

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Белозеров Константин Евгеньевич

Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению
ювенильного артрита с системным началом и поражением дыхательной
системы на основании долгосрочного катамнеза

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

3.1.21. Педиатрия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Костик Михаил Михайлович

Санкт-Петербург - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
1.1 Термины, определение и классификация	13
1.2 Эпидемиология	14
1.3 Этиопатогенез, генетические аспекты	15
1.4 Клиническая картина, диагностика и диагностические критерии	20
1.5 Синдром активации макрофагов при СЮИА	27
1.6 Поражение дыхательной системы при СЮИА, ЛП-СЮИА	30
1.7 Факторы риска лёгочного поражения	32
1.8 Клинические проявления и диагностика ЛП-СЮИА	35
1.9 Подходы к терапии	40
1.10 Исходы и дальнейшее ведение пациентов с СЮИА и интерстициальным заболеванием легких	41
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	48
3.1 Общая характеристика поражений дыхательной системы у пациентов с СЮИА	48
3.2 Определение предикторов фиброзирующего фенотипа поражения лёгких у детей с юношеским артритом с системным началом	62
3.3 Клинические примеры	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	96
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108

ГЛАВА 6. ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Ювенильный идиопатический артрит с системным началом (СЮИА) является одним из вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА)-самой распространенной группы ревматических заболеваний детского возраста. Среди всех вариантов ЮИА именно системная форма является самой тяжелой по течению и прогнозу, сопровождающаяся высоким риском инвалидизации и летального исхода. В клинической картине доминируют длительная лихорадка, кожный и суставной синдромы, а также серозиты, лимфаденопатия, увеличение печени и/или селезёнки. [19, 80]

Причины возникновения и достоверные пусковые факторы СЮИА в настоящее время не установлены. Актуальные данные о патогенезе СЮИА позволяют расценить его, как вариант аутовоспалительного заболевания. [85] В то же время обсуждается общность между СЮИА и болезнью Стилла взрослых (БСВ) и отмечается, что оба заболевания могут включать признаки, как аутовоспалительного, так и аутоиммунного заболевания, при этом четкую границу перехода одного механизма в другой на сегодняшний день проследить затруднительно. [85, 104]

Учитывая, что в процесс воспаления при СЮИА может вовлекаться практически любой орган, то в дифференциальной диагностике должны исключаться инфекционные, онкологические и другие аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания. [85]

Синдром активации макрофагов (САМ) - одна из форм вторичного гематофагоцитарного синдрома (ГФС) - является тяжелым и наиболее характерным осложнением СЮИА. [64] Ассоциация ГФС с инфекционными, гематологическими и онкологическими заболеваниями затрудняет диагностику, а следовательно и своевременное назначение специфического лечения. [64] Синдром активации макрофагов встречается в среднем у 10% детей с СЮИА, однако варианты так называемого «скрытого»,

«субклинического» течения этого синдрома встречаются у 30-40% пациентов. [64] Данное осложнение возникает, как правило, спонтанно, четкие причины возникновения не верифицированы, однако одним из триггерных факторов в настоящее время считают инфекции, генетическую предрасположенность, и лекарственные препараты. [64]

Новым вызовом в структуре патогенеза СЮИА становится поражение дыхательной системы с дальнейшим формированием интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). В настоящее время к данному вопросу приковано внимание педиатров, детских ревматологов и медицинских исследователей всего мира. [117]

Тема дифференциальной диагностики СЮИА, ассоциированного с ним САМ и респираторных симптомов стала особенно актуальной в эпоху новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и ассоциированных с ней мультисистемным воспалительным синдромом у детей и подростков (MBS-D) и болезнью Кавасаки (БК). [45] Схожесть клинической картины, отсутствие специфических маркеров для верификации диагнозов создают очередные трудности практикующим педиатрам и детским ревматологам, особенно учитывая вероятность возникновения агрессивного течения синдрома активации макрофагов. [45]

Таргетная терапия с использованием биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (бБМПП) стала прорывом в лечении многих заболеваний, в частности и ревматологической патологии и ассоциированного с ней САМ. [64] Однако долгосрочные эффекты, выживаемость терапии, необходимость диспансерного наблюдения, риски нежелательных явлений (в том числе инфекционных заболеваний на фоне иммуносупрессии) и продолжительности назначения препаратов в настоящее время все больше вызывают интерес у исследователей. [88] Данный аспект важен и в структуре формирования рисков поражения лёгочной ткани при СЮИА, поскольку накопленные

данные говорят об увеличении шансов возникновения неподконтрольного САМ и ИЗЛ на фоне уже известных ББМПП. [46, 117, 121]

Цель работы

Обоснование и разработка персонализированного подхода к диагностике и лечению с целью повышения их эффективности у пациентов с ювенильным артритом с системным началом и поражением дыхательной системы.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемиологию, частоту, спектр клинических и инструментальных проявлений поражения дыхательной системы и лёгких у пациентов с юношеским артритом с системным началом.
2. Определить клинико-лабораторные особенности и определить факторы риска у пациентов с юношеским артритом с системным началом с поражением дыхательной системы.
3. Изучить данные компьютерной томографии высокого разрешения, характерные для пациентов с юношеским артритом с системным началом, развивших фиброзирующее интерстициальное легочное поражение.
4. Сравнить особенности течения СЮИА у пациентов с фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипами интерстициального поражения лёгких.
5. На основании долгосрочного катамнеза пациентов с юношеским артритом с системным началом выявить предикторы интерстициального поражения легких.
6. Изучить отдаленные исходы юношеского артрита с системным началом в зависимости от наличия легочного поражения в дебюте.
7. Разработать персонализированный подход к ведению пациентов с ювенильным артритом с системным началом и поражением дыхательной системы.

Научная новизна

В Российской Федерации впервые у большой группы пациентов описано поражение дыхательной системы при ювенильном артрите с системным началом с детальным изучением факторов риска, клинической картины, лучевых данных и лабораторных маркеров. Впервые представлены факторы риска вовлечения дыхательной системы для данной группы пациентов. Впервые установлено, что у 25% пациентов с СЮИА имеются признаки поражения дыхательной системы в дебюте заболевания, и у 10% пациентов из этой группы развивается лёгочное поражение, что составило 2,5% от общего числа детей с СЮИА.

На базе федерального центра на основе изучения долгосрочного катамнеза впервые разработан персонализированный диагностический и терапевтический подход, к ведению пациентов с СЮИА с поражением дыхательной системы. Собраны актуальные данные о частоте распространения поражения дыхательной системы среди пациентов с СЮИА.

Впервые проведен сравнительный анализ пациентов с лёгочным поражением при СЮИА с учетом клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных тестов. Выявлены особенности течения СЮИА среди пациентов, развивших интерстициальное поражение легких с исходом в фиброз лёгких и без него. Впервые продемонстрировано, что клинический симптом «барабанных палочек» и радиологические паттерны «дерево в почках» и «сотовое лёгкое» наиболее специфичны для пациентов с исходом в фиброз лёгких, а сочетание симптома «барабанных палочек» и утолщение междольковых перегородок при компьютерной томографии позволяют дифференцировать лёгочное поражение с исходом в фиброз и без такового.

Установлены предикторы вовлечения дыхательной системы в дебюте у пациентов с СЮИА, а также предикторы развития фиброзирующего интерстициального поражения легких.

Впервые выявлены следующие предикторы, ассоциированные с поражением дыхательной системы у пациентов с СЮИА: необходимость в оказании помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии, геморрагический синдром, поражение сердечно сосудистой системы, гипоальбуминемия $< 26,0$ г/л, тромбоцитопения $< 211,0 \times 10^9/\text{л}$, гипертриглицеридемия $>2,0$ ммоль/л, системный счет $>3,0$ баллов (количество системных проявлений СЮИА), повышение активности АСТ $> 90,0$ Ед/л.

Впервые установлено, что сам факт поражения дыхательной системы в дебюте является наиболее специфичным в отношении фиброзирующего легочного поражения. Впервые показано, что предикторами интерстициального лёгочного поражения с исходом в фиброз являются: мужской пол, лейкоцитоз в дебюте $\geq 43 \times 10^9/\text{л}$, потребность в помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии в дебюте, абсолютное число эозинофилов ≥ 120 клеток/мкл или относительная эозинофилия $\geq 10\%$, наличие синдрома активации макрофагов согласно критериям EULAR/ACR/PRINTO 2016 года, атипичная сыпь, развившаяся на фоне применения биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, инфузионная реакция на введение тоцилизумаба.

Впервые систематизированы основные лучевые паттерны поражения лёгочной ткани с дальнейшим развитием фиброза, необходимые для прогнозирования развития этого необратимого состояния. Показано, что среди основных признаков регистрируемых на компьютерной томографии высокого разрешения имеют место внутригрудная лимфаденопатия, ретикулярные изменения, симптом «матового стекла», плеврит, утолщение междольковых перегородок. Впервые отмечено, что реже, но с наибольшей специфичностью фиксируются симптом «дерево в почках» и симптом «сотовое лёгкое».

Установлено, что поражение дыхательной системы в дебюте СЮИА и развитие хронического интерстициального поражения легких являются факторами плохого прогноза течения и исходов СЮИА и ассоциируются с меньшей вероятностью достижения ремиссии и отмены системной кортикостероидной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты, позволяют распознавать среди пациентов с СЮИА тех, кто в перспективе угрожаем по вовлечению лёгочной ткани в воспалительный процесс с формированием интерстициальных изменений и дальнейшим фиброзом. Предикторы вовлечения дыхательной системы позволяют определить группу риска по респираторному поражению среди СЮИА, что в свою очередь определяет пациентов, уязвимых для лёгочного поражения. Раннее выявление и формирование групп риска позволяют в ускоренном режиме подбирать терапевтические стратегии противовоспалительной терапии и в перспективе снизить шансы развития необратимых повреждений, в частности фиброза лёгких. Предлагаемые методы просты и входят в стандарт обследования пациентов с СЮИА.

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, уже применяются на практике, в работе педиатрического отделения №3 Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Результаты помогают практикующим докторам выявить пациентов, угрожаемых по поражению дыхательной системы и лёгких.

Результаты диссертационного исследования активно внедряются в учебный процесс студентов, клинических ординаторов и врачей-ревматологов кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. На основе полученных данных разработаны лекции и

материалы практических занятий. Основные положения использованы для написаний учебно-методических пособий.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составили работы российских и иностранных учёных по теме поражения дыхательной системы и лёгких у пациентов с юношеским артритом с системным началом, включающие информацию о патогентической основе процесса, клинической картине, способах лабораторного и инструментального обследования, а также аспектах терапевтического воздействия.

В диссертационном исследовании соблюдались принципы Хельсинкской Декларации. Протокол диссертационного исследования утверждён локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (№ 18/01, 27 октября 2022 г.).

В работе использовались ретроспективные данные историй болезней пациентов, а также клинико-anamnestические и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражение дыхательной системы является частым компонентом юношеского артрита с системным началом и встречается у 25% больных.

2. Поражение дыхательной системы, в том числе случаи развития интерстициального поражения лёгких связаны с высокой активностью юношеского артрита с системным началом и наличием синдрома активации макрофагов.

3. Относительная и абсолютная эозинофилия (эозинофилы ≥ 120 клеток/мкл или эозинофилы $\geq 10\%$), внутригрудная лимфаденопатия, вовлечение дыхательной системы в дебюте юношеского артрита с системным началом, инфузионная реакция на тоцилизумаб, мужской пол, лейкоцитоз в дебюте СЮИА $\geq 43 \times 10^9/\text{л}$, потребность в помощи в условиях

отделения реанимации и интенсивной терапии в дебюте, наличие синдрома активации макрофагов согласно критериям EULAR/ACR/PRINTO 2016 года, атипичная сыпь на фоне применения биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов являются основными факторами риска развития фиброзирующего фенотипа интерстициального поражения легких у пациентов с юношеским артритом с системным началом.

Внедрение результатов и апробация

Результаты диссертационного исследования доложены на Европейском конгрессе по детской ревматологии (PRES) в 2023 году (Rotherdam, The Netherlands), на Азиатско-Тихоокеанском ревматологическом конгрессе (APLAR) в 2022 году (Hong Kong), в 2023 году (Chiang Mai, Thailand) и 2024 году (Singapore), на конгрессе Педиатрической Африканской лиги против ревматизма (PAFLAR) 2024 года (Tunis, Tunisia), на VI Всероссийском конгрессе детских ревматологов 2024 года (Российская Федерация, Москва), на национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» 2023 года (Российская Федерация, Санкт-Петербург).

Также результаты данного исследования используются в лечебном процессе педиатрического отделения №3 клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автор самостоятельно выполнил анализ источников литературы как отечественных, так и зарубежных авторов по теме диссертационного исследования. Также автором был создан дизайн исследования, изучены и проанализированы ретроспективные данные медицинской документации пациентов. Сформирована база данных пациентов с СЮИА на основании

доступной информации. У пациентов с поражением лёгких на педиатрическом отделении №3 автором проводилась клиническая оценка и определение активности заболевания. Были повторно просмотрены снимки компьютерной томографии высокого разрешения. Автором лично выполнены интерпретация, изложение полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций. Описание полученных результатов, изложение данных в диссертационной работе произведены самим автором.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в отечественных научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, каждая из которых входит в базу данных Scopus. Среди полнотекстовых статей шесть (6) опубликованы на английском языке, включая 3 статьи в журналах, относящихся ко второму квартилю (Q2), и 3 статьи в журналах, относящихся к первому квартилю (Q1) базы данных Scopus).

Объем и структура диссертационного исследования

Результаты и обсуждение диссертационного исследования изложены на 131 страницах русскоязычного машинописного текста. Структура изложения содержит введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Текстовое изложение диссертационного исследования сопровождается 19 таблицами, 7 рисунками. Библиография содержит 127 источников отечественной и иностранной литературы.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Термины, определение и классификация

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – самое частое хроническое ревматическое заболевание детского возраста, которое диагностируется при документально зафиксированном воспалении сустава/суставов, длительностью более 6 недель у ребёнка до 16 лет, с исключением всех других вероятных причин [24, 79, 80, 101].

Действующая классификация ЮИА была разработана Международной Лигой Ревматологических Ассоциаций в 2001 году (англ. International League of Associations for Rheumatology (ILAR)). Согласно критериям ILAR были выделены следующие субтипы артрита [77]:

1. Олигоартрит (персистирующий или распространенный)
2. Полиартрит (позитивный по ревматоидному фактору)
3. Полиартрит (негативный по ревматоидному фактору)
4. Псориатический артрит
5. Энтезит-ассоциированный артрит
6. Системный ювенильный артрит
7. Недифференцированные формы хронического артрита

Среди всех субтипов ЮИА самым трудным для диагностики и опасным с точки зрения течения и прогноза является юношеский артрит с системным началом (СЮИА).

СЮИА (M08.2 согласно классификации МКБ-10) характеризуется артритом и внесуставными проявлениями, такими как лихорадка, экзантема различной локализации и морфологии (чаще макуло-папулярной сыпью), серозитами, гепатоспленомегалией и генерализованной лимфаденопатией [8, 53].

Синдром активации макрофагов (СММ) - это серьезное жизнеугрожающее состояние, вариант гематофагоцитарного синдрома,

который может осложнять течение СЮИА и возникать спонтанно или под воздействием триггеров; характеризуется лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, цитопенией, энцефалопатией, полиорганной недостаточностью и лабораторными изменениями. [53]

1.2 Эпидемиология

Распространенность ЮИА по разным подсчетам колеблется от 1 до 4 случаев на 1000 детей, из них на долю СЮИА приходится от 10 до 50% в зависимости от региона оценки [8, 9, 85]. Распространенность СЮИА на 100 000 детского населения составляет от 1,8 до 3,1, а заболеваемость от 0,3 до 0,6 случаев на 100 000 детей и подростков. [10]. Согласно данным национальных эпидемиологических исследований доля СЮИА, как уже выше сказано, различна и составляет от 5-10% в странах Северной Америки и Европы до 40% в некоторых регионах Азии, в частности частота увеличивается на юго-востоке этого материка. [40, 56] Для сравнения, заболеваемость БСВ оценивается в 0,2–0,4 на 100 000 населения. [51]

В 2021 г. в нашей стране по официальным данным насчитывалось 963 ребенка с СЮИА, что составляет 5,5% от всей когорты ЮИА, и данная цифра продолжает расти. [8, 9, 10]

Пик возраста дебюта СЮИА составляет 1-5 лет, вне зависимости от половых и расовых различий, а также без четкой сезонности заболевания [8].

