальнейшем наблюдении пациентов у всех было отмечено присоединение артрита в среднем через 4 месяца. Стоит отметить, что зачастую диагноз сЮИА сложно установить ввиду отсутствия очевидных признаков

артрита, так, например, в исследовании Behrens et al. проведена работа по описанию клинических проявления сЮИА у 136 пациентов. В 75% случаев дебют заболевания сопровождался симптомокомплексом состоящим из фебрильной лихорадки в сопровождении с сыпью и артритом, таким образом артрит не был в дебюте заболевания у 25% пациентов. Вероятнее всего разница в частоте выявления артрита в дебюте заболевания связана с тем, что в данную работу включено большое количество пациентов. В недавней работе Sag et al. [134] проведено ретроспективное исследование 75 пациентов в период с 2010 по 2017 год. Средний возраст пациентов составил 6,5 лет, в процентном соотношении морбидность среди пациентов по половым признаком значительно не отличалась – 56% мальчиков и 44% девочек. Частота лихорадки составила 100%, сыпи - 66,2%, лимфаденопатии - 20,3%, серозитов - 17%, гепато/спленомегалии - 28,4%, что согласуется с полученными нами данными, и только частота выявленного артрита была выше, чем в нашем исследовании и составила 78,7%, что, возможно, связано с оценкой артрита только по клиническим проявлениям, в то время как при оценке наличия суставного синдрома в нашем исследовании учитывались УЗИ данные. У 24% пациентов отмечался САМ. По нашим данным частота осложнения САМ у пациентов с сЮИА составила 29,3%.

Среди лабораторных данных характерно повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов в крови, снижение уровня гемоглобина (т.н. анемия хронических заболеваний), повышение уровня тромбоцитов и СОЭ, высокой воспалительной активностью в крови [96]. В нашем исследовании при сравнении стандартных лабораторных данных примечательным оказалось повышение уровня IgG и М, а также ферритина при сравнении с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза, ($p < 0,005$). В немногочисленных опубликованных работах исследовался уровень IgG в 3 группах: у пациентов с сЮИА в активной стадии заболевания, у пациентов с сЮИА вне активной стадии, у здоровых пациентов. По результатам уровень IgG не отличался у здоровой группы пациентов и у пациентов с неактивной стадией сЮИА, но имел отклонения в сторону увеличения концентрации в случае активности сЮИА [108, 117]. Таким образом, выявление в

лабораторных данных не только лейкоцитоза, нейтрофилеза, тромбоцитоза, ускорения СОЭ, но и увеличения концентрации ферритина, иммуноглобулинов G и M могут также помочь практикующему врачу любого звена заподозрить дебют сЮИА [103]. Учитывая сложности верификации диагноза в связи с отсутствием явных признаков артрита в дебюте сЮИА, проанализирована чувствительность и специфичность критериев диагностики ILAR и PRINTO. В ходе исследования мы выявили, что критерии PRINTO являются наиболее чувствительными для постановки диагноза сЮИА, в то время как ILAR обладают более высокой специфичностью. Таким образом критерии PRINTO являются наиболее инклюзивными в связи с отсутствием необходимости наличия артрита. В связи с недостаточной чувствительностью принятых классификационных критериев ILAR для диагностики сЮИА, особенно в дебюте заболевания Yamaguchi et al. были предложены собственные критерии, получившие название автора [113]. Было проведено исследование по сравнительной характеристике применения классических критериев (ILAR) и критериев Yamaguchi, которые используются в диагностике заболевания у взрослых и детей старше 16 лет. В ходе исследования было выявлено, что критерии Yamaguchi являются более инклюзивными на этапе диагностики сЮИА, что может облегчить верификацию диагноза на более раннем этапе, без ожидания развития артрита. Также ранее проводилось сравнение критериев PRINTO и ILAR. Были включены 82 пациента с диагнозом сЮИА и 189 пациентов с другими ревматическими заболеваниями со схожей симптоматикой (болезнь Кавасаки, семейная средиземноморская лихорадка, криопирин-ассоциированный синдром, TRAPS и дефицит меволонат-киназы) [110]. По полученным результатам критерии, предложенные международной организацией исследований детской ревматологии (PRINTO), продемонстрировали наиболее высокую чувствительность при сравнении с критериями, предложенными ILAR, но сопоставимую специфичность.

Таким образом, остается актуальным вопрос дальнейшего усовершенствования диагностических критериев сЮИА для более ранней верификации заболевания. Проблемы с существующими диагностическими

критериями, отсутствие явных иммунологических или генетических маркеров заболевания также обуславливают необходимость проведения дифференциальной диагностики и исключения других заболеваний, сопровождающихся сходной клинической симптоматикой. Симптомокомплекс, характеризующий ЮИА с системным началом, встречается и при многих других заболеваниях. Также учитывая иммуноподавляющую направленность противоревматической терапии, включающую не только ГИБП, цитостатики, но и применение ГК, как перорально, так и парентерально, необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику с рядом заболеваний до назначения терапии. Наше исследование показало, что в дебюте чаще всего дифференциальную диагностику сЮИА проводят с инфекционными заболеваниями.