Частота возникновения САМ у пациентов с СЮИА оценивается от 10 до 40%, летальность оценивается в 8-17%. [26, 51, 117]

Лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным вариантом дебюта (ЛП-СЮИА) представляет собой новый вызов для ревматологов в современных условиях. Первая серия случаев поражения легких была опубликована Kimura Y. и соавторами в 2013 году и содержала информацию о 25 пациентах, содержащихся в базе данных Альянса артрита и ревматологии детства (англ. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)). [39, 117] Сейчас количество пациентов с поражением

лёгких в разных странах варьируется, но прослеживается тенденция очевидного роста. Прогноз для больных ЛП-СЮИА остается очень серьезным, но становится лучше в условиях адекватно подобранной терапии. В первых 25 случаях, опубликованных Kimuro Y. и соавторами 68% (17/25) пациентов, у которых было диагностировано поражение легких, умерли через $10,2 \pm 13$ месяцев от легочных проявлений [39]. Дальнейшие исследования показали лучшие исходы с уровнем летальности до 4,6%, однако данные цифры значительно выше в сравнении с больными СЮИА без поражения легких, смертность в этой группе была 0,6% ($p = 0,006$) [60]. В группе Saper V. E. и соавторы (2019 г.) погибли 12 из 22 пациентов (54,5%), с преобладанием среди погибших мальчиков. [51] Синдром активации макрофагов был причиной летального исхода у 5/12 детей (41,7%). [51]

1.3 Этиопатогенез, генетические аспекты

СЮИА относится к группе аутовоспалительных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит гиперактивация преимущественно системы врождённого иммунитета, что отличает эту группу от аутоиммунных заболеваний, при которых нарушается работа системы приобретенного (адаптивного) иммунитета [30]. Эти два вида иммуновоспалительных состояний отличаются клеточными и гуморальными механизмами регуляции. При аутовоспалительных заболеваниях основными участниками воспаления являются моноциты, макрофаги и нейтрофилы, продуцирующие такие цитокины как интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-18 (ИЛ-18), интерферон- γ (ИФН- γ). [57, 82], тогда как в структуре аутоиммунных заболеваний основными являются Т- и В-клетки, продуцирующие другой спектр провоспалительных цитокинов, а также специфические аутоантитела [31, 57, 82]. Как правило, аутовоспалительные заболевания представляют собой моногенные синдромы, однако, часть из них остаются полигенными и мультифакторными. [82]

Возможность трансформации от аутовоспалительных к аутоиммунным

воспалительным механизмам обсуждается в аспекте хронизации СЮИА и его аналога у взрослого контингента - болезни Стилла взрослых (БСВ) и существования терапевтического «окна возможностей» [104]. Эта гипотеза предполагает, что переход от острого системного воспаления к хроническому и инвалидирующему суставному варианту может быть предотвращен ранней таргетной цитокиновой блокадой, с возможностью полного купирования процесса и выхода в длительную безлекарственную ремиссию в будущем [27, 81, 104]. Длительное динамическое наблюдение за такими пациентами позволило идентифицировать различие биомаркеров у пациентов на ранних и поздних этапах заболевания, что послужило поводом для гипотезы модели двухфазного заболевания у пациентов с СЮИА и БСТ [93, 104]. Вышеописанная двухфазность заболевания представлена на рисунке 1, переведённым и адаптированным из публикации Regel A. и соавторов [104].

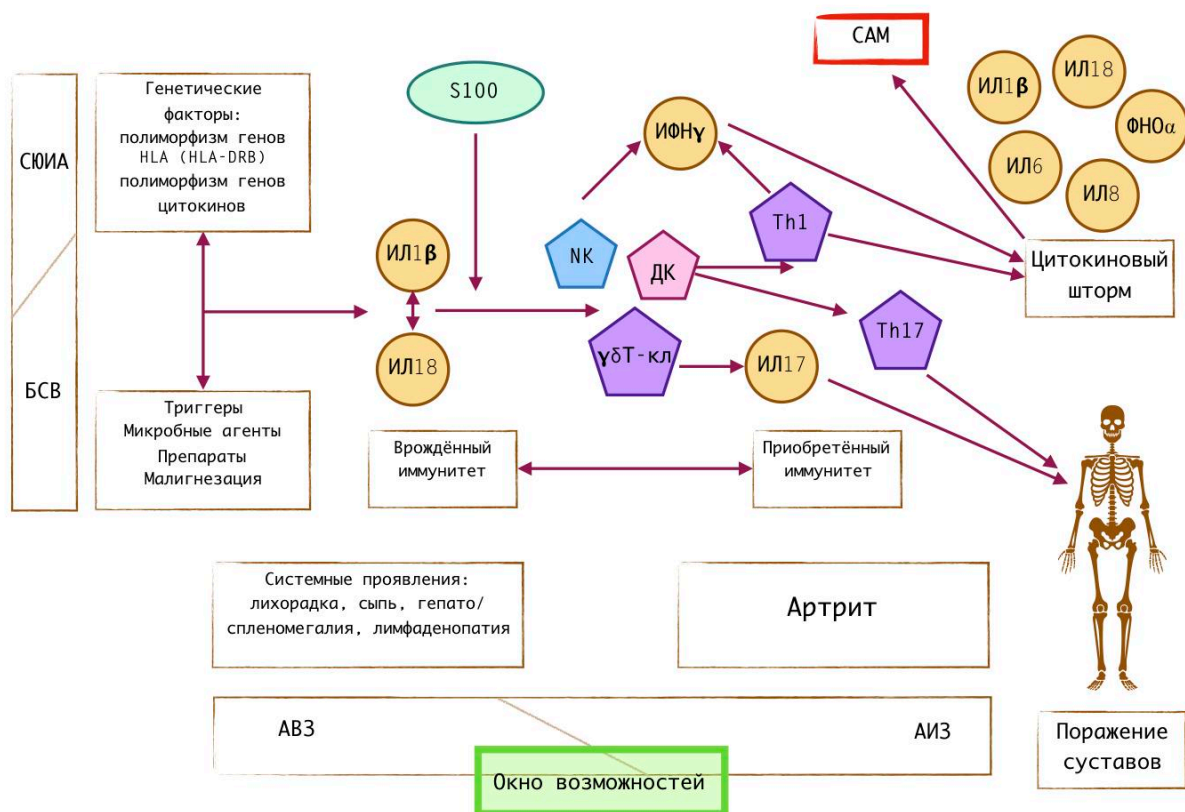


Рисунок 1 - Схема патогенеза с определением «окна возможностей» и демонстрацией двухфазности СЮИА. Адаптировано и переведено из Regel A

et al [104]

Сокращения: АВЗ - аутовоспалительное заболевание; АИЗ - аутоиммунное заболевание; БСВ - болезнь Стилла взрослых; ДК - дендритные клетки; ИЛ - интерлейкин; ИФН - интерферон; САМ - синдром активации макрофагов; СЮИА- системный ювенильный идиопатический артрит; ФНО - фактор некроза опухоли; НК - натуральные киллеры, НК-клетки; Th - Т-хелперы; S100 - белок S100.

На современном этапе понимания патогенеза говорить о конкретном этиологическом факторе СЮИА достаточно сложно, также как и о конкретной генетической предрасположенности. Как и при других ревматических заболеваниях, при СЮИА существуют различные предполагаемые пусковые (триггерные) факторы, такие как инфекции, травмы, стресс и факторы окружающей среды [79]. Рассматриваются изменения структуры генов (полиморфизмы), связанных с белками-регуляторами функции иммунной системы, таких как гены фактора некроза опухоли- α (ФНО α), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора миграции макрофагов [76, 91, 104]. Хорошо изучены полиморфные варианты генов, связанные с функционированием цитотоксических лимфоцитов, в частности PRF1, STX11, STXBP2, или BIRC4 [104]. В качестве генов-кандидатов описаны варианты аллелей системы комплексов тканевой совместимости - HLA (англ. human leukocyte antigens - человеческих лейкоцитарных антигенов). В недавних исследованиях описана более высокая частота встречаемости аллельных вариантов гена HLA-DRB1*11 у пациентов с СЮИА. [65] Установлена взаимосвязь носительства гаплотипа HLA-DRB1*15 с аллергической реакцией на ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 и развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа по типу DRESS-синдрома (англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) с развитием последующего легочного поражения у пациентов с СЮИА и БСВ [113].

Ключевым моментом старта гипервоспаления у пациентов с СЮИА

является аномальная активация фагоцитов (в том числе макрофагов), которая приводит к избыточной секреции провоспалительных цитокинов (в частности ИЛ-1 β и ИЛ-6), хемокинов (кальций-связывающие белки семейства S100) [76, 106].

В патогенезе САМ участвуют активированные Т-клетки (в основном цитотоксические CD8+Т-клетки) и макрофаги, продуцирующие большое количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 и ИФН γ) [64, 111]. В случаях САМ эта гиперпродукция превращается в «цитокиновый шторм», который приобрел широкую известность в эпоху COVID-19. [31, 111] Так при гематофагоцитарных синдромах неконтролируемая экспансия Т-клеток и макрофагов была связана с нарушенной цитолитической способностью NK- и цитотоксических Т-клеток (дефекты системы перфорины) неспособных элиминировать клетку, зараженную вирусом. [111]

Клинически СЮИА характеризуется полиорганным поражением в острый период, которые проявляются с различной частотой, а также развитием САМ. Интерстициальные заболевания лёгкий, лёгочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) и лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) не столь распространены, но, как уже показано выше усиливают своё влияние на прогноз течения СЮИА. [51, 111]

Среди механизмов легочного поражения у пациентов с СЮИА, помимо системного воспаления, рассматривается и эндотелиальная дисфункция, связанная с ИЛ-6 опосредованным угнетением экспрессии BMPR2 (bone morphogenic protein receptor type II; рецептор типа II костного морфогенного белка), что может объяснять развитие легочной артериальной гипертензии в структуре легочного поражения [35, 54, 79]. На сегодняшний день известно о ключевой роли в патогенезе легочного поражения и САМ у пациентов с СЮИА таких цитокинов, как интерлейкин-1 β (ИЛ1 β), интерлейкин-18 (ИЛ18) и гамма-интерферона (ИФН γ) в сочетании с дисфункцией альвеолярных макрофагов. [42, 58, 117]. Высокие уровни ИФН γ и хемокинов, ассоциированные с ним, также связаны с более тяжелым

течением САМ. [49] Так на мышиных моделях показано, что экспериментально индуцированный САМ способствует воспалению легких, опосредованно через ИФН γ , воспроизводя основные черты ЛП-СЮИА, влияя на альвеолярные макрофаги. [58]. В лёгких физиологически продуцируются цитокины ИЛ1 β и ИЛ6. [108] Уровни этих веществ выше у детей до четырёх лет, что может косвенно отражать заинтересованность легочной ткани при воспалительном ответе у детей младшей возрастной группы, которые наиболее подвержены развитию интерстициального поражения легких. [51, 108]

Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) – малоизученное состояние, проявляющееся накоплением липидных веществ в альвеолах вследствие неэффективного клиренса макрофагами липидных субстанций. [5, 117] В случае ЛП-СЮИА предполагается, что дефекты клиренса белковых субстанций макрофагами, не являются врожденным, как при первичных формах поражения лёгких и ассоциированы с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). [5, 115, 117].

У пациентов с САМ реакция гипервоспаления способствует нарушению дифференцировки макрофагов и нарушению их функции. [117] ИФН γ , играющий значимую роль в патогенезе САМ предполагается центральным цитокином и легочного поражения. [5, 42, 49] Другим, не менее важным цитокином у пациентов с СЮИА и легочным поражением является интерлейкин-18 (ИЛ18), который относится к семейству интерлейкина-1. Данный интерлейкин также ответственен за развитие гиперактивного воспаления и может быть расценен как предвестник развития САМ. [42, 46, 121] Что интересно, поскольку накопленные данные говорят об увеличении уровня ИЛ18 на фоне терапии известными БМПП у части пациентов. [121]

На рисунке 2 кратко представлены основные пути патогенеза легочного поражения у пациентов с СЮИА, знание которого принципиально важно для формирования потенциальных маркеров диагностики, таргетной терапии и

прогноза в условиях поражения жизненно важных органов, которыми, несомненно, являются легкие.

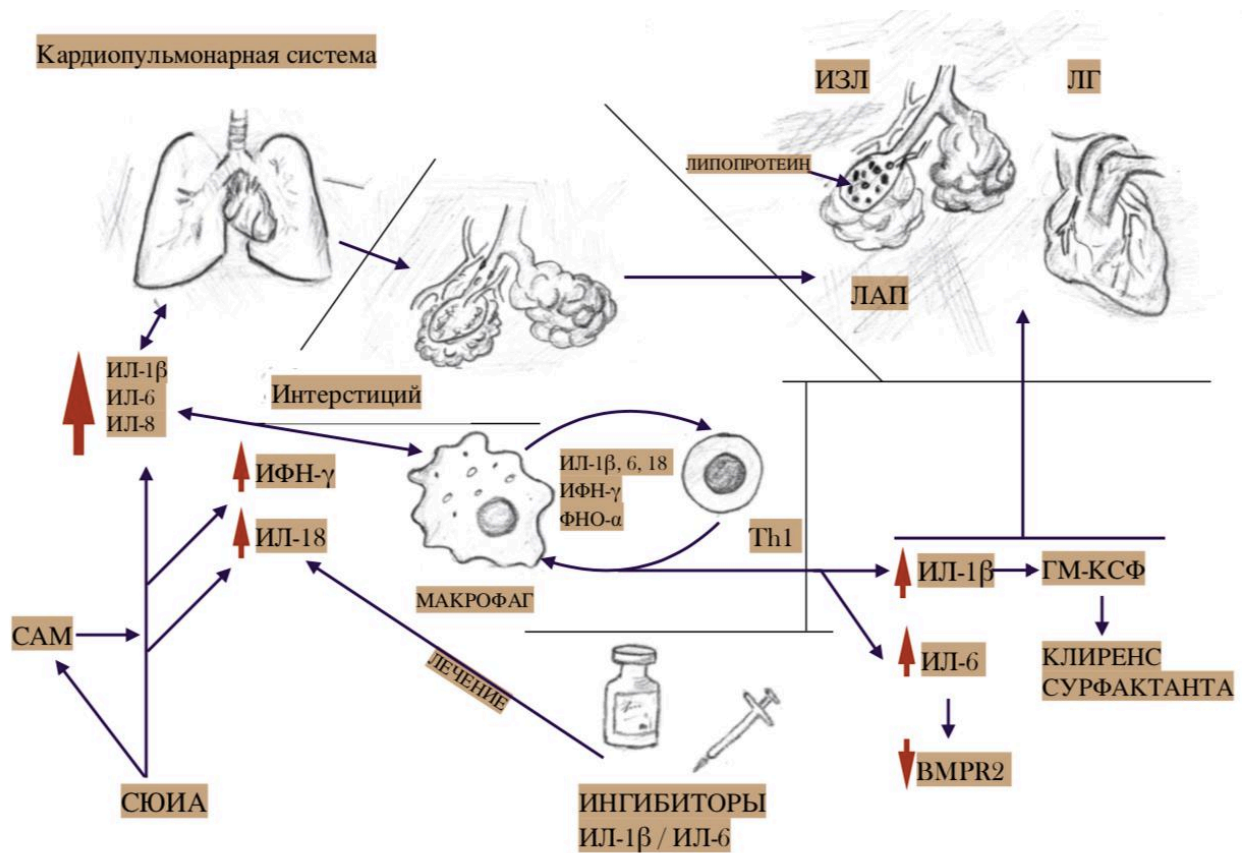


Рисунок 2 - Патогенез лёгочного поражения, ассоциированного с ювенильным артритом с системным началом.

Сокращения: ИЛ - интерлейкин; ИЗЛ - интерстициальное лёгочное заболевания; ЛГ-лёгочная гипертензия; ЛАП - лёгочный альвеолярный протеиноз; ИФН - интерферон; САМ - синдром активации макрофагов; СЮИА - системный ювенильный идиопатический артрит; ФНО - фактор некроза опухоли; ГМ-КСФ - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; BMPR2 - рецептор костного морфогенетического белка II типа.

1.4 Клиническая картина, диагностика и диагностические критерии

В связи с отсутствием методов подтверждающей диагностики, диагноз СЮИА устанавливается на основе клинических проявлений,

неспецифических лабораторных маркеров воспаления и исключения других возможных причин этого состояния [8, 28]. Специалист должен заподозрить системную форму артрита при следующих симптомах: лихорадка неясного генеза, артралгии или артрит, а также необъяснимая сыпь на теле, особенно связанная с лихорадкой [26, 85].

Диагноз СЮИА устанавливается на основании классификационных критериев Международной Лиги противоревматических ассоциаций (англ. International League of Associations for Rheumatology, ILAR), которые описывают основные проявления этого заболевания. [77, 85] Основным недостатком этих критериев был факт, что только половина пациентов в дебюте соответствовала критериям СЮИА в связи с отсутствием фиксированного артрита в первые месяцы болезни. Для более ранней диагностики были предложены новые критерии диагностики СЮИА, которые оказались весьма приближенными к критериями диагностики БСВ, ближайшего аналога СЮИА с дебютом старше 16 лет [55, 84, 96, 122]. Сравнение диагностических классификационных критериев представлено в таблице 1.

Большинство критериев требует исключения инфекционных заболеваний (включая туберкулёз) и злокачественных новообразований в момент установления диагноза СЮИА [26, 40].

Следует помнить, что помимо симптомов, относящихся к диагностическим критериям, у пациентов с СЮИА описаны интерстициальные заболевания легких, легочная гипертензия, синовиальными кисты, поражение почек, перфорация носовой перегородки и неинфекционные менингиты [85, 117].

Таблица 1 - Сравнение критериев диагностики юношеского артрита с системным началом и болезни Стилла взрослых.

Критерии диагностики			
<i>ILAR 2001 [77]</i>	<i>ILAR 2019 [122]</i>	<i>Fautrel [55]</i>	<i>Yamaguchi [96]</i>
<p>Артрит, с лихорадкой продолжительностью не менее 2 недель и сопровождается одним или несколькими из следующих симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возвышающаяся над кожей нефиксированная эритематозная сыпь. 2. Генерализованная лимфаденопатия. 3. Гепатомегалия и/или спленомегалия 4. Серозит 	<p>Лихорадка до 38° и выше не менее 2-ух недель, сопровождающаяся двумя большими или одним большим и одним малым критериями;</p> <p><i>Большие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возвышающаяся над кожей нефиксированная эритематозная сыпь. 2. Артрит 	<p>Необходимо 4 больших критерия или 3 больших и 2 малых</p> <p><i>Большие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лихорадка выше 39° 2. Нефиксированная эритема 3. Артралгия 4. Фарингит 5. Гликозилированный ферритин $\leq 20\%$ 6. Нейтрофилез $\geq 80\%$ 	<p>Необходимо 5 и более критериев для верификации диагноза, из них 2 больших</p> <p><i>Большие критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Лихорадка выше 39° более недели 2. Типичная сыпь 3. Артрит/артралгия более 2-ух нед. 4. Лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ ($\geq 80\%$ нейтрофилов) <p><i>Малые критерии:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Боль в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия 3. Увеличение аспартатаминотрансферазы или лактатдегидрогеназы (при исключении других причин) 4. Отрицательный

Продолжение таблицы 1

Критерии диагностики			
<i>Критерии исключения:</i>	<i>Малые критерии:</i>	<i>Малые критерии:</i>	ревматоидный фактор класса IgM и АНА
1. Псориаз или псориаз в анамнезе у пациента или родственника первой линии родства	1. Генерализо- ванная лимфадено- патия.	1. Макулопапулёзн ая сыпь	Должны быть исключены:
4. Наличие ревматоидного фактора IgM не менее 2 раз с интервалом не менее 3 месяцев	2. Гепатомегалия и/или спленомегалия	2. Лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$	1. Инфекции (в частности сепсис и инфекционный мононуклеоз)
	3. Серозит		2. Злокачественные новообразования (в частности, лимфома)
	4. Артралгии более 2-ух недель		3. Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно- двигательного аппарат (в частности, полиартериит и ревматоидный васкулит с внесуставными проявлениями)
	5. Лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофиллезом.		

Сокращения: АНА - антинуклеарные антитела; ILAR - International League of Associations for Rheumatology (Международная лига противоревматических ассоциаций).

Точных биомаркеров для СЮИА на сегодняшний момент нет, однако используется достаточно много различных отдельных острофазных показателей, генетических вариантов и биохимических параметров. Ailioaie LM и соавторами был проведен обзор биомаркеров СЮИА, данные

переведены, адаптированы и представлены в таблице 2 [28].

Таблица 2 - Биомаркеры ювенильного артрита с системным началом, адаптировано из Ailioaie LM et al. [28]

Маркер	Интерпретация
<i>Генетические маркеры</i>	
MIF-173*C-allele	данный аллель у пациентов с СЮИА является предиктором плохого ответа на кортикостероидную терапии.
<i>IRF5</i>	полиморфизм <i>IRF5</i> (rs729302, rs2004640, and rs2280714) влияет на вероятность развития САМ при СЮИА
HLA-DRB1*11	была показана ассоциация с СЮИА
HLA-DRB1*04	
<i>NFIL3</i> (ядерный фактор, регулируемый интерлейкином 3 (англ. nuclear factor interleukin-3-regulated gene))	Связан с гиперпродукцией ИЛ1, может использоваться для диагностики СЮИА
<i>TPM2</i> and <i>GZMB</i>	возможные маркеры быстрого ответа на канакинумаб
<i>ARG1</i> and <i>PGLYRP1</i>	возможные маркеры для ранней диагностики СЮИА

Продолжение таблицы 2

Маркер	Интерпретация
<i>Маркеры иммунного воспаления</i>	
Интерлейкин-18	Биомаркер активности сЮИА, мониторинг САМ и оценка активности сЮИА.
Интерферон- γ	Отражает активность сЮИА, его уровень увеличивается при САМ
Белок CXCL9	Маркер активности сЮИА и развития САМ. Более высокие соотношения IL-18/CXCL9 и IFN- γ /CXCL9, предикторы лучшего ответа на терапию канакинумабом у пациентов с сЮИА.
Неоптерин	Индикатор активности сЮИА и САМ. Маркер рисков развития САМ у пациентов с активным сЮИА.

Продолжение таблицы 2

Маркер	Интерпретация
Белки S100, в частности кальгранулин А (S100A8), кальгранулин В (S100A9/MRP14), кальгранулин С (S100A12/MRP 6), кальпротектин, S100A8/A9 гетерокомплекс	<p>Специфические диагностические биомаркеры для пациентов с лихорадкой и СЮИА, исключают ранние тяжелые системные инфекции и некоторые воспалительные или неопластические заболевания. Белки S100A8/9 и S100A12 были значимо повышены при СЮИА по сравнению с ЮИА и другими АВЗ.</p> <p>Концентрация кальпротектина (MRP8/14) в сыворотке была первым прогностическим биомаркером, указывающим на субклиническую активность заболевания.</p>
Рутинные лабораторные данные (СРБ, СОЭ, D-димер, триглицериды, фибриноген, сывороточный ферритин, соотношение ферритин/СОЭ, АСТ)	СОЭ, СРБ
	Высокие уровни СРБ отражают менее благоприятный прогноз СЮИА
	D-димер может отражать активность и быть маркером серьезного прогноза СЮИА.
	Уровни ферритина, триглицеридов и АСТ, а также гипофибриногенемия в совокупности с цитопенией являются диагностическими критериями для диагностики САМ.
	Соотношение сывороточного ферритина/СОЭ является ценным параметром для диагностики САМ.

Продолжение таблицы 2

Маркер	Интерпретация
Клеточный состав крови	Микроцитарная анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ - типичные проявления СЮИА. Необходимы для раннего выявления цитопении для диагностики САМ

Сокращения: АВЗ - аутовоспалительные заболевания; АСТ - аспартатаминотрансфераза; ИЛ - интерлейкин; ИНФ - интерферрон; САМ - синдром активации макрофагов; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; СЮИА - системный ювенильный идиопатический артрит; ЮИА - ювенильный идиопатический артрит (не системные формы).

1.5 Синдром активации макрофагов при СЮИА

САМ относится к большой группе гематофагоцитарных синдромов (ГФЛ), характерных для ревматологических заболеваний. [64, 111, 118] При развитии САМ макрофаги начинают поглощать клетки костного мозга - происходит процесс гематофагоцитоза [64, 111]. В экспериментальных моделях было показано, что макрофаги, стимулированные интерфероном- γ , превращались в гемафагоцитирующие клетки, что дает веские основания предполагать о доминирующей роли этого цитокина [118]. В биоптатах печени пациентов с САМ обнаруживались гемафагоцитарные макрофаги, продуцирующие фактор некроза опухоли (ФНО) [118]. Поэтому часть пациентов с САМ могут развивать гепатит, что также оказывает влияние на клиническую картину и дальнейшую диагностику. [36]

В диагностике данного синдрома принципиально важными являются некупируемая постоянная лихорадка, прогрессирующая гепато/спленомегалия, повышение уровней ферритина, аспартатаминотрансферазы, лактадегидрогеназы, гамма-глутамилтранспептидазы, триглицеридов и

снижение фибриногена, а также клеточного состава крови (би- либо панцитопения). В зависимости от использования тех или иных наборов диагностических критериев можно установить или предположить диагноз САМ [64].

В реальной клинической практике наибольшее распространение получили критерии Европейской лиги против ревматизма/Американской коллегии ревматологов/Педиатрической международной ревматологической исследовательской коллаборационной организации (от англ. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative, EULAR/ACR/PRES) 2016 года [23], включающие:

- Ферритин сыворотки крови > 684 нг/мл
- и любые два критерия из представленных ниже:
 1. Тромбоцитопения $\leq 181 \times 10^9/\text{л}$
 2. Активность аспаратаминотрансферазы выше 48 Е/л
 3. Триглицериды сыворотки крови выше 156 мг/дл (1,75 ммоль/л)
 4. Фибриноген $\leq 3,6$ г/л

Удобным и полезным в реальной клинической практике может быть калькулятор расчета рисков ГФС - HScore [68]. В данный калькулятор необходимо ввести клинико-anamnestические и лабораторные данные о пациенте, результат будет представлен в виде балльной оценки и процента вероятности текущего ГФС.

В лабораторной диагностике используются тесты, основанные на исследовании клинического анализа крови и биохимического профиля пациентов. Помимо уже известных исследований, таких как, оценка функции НК-клеток, уровней интерлейкинов, предполагается определение белка S100, неоптерина [28]

Помимо поиска современных лабораторных биомаркеров САМ, предлагается использовать простые тесты, направленные на изменения в соотношении известных лабораторных параметров, например отношение

ферритина и скорости оседания эритроцитов, доли гликозилированного ферритина, соотношения ферритина и ЛДГ, клеток крови. [28].

Среди специалистов, изучающих СЮИА и САМ, активно обсуждается целесообразность использования термина «субклинический САМ». Это состояние, когда проявления не столь ярки и не удовлетворяют всем критериям, однако субъективно трактуются как САМ [64]. Использование этого термина определяет широту разброса риска возникновения САМ до 40% [64]. В настоящее время этот термин не имеет подтверждения с точки зрения доказательности и используется как субъективная оценка состояния пациента, однако полезность данной промежуточной диагностической формы между ремиссией и манифестным САМ признается исследователями очень важной для оценки прогнозов и исходов заболевания [64].

Для установления ремиссии САМ используются новые критерии представленные de Benedetti F. и соавторами [43] в 2024 году:

- Полное отсутствие клинических проявлений САМ (визуальная аналоговая шкала $\leq 1/10$) и:
 1. Лейкоциты выше нижней границы нормы
 2. Количество тромбоцитов выше нижней границы нормы
 3. ЛДГ $< 1,5$ раза от верхней границы нормы
 4. АЛТ $< 1,5$ раза от верхней границы нормы
 5. АСТ $< 1,5$ раза от верхней границы нормы
 6. Фибриноген > 100 мг/дл (1 г/л)
 7. Ферритин $\leq 80\%$ от значений при скрининге или исходном уровне (в зависимости от того, что выше) или < 2000 нг/мл, в зависимости от того, что ниже

Недостатком этих критериев является фактическое пересечение целого ряда параметров с диагностическими критериями САМ EULAR/ACR/PRES 2016 г., когда одни и те же критерии могут быть как диагностическими для активного САМ так и критериями ремиссии, например число тромбоцитов, активность АСТ и уровень ферритина.

Все более актуальным становится вопрос о вовлечении миокарда у пациентов с СЮИА. В литературе появилось описание случаев иммунновоспалительных миокардитов у пациентов с СЮИА [116, 127]. Подобные варианты публикуются в качестве эксклюзивных клинических примеров, в некоторых случаях поражение миокарда было зафиксировано на фоне проводимой терапии СЮИА. [127] В частности, Wang T et al. подробно описали случай миокардита у 13 летнего пациента с СЮИА. [116] В клинической картине помимо стандартных симптомов СЮИА обращала на себя внимание боль за грудиной. После чего были проведены параклинические исследования и выявлены изменения на ЭКГ (снижение ST сегмента), повышение маркеров миокардиального повреждения (тропонин, предсердный натрий-уретический пептид). Также отмечалось увеличение уровней ферритина и ИЛ6. Ультразвуковое исследование выявило утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка, а также умеренный выпот в полости перикарда. Магниторезонансная томография сердца продемонстрировала субэндокардиальный очаговый дефект перфузии нижней стенки левого желудочка, нижней перегородки и нижней боковой стенки, что указывает на ишемию миокарда, а также были обнаружены признаки, свидетельствующие о фиброзе миокарда [116].

1.6 Поражение дыхательной системы при СЮИА, ЛП-СЮИА

В патологический процесс при СЮИА могут вовлекаться и другие жизненно-важные органы, в частности, лёгкие и сердце. Предполагается, что, что при гиперактивации макрофагов, они не только активируются в костном мозге, но и в легочной ткани. Также интересен тот факт, что часть лекарственных препаратов способна опосредованно вызывать повреждение легких и активацию макрофагов. При блокировании ИЛ-1 β и ИЛ-6 компенсаторно может увеличиваться продукция ИЛ-18, связанного с легочным поражением [42, 49, 117]. Данный вопрос рассматривался в подразделе о патогенезе лёгочного поражения.

Известны следующие факторы риска развития лёгочного поражения [51, 117]:

1. Преобладание системных проявлений над суставными в течении СЮИА
2. Наличие персистирующего/фармакорезистентного САМ
3. Эозинофилия
4. Атипичная сыпь
5. Прогрессирующая лимфопения
6. Инфузионная реакция на ингибиторы ИЛ-1 и/или ИЛ-6
7. Трисомия по 21 паре хромосом

Еще 10 лет назад хроническое поражение лёгких описывалось в виде эксклюзивных клинических случаев, однако, за последние годы частота поражения легких стала достигать 5%. [117] Хроническое поражение легких включает в себя следующие формы [5, 117]:

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
2. Интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ):
 - а) Лёгочный альвеолярный протеиноз (ЛАП)
 - б) Липоидная пневмония (ЛП)

Каждый из этих вариантов может возникать как самостоятельно, так и в комбинации [5, 117].