Дифференциальная диагностика с онкогематологическими/лимфопролиферативными заболеваниями - один из обязательных этапов диагностики сЮИА. «Золотым стандартом» исключения, в частности, гемобластозов, а также солидных опухолей с наличием метастазов в костный мозг, является анализ миелограммы. Преимуществом данного исследования является высокая специфичность данного метода для острых гемобластозов. Из инструментальных исследований согласно клиническим рекомендациям необходимо проведение КТ ОГК и ОБП, забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. Данный метод позволяет визуализировать патологическое скопление контрастного фармпрепарата в солидных опухолях или метастатических лимфатических узлах.

В нашем исследовании 13 пациентам из 75 (17,3%) была проведена колоноскопия с целью исключения ВЗК в связи с наличием патогномоничных симптомов (боли в животе, потеря веса, патологические примеси в стуле, снижение гемоглобина и гематокрита). По данным исследования, предоставленным Maller J. et al. [80], которые основывались на анализе историй болезни 16 пациентов с выявленными ВЗК, средняя продолжительность сЮИА до выявления ВЗК составляла 3 года (стандартное отклонение $\pm 2,3$ года, диапазон 1–9,5 лет). В течение 3 месяцев до постановки диагноза ВЗК у 9 пациентов (56%) отмечался

активный сЮИА, а у остальных 7 (44%) заболевание находилось в состоянии «покоя» [80]. В нашей выборке пациентов с сЮИА выявлены 3 пациента с ВЗК (все мальчики). Все пациенты соответствовали критериям PRINTO в дебюте заболевания, у всех была получена ремиссия или достигнута низкая активность заболевания на фоне противоревматической терапии. Наши данные по средней продолжительности сЮИА до выявления ВЗК в целом не отличаются от опубликованных. Взаимосвязь сЮИА и ВЗК в настоящее время дискутируется [5, 80, 81], чаще всего данный феномен трактуют как коморбидность двух нозологий.

С целью упрощения диагностики сЮИА появилась необходимость выявления специфичных биомаркеров для данного заболевания. В данной работе было проведено исследование спектра ряда цитокинов с целью выявления патогномоничных маркеров развития сЮИА и САМ при сЮИА. В нашем исследовании имеются методологические ограничения, а именно размер выборки. В наблюдении приняло участие 32 пациента, получены статистически достоверные результаты специфичности IL-18 для сЮИА, однако статистические тесты требуют большей выборки для обеспечения справедливого представления. Рекомендация по использованию IL-18 требует дальнейшего исследования для справедливого суждения об использовании данного цитокина в качестве биомаркера сЮИА. Не исключено, что причиной отсутствия взаимосвязи заболевания сЮИА с другими интерлейкинами (помимо IL-18) также связана с малым количеством исследованных пациентов, а также со сходством патогенеза при заболеваниях из группы лихорадок неясного генеза, так при мультисистемном воспалительном синдроме и болезни Кавасаки характерно повышение уровня IL-6 типа и ФНО-альфа [56, 87, 107]. В исследовании проведенном Yasin et al. было включено 40 пациентов с сЮИА, уровень IL-18 сравнивался с учетом активности заболевания, истории САМ и других биомаркеров. Полученные данные в целом сопоставимы с нашим исследованием, однако, в исследовании Yasin et al были отмечены более высокие значения IL-18, особенно в активной стадии заболевания и при присоединении САМ (медиана 1164 пг/мл и 13380 пг/мл соответственно). Многие исследователи выдвигают гипотезу о том, что повышение уровня IL-18 является

наиболее характерным для сЮИА и риском развития синдрома активации макрофагов. Сложности дифференциальной диагностики отмечаются не только в дебюте сЮИА, но и при развитии САМ, который представляет собой вариант гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH) и может развиваться на фоне вирусных заболеваний у предрасположенных детей [27]. Была также выявлена корреляция между вариантом заболевания и повышением уровня определенного цитокина. В одном исследовании Shimizu et al. выявлена позитивная корреляция между повышением уровня IL-6 и развитием эрозивного артрита, а также повышением уровня IL-18 и вариантом течения с развитием САМ и внесуставных проявлений [124]. С целью подтверждения и/или опровержения гипотезы о специфичности IL-18 при сЮИА исследователи Yasin et al. также измеряли уровень вышеуказанного провоспалительного цитокина при разных заболеваниях [78]. В этом исследовании были взяты образцы крови у пациентов с сЮИА в том числе с развитием синдрома активации макрофагов, а также у пациентов с вторичным гемофагоцитозом при Эбштейн-Барр вирусной инфекцией, и у пациентов с болезнью Кавасаки. Было выявлено, что IL-18 коррелировал с повышенным уровнем С-реактивного белка, ферритином, ЛДГ. Также авторы показали в своем исследовании, что повышение уровня IL-18 были наиболее специфичны для САМ/сЮИА нежели у пациентов с вторичным гемофагоцитозом при ЭБВ-инфекции и болезни Кавасаки ($p < 0,05$) [78]. Таким образом на данном этапе, согласно литературным и собственным данным, можно судить о значимости IL-18 типа в диагностике сЮИА, данный маркер действительно является перспективным биомаркером на этапе дифференциальной диагностики.