Плеврит входит в критерии диагностики СЮИА, но возникает не у каждого пациента. Было отмечено, что среди детей плеврит чаще всего наблюдается у пациентов в возрасте младше 3 или старше 12 лет, особенно у детей с анемией, повышенным количеством лейкоцитов и уровнем IgG, а также положительными ревматоидными факторами или антинуклеарными антителами. [107] Для диагностики использовались лучевые методы (рентгенограмма, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). Респираторные жалобы при остром поражении лёгких встречались редко и не всегда соответствовали рентгенологической картине, при которой изменения в лёгких описывались чаще. [107]

1.7 Факторы риска лёгочного поражения

1.7.1 Трисомия по 21 хромосоме

Трисомия по 21 паре хромосом (T21) - синдром Дауна, является одним из факторов риска, однако остается дискуссионным ввиду различных соматических аномалий связанных с данным вариантом генотипа, в частности и с интерстициальными заболеваниями лёгких. Отмечалось, что среди ЛП-СЮИА частота встречаемости T21 была значимо выше, до 10%, в сравнении с пациентами СЮИА. [51] Все эти случаи развились на фоне терапии бБМПП из групп ингибиторов ИЛ1 и ИЛ6 и отличались агрессивным течением. [51] Возможно, предрасположенность к данному развитию событий в случаях T21 может быть связана с ассоциированной с ней иммунной дисрегуляцией. [29, 78] Имеются данные об изменениях уровней интерферона при T21, схожим с моногенными интерферонопатиями, для которой характерны ИЗЛ, например при SAVI-синдроме (от англ. STING-associated vasculopathy with onset in infancy - васкулопатия, ассоциированная с STING и дебютом в детском возрасте - интерферонопатия первого типа, связанная со стимулятором генов ИФН) [21, 29, 47] Кроме того, многие пациенты с T21 часто имеют врожденный порок сердца и подвергаются кардиохирургическим операциям. Все вышеперечисленные факторы могут взаимодействовать в патогенезе поражения легких [89]. В таких случаях трудно позиционировать роль СЮИА в поражении легких у пациентов с T21. В литературе мало клинических описаний сочетания синдрома T21 и СЮИА. Worley E и соавторы описали 21-месячного малыша мужского пола с T21 и СЮИА, у которого развился САМ. [125] Лечение включало преднизолон и раннее назначение блокатора ИЛ-1 - анакинры (без каких-либо инфузионных и анафилактических реакций). После возникновения ИЗЛ был добавлен тофацитиниб, и у пациента наблюдалось улучшение. [125] Эффективность ингибиторов янус-киназ (JAK) в таких случаях

аналогична моногенным интерферопатиям. JAK-ингибиторы косвенно подавляют гиперпродукцию интерферона, что используется в клинической практике. [21, 47]

1.7.2 Эозинофилия и реакции на ИЛ1 и/или ИЛ6 ингибиторы

Эозинофилия является еще одним фактором риска для пациентов с ЛП-СЮИА. [51] Несколько недавних исследований показали, что ЛП-СЮИА может иметь сходный патогенез с синдромом лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), при этом эозинофилия является частью иммунных реакций. HLA-DRB1*15 считается фактором побочных реакций на бБМПП у пациентов с СЮИА [66]. Также отмечается, что эозинофилия сопровождает 39% случаев СЮИА и появляется до назначения бБМПП. [66]

Wobma Н.и соавторы описали 75 пациентов с СЮИА и 41 пациента с другими видами ЮИА. [73] Эозинофилия наблюдалась на фоне лечения ингибиторами ИЛ1/ИЛ6 при СЮИА и несистемном ЮИА. САМ, предшествующий лечению бБМПП, был связан с более высокой частотой последующей эозинофилии при использовании биологических препаратов. Авторы предположили, что эозинофилия может быть связана с агрессивным течением заболевания и развитием ЛП-СЮИА. [73] Также была отмечена высокая частота DRESS (n=45; 49%) у больных СЮИА, позитивных по аллелям HLA-DRB1*15 [73]. Как и дети, большинство пациентов с БСВ, у которых развились реакции DRESS-типа, были носителями гаплотипов HLA-DRB1*15 [113]. Реакции DRESS включали эозинофилию, повышение уровня АСТ и АЛТ и непроходящую сыпь. Таким образом, эозинофилия, как часть гиперчувствительности к блокаторам ИЛ1 или ИЛ6 очевидна, однако, необходима дополнительная информация о роли HLA-DRB1*15 как потенциального предиктора анафилаксии к бБМПП [73].

Известно, что у пациентов с СЮИА, находившихся в стадии ремиссии и получавших регулярную терапию ингибитором ИЛ1 β (канакинумаб), сохранялся повышенный уровень ИЛ18. Этот факт может объяснить развитие ИЗЛ у пациентов в ремиссии или низкой активности заболевания, получающих терапию ББМПП [46].

1.7.3 САМ, субклинический САМ и рефрактерный СЮИА

Развитие САМ при СЮИА также предполагается, как фактор риска ЛП-СЮИА. [51] Как выше указано, частота острого/выраженного САМ у больных СЮИА составляет около 10%, а при применении термина «субклинический» или «подострый» САМ его частота возрастает до 40% [26, 51, 117]. Термин «субклинический САМ» в структуре ЛП-СЮИА выглядит перспективно, но в настоящее время без доказанных критериев диагностики. [64] Количественный показатель САМ - HScore позволяет оценивать гемофагоцитоз в динамике и позволяет рассчитать числовой эквивалент вероятности развития САМ. Также возможна комбинация балльной оценки САМ с недавно предложенными критериями ремиссии САМ, описанными выше. Некоторые пациенты, соответствующие этим критериям, совпадают с так называемым «субклиническим» САМ, что достаточно опасно, поскольку они могут подвергаться риску дальнейшего обострения САМ с поражением внутренних органов (легких, печени).

Для оценки рефрактерности СЮИА и хронического течения САМ предлагается ретроспективно оценивать: продолжительность пребывания в ОРИТ и госпитализаций, продолжительность лихорадки, потребность в искусственной вентиляции легких, летальность и снижение числа длительных госпитализаций [43].

1.7.4 Атипичная сыпь

В критерии диагностики СЮИА входит кратковременная (летучая)

эритематозная сыпь, как правило, наблюдаемая в дебюте заболевания. [8, 53]. При заболеваниях лёгких описывают несколько другую по морфологии экзантему. Часть случаев атипичной сыпи связана с возникающим синдромом DRESS и по морфологии будет соответствовать сыпи при гиперчувствительности. [44]. Также описывается, что атипичная сыпь не меняет своей локализации и остается на месте возникновения, т.е. носит хронический характер. [44]. Возможна также уртикарная сыпь, сыпь с гиперпигментированным венчиком, себорейная, и экземоподобная экзантемы. [51] Эти типы экзантемы, как правило, предшествуют развитию интерстициального поражения легких у пациентов с СЮИА. [51]

1.7.5 Прогрессирующая лимфопения

Выраженная лимфопения (абсолютное количество лимфоцитов $<60\%$ от возрастного, нижняя граница нормы) является еще одним фактором риска развития интерстициального поражения легких у пациентов с СЮИА. [51] Этот уровень лимфопении без сопутствующего САМ был зарегистрирован в первые полгода до развития интерстициального поражения легких у пациентов с в 42% случаев. [51] Исследователи отмечают, что уровень лимфопении в настоящее время не является признаком активного СЮИА. [51] Сниженные уровни лимфоцитов (также как и повышенные уровни ферритина) наблюдались у пациентов до момента проявлений и диагностирования легочного поражения у пациентов с СЮИА, что возможно указывает на длительный «бессимптомный» период формирования легочного поражения у таких пациентов в связи с вялотекущим, подострым воспалением. [51]

1.8 Клинические проявления и диагностика ЛП-СЮИА

Поражение органов дыхания при СЮИА будет проявляться различной неспецифической респираторной симптоматикой, в частности кашлем,

одышкой, аускультативно измененным дыханием, тахипное, десатурацией, кислородозависимостью. [51]. Отмечается, что в момент установления диагноза интерстициального поражения легких у пациентов с СЮИА такие манифестные жалобы как одышка, диспноэ и кашель встречались редко, однако достаточно часто отмечалось изменение фаланг пальцев по типу барабанных палочек 61% (37/61), гипоксия 43% (26/61) и дигитальная эритема. [51] Также возможны проявления, характерные для легочной артериальной гипертензии: одышка при физической нагрузке, аускультативные изменения, включающие расщепление второго тона сердца, легочный «щелчок изгнания», III тон правого желудочка, трикуспидальная регургитация. Однако чаще легочная артериальная гипертензия устанавливалась на основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ). [51]. Среди нереспираторной симптоматики отмечается появление зудящей, немигрирующей сыпи и нетипичной для СЮИА 56% (34/61), необъяснимых болей в животе 16% (10/61). [51] У части больных ранее была диагностирована пневмония в дебюте СЮИА, однако установить её причину в качестве инфекционного заболевания или первично иммунного гиперответа не удавалось. [117]. Отмечается, что в целом течение как легочного поражения, так и самого СЮИА у этой группы пациентов было достаточно необычным и отличалось от стандартных вариантов СЮИА и ИЗЛ, а также отмечалась значимость неспецифических жалоб, таких как утомляемость, слабость и общее недомогание. [117]

Наличие клинических симптомов легочного поражения, как правило, указывают на выраженную, продвинутую стадию легочного поражения, когда у пациентов значимо нарушены легочные функциональные тесты. Чтобы не пропустить и выявить изменения на ранней стадии исследователями предлагается учитывать клинико-лабораторные предикторы с целью более активного мониторинга состояния легочной ткани у таких пациентов. У пациентов с ранним возрастом дебюта СЮИА рекомендуется проведение ночной пульс-оксиметрии для раннего выявления возможного

легочного поражения [5, 51, 39, 117]. Другой важной особенностью является развитие реакции гиперчувствительности на 2–3-е введение тоцилизумаба у многих детей с СЮИА с поражением легких. [51, 117] У пациентов, получавших лечение тоцилизумабом, риск серьезных нежелательных явлений составлял 25%, а риск серьезных инфекций — 11% в год лечения, а частота инфузионных реакций оценивается в 7,2%. [100, 120] При этом интересно, что в когорте Yokota S. и соавторов, среди всех инфузионных реакций у 8 пациентов были серьезные реакции на введение тоцилизумаба, однако при этом лишь у одного препарат был заменен, а семь продолжили лечение. [120] Также из этих 8 пациентов у 6 были обнаружены иммуноглобулины класса Е к тоцилизумабу. [120]

В качестве инструментальной диагностики на передний план выступают лучевые методы. Возможно применение рентгенографии грудной клетки, однако она позволяет выявить уже грубые интерстициальные изменения, наличие плеврита. При ультразвуковой диагностике (УЗИ) удастся выявить уплотнение легочной паренхимы и наличие плеврита. УЗИ лёгких предлагается как скрининговый метод оценки лёгочной ткани у детей с СЮИА. Так в исследовании Vega-Fernandez P. и соавторов УЗИ лёгких было выполнено у 9 детей с ЛП-СЮИА и у 6 здоровых детей из контрольной группы, выполнение заняло в среднем 12 минут. [90] Результаты у пациентов с СЮИА, развивших интерстициальное поражения легких, включали очаговую или диффузную неравномерность плевры, ее зернистость и утолщение с соответствующими рассеянными или сросшимися В-линиями, а также субплевральные консолидации; эти данные были сопоставимы с КТВР. [90]. Учитывая субъективность метода, авторы предлагают аргументы для успешного использования УЗИ в педиатрической практике, в частности предлагается разность комплекции тела ребёнка и взрослого, что позволяет лучше оценить внутренние структуры по средствам ультразвука; также отмечалась быстрота и хорошая переносимость метода. [90]. Однако нет конкретных протоколов оценки лёгочной ткани у детей при СЮИА и

минимальный возраст, при котором исследователи проводили УЗИ лёгких был 3 года. [90]

КТВР позволяет детализировать изменения легочной паренхимы (от симптома «матового стекла» до развития фиброзных изменений, лимфаденопатию средостения, наличие плеврита). Обсуждается и возможность применение магнитно-резонансной томографии с ультракоротким временем эха (МРТ-УВЭ) как конкурирующего метода с КТВР. [123] Главным положительным аспектом является то, что снижается лучевая нагрузка, что безусловно важно для пациентов с исходными нарушениям иммунного статуса, первичными и вторичными иммунодефицитами. Однако, точность МРТ-УВЭ в настоящее время несколько проигрывает КТВР, что отводит МРТ-УВЭ на несколько второстепенную роль для диагностики и делает ее способом выбора при коморбидности с другими патологиями. [59, 123]

На сегодняшний день КТВР всё же является наиболее распространенным, доступным и точным методом диагностики лёгочного поражения. Типичными изменениями, характерными для ЛП-СЮИА, являются утолщение плевры и перегородок, утолщение бронхиальной стенки или перибронховаскулярное утолщение, изменения по типу «дерева в почках», «матового стекла», «булыжной мостовой» (англ. crazy-paving), «сотового лёгкого», периферическая консолидация и лимфаденопатия [51, 117]. Среди паттернов, определяемых на КТВР у пациентов с интерстициальным поражением легких у пациентов с СЮИА по данным Saper VE и соавторов частота встречаемости была следующей: [51]

- утолщение перегородок, затрагивающее периферию нескольких долей легкого, наиболее выраженное в нижних зонах легких, парамедиастинальной и/или передних, верхних долях с соседними помутнениями по типу «матового стекла» или без них - наблюдался наиболее часто (60%, 35/58)
- «булыжная мостовая» 21% (12/58),

- периферическая консолидация 22% (13/58), перибронховаскулярная консолидация 16% (9/58) и преимущественно помутнения по типу «матового стекла» 12% (7/58)
- при КТВР с контрастным усилением выявляли увеличение внутригрудных лимфатических узлов 37% (11/30)
- признаки фиброза (сотовые структуры, тракционные бронхоэктазы) отмечались реже
- перикардальный выпот 22% (13/58)
- плевральный выпот - 6,9% (4/58)

В виду остроты и выраженности проявлений системного заболевания функциональные дыхательные тесты проводятся редко, а также это обусловлено ранним дебютом, то есть возрастом пациента, не позволяющим провести их качественно. Среди функциональных тестов одним из наиболее важных это оценка диффузионной способности легких с оксидом углерода (СО) и тест с шести минутной ходьбой. [117]

Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) также является одним из методов диагностики интерстициального поражения легких у пациентов с СЮИА. [117] Анализ смывов БАЛ, полученных от пациентов с интерстициальным поражением легких у пациентов с СЮИА показывает увеличение содержания макрофагов, нагруженных липидами, и увеличение таких цитокинов как ИЛ18 ($p = 0.017$), ФНО и хемокинов, индуцированных ИФН - CXCL9 и CXCL10. [117]. Также отмечается увеличение содержание нейтрофилов $\geq 40\%$, что в 10 раз выше нормальных значений. [51]

Биопсия остается одним из самых успешных методов диагностики лёгочного поражения, однако и является инвазивным методом, что следует учитывать при выборе. В источниках описывают различные варианты патологоанатомических изменений, в частности комбинация альвеолярных, дыхательных, плевральных, сосудистых изменений. Были определены спектр ЛАГ/эндогенной липоидной пневмонии и васкулопатии. [51] Также

описывалось лимфоцитарное воспаление, гиперплазия альвеолярных клеток II типа, накопление кристаллов холестерина макрофагами. [51]

Биомаркером для диагностики легочного поражения предполагается и сывороточный антиген Кребса фон ден Лунген-6 (KL-6), который предлагается для раннего выявления ИЗЛ [119]. Антиген KL-6 экспрессируется после повреждения альвеолярных клеток II типа, поэтому его уровень повышается при ИЗЛ [83]. Антиген KL-6 может быть полезным биомаркером интерстициального заболевания легких при детских ревматических заболеваниях, но неспецифичен для конкретной нозологии (сЮИА, системная красная волчанка, дерматомиозит и др.) [70, 112]. Также предлагаются что повышенные сывороточные уровни металлопротеиназы-1 (МП1), тканевых ингибиторов металлопротеиназы 1 (ТИМП1), остеопонтина, растворимого рецептора ИЛ2 и антагониста рецептора ИЛ-1 и снижение уровней МП3, ТИМП2 и эотаксина 2 могут рассматриваться как потенциально биомаркеры в диагностике легочного поражения при ревматоидном артрите взрослых. [34]

1.9 Подходы к терапии

Основные подходы к терапии включают назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ГКС, нББМПП и ББМПП. [8, 26] Самыми часто назначаемыми ББМПП при СЮИА являются тоцилизумаб и канакинумаб. [13, 16] Эффективность и безопасность тоцилизумаба многократно обсуждалась и изучалась в литературе [100, 102]

Учитывая, что многие случаи поражения легких, развились у пациентов, получавших блокаторы ИЛ1 или ИЛ6, а также имевших опыт переключения между препаратами этих классов, наличие реакции гиперчувствительности на эти препараты, как возможный триггер легочного поражения, требуют поиска других подходов к терапии этого состояния. [103, 105]

Персистирование повышенного уровня ИЛ18 у пациентов с СЮИА на фоне терапии канакинумабом позволяет рассматривать терапию блокатором ИЛ-18, как патогенетически обоснованную. [19] Синдром активации макрофагов, гиперпродукция ИЛ18 и ИФН γ рассматриваются как основные мишени для терапии таких пациентов.[19] Также в некоторых случаях используется другой бБМПП - ингибитор CD20+ лимфоцитов - ритуксимаб, однако чаще он является препаратом не первой линии, и назначается детям с предыдущим опытом других бБМПП. [17, 22]

Среди новых препаратов, потенциально эффективных при этой патологии следует отметить ингибитор ИФН γ – эмапалумаб, показавший свою эффективность при лечении первичных формы гематофагоцитарных лимфогистиоцитозов, а также ИЛ18 – связывающий белок. [38, 48, 50, 110] В настоящее время предполагается использование ИЛ18-связывающего протеина для ингибирования этого цитокина, поскольку другие виды доступной таргетной терапии могут быть неэффективны. [86, 110, 126]

Малые молекулы - ингибиторы янус-киназ также представляют весьма перспективными в терапии интерстициального легочного поражения и СЮИА. [62, 124] Нинтеданиб - внутриклеточный ингибитор тирозинкиназы используется при прогрессирующем фиброзирующем интерстициальном легочном поражении, в частности при таком аутоиммунном заболевании как системная склеродермия. [94, 95]

1.10 Исходы и дальнейшее ведение пациентов с СЮИА и интерстициальным заболеванием легких

Наиболее тревожной проблемой ЛП-СЮИА является высокая летальность и короткая продолжительность жизни с момента развития поражения легких. [14, 20] Летальность у пациентов с ЛП-СЮИА была многократно выше чем в группе лиц с СЮИА без легочного поражения. [51] Мужской пол, гипоксия в дебюте легочного поражения, нейтрофилез в смывах БАЛ (более чем в 10 раз) являлись основными предикторами

летального исхода. [51] При хронической прогрессирующей гипоксемии трансплантация легких является единственным методом, способным продлить жизнь больного. [20, 33, 51] Накапливается опыт по иммунопрофилактике инфекций у пациентов на иммуносупрессивной терапии [1, 2, 52, 72, 74]. Обсуждаются как безопасность, так и эффективность различных вакцин, в том числе и живых. [87, 99, 109, 114] Вакцинация против респираторных инфекций (особенно вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции) рекомендована и представляется крайне важной при поражении лёгких в виду уязвимости данного органа. [3, 4, 25, 37]

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование были включены данные медицинских карт детей, имевших следующие критерии включения:

1. Пациенты должны иметь диагноз СЮИА по критериям Международной лиги против ревматизма (ILAR) или СЮИА-подобное заболевание (вероятный/возможный СЮИА) и соответствовать недавно предложенным критериям СЮИА [122];
2. Возраст начала СЮИА менее 18 лет.

У каждого пациента мы оценивали исходные следующие параметры в начале СЮИА:

- демография: пол, возраст начала заболевания, лечение до установления диагноза СЮИА, соответствие критериям Yamaguchi и Fautrel БСВ [55, 96]
- все рутинные клинические и лабораторные признаки СЮИА
- наличие САМ по критериям Ravelli A. и соавторов версий 2005 г. и EULAR/ACR/PRINTO 2016 годов; критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH2004) и расчет HScore. [23, 67, 68, 97]
- респираторные симптомы, такие как кашель, одышка, диспноэ, тахипноэ, плеврит, симптом «барабанных палочек», острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ИЗЛ и ЛАГ, снижение сатурации по данным пульсоксиметрии.
- данные КТВР грудной клетки. Согласно национальным рекомендациям КТВР органов грудной клетки является обязательным обследованием у всех детей с подозрением на СЮИА [8].
- лечение: кортикостероиды, ББМПП и небиологические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания (нББМПП), внутривенный иммуноглобулин
- исходы: ремиссия, улучшение или активное заболевание, развитие хронического ЛП-СЮИА.

Мы сравнили пациентов с СЮИА с признаками поражения дыхательных путей и без них в начале заболевания и оценили последующее лечение и результаты в обеих группах. Данная группа пациентов набиралась с 2000 по 2022 года.

Далее оценивались две группы пациентов с вовлечением лёгочной ткани в процесс с фиброзирующим фенотипом и фиброзом в исходе (фЛП-СЮИА) и с нефиброзирующим, острым поражением лёгочной ткани (нфЛП-СЮИА). Эти группы сравнения выделились из всех пациентов находившихся под наблюдением в Клинике СПбГПМУ за всё время. Пациенты были разделены на две подгруппы с фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипами согласно клинико-диагностическим признакам. Данные группы были выделены согласно классификационным критериям разработанным консенсусом Американского торакального общества (англ. American Thoracic Society (ATS)), Европейского торакального общества (англ. European Thoracic Society (ETS)), Латиноамериканской торакальной ассоциации (англ. Latin American Thoracic Association (ALAT)) и Японского респираторного общества (англ. Japanese Respiratory Society (JRS)). [71] В основу классификации легли рекомендации по хронической форме гиперчувствительного пневмонита Российского респираторного общества. [7] Каждый ребёнок был консультирован пульмонологом д.м.н., профессором кафедры факультетской педиатрии Кузнецовой Аллой Александровной.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

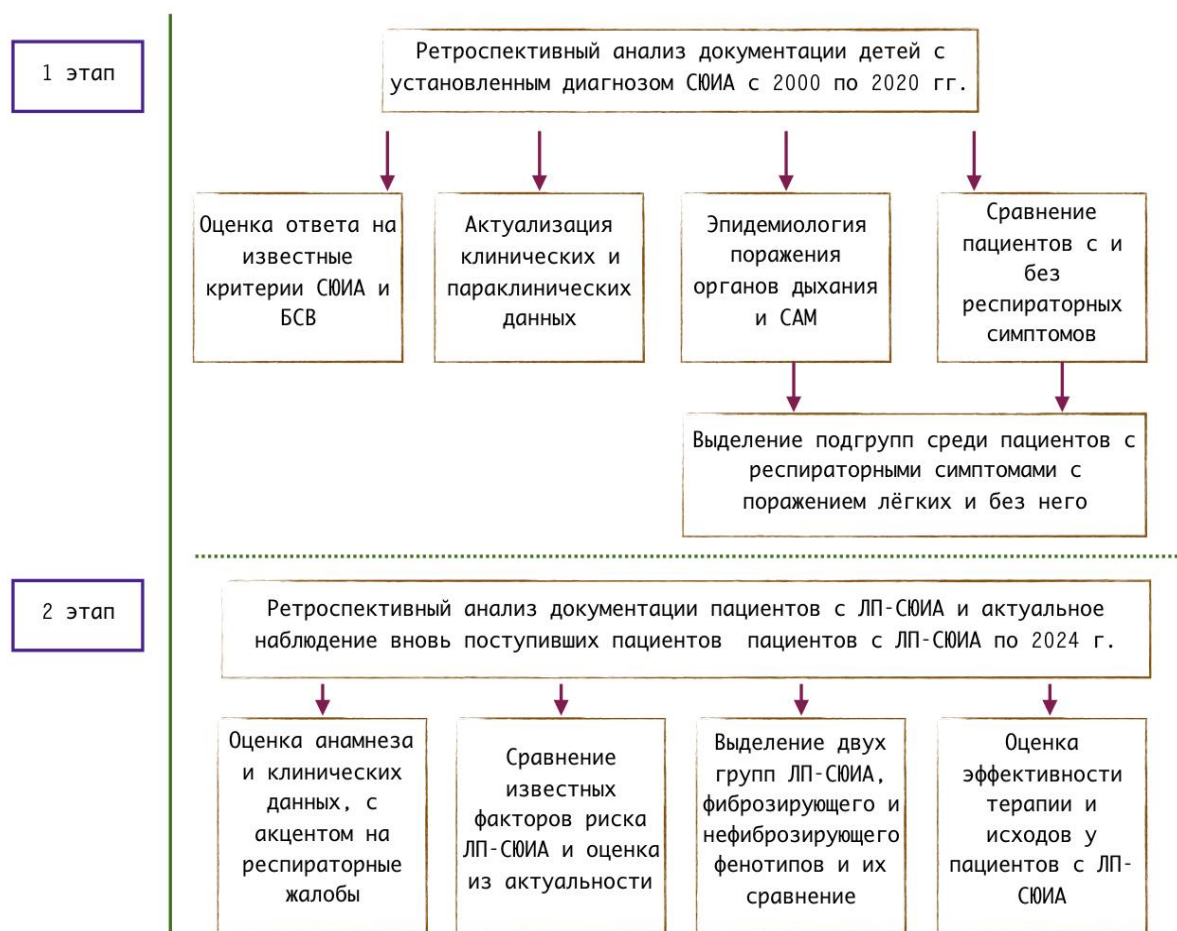


Рисунок 3 - Дизайн исследования.

Сокращения: БСВ - болезнь Стилла; ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; САМ - синдром активации макрофагов; СЮИА - ювенильный артрит с системным началом.

Этическая экспертиза.

Письменное согласие на участие в этом исследовании было получено на основании Хельсинкской декларации. Письменное информированное согласие было предоставлено законным опекуном/ближайшим родственником участника. Согласия на использование данных пациентов в анонимной форме имеются в истории болезни пациентов. Данные были надлежащим образом анонимизированы. Этический комитет СПбГПМУ утвердил протокол настоящего исследования (№ 18/01, 27 октября 2022 г.).

Статистический анализ.

Размер выборки изначально не рассчитывался. Каждую количественную переменную проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова для обеспечения нормальности распределения. Нормального распределения не обнаружено. Описательная статистика была представлена в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%) для количественных переменных, абсолютного значения и долей (%) для категориальных переменных. Для сравнения количественных переменных в двух независимых группах использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, если количество ожидаемых наблюдений в любой из ячеек из четырехпольной таблицы было меньше 5. Пороговые значения для количественных переменных рассчитывались с использованием анализа AUC-ROC (AUC — площадь под кривой — «площадь под кривой») с 95% доверительным интервалом (ДИ). Расчет отношения шансов (ОШ) независимо от времени развития событий проводился с использованием расчета отношения (ОШ) в виде таблицы 2×2 с расчетом 95% доверительного интервала (95%ДИ) на основе таблиц бинарных характеристик. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) оценивались для каждого параметра. Анализ чувствительности и специфичности с шансами был проведен для выявления предикторов поражения дыхательной системы. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Построение прогностической модели риска определенного исхода осуществлялось с использованием метода многомерной логистической регрессии. Отбор независимых переменных осуществлялся методом пошагового прямого отбора с использованием статистики Вальда в качестве критерия исключения. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью теста χ^2 . Мерой достоверности,

указывающей на долю дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии, был использован в нашем исследовании индекс Найджелкирка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа данных использовали программное обеспечение Statistica (версия 10.0, StatSoft Corporation, Талса, Оклахома, США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Общая характеристика поражений дыхательной системы у пациентов с СЮИА

Демография пациентов

В нашей когорте пациентов СЮИА характерно незначительное преобладание девочек (59,0%) с дошкольным возрастом начала заболевания - 5,3 (3,0; 9,1) года.

Клинические особенности

Средний системный счёт (число системных проявлений СЮИА) составил 2,0 (2,0; 3,0), а основными клиническими особенностями были: сыпь 76,5%, артрит 54,5%, артралгия без артрита 10,0%, гепатомегалия 65,5%, лимфаденопатия 61,5%, спленомегалия 46,0%, сердечная недостаточность. 24,0%, поражение ЦНС - 14,5% и почек - 10,5%. Характеристики нашей когорты в зависимости от исходного поражения дыхательных путей приведены ниже в таблице 3. Различные варианты поражения органов дыхания в дебюте СЮИА наблюдались у 50 (25%) больных.

Основными респираторными симптомами заболеваниями были: диспноэ (11/50, 22%), плеврит (15/50, 30%), ОРДС (1/50, 2%) и интерстициальное поражение лёгких (23/50, 46%). Признаки хронического поражения легких - симптом «барабанных палочек», легочная артериальная гипертензия в дебюте заболевания не наблюдались и наблюдались только у больных с диагностируемым интерстициальным поражением легких у пациентов с СЮИА не позднее одного-двух лет после дебюта. Пациенты с исходным поражением органов дыхания имели более высокий системный балл и чаще имели следующие признаки: сыпь, гепато- и спленомегалию, поражение сердца (перикардит, миокардит), ЦНС, поражение почек,

геморрагический синдром по сравнению с пациентами без поражения органов дыхания. У пациентов с поражением органов дыхания редко наблюдался артрит и меньшее количество активных суставов. Данные приведены в таблице 3.

Лабораторные данные

У пациентов с поражением дыхательных путей наблюдались более низкие уровни гемоглобина, тромбоцитов, общего белка, альбумина, фибриногена и протромбина и более высокие уровни аланинаминотрансминазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, триглицеридов по сравнению с детьми без поражения дыхательных путей. Данные приведены в таблице 3.

Оценка синдрома активации макрофагов

Поскольку у пациентов имелись клиничко-лабораторные особенности, типичные для САМ, диагностика этого состояния проводилась с использованием различных инструментов. Согласно диагностическому набору критериев пациенты с поражением органов дыхания имели более высокий уровень HScore и более высокий риск гемофагоцитоза. САМ диагностировался в пределах 37,8-44,4%, согласно имеющимся диагностическим критериям (HLH2004-37,8%, MAS 2005-40,0% и MAS2016-44,4%). У пациентов без исходного поражения органов дыхания частота САМ была достоверно ниже и колебалась в пределах 3,5-9,0% по указанным выше критериям. Данные приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Основные особенности больных с поражением дыхательной системы и без него в дебюте сЮИА.

Признак	Все пациенты n=200 (%)	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	p
<i>Демография</i>				
Возраст дебюта СЮИА, года, Me (25%:75%) min-max	5,3 (3,0: 9,1) 0,6-17,4	6,0 (3,2: 9,1) 0,6-16,9	4,9 (2,4: 9,1) 0,8-17,4	0,312
Пол, женский, n (%)	118 (59,0)	88 (58,7)	30 (60,0)	0,868
<i>Клинические проявления</i>				
Сыпь, n (%)	153 (76,5)	110 (73,3)	43 (86,0)	0,067
Артрит, n (%)	109 (54,5)	89 (59,3)	20 (40,0)	0,017
Артралгия без артрита, n (%)	20 (10,0)	14 (9,3)	6 (12,0)	0,586
Спленомегалия, n (%)	92 (46,0)	58 (38,7)	34 (68,0)	0,0003
Гепатомегалия, n (%)	131 (65,5)	92 (61,3)	39 (78,0)	0,032
Лимфаденопатия, n (%)	123 (61,5)	89 (59,3)	34 (68,0)	0,275
Коагулопатия, n (%)	21 (10,5)	10 (6,7)	11 (22,0)	0,002

Продолжение таблицы 3

Признак	Все пациенты n=200 (%)	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	p
Геморрагический синдром, n (%)	12 (6,0)	3 (2,0)	9 (18,0)	0,00004
Вовлечение сердца, n (%)	48 (24,0)	21 (14,0)	27 (54,0)	0,0000001
Вовлечение ЦНС, n (%)	29 (14,5)	17 (11,3)	12 (24,0)	0,028
Вовлечение почек, n (%)	21 (10,5)	9 (6,0)	12 (24,0)	0,003
Системный счёт Ме (25%;75%) min-max	2 (2; 3) 1-4	3 (2; 4) 1-4	2 (2; 3) 1-4	0,009
Число активных суставов Ме (25%;75%) min-max	3,0 (1,0;8,0) 0,0-64,0	4,0 (1,0;10,0) 0,0-64,0	2,0 (0,0;5,0) 0,0-23,0	0,040
<i>Лабораторные параметры</i>				
Гемоглобин, г/л, Ме (25%;75%) min-max	100 (89; 111) 55-142	103 (91;113) 55-142	90 (81; 106) 60-127	0,001

Продолжение таблицы 3

Признак	Все пациенты n=200 (%)	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	p
Лейкоциты x 10 ⁹ /л, Me (25%;75%) min-max	15,1 (9,0; 22,8) 0,1-102,0	14,6 (9,4; 22,4) 2,2-101,0	16,9 (5,9;26,8) 0,1-102,0	0,964
Тромбоциты x10 ⁹ /л, Me (25%;75%) min-max	394 (237; 583) 0-1099	443 (305; 593) 43-1099	201 (87; 492) 0-1038	0,00006
СОЭ, мм/ч, Me (25%;75%) min-max	45 (28; 60) 2-120	45 (30; 60) 2-120	42 (22; 64) 2-120	0,944
С-реактивный протеин, мг/л, Me (25%; 75%) min-max	69 (25;131) 0-423	62 (25; 118) 0-423	103 (33;154) 0,3-300	0,111
АЛТ, ЕД/л, Me (25%;75%) min-max	33 (19; 78) 6-2558	29 (17; 59) 6-911	49 (27; 200) 6-2558	0,002