Терапия у пациентов с сЮИА включает достаточный пул противоревматических препаратов из разных групп и обладающих разными фармакологическими характеристиками: механизмами действий, фармакокинетики, фармакодинамики. В настоящее время сохраняется высокая приверженность к назначению тоцилизумаба, блокатора IL-6 типа [6], однако за последние годы в Москве отмечается тенденция к использованию IL-1 типа, а именно анакинры как препарата первой линии терапии. Последние проведенные

исследования касательно медикаментозной терапии пациентов с сЮИА показывают достаточно хорошую эффективность и безопасность применения анакинры – блокатора IL-1 типа в качестве препарата 1-ой линии терапии в комбинации с другими лекарственными препаратами, а также в качестве монотерапии [44, 45, 46, 116, 140].

Терапия канакинумабом – ингибитора IL-1 типа наравне с тоцилизумабом является первой линии при лечении сЮИА без САМ [39], однако уступает в терапии сЮИА с суставными проявлениями. Так, в мультицентральном исследовании, проведенном в Италии в 15 ревматологических центрах, была изучена эффективность канакинумаба у пациентов с сЮИА. По результатам исследования 68 пациентов из 80 на момент инициации терапии канакинумабом находились в активной стадии заболевания, из них 57,4% пациентов достигли неактивной стадии без приема ГКС уже на 6 месяце заболевания и 63,8% через 12 месяцев. Причинами отсутствия положительной динамики явились наличие в анамнезе синдрома активации макрофагов, а также количество пораженных суставов ≥ 5 [49].

Также были опубликованы данные об успешной терапии синдрома активации макрофагов путем внутривенного введения анакинры [141]. Как известно, терапия гемофагоцитарного синдрома переменна и зависит от причины возникновения данного осложнения. Например, при первичном гемофагоцитозе (семейном) используется применение дексаметазона, этопозида, циклоспорина А и трансплантации костного мозга [17]. Терапия вторичного гемофагоцитарного синдрома при инфекционных заболеваниях зачастую требует терапии основного заболевания, однако в тяжелых случаях даже при инфекционном генезе гемофагоцитарного синдрома сложно избежать применения иммуномодулирующих препаратов и цитостатических лекарственных средств [122]. За последние несколько лет в тяжелых случаях САМ (при сЮИА) отмечена высокая эффективность эмапалумаба - блокатора интерферрона-гамма в индукции ремиссии [50, 52, 67, 128]. Так, в исследовании F. De Benedetti et al., были опубликованы результаты успешного применения эмапалумаба у пациентов с

рефрактерным САМ [67]. Рефрактерность САМ ставилась при условии низкой толерантности к терапии высокими дозировками ГКС перорально (2 мг/кг) и внутривенной терапии ГКС в дозировке 30 мг/кг/сут в течение 3-х дней. Ремиссия заболевания была достигнута у 13 пациентов из 14 уже к 8 недели, медиана достижения ремиссии составила 25 дней. Начальная доза эмапалумаба составляла 6 мг/кг в 0-й день, затем 3 мг/кг каждые 3 дня до 15-го дня и дважды в неделю до 28-го дня. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что сЮИА имеет более позитивные прогнозы исхода заболевания в связи с появлением новых препаратов, действующих на определенные звенья патогенеза заболевания.

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 ($p=0,034$

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 иницирован 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 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Е. И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение / Е. И. Алексеева // Непрерывное профессиональное образование. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 78-94.
2. Бзарова, Т. М. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита : специальность 14.01.08. «Педиатрия», 14.01.22. «Ревматология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бзарова Татьяна Маратовна; Научный центр здоровья детей РАМН. – Москва, 2015. – 467 с.
3. Боякова, Н. В. Прогнозирование послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка : специальность 14.01.17. «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Боякова Нина Васильевна; Красноярская государственная медицинская академия им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого. – Красноярск, 2016. – 150 с.
4. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? / С. И. Валиева, А. А. Глазырина, Н. Н. Кулешов, М. С. Дзис, С. Х. Курбанова, А. С. Сологуб, Е. А. Коробьянц, В. Т. Юсупова // Современная ревматология. – 2019. – № 3 (13). – С. 45-50.
5. Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом / Е. С. Жолобова, В. Т. Юсупова, Е. Ю. Афолина, В. А. Серая, М. Н. Николаева, М. С. Дзис, О. Г. Суховьёва, С. Х. Курбанова, С. И. Валиева // Consilium Medicum. – 2023. – № 8 (25). – С. 530-534.
6. Выбор и переключение генно- инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного артрита / Е. С. Жолобова, А. В. Мелешкина, Е. Ю. Афолина [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2018. – № 3(97). – [Электронный ресурс]. URL: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=364§ion=5235> (дата обращения: 10.11.2024).

7. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58-68.
8. Гром, А. А. Системный ювенильный идиопатический артрит: механизмы развития, мишени для генноинженерной биологической терапии / А. А. Гром // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – №3(11). – С. 28-33. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17917667> (дата обращения: 12.10.2024).
9. Диагностические предикторы у пациентов с раком желудка / Е. А. Горбунова, А. Р. Караханян, Я. А. Янкина [и др.] // Морфологические ведомости. – 2020. – Т. 28. – № 4. – С. 18-24. – DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(4):473.
10. Использование множественного логистического регрессионного анализа в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных раком желудка / Н. В. Боякова, В. В. Козлов, Г. Н. Филькин [и др.] // Современные медицинские технологии в диагностике и лечении онкологических заболеваний : Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Красноярск, 23–25 октября 2015 года. – Красноярск: типография РПФ "СМиК", 2015. – С. 18-24.
11. Кадагидзе, З. Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. – № 3. – С. 131-139.
12. Капанадзе, Л. Б. Двухэнергетическая компьютерная томография в диагностике и мониторинге мочекаменной болезни : специальность 14.01.13. «Лучевая диагностика, лучевая терапия», 14.01.23. «Урология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Капанадзе Лидия Бадриевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 125 с.
13. Клинико-морфологические предикторы рецидива рака паренхимы почки / С. М. Амрахов, П. В. Глыбочко, Д. В. Бутнару [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2024. – Т. 18. – № S2.1. – С. 136-146.
14. Кондратьева, Н. М. Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом - эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита :

специальность 3.1.21. «Педиатрия» ; 3.1.27. «Ревматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кондратьева Наталья Михайловна; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 198 с.

15. Крехова, Е. А. Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом : специальность 3.1.21. «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Крехова Елизавета Антоновна ; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 200 с.

16. Методические подходы к применению «Регистра детей с ювенильными артритами» на уровне специализированной медицинской помощи / В. А. Малиевский, О. А. Малиевский, Р. З. Ахметшин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 1 (57). – С. 100-105.

17. Масчан, М. А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / М. А. Масчан, Г.А. Новичкова // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 3 (8). – С. 66-75.

18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Юношеский артрит с системным началом : Клинические рекомендации : утверждены Ассоциацией детских ревматологов. – 2021. – 192 с.

19. Оценка морфофункциональных признаков студентов периодов 1987-1992 гг. и 2008-2010 гг. с использованием дискриминантного анализа / С. В. Штейнердт, Е. Е. Ачкасов, В. В. Козлов, В. Г. Черкасова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – Т. 17. – № 4. – С. 53-56.

20. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного наблюдения / М. М. Костик, Е. А. Исупова, И. А. Чикова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – № 4 (11). – С. 30–39.

21. Предикторы печеночной недостаточности при механической желтухе / Ю. С. Винник, Р. А. Пахомова, Л. В. Кочетова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 3. – С. 37-41. – DOI 10.17116/hirurgia2018337-41.
22. Применение канакинумаба у пациента с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита с непереносимостью тоцилизумаба (клинический случай) / В. А. Малиевский, С. С. Жуков, Е. П. Первушина [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – № 5 (17). – С. 228–230.
23. Русанов, А. С. Создание алгоритма прогноза выживаемости онкологических пациентов на фоне и после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 : специальность 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Русанов Александр Сергеевич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 155 с.
24. Салугина, С. О. Современные подходы к диагностике ювенильных артритов / С. О. Салугина, Н. Н. Кузьмина, Н. В. Филиппова // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4 (46). – С. 65-72.
25. Семенова, О. В. Исходы и прогноз у пациентов с различными вариантами ювенильного артрита через 10 и более лет от начала болезни / О. В. Семенова, С. О. Салугина // РМЖ. – 2007. – №26. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ishody_i_prognoz_u_pacientov_s_razlichny_mi_variantami_yuvenilnogo_artrita_cherez_10_i_boleee_let_ot_nachala_boleznii/ (дата обращения: 24.03.2025).
26. Семёнов, Э. В. Оптимизация подходов к диагностике и оценке риска развития рецидива у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря : специальность 14.01.12. «Онкология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Семёнов Эдуард Васильевич; Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН. – Томск, 2017. – 138 с.
27. Синдром активации макрофагов при ревматических заболеваниях у детей: ретроспективное исследование / М. И. Каледа, И. П. Никишина, С. О. Салугина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 5. – С. 53–