Продолжение таблицы 3

Признак	Все пациенты n=200 (%)	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	p
АСТ, ЕД/л, Ме (25%;75%) min-max	37 (25; 79) 0-4862	33 (24; 55) 0-695	94 (38; 244) 13-4862	0,0002
ГГПТ, ЕД/л, Ме (25%;75%) min-max	37 (21; 98) 8-726	30 (20; 67) 8-726	86 (32; 199) 12-667	0,010
ЩФ, ЕД/л, Ме (25%;75%) min-max	207 (141; 359) 11-1096	220 (142; 357) 11-1096	176 (109; 417) 75-1064	0,908
ЛДГ, ЕД/л, Ме (25%;75%) min-max	487 (276; 768) 36-4240	451 (257; 624) 36-2770	801 (317; 2007) 124-4240	0,0005
Ферритин, нг/мл, Ме (25%;75%) min-max	533 (159; 2013) 16-111832	383 (139; 1500) 16-73241	1909 (748; 12000) 31-111832	0,000006

Продолжение таблицы 3

Признак	Все пациенты n=200 (%)	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	p
Триглицериды, ммоль/л Ме (25%;75%) min-max	1,8 (1,0; 3,0) 0,5-108	1,3 (1,0; 2,4) 0,5-107	2,8 (2,0; 3,9) 0,8-1080	0,0001
Протромбин, % Ме (25%;75%) min-max	86 (73; 101) 15-140	89 (78; 103) 53-128	75 (63; 93) 15-140	0,007
Фибриноген, г/л, Ме (25%;75%) min-max	4,3 (2,0; 6,0) 0,7-101,0	5,0 (3,1; 6,0) 1,0-101,0	2,0 (1,0; 4,5) 0,7-10,0	0,00002
Альбумин, г/л, Ме (25%;75%) min-max	36,5 (26,0; 43,0) 18,0-58,0	39,0 (32,0; 43,0) 21,0-58,0	24,0 (23,0; 26,0) 18,0-39,0	0,000008
<i>САМ</i>				
HScore, баллы [68], Ме (25%;75%) min-max	103 (72; 155) 23-299	91 (71; 130) 23-284	156 (110; 220) 33-299	0,0000001

Продолжение таблицы 3

Признак	Все пациенты n=200 (%)	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	p
HScore %, Me (25%;75%) min-max	2 (1; 32) 0-99	1 (1; 7) 0-99	32 (2; 96) 1-99	0,0000001
CAM-HLN2004-критерии [67] n (%)	22/189 (11,6)	5/144 (3,5)	17/45 (37,8)	0,0000001
CAM 2005-критерии [97], n (%)	28/189 (14,8)	10/144 (6,9)	18/45 (40,0)	0,0000001
CAM EULAR/ACR/PRINTO критерии 2016 [23], n (%)	33/189 (17,5)	13/144 (9,0)	20/45 (44,4)	0,0000001

Сокращения: АЛТ-аланинтрансаминаза; АСТ-аспартатаминотрансфераза; ГГПТ-γ-глутамилтрансфераза; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиозитоз; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; РВ - респираторное вовлечение; САМ – синдром активации макрофагов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЦНС - центральная нервная система; ЩФ-щелочная фосфатаза; HLN – hemophagocytic lymphohistiocytosis (гемофагоцитарный лимфогистиозитоз).

Предикторы поражения дыхательной системы

При однофакторном анализе следующие предикторы с наибольшей чувствительностью, специфичностью и отношением шансов были связаны с респираторным вовлечением в начале СЮИА: поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии, геморрагический синдром, поражение

сердца, гипоальбуминемия ($<26,0$ г/л), тромбоцитопения ($<211,0 \times 10^9/\text{л}$), гипертриглицеридемия ($>2,0$ ммоль/л), системный балл $>3,0$, увеличение АСТ ($>90,0$ Ед/л). Полный список предикторов приведен в таблице 4.

Таблица 4 - Предикторы, связанные с поражением дыхательной системы в дебюте СЮИА

Предикторы	ОШ (95% CI)	Se	Sp	p
Нахождение в ОРИТ	13,7 (4,7; 39,8)	32,0	96,7	0,0000001
Сыпь	2,2 (0,9; 5,4)	86,0	26,7	0,067
Отсутствие артрита	2,2 (1,1; 4,2)	60,0	59,3	0,017
Спленомегалия	3,4 (1,7; 6,7)	68,0	61,3	0,0003
Гепатомегалия	2,3 (1,1; 4,7)	78,0	38,7	0,032
Коагулопатия	4,0 (1,6; 10,0)	22,0	93,3	0,002
Геморрагии	10,8 (2,8; 41,6)	18,0	98,0	0,00004
Вовлечение сердца	7,2 (3,5; 14,9)	54,0	86,0	0,0000001
Вовлечение нервной системы	2,5 (1,1; 5,6)	24,0	88,7	0,028
Вовлечение почек	5,0 (1,9; 12,6)	24,0	94,0	0,0003
Гематофагоцитоз в КМ	2,1 (1,1; 4,1)	46,0	71,3	0,024

Продолжение таблицы 4

Предикторы	ОШ (95% CI)	Se	Sp	p
Ответ критериям HLH2004 [67]	16,8 (5,7; 49,2)	37,8	96,5	0,0000001
Ответ критериям CAM2016 [23]	8,9 (3,7; 21,5)	40,0	93,1	0,0000001
Нет артрита ШОП	3,6 (1,05; 12,5)	94,0	18,8	0,031
Нет артрита локтевого сустава	2,5 (0,9; 6,7)	90,0	21,5	0,071
Нет артрита лучезапястного сустава	2,1 (1,02; 4,2)	74,0	42,3	0,040
Лечение ВВИГ	6,4 (3,1; 13,3)	48,0	87,3	0,0000001
Гемоглобин $\leq 91,0$ г/л	4,0 (1,9; 8,2)	58,5	73,7	0,0001
Тромбоциты $\leq 211,0 \times 10^9$ /л	8,5 (3,8; 18,7)	54,8	87,5	0,0000001
АЛТ $> 39,0$ ЕД/л	3,3 (1,6; 6,9)	65,9	63,0	0,001
АСТ $> 90,0$ ЕД/л	7,8 (3,5; 17,3)	51,2	88,1	0,0000001
ГГПТ $> 42,0$ ЕД/л	5,3 (1,8; 15,6)	68,2	71,2	0,002
ЛДГ $> 796,0$ ЕД/л	7,0 (2,9; 17,3)	51,6	86,8	0,0000005
Ферритин $> 918,0$ нг/мл	5,4 (2,4; 12,2)	73,7	65,8	0,00002

Продолжение таблицы 4

Предикторы	ОШ (95% CI)	Se	Sp	p
Триглицериды >2,0 ммоль/л	9,0 (3,2; 25,0)	78,6	71,1	0,000004
Протромбин \leq 75,0%	5,0 (2,0; 12,8)	54,8	80,6	0,0004
Фибриноген \leq 2,1 г/л	11,2 (4,3; 28,9)	63,9	86,3	0,0000001
Альбумин \leq 26,0 г/л	45,2 (8,0; 256,7)	78,6	92,5	0,0000001
Системный счёт >3,0	26 (6; 120)	26,0	98,7	0,0000001
HScore >130,0	6,4 (3,1; 13,4)	65,9	76,9	0,0000001
HScore, % >7%	5,7 (2,8; 11,9)	63,6	76,6	0,000001
Число активных суставов \leq 4	2,2 (1,1; 4,4)	74,0	33,3	0,030

Сокращения: АЛТ - аланинтрансаминаза; АСТ - аспартатаминотрансфераза; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГГПТ -γ-глутамилтрансфераза; КМ - костный мозг; ЛДГ - лактатдегидрогеназа; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; САМ – синдром активации макрофагов; ШОП - шейный отдел позвоночника; HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis (гемофагоцитарный лимфогистиозитоз); OR- отношение шансов; Se-чувствительность, Sp-специфичность.

Многофакторный анализ выявил основные предикторы ($R^2=0,62$, $p=0,000001$) поражения дыхательной системы у пациентов с СЮИА: гипоальбуминемия ($<26,0$ г/л), системное счет $>3,0$ и поражение сердца. Интересно, что достоверных различий в основных исходах заболевания за

исключением тенденции к меньшей частоте ремиссии в группе детей с СЮИА с исходным поражением дыхательной системы и без него по показателям ремиссии, эффективности лечения мы не наблюдали. Основные результаты последнего наблюдения представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Исходы пациентов с сЮИА в зависимости от поражения дыхательной системы в начале заболевания.

Исходы	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	Р
Ремиссия, n (%)	132 (88,0)	39 (78,0)	0,082
Отмена ГКС, n (%)	123 (82,0)	42 (84,0)	0,747
Отмена нБМПП, n (%)	33 (22,0)	12 (24,0)	0,770
Пациенты с одним или более значимым обострением, n (%)	21 (14,0)	7 (14,0)	1,0
Пациенты, получившие бБМПП, n (%)	100 (66,7)	39 (78)	0,132
Ремиссия на бБМПП, n (%)	74/100 (74)	27/39 (69,2)	0,571
Пациенты, кому сменили бБМПП, n (%)	26/100 (26,0)	12/39 (24,0)	0,571
Летальный исход, n (%)	1/150 (0,6)	1/50 (2,0)	0,412

Продолжение таблицы 5

Исходы	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	p
Второй бБМПП, n (%)			
Тоцилизумаб	5/26 (19,2)	2/12 (16,7)	0,816
Канакинумаб	10/26 (38,4)	4/12 (33,4)	
Ритуксимаб	1/26 (3,9)	0/12 (0,0)	
Абатацепт	2/26 (7,7)	1/12 (8,3)	
Этанерцепт	2/26 (7,7)	2/12 (16,7)	
Тофацитиниб	1/26 (3,9)	0/12 (0,0)	
Адалимумаб	4/26 (15,4)	1/12 (8,3)	
Анакинра	1/26 (3,8)	1/12 (8,3)	
Канакинумаб + Тофацитиниб	0/26 (0,0)	1/12 (8,3)	
Ремиссия на втором бБМПП, n (%)	17/26 (65,4)	6/12 (50,0)	0,367
Пациенты с повторной сменой бБМПП, n (%), n (%)	10/26 (38,5)	5/12 (41,7)	0,851
Ремиссия на финальном бБМПП, n (%)	9/10 (90,0)	5/5 (100)	0,465
Общая финальная ремиссия, n (%)	145 (96,7)	48 (96,0)	0,824
Общая финальная ремиссия на бБМПП, n (%)	100/100 (100)	38/39 (97,4)	0,109
Пациенты со снижением дозы бБМПП или полной отменой, n (%)	42/100 (42,0)	18/39 (46,2)	0,657
Снижение дозы бБМПП, n (%)	32/100 (32,0)	14/39 (35,9)	0,661

Продолжение таблицы 5

Исходы	СЮИА без РВ, n=150 (%)	СЮИА с РВ, n=50 (%)	Р
Отмена бБМПП, n (%)	10/100 (10,0)	4/39 (10,3)	0,964
Обострение после снижения/отмены бБМПП, n (%)	0/35 (0,0)	1/16 (6,3)	0,135
<i>Эффективная группа бБМПП</i>			
Успешная цель терапии:	n=100 (%)	n=37 (%)	
Интерлейкин 6	74 (74,0)	28 (75,6)	0,294
Интерлейкин 1	15 (15,0)	5 (13,6)	
Фактор некроза опухоли альфа	7 (7,0)	2 (5,4)	
В-клетки	1 (1,0)	0 (0,0)	
Интерлейкин 6 + Тофацитиниб	1 (1,0)	0 (0,0)	
Интерлейкин 1 + Тофацитиниб	1 (1,0)	1 (2,7)	
Интерлейкин 1+Т-клетки	0 (0,0)	1 (2,7)	
Т-клетки	1 (1,0)	0 (0,0)	
Инфузионная реакция на тоцилизумаб, n (%)	2/82 (2,4)	3/35 (8,5)	

Сокращения: бБМПП - биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты; ГКС - глюкокортикостероид; нББМПП - небиологические болезнь модифицирующие противоревматические

препараты; ИЛ – интерлейкин; РВ - респираторное вовлечение; JAK – янускиназа;

Частота инфузионных реакций при использовании тоцилизумаба была выше в группе с респираторным вовлечением (ОШ=4,7 (0,8; 29,1), чувствительность - 6,0%, специфичность - 98,7%, $p=0,067$).

Частота ремиссии была ниже в группе с поражением дыхательной системы (ОШ=2,1 (0,9;4,8), чувствительность - 22,0%, специфичность - 88,0%, $p=0,082$).

У пяти пациентов (10%) из исследуемой группы пациентов с СЮИА и поражением дыхательной системы в начале заболевания в последующем развилось фиброзирующее интерстициальное поражение легких. У всех из них (5/5) наблюдалось тяжелое рецидивирующее/хроническое течение САМ, у 80% (4/5) из них наблюдалась инфузионная реакция на тоцилизумаб и требовалась замена биологического агента. В большинстве случаев (4/5) тоцилизумаб был заменен на канакинумаб. К сожалению, один пациент с T21 скончался.

У пациентов в дебюте не имевших поражения дыхательной системы, не развилось последующее интерстициальное поражение легких. Таким образом, первоначальное поражение дыхательных путей было самым сильным предиктором последующего легочного поражения при СЮИА.

3.2 Определение предикторов фиброзирующего фенотипа поражения лёгких у детей с юношеским артритом с системным началом

На втором этапе диссертационного исследования нами были отобраны пациенты с СЮИА с поражением лёгочной ткани, которые наблюдались в клинике Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета за все время доступное анализу, с 2000 года по 2024 год. Пациенты были разделены на две подгруппы с фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипами. Каждый пациент консультировался

пульмонологом д.м.н., профессором кафедры факультетской педиатрии Кузнецовой Аллой Александровной.

Проводился сопоставительный анализ между группами пациентов с СЮИА и интерстициальным легочным поражением (ЛП-СЮИА) с фиброзирующим (фЛП-СЮИА) и нефиброзирующим фенотипом (нфЛП-СЮИА). Оценивались клинические симптомы, лабораторные и инструментальные параметры в дебюте СЮИА, когда еще не было известно, разовьются ли пациенты интерстициальное легочное поражение или нет, и если разовьются то какой фенотип. Также оценивались респираторные жалобы и симптомы, инструментальные данные (КТВР и других диагностических тестов - функции внешнего дыхания, бронха-альвеолярного лаважа и биопсии лёгочной ткани) в момент диагностики интерстициального поражения легких.

Пациенты обеих групп в разной степени соответствовали классификационным критериям для СЮИА и БСВ. Пациенты в большей степени соответствовали критериям ILAR 2019 г. (87%) и в наименьшей степени критериям Fautrel для БСВ. Наилучшие показатели чувствительности на предмет соответствия диагностическим критериям у пациентов с фиброзирующим фенотипом показали критерии ILAR 2019 г. (100%) для СЮИА и критерии Yamaguchi (85,7%), а наименьшие показатели чувствительности были у критериев ILAR 2001 (57,1%) и критериев Fautrel (28,6%). Наилучшие показатели специфичности были у критериев Fautrel (75%) и Yamaguchi (56,3%). Анализ чувствительности и специфичности представлен в таблице 6.

Таблица 6 - Соответствие диагностическим критериям юношеского артрита с системным началом и болезни Стилла взрослых у пациентов с фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипами интерстициального легочного поражения.

Показатель	Вся группа n=23 (%)	нфЛП-СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	p
Соответствие классификационным критериям				
Соответствие критерием ILAR 2001	12 (52,2)	8 (50,0)	4 (57,1)	0,753
Сенситивность: 57,1 Специфичность: 50,0				
Соответствие критерием ILAR 2019	20 (87)	13 (81,3)	7 (100,0)	0,219
Сенситивность: 100,0 Специфичность: 18,8				
Соответствие критериям БСВ, Yamaguchi	13 (56,5)	7 (43,8)	6 (85,7)	0,062
Сенситивность: 85,7 Специфичность: 56,3				
Соответствие критериям БСВ, Fautrel	6 (26,1)	2 (12,5)	4 (57,1)	0,025
Сенситивность: 28,6 Специфичность: 75,0				

Сокращения: БСВ - болезнь Стилла взрослых; нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип лёгочного поражения, ассоциированного с ювенильным артритом с системным началом; фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип лёгочного поражения, ассоциированного с ювенильным артритом с системным началом; ILAR - международная лига противоревматических ассоциаций (англ. International League of Associations for Rheumatology).

Среди пациентов с фиброзирующим фенотипом преобладали мальчики (57,1% против 18,7%, $p=0,066$). В дебюте СЮИА, пациенты, которые развили в последующем фиброзирующий фенотип, чаще нуждались в нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии (85,7% против 37,5%, $p=0,033$), а также все пациенты, развившие инфузионную реакцию на 2-3 введение тоцилизумаба в последующем сформировали фиброзирующий фенотип (57,1% против 0%, $p=0,0009$). Трисомия по 21 хромосоме была зафиксирована по одному пациенту в каждой группе. Различий в вовлечении внутренних органов между пациентами с фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипом не установлено. Подробные данные указаны в таблице 7.

Таблица 7 - Клинико-демографические характеристики пациентов в дебюте ювенильного артрита с системным началом, в последующих развивших фиброзирующее и нефиброизирующее поражения лёгких.

Показатель	Вся группа n=23	нФЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	p
<i>Демография</i>				
Мужской пол, n (%)	7 (30,4)	3 (19,7)	4 (57,1)	0,066
Возраст дебюта, года, Me (25%;75%) min-max	4,5 (2,3; 8,7) 0,8-17,4	5,0 (2,6; 9,6) 1,0 - 17,4	3,4 (2,0; 4,9) 0,8 - 11,5	0,278
<i>Клинические проявления</i>				
Потребность нахождения в ОРИТ	12 (52,2)	6 (37,5)	6 (85,7)	0,033
Артрит	12 (52,2)	8 (50,0)	4 (57,1)	0,753

Продолжение таблицы 7

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП- СЮИА n=7 (%)	p
Артралгия без артрита	12 (52,2)	8 (50,0)	4 (57,1)	0,328
Спленомегалия	20 (87,0)	14 (87,5)	6 (85,7)	0,907
Гепатомегалии	22 (95,7)	16 (100,0)	6 (85,7)	0,122
Лимфаденопатия	17 (73,9)	11 (68,8)	6 (85,7)	0,394
Коагулопатия	8 (34,8)	5 (31,3)	3 (42,9)	0,591
Геморрагический синдром	5 (21,7)	3 (18,8)	2 (28,6)	0,599
Поражение ССС	13 (56,5)	9 (56,3)	4 (57,1)	0,968
Поражение ЦНС	9 (39,1)	5 (31,3)	4 (57,1)	0,242
Поражение МПС	9 (39,1)	7 (43,8)	2 (28,6)	0,493
Системный счёт, Me (25%;75%) min-max	3,0 (2,0; 4,0) 2,0 - 4,0	3,0 (2,0; 4,0) 2,0 - 4,0	4,0 (2,0 - 4,0) 2,0 - 4,0	0,334
Трисомия по 21 паре хромосом	2 (8,7)	1 (6,2)	1 (14,2)	0,529
Сепсис	3 (13,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	0,219

Продолжение таблицы 7

Показатель	Вся группа n=23	нФЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	p
Реакция на введение тоцилизумаба	4 (17,4)	0 (0,0)	4 (57,1)	0,0009
Атипичная сыпь	3 (13,0)	1 (6,3)	2 (28,6)	0,144
Число активных суставов, Ме (25%;75%) min-max	2,0 (0,0; 9,0) 0,0 - 36,0	2 (1,0; 12,0) 0,0 - 23,0	2 (0,0; 9,0) 0,0 - 36,0	0,871
Поражение шейного отдела позвоночника	1 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0,449
Артрит плечевого сустава	1 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0,499
Артрит локтевого сустава	1 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0,499
Артрит лучезапястного сустава	5 (21,7)	3 (18,8)	2 (28,6)	0,599
Артрит пястно-фаланговых суставов	3 (13,0)	1 (6,3)	2 (28,6)	0,144

Продолжение таблицы 7

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	p
Артрит проксимальных межфаланговых суставов	5 (21,7)	4 (25,0)	1 (14,3)	0,567
Артрит дистальных межфаланговых суставов	3 (13,0)	2 (12,5)	1 (14,3)	0,907
Коксартрит	2 (8,6)	1 (6,3)	1 (14,3)	0,529
Гонит	14 (60,9)	11 (68,8)	3 (42,9)	0,242
Артрит голеностопного сустава	5 (21,7)	2 (12,5)	3 (42,9)	0,104
Артрит межфаланговых суставов стоп	1 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	0,499

Сокращения: ССС - сердечно-сосудистая система; ЦНС - центральная нервная система; ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; МПС - моче-половая система; нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; СЮИА - ювенильный артрит с системным началом; фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА;

При сравнении лабораторных параметров в исследуемых подгруппах установлено, что пациенты, в последствие развившие фиброзирующий фенотип, в дебюте заболевания имели гиперлейкоцитоз $43,1 (17,0; 47,2) \times 10^9/\text{л}$ против $9,8 (4,3; 17,3) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,033$), абсолютную и относительную

эозинофилию, гипериммуноглобулинемию Е (гипер-IgE) в дебюте СЮИА. Следует отметить, что определение уровня иммуноглобулина класса Е было выполнено не всем пациентам, так как данное исследование не входит в диагностический стандарт для СЮИА. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Лабораторные характеристики пациентов в дебюте ювенильного артрита с системным началом, в последствии развивших фиброзирующее и нефиброизирующее поражения лёгких.

Показатель	Вся группа, n=23	нФЛП- СЮИА, n=16	фЛП- СЮИА n=7	p
Гемоглобин, г/л, Ме (25%;75%) min-max	81 (77; 98) 60 - 132	83 (77; 97) 60 - 132	80 (79; 103) 75 - 106	0,815
Лейкоциты $\times 10^9$ /л, Ме (25%;75%) min-max	15,7 (4,8; 31,6) 2,0 - 56,0	9,8 (4,3; 17,3) 2,3 - 31,9	43,1 (17,0;47,2) 2,0 - 56,0	0,033
Эозинофилы $\times 10^9$ /л, Ме (25%;75%) min-max	0,2 (0,0; 0,5) 0,0 - 2,5	0,1 (0,0; 0,35) 0,0 - 1,4	0,4 (0,2; 1,0) 0,1 - 2,5	0,046
Эозинофилы, %, Ме (25%;75%) min-max	2,0 (0,0; 6,0) 0,0 - 18,0	0,9 (0,0; 2,9) 0,0 - 11,0	5,9 (2,1; 10,0) 1,0 - 18,0	0,028
IgE, МЕ/мл, Ме (25%;75%) min-max	0,0 (0,0; 0,0) 0,0 - 495,5	0,0 (0,0; 0,0) 0,0 - 0,0	0,0 (0,0; 1,0) 0,0 - 495,5	0,034

Продолжение таблицы 8

Показатель	Вся группа, n=23	нфЛП- СЮИА, n=16	фЛП- СЮИА n=7	p
СОЭ, мм/ч, Ме (25%;75%) min-max	32,0 (11,0; 64,0) 2,0 - 115,0	36,5 (7,5; 59,0) 2,0-115,0	30,0 (18,0; 77,0) 10,0 - 78,0	0,570
СРБ, мг/л, Ме (25%;75%) min-max	69,9 (13,0; 133,7) 1,0 - 388,0	84,7 (7,8; 133,7) 1,0 - 300,0	55,0 (49,0; 204,0) 13,0 - 388,0	0,438
АЛТ, Ед/л, Ме (25%;75%) min-max	43,0 (27,0; 131,0) 6,0 - 2026,0	42,8 (34,5; 157,5) 6,0 - 1495,0	60,0 (20,0; 131,0) 19,0 - 2026,0	0,920
АСТ, Ед/л, Ме (25%;75%) min-max	80,0 (50,0;186,0) 19,0 - 3006,0	63,0 (40,5; 175,5) 19,0 - 2250,0	120,0 (68,0; 564,0) 50,0 - 3006,0	0,216
ГПТТ, Ед/л, Ме (25%;75%) min-max	38,0 (27,0-85,0) 12,0 - 667,0	51,5 (21,0; 85,0) 12,0 - 426,0	32,0 (27,0; 667,0) 27,0 - 667,0	0,800
Щелочная фосфотаза, Ед/л, Ме (25%;75%) min-max	158 (92; 262) 75,0 - 1064,0	133 (89;321) 75,0 - 1064,0	165 (139;188) 119,0 - 204,0	0,948

Продолжение таблицы 8

Показатель	Вся группа, n=23	нфЛП- СЮИА, n=16	фЛП- СЮИА n=7	p
ЛДГ, Ед/л, Me (25%;75%) min-max	801 (602; 1860) 210 - 4240	1042 (426;1219) 210 - 3590	733 (609;3000) 602 - 4240	0,759
Ферритин, нг/мл, Me (25%;75%) min-max	5154 (1642; 21453) 161-111832	3293 (1340; 30906) 161-111832	7000 (5126;12000) 1435-90270	0,383
Триглицериды, Me (25%;75%) min-max	2,7 (2,0; 4,0) 0,8 - 106,0	2,8 (2,0; 5,4) 0,8 - 106,0	1,5 (1,3; 3,9) 1,3 - 4,0	0,285
Протромбиновый индекс, %, Me (25%;75%) min-max	79 (67; 100) 43-140	79 (69; 100) 43-140	77 (52; 94) 50-124	0,630
Фибриноген, г/л, Me (25%;75%) min-max	1,7 (1,0; 2,1) 1,0 - 10,0	1,9 (1,4; 4,0) 1,0 - 10,0	1,1 (1,0; 2,0) 1,0 - 2,0	0,181

Сокращения: АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ - аспаратаминотрансфераза; гГПТ - гамма-глутаминтрансфераза; ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; САМ - синдром активации макрофагов, СРБ - С-реактивный белок, СОЭ - скорость

оседания эритроцитов, СЮИА - ювенильный артрит с системным началом, фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА.

Группа пациентов с интерстициальным легочным поражением характеризовалась высокой частотой гемофагоцитоза 62,5% при использовании критериев 2005 г. и 70% при использовании критерием CAM Ravelli A, Minoia F, Davi S, и соавторов 2016 г, под эгидой коллаборации EULAR, ACR и PRINTO (англ. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative; Европейская лига против ревматизма, Американская коллегия ревматологов, Педиатрическая ревматологическая интернациональная исследовательская организация). Критерии EULAR/ACR/PRINTO 2016 г. показали наилучшие показатели чувствительности при одинаковой специфичности по сравнению с критериями CAM образца 2005 г., все пациенты, развившие в последующем фиброзирующий фенотип в дебюте заболевания удовлетворяли критериям EULAR/ACR/PRINTO 2016 г. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Синдром активации макрофагов в группе пациентов с лёгочным поражением, ассоциированным с ювенильным артритом с системным началом.

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП-СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	P
<i>Синдром активации макрофагов</i>				
Время от дебюта СЮИА до САМ, дни, Me (25%;75%) min-max	26 (7; 63) 0 - 1072	22 (7; 63) 0 - 1072	45 (16; 118) 4 – 174	0,620
Гематофагоцитоз в биоптатах красного костного мозга	1/14	1/9 (11,1)	0/5 (0,0)	0,499
Соответствие критериям HLH2004	13 (56,5)	9 (56,3)	4 (57,1)	0,968

Продолжение таблицы 9

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП-СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	P
HScore, баллы, Me (25%;75%) min-max	214 (185; 259) 33 - 284	212 (150; 262) 33 - 284	215 (195; 224) 195 - 254	0,920
HScore, %, Me (25%;75%) min-max	94,0 (75,0; 99,0) 1,0 - 99,0	92,0 (29,5; 99,0) 1,0 - 99,0	94,0 (84,0; 97,0) 81,0 - 99,0	0,865
Соответствие критериям САМ 2005	15 (62,5)	9 (56,3)	6 (85,7)	0,172
<i>Сенситивность: 85,7% Специфичность 43,8%</i>				
Соответствие критериям САМ 2016	16 (70)	9 (56,3)	7 (100,0)	0,036
<i>Сенситивность: 100,0% Специфичность 43,8%</i>				

Сокращения: ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; САМ - синдром активации макрофагов; СЮИА - ювенильный артрит с системным началом; фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; HLH - haemophagocytic lymphohistiocytosis;

При сравнении клинических данных в двух группах (анализ проводился в момент диагностики интерстициального легочного поражения) установлено, что пациенты с фиброзирующим фенотипом чаще формировали симптом «барабанных палочек» (57,1% против 6,3%, $p=0,007$), все они имели тахипноэ (100% против 62,5%, $p=0,059$), гипоксию по данным

пульсоксиметрии (85,7% против 43,8%, $p=0,062$) (85,7% против 43,8%, $p=0,062$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Характеристика пациентов в дебюте лёгочного поражения, ассоциированного с ювенильным артритом с системным началом.

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП-СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	P
<i>Респираторные симптомы в дебюте ЛП-СЮИА</i>				
Кашель	13 (56,5)	10 (62,5)	3 (42,9)	0,382
Боль в груди	4 (17,4)	2 (12,5)	2 (28,6)	0,350
Симптом «барабанных палочек»	5 (21,7)	1 (6,3)	4 (57,1)	0,007
Аускультативные изменения	22 (95,7)	15 (93,8)	7 (100,0)	0,499
Тахипноэ	17 (73,9)	10 (62,5)	7 (100,0)	0,059
Диспноэ	22 (95,7)	15 (93,8)	7 (100,0)	0,499
Гипоксия по данным пульсоксиметрии	13 (56,5)	7 (43,8)	6 (85,7)	0,062
Необходимость в кислородной поддержке	3 (13,0)	2 (12,5)	1 (14,3)	0,907
Одышка при физической нагрузке	8 (34,8)	5 (31,3)	3 (42,9)	0,591
Соответствие критериям ATS/ERS/JRS/ALAT 2010	13 (56,5)	6 (37,5)	7 (100,0)	0,005

Продолжение таблицы 10.

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП-СЮИА n=16 (%)	фЛП-СЮИА n=7 (%)	P
<i>Компьютерная томография высокого разрешения в дебюте ЛП-СЮИА</i>				
Консолидация	5/21 (23,8)	3/14 (21,4)	2/7 (28,6)	0,717
Внутригрудная лимфаденопатия	12/21 (57,1)	5/14 (35,7)	7/7 (100,0)	0,005
Ретикулярные изменения	13/21 (61,9)	6/14 (42,9)	7/7 (100,0)	0,011
Утолщение междольковых перегородок	9/21 (42,9)	3/14 (21,4)	6/7 (85,7)	0,005
Утолщение перибронхиального пространства	9/21 (42,9)	4/14 (28,6)	5/7 (71,4)	0,061
Матовые стёкла	11/21 (52,4)	4/14 (28,6)	7/7 (100,0)	0,002
«Дерево в почках»	2/21 (9,5)	0/14 (0,0)	2/7 (28,6)	0,035
«Булыжная мостовая» (англ.«Crazy-paving»)	1/21 (4,7)	0/14 (0,0)	1 (14,3)	0,147
«Сотовое лёгкое»	2/21 (9,5)	0/14 (0,0)	2/7 (28,6)	0,035
Бронхоэктазы	1/21 (4,7)	0/14 (0,0)	1 /7 (14,3)	0,147
Плеврит	16/21 (76,2)	9/14 (64,3)	7/7 (100,0)	0,070
Перикардит	9/21 (42,9)	5/14 (35,7)	4 /7(57,1)	0,350

Сокращения: ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; СЮИА - ювенильный артрит с системным началом; фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; ATS - American Thoracic Society, ERS - European Thoracic Society, ALAT - Latin American Thoracic Association, JRS - Japanese Respiratory Society;

При оценке симптомов, ассоциированных с фиброзирующим фенотипом, наибольшей чувствительностью обладали тахипноэ, соответствие критериям ATS/ERS/JRS/ALAT 2010, внутригрудная лимфаденопатия, ретикулярные изменения на КТБР, матовые стёкла, плеврит и утолщение междольковых перегородок. Наибольшей специфичностью обладали симптом «барабанных палочек», симптом «дерево в почках», симптом «сотовое лёгкое». Наиболее высокое дискриминирующее отношение шансов, позволяющее дифференцировать фиброзирующий и нефиброзирующий фенотипы интерстициального легочного поражения имели симптом «барабанных палочек» и утолщение междольковых перегородок. Подробная информация представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Диагностическая ценность инструментальных проявлений, позволяющая дифференцировать фиброзирующий и нефиброзирующий фенотипы интерстициального легочного поражения у пациентов с юношеским артритом с системным началом

Параметр	Se	Sp	ОШ (95%ДИ)	p
Симптом «барабанных палочек»	57,1	93,8	20,0 (1,6; 248,0)	0,007
Тахипноэ	100,0	37,5	-	0,059
Гипоксия	85,7	56,3	7,7 (0,8; 79,8)	0,062

Продолжение таблицы 11

Параметр	Se	Sp	ОШ (95%ДИ)	p
Критерии ATS/ERS/JRS/ALAT 2010	100,0	62,5	-	0,005
Внутригрудная лимфаденопатия	100,0	64,3	-	0,005
Ретикулярные изменения	100,0	57,1	-	0,011
Утолщение междольковых перегородок	85,7	78,6	22,0 (1,9; 260,7)	0,005
Утолщение перибронхиального пространства	71,4	71,4	6,3 (0,9; 46,6)	0,061
Матовые стёкла	100,0	71,4	-	0,002
«Дерево в почках»	28,6	100,0	-	0,035
«Сотовое лёгкое»	28,6	100,0	-	0,035
Плеврит	100,0	35,7	-	0,070

Сокращения: ATS - American Thoracic Society, ERS - European Thoracic Society, ALAT - Latin American Thoracic Association, JRS - Japanese Respiratory Society;

При анализе предикторов развития фиброзирующего поражения легких наибольшей чувствительностью обладали число эозинофилов ≥ 120 клеток/мкл, соответствие критериям САМ 2016. Наибольшей специфичностью обладали гиперлейкоцитоз ($\geq 43 \times 10^9/\text{л}$), атипичная сыпь на фоне БМПП, а также инфузионная реакция на тоцилизумаб. Потребность в нахождении ОРИТ в дебюте СЮИА в наибольшей степени была

ассоциирована с последующим развитием фиброизирующего фенотипа интерстициального поражения легких у пациентов с СЮИА. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Предикторы развития фиброизирующего фенотипа интерстициального заболевания легких у детей с юношеским артритом с системным началом.