62. – Электронный ресурс]. URL: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=384§ion=6292> (дата обращения: 23.10.2024).
28. Соколов, Н. А. Подготовка лидеров в области общественного здоровья и здравоохранения на этапе высшего образования : специальность 14.02.03. «Общественное здоровье и здравоохранение» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Соколов Никита Александрович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 208 с.
29. Сравнительная характеристика разных режимов терапии тоцилизумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом / М. М. Костик, М. Ф. Дубко, Л. С. Снегирёва [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 5 (12). – С. 18-23.
30. Терскова, Н. В. Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические предикторы хронического аденоидита у детей : специальность 14.01.03. «Болезни уха, горла и носа» , 14.03.09. «Клиническая иммунология, аллергология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Терскова Наталья Викторовна; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи. – Красноярск, 2016. – 475 с.
31. Терскова, Н. В. Практическая ценность дискриминантного анализа в диагностике хронического аденоидита у детей / Н. В. Терскова, В. В. Козлов, С. Г. Вахрушев // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 6 (90). – С. 82-86.
32. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза / А. Г. Румянцев [и др.]. – 2014. – 19 с.
33. Цой, Л. В. Роль молекулярных маркеров в диагностике почечно-клеточного рака и рака предстательной железы : специальность 14.03.02. «Патологическая анатомия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Цой Лариса Валерьевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 183 с.
34. Цулукия, И. Т. Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического

артрита без системных проявлений : специальность 3.1.21. «Педиатрия» ; 3.1.27. «Ревматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Цулукия Ирина Тенгизовна; ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 220 с.

35. Ювенильный идиопатический артрит : клинические рекомендации / Ассоциация детских ревматологов. – Москва, 2022. – 281 с.

36. Юношеский артрит: клинические рекомендации / Союз педиатров России. – Москва, 2017. – 92 с.

37. 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 [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2024. – № 2 (103). – С. 52-60.

38. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative / A. Ravelli [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2016. – № 3 (75). – P. 481-489.

39. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis / K. B. Onel [et al.] // Arthritis and Rheumatology. – 2022. – № 4 (74). – P. 553-569.

40. A case of juvenile rheumatoid arthritis with panuveitis / M. Ishihara, S. Nakamura, K. Okada [et al.] // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 1992. – № 96(1). – P. 109-113. – [Электронный ресурс]. – URL: [https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1553868/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1553868/) (дата обращения: 08.10.2024).

41. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile

- idiopathic arthritis (ANAJIS trial) / P. Quartier [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – № 5 (70). – P. 747–754.
42. Albaker, A. R. Current Review of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: What Do Paediatricians Need to Know? / A. R. Albaker // *Open Journal of Pediatrics*. – 2020. – № 4 (10). – P. 769–801.
43. An economic comparison of treatment strategies with anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) / A. Bullement [et al.] // *Open access rheumatology : research and reviews*. – 2021. – Vol. 13. – P. 257–266.
44. Anakinra as first-line monotherapy for new-onset steroid-naïve sJIA patients / M. V. Mastrolia [et al.] // *Expert review of clinical immunology*. – 2024. – № 11 (20). – P. 1293–1295.
45. Anakinra in children and adults with Still's disease / S. J. Vastert [et al.] // *Rheumatology (United Kingdom)*. – 2019. – № 58. – P. vi9-vi22.
46. Anakinra in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: long-term safety from the pharmachild registry / G. Giancane [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2022. – № 4 (49). – P. 398-407.
47. Atemnkeng Ntam, V. Safety and efficacy of anakinra as first-line or second-line therapy for systemic onset juvenile idiopathic arthritis - data from the German BIKER registry / V. Atemnkeng Ntam, A. Klein, G. Horneff // *Expert opinion on drug safety*. – 2021. – № 1 (20). – P. 93-100.
48. Bruck, N. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches / N. Bruck, A. Schnabel, C. M. Hedrich // *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. – 2015. – № 1 (159). – P. 72-83.
49. Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort / A. De Matteis [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2022. – № 4 (61). – P. 1621-1629.
50. Case Report: Refractory macrophage activation syndrome requiring high-dose anakinra, emapalumab, and etoposide therapy in early-onset systemic juvenile idiopathic

arthritis associated with adenoviremia / E. D. Slaney [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2024. – № 11. – P. 1336554.

51. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis / M. Shimizu [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. – 2018. – № 3 (191). – P. 349-355.

52. Chellapandian, D. Case report: Emapalumab for active disease control prior to hematopoietic stem cell transplantation in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis complicated by macrophage activation syndrome / D. Chellapandian, D. Milojevic // *Frontiers in pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1123104.

53. Clinical variability of the systemic juvenile idiopathic arthritis course: literature review based on case series / O. Boyarchuk [et al.] // *Reumatologia*. – 2020. – № 6 (58). – P. 436.

54. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity / H. Kudela [et al.] // *BMC rheumatology*. – 2019. – № 1 (3). – DOI:10.1186/s41927-019-0053-z.

55. Comparison of blast percentage calculated based on bone marrow all nucleated cells and non-erythroid cells in myelodysplastic syndromes with erythroid hyperplasia / K. Mashima [et al.] // *Annals of hematology*. – 2019. – № 5 (98). – P. 1127–1133.

56. Comparison of Interleukin-6 plasma concentration in multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and pediatric sepsis / F. Diaz [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 756083.

57. Complementary HLH susceptibility factors converge on CD8 T-cell hyperactivation / E. Landy [et al.] // *Blood advances*. – 2023. – № 22 (7). – P. 6949-6963.

58. Consensus clinical approach for a newly diagnosed systemic juvenile idiopathic arthritis among members of the pediatric rheumatology Arab group / H. M. Alkwai [et al.] // *International Journal of Pediatrics & Adolescent Medicine*. – 2021. – № 3 (8). – P. 129.

59. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis / E. M. Dewitt [et al.] // *Arthritis care & research*. – 2012. – № 7 (64). – P. 1001-1010.

60. Course, outcome and complications in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis / M. Dewoolkar [et al.] // Indian journal of pediatrics. – 2017. – № 4 (84). – P. 294-298.
61. Development of new classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis / F. Minoia [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2014. – № S1 (12). – DOI:10.1002/art.39332.
62. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis / M. Shimizu [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). – 2010. – № 9 (49). – P. 1645-1653.
63. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy / A. H. Brachat [et al.] // Arthritis research & therapy. – 2017. – № 1 (19). – P. 13.
64. Effect of first-line biologic initiation on glucocorticoid exposure in children hospitalized with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: emulation of a pragmatic trial using observational data / R. G. Peterson [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2021. – № 1 (19). – P. 109.
65. Effective therapy of tocilizumab on systemic juvenile idiopathic arthritis-associated refractory macrophage activation syndrome / J. Wu [et al.] // Modern rheumatology. – 2022. – № 6 (32). – P. 1114-1121.
66. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / S. Tarp [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). – 2016. – № 4 (55). – P. 669-679.
67. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome / F. De Benedetti [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2023. – № 6 (82). – P. 857-865.
68. Efficacy and Safety of Prolonged Rituximab Treatment in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis / E. I. Alexeeva [et al.] // Current pediatrics. – 2013. – № 2 (12). – P. 89.

69. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases / R. Mouy [et al.] // The Journal of pediatrics. – 1996. – № 5 (129). – P. 750-754.
70. Epidemiological characteristics of rheumatic diseases in children residing in moscow and antirheumatic therapy / V. K. Sevostyanov [et al.] // Voprosy Prakticheskoi Pediatrii. – 2019. – № 5 (14). – P. 95-101.
71. Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – data from the German AID-registry / E. Lainka [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2021. – № 1 (19). – P. 1-12.
72. Extremely elevated IL-18 levels may help distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other febrile diseases / Y. Xia [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2017. – № 2 (50). – P. e5958.
73. First-line options for systemic juvenile idiopathic arthritis treatment: an observational study of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans / T. Beukelman [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2022. – № 1 (20). – P. 1–10.
74. Grevich, S. Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition / S. Grevich, S. Shenoi // Adolescent Health, Medicine and Therapeutics. – 2017. – Vol. 8. – P. 125.
75. Henderson, L. A. Macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management / L. A. Henderson, R. Q. Cron // Paediatric drugs. – 2020. – № 1 (22). – P. 29–44.
76. Hinze, C. H. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis / C. H. Hinze, D. Foell, C. Kessel // Nature Reviews Rheumatology. – 2023. – № 12 (19). – P. 778-789.
77. Hoy, S. M. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis / S. M. Hoy // BioDrugs. – 2015. – № 2 (29). – P. 133-142.
78. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome / S. Yasin [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). – 2020. – № 2 (59). – P. 361–366.

79. Impaired Interleukin-18 Signaling in Natural Killer Cells From Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis / T. Ohya [et al.] // *ACR open rheumatology*. – 2022. – № 6 (4). – P. 503–510.
80. Inflammatory Bowel Disease in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis / J. Maller [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2021. – № 4 (48). – P. 567-574.
81. Inflammatory bowel disease in patients with systemic juvenile arthritis: Case report / E. S. Zholobova [et al.] // *Consilium Medicum*. – 2023. – № 8 (25). – P. 530-534.
82. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis / M. Shimizu [et al.] // *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. – 2015. – № 2 (160). – P. 277-281.
83. Interstitial lung disease in patients with juvenile arthritis with systemic onset: A description of a series of clinical cases with bibliographical review / M. M. Kostik [et al.] // *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. – 2020. – № 2 (99). – P. 125-136.
84. Intravenous administration of anakinra in children with macrophage activation syndrome / O. Phadke [et al.] // *Pediatric Rheumatology*. – 2021. – № 1 (19). – P. 98.
85. Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: one year outcomes of an inception cohort of Australian children / G. Tiller [et al.] // *Pediatric rheumatology online journal*. – 2018. – № 1 (16). – P. 69.
86. Kelly, A. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis / A. Kelly, A. V. Ramanan // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2007. – № 5 (19). – P. 477-481.
87. Kim, D. S. Serum interleukin-6 in Kawasaki disease / D. S. Kim // *Yonsei medical journal*. – 1992. – № 2 (33). – P. 183-188.
88. Kimura, Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Clinical manifestations and diagnosis / Y. Kimura, G. Schulert // [Electronic resource]. URL: <https://medilib.ir/uptodate/show/6413> (date of request: 12.10.2024).
89. Krasgmu.ru : official website. – URL: <https://krasgmu.ru/index.php?cid=11&md=c737d12a9e207ead70da3515200bd230&oid=216631&page%5Bcommon%5D=download>.

90. Kumar, S. Application of the Yamaguchi criteria for classification of «suspected» systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) / S. Kumar, D. S. Kunhiraman, L. Rajam // *Pediatric rheumatology online journal*. – 2012. – № 1 (10). – P. 40.
91. Kumar, S. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and management / S. Kumar // *Indian journal of pediatrics*. – 2016. – № 4 (83). – P. 322-327.
92. Lev, D. Z. Rheumatic manifestations and autoimmunity associated with COVID-19 / D. Z. Lev, A. Dotan, M. Ehrenfeld // *Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID19 Syndrome and COVID-19 Vaccination*, 2022. – P. 437-449.
93. Liles, W. C. Review: nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response / W. C. Liles, W. C. Van Voorhis // *The Journal of infectious diseases*. – 1995. – № 6 (172). – P. 1573-1580.
94. Macrophage activation syndrome / A. Ravelli [et al.] // *Hematology/oncology clinics of North America*. – 2015. – № 5 (29). – P. 927-941.
95. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset of the juvenile idiopathic arthritis / D. Jain [et al.] // *Reumatologia*. – 2016. – № 1 (54). – P. 42-47.
96. Martini, A. Systemic juvenile idiopathic arthritis / A. Martini // *Autoimmunity Reviews*. – 2012. – № 1 (12). – P. 56-59.
97. Mellins, E. D. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions / E. D. Mellins, C. MacAubas, A. A. Grom // *Nature reviews. – Rheumatology*. – 2011. – № 7 (7). – P. 416-426.
98. Monitoring serum IL-18 levels is useful for treatment of a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis complicated by macrophage activation syndrome / T. Shigemura [et al.] // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2011. – № 9(1). – P. 15.
99. Moore, A. T. Bilateral acquired inflammatory Brown's syndrome / A. T. Moore, J. D. Morin // *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. – 1985. – № 1 (22). – P. 26–30.
100. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US / P. J. Hashkes [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. – 2010. – № 2 (62). – P. 599–608.
101. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis / R. Davies [et al.] // *Archives of disease in childhood*. – 2017. – № 2 (102). – P. 206–207.

102. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome / A. A. Grom [et al.] // The Journal of pediatrics. – 2003. – № 3 (142). – P. 292–296.
103. Nirmala, N. Biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: A comparison with biomarkers in Cryopyrin Associated Periodic Syndromes / N. Nirmala, A. Grom, H. Gram // Current opinion in rheumatology. – 2014. – № 5 (26). – P. 543.
104. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis / E. M. Behrens [et al.] // The Journal of rheumatology. – 2007. – № 5 (34). – P. 1133–1138.
105. Orphanet: official website : Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis [Electronic resource]. – URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/85414> (date of request: 23.10.2024).
106. Outcome and trends in treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis in the german national pediatric rheumatologic database, 2000-2013 / J. Klotsche [et al.] // Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.). – 2016. – № 12 (68). – P. 3023–3034.
107. Patel, J. M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) / J. M. Patel // Current Allergy and Asthma Reports. – 2022. – № 5 (22). – P. 53–60.
108. Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) Show Differences in Autoantibody Signatures Based on Disease Activity / J. Krainer [et al.] // Biomolecules. – 2023. – № 9 (13). – P. 1392.
109. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis / C. A. Wallace [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2005. – № 11 (52). – P. 3554–3562.
110. Performance of recent PRINTO criteria versus current ILAR criteria for systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-centre experience / O. Koker [et al.] // Modern rheumatology. – 2023. – № 1 (33). – P. 187–193.
111. Physician practices for withdrawal of medications in inactive systemic juvenile arthritis, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) survey / S. Shenoi [et al.] // Pediatric rheumatology online journal. – 2019. – № 1 (17). – P. 48

112. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany / C. H. Hinze [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – № 1(16). – P. 7.
113. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease / M. Yamaguchi [et al.] // *The Journal of rheumatology.* – 1992. – № 3 (19). – P. 424–430.
114. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis / C. A. Wallace, N. Ruperto, E. H. Giannini [et al.] // *The Journal of rheumatology.* – 2004. – № 11 (31). – P. 2290–2294.
115. Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience / K. Barut [et al.] // *International journal of rheumatic diseases.* – 2019. – № 9 (22). – P. 1661–1669.
116. Quartier, P. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis/Pediatric Still's Disease, a Syndrome but Several Clinical Forms: Recent Therapeutic Approaches / P. Quartier // *Journal of clinical medicine.* – 2022. – № 5 (11). – P. 1357.
117. Rayhan, S. M. Serum immunoglobulin concentrations in juvenile idiopathic arthritis cases during active and inactive disease states / S. M. Rayhan, K. Laila, S. A. Rahman // *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases.* – 2024. – № 2 (14). – P. 49–59.
118. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients / J. L. Stéphan [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England).* – 2001. – № 11 (40). – P. 1285–1292.
119. Retrospective evaluation of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-centre experience / A. Esra Bağlan [et al.] // *Akt Rheumatol.* – 2022. – Vol. 47. – P. 152–157.
120. Russo, R. A. G. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents / R. A. G. Russo, M. M. Katsicas // *The Journal of rheumatology.* – 2009. – № 5 (36). – P. 1078–1082.
121. Schulert, G. S. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies / G. S. Schulert, A. A. Grom // *Annual review of medicine.* – 2014. – Vol. 66. – P. 145–159.

122. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis – a common ramification of different diseases / J. Gnanasambandam [et al.] // EJIFCC. – 2022. – № 1 (33). – P. 63.
123. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome / K. Mazodier [et al.] // Blood. – 2005. – № 10 (106). – P. 3483–3489.
124. Shimizu, M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis / M. Shimizu // Immunological Medicine. – 2021. – № 4 (44). – P. 237–245.
125. Short-term and medium-term clinical outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children: a prospective observational cohort study / A. Glazyrina, E. Zholobova, E. Iakovleva, P. Bobkova, E. Krasnaya, K. Kovygina, O. Romanova, O. Blyuss, K. Tutelman, P. Petrova, A. Bairashevskaya, M. Rumyantsev, A. Korsunskiy, E. Kondrikova, A. Nargizyan, V. Yusupova [et al.] // Italian Journal of Pediatrics. – 2024. – № 1 (50). – P. 1-9.
126. Sikora, K. A. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis / K. A. Sikora, A. A. Grom // Current opinion in pediatrics. – 2011. – № 6 (23). – P. 640–646.
127. Soponkanaporn, S. Long-term outcomes and predictors of biologic treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis in a single-center experience in Thailand / S. Soponkanaporn, S. Jaovisidha, S. Vilaiyuk // Indian Journal of Rheumatology. – 2018. – № 1 (13). – P. 26–32.
128. Successful treatment of secondary macrophage activation syndrome with emapalumab in a patient with newly diagnosed adult-onset Still's disease: case report and review of the literature / J. Ben Gabr [et al.] // Annals of translational medicine. – 2020. – № 14 (8). – P. 887–887.
129. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors / G. S. Schulert [et al.] // Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.). – 2019. – № 11 (71). – P. 1943–1954.
130. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis /Arthritis Foundation. – [Electronic resource]. – URL: <https://www.arthritis.org/diseases/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis> (date of request: 23.10.2024).

131. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) | Symptoms, Causes [Electronic resource]. – URL: <https://www.autoinflammatorydiseases.com/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis> (date of request: 23.10.2024).
132. Systemic juvenile idiopathic arthritis: The Great Ormond Street Hospital experience (2005–2021) / C. M. Foley [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1218312.
133. Systemic-Onset JRA: symptoms, tests, and treatments [Electronic resource]. – URL: <https://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/systemic-onset-jra> (date of request: 23.10.2024).
134. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience / E. Sağ [et al.] // *The Turkish journal of pediatrics*. – 2019. – № 6 (61). – P. 852–858.
135. Tayal, V. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics--an update / V. Tayal, B. S. Kalra // *European journal of pharmacology*. – 2008. – № 1–3 (579). – P. 1–12.
136. The clinical and experimental treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis / L. Nijhuis [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2023. – № 3 (213). – P. 276–287.
137. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome / C. B. Crayne [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – № 10. – P. 119.
138. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus / A. Martini [et al.] // *The Journal of rheumatology*. – 2019. – № 2 (46). – P. 190–197.
139. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force / A. Ravelli [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2018. – № 6 (77). – P. 819–828.
140. 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 / N. M. Ter Haar [et al.] // *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*. – 2019. – № 7 (71). – P. 1163–1173.
141. Wampler Muskardin, T. L. Intravenous Anakinra for Macrophage Activation Syndrome May Hold Lessons for Treatment of Cytokine Storm in the Setting of

Coronavirus Disease 2019 / T. L. Wampler Muskardin // ACR Open Rheumatology. – 2020. – № 5 (2). – P. 283-285.

142. Weaver, L. K. Combining multiple biomarkers differentiates between active SJIA, SJIA-MAS and EBV-HLH / L. K. Weaver // Clinical and experimental immunology. – 2018. – № 3 (191). – P. 253–254.