Параметр	Se	Sp	ОШ (95%ДИ)	p
Мужской пол	57,1	81,3	5,8 (0,8; 40,8)	0,066
Лейкоцитоз $\geq 43 \times 10^9/\text{л}$	57,1	100,0	-	0,0009
Потребность в ОРИТ	85,7	62,5	10,0 (1,0; 104,5)	0,033
Эозинофилы ≥ 120 клеток/мкл	100,0	50,0	-	0,021
Эозинофилы $\geq 10\%$	85,7	68,7	7,7 (0,8; 79,8)	0,062
Соответствие критериям САМ 2016	100,0	43,8	-	0,036
Атипичная сыпь на ББМПП	28,6	93,8	-	0,144
Реакция на введение тоцилизумаба	57,1	100	1,3 (0,4; 81,2)	0,0009

Сокращения: ББМПП - биологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты; ДИ – доверительный интервал; САМ - синдром активации макрофагов; ОШ – отношение шансов.

Все пациенты с фиброизирующим фенотипом получали терапию ББМПП и 75% детей с нефиброизирующим фенотипом. В обеих группах стартовым препаратом был тоцилизумаб и у 4 человек из этой группы в виду инфузионной реакции на 2-3 введение он был заменен на канакинумаб. Достоверных различий в подходах в терапии между исследуемыми группами не было выявлено. Данные в таблице 13.

Таблица 13 - Терапевтические стратегии в группе пациентов с лёгочным поражением, ассоциированным с ювенильным артритом с системным началом.

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП- СЮИА n=7 (%)	P
Терапия				
Использование бБМПП	19 (82,6)	12 (75,0)	7 (100,0)	0,146
Возраст инициации бБМПП, года, Me (25%;75%) min-max	7,1 (3,7; 11,8) 1,3-17,5	8,0 (3,9; 12,9) 1,3 - 17,5	5,4 (3,6; 10,1) 3,0 - 11,8	0,501
Время до бБМПП, месяцы, Me (25%;75%) min-max	0,3 (0,2; 2,3) 0,1-9,3	1,1 (0,1; 2,3) 0,1 - 3,0	0,3 (0,3; 0,5) 0,1 - 9,3	0,854
Глюкокортикостероиды	22 (95,7)	15 (93,8)	7 (100,0)	0,499
нБМПП	18 (78,3)	13 (81,3)	5 (71,4)	0,599
Внутривенный иммуноглобулин	12 (52,2)	8 (50,0)	4 (57,1)	0,753
бБМПП, впервые назначенные				
Тоцилизумаб	16/19 (84,2)	11/12 (91,7)	5 (71,4)	0,243
Канакинумаб	3/19 (15,7)	1/12 (8,3)	2 (28,6)	

Сокращения: бБМПП - биологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты; нбБМПП - небиологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты; ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; СЮИА - ювенильный артрит с системным началом; фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА;

К моменту последнего наблюдения пациенты с фиброзирующим фенотипом значительно реже достигали ремиссии (28,6% против 81,3%, $p=0,015$), имели меньше шансов на полную отмену глюкокортикостероидной терапии (42,9% против 86,7%, $p=0,032$) и практически все нуждались в смене биологического болезнь-модифицирующего противоревматического препарата (85,7% против 16,7%, $p=0,003$). Результаты представлены в таблице 14.

Пациенты с нфЛП-СЮИА имели более высокую вероятность полной отмены ГКС, данные представлены на рисунке 4. Также пациенты с нфЛП-СЮИА имели большую вероятность достижения ремиссии, однако данные не достоверные, о чем свидетельствует рисунок 5.

Таблица 14 - Исходы в группе пациентов с лёгочным поражением, ассоциированным с ювенильным артритом с системным началом.

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП- СЮИА n=7 (%)	p
<i>Исходы</i>				
Фиброз по данным КТВР на момент последнего наблюдения	7/22 (31,8)	0/14 (0,0)	7/7 (100,0)	0,000005

Продолжение таблицы 14

Показатель	Вся группа n=23	нФЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП- СЮИА n=7 (%)	p
Ремиссия медикаментозная	15 (65,2)	13 (81,3)	2 (28,6)	0,015
Отмена глюкокортикостероидов	16/22 (72,7)	13/15 (86,7)	3/7 (42,9)	0,032
Использование бисфосфонатов	1/22 (4,5)	0/15 (0,0)	1 (14,3)	0,134
Хирургическое лечение (остеотомия)	1/22 (4,5)	1/15 (6,7)	0 (0,0)	0,484
Отмена нБМПП	6/18 (33,3)	5/13 (38,4)	1/5 (20,0)	0,457
Смена бБМПП	8/19 (42,1)	2/12 (16,7)	6/7 (85,7)	0,003
Ремиссия после смены бБМПП	5/8 (6,3)	1/2 (50,0)	4/6 (66,7)	0,673
<i>бБМПП, назначенные в качестве альтернативы</i>				
Этанерцепт	1/8 (1,3)	1/2 (50,0)	0/6 (0,0)	0,349
Анакинра	2/8 (2,5)	0/2 (0,0)	2/6 (33,3)	
Канакинумаб	3/8 (3,8)	1/2 (50,0)	2/6 (33,3)	
Тоцилизумаб	1/8 (1,3)	0/2 (0,0)	1/6 (16,7)	
Канакинумаб + тофацитиниб	1/8 (1,3)	0/2 (0,0)	1/6 (16,7)	

Продолжение таблицы 14

Показатель	Вся группа n=23	нфЛП- СЮИА n=16 (%)	фЛП- СЮИА n=7 (%)	p
Канакинумаб + абатацепт	1/8 (1,3)	0/2 (0,0)	1/6 (16,7)	

Сокращения: бБМПП - биологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты; КТВР - компьютерная томография высокого разрешения; нбБМПП - небιологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты; ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА; СЮИА - ювенильный артрит с системным началом; фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА;

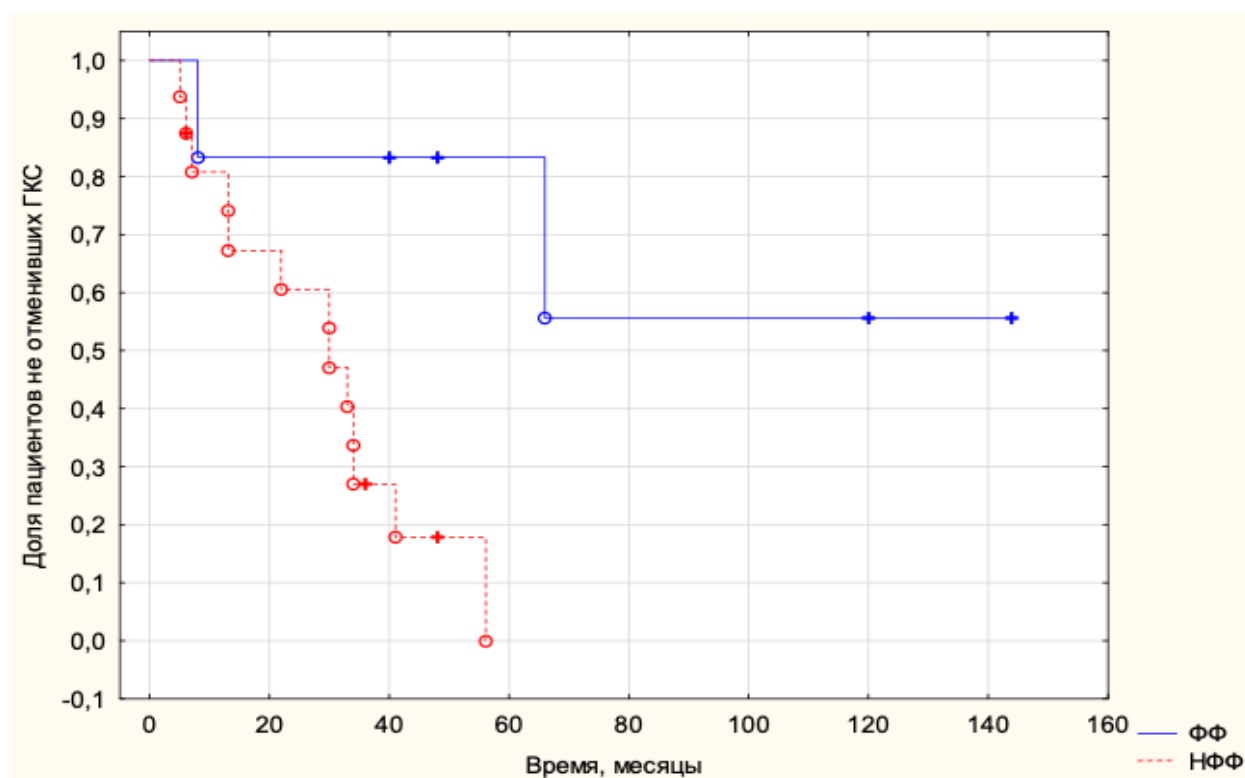


Рисунок 4 - Отмена ГКС LogRank test $p=0,006$, $HR=9,6$ (95%ДИ:1,2; 76,8), $p=0,032$

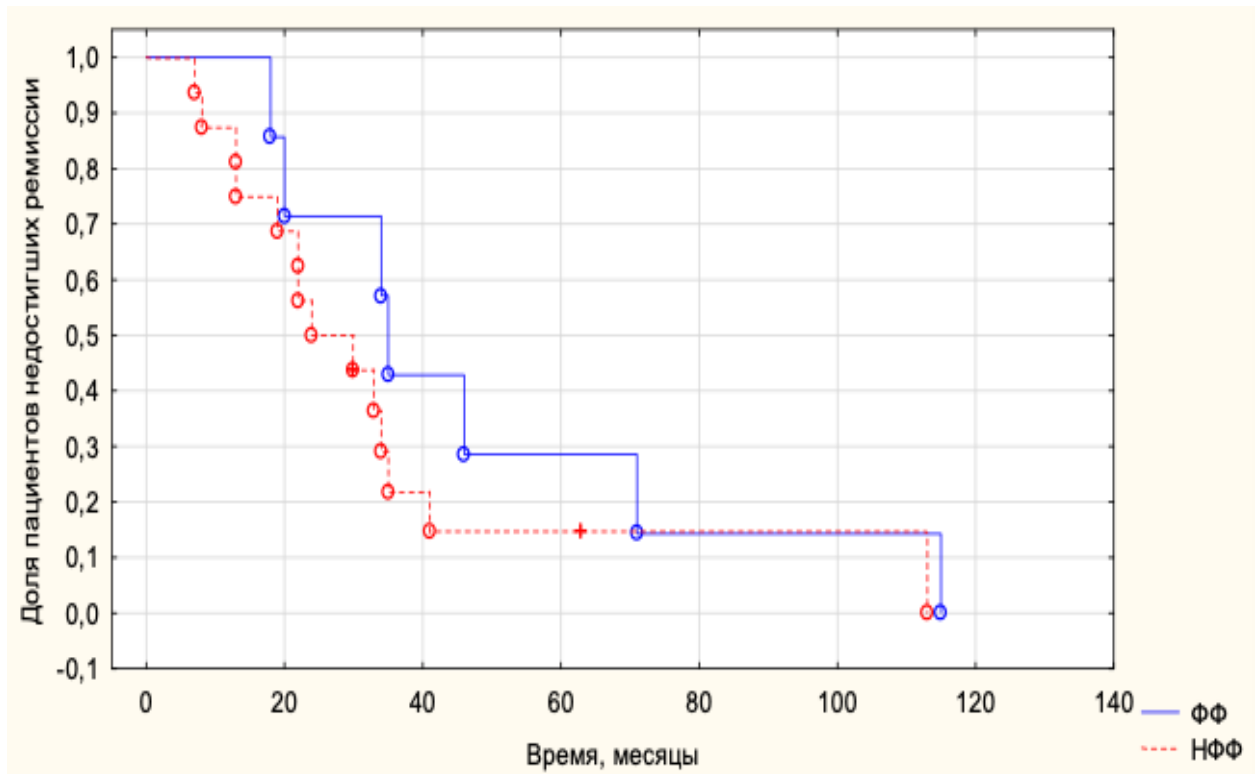


Рисунок 5 - Доля пациентов, не достигших ремиссии LogRank test $p=0,210$, $HR=1,7$ (95%ДИ:0,7; 4,6), $p=0,266$

3.3 Клинические примеры

В качестве примеров поражения лёгочной ткани при системной форме ювенильного артрита мы приведем шесть случаев, наблюдаемых нами. Демографические характеристики представлены в таблице 15. Из сопутствующих диагнозов отдельно стоит выделить атопический дерматит у пациента №4 и трисомия по 21 хромосоме (T21) у пациента №5, а также отягощенный аллергологический анамнез по неуточненным кожным реакциям, связанным с приемом пищи у пациента №6.

Симптомы в дебюте СЮИА

Всем пациентам был установлен диагноз СЮИА. Два пациента не соответствовали текущим критериям ILAR в 2001 г., поскольку у пациентов №1 и №2 в начале заболевания не было фиксированного артрита. Все пациенты соответствовали новым предварительным критериям СЮИА 2019 г. У пациента №2 через два года после начала заболевания развился тяжелый

полиартрит. Соответствие пациентов новым предварительным критериям ILAR 2019 года показано в таблице 16. Серозит был представлен перикардитом в 4 случаях (пациенты №1, №2, №4 и №6), плевритом в 4 случаях (пациенты №1, №2, №3 и №4) и перитонит у двух пациентов №2 и №6. У одного пациента (пациент №5) в начале заболевания из-за САМ развилась лейкопения.

Поражение легких

У всех пациентов была одышка, но только у 1 пациента был кашель (пациент №2). Симптом «барабанных палочек» (рисунок 6) был у 4 (66,7%) пациентов. Дыхательная недостаточность диагностирована у 4 (66,7%) пациентов. Их поместили в отделение реанимации и интенсивной терапии для оказания респираторной поддержки.

В двух случаях заболевание легких было диагностировано в дебюте СЮИА (пациенты №3 и №4), а в 4 случаях заболевание легких развилось позже у пациентов №1, №2, №5 и №6.

У двух пациентов развилась ЛАГ, у пациента №1 была стойкая ЛАГ и требовалось специфическое для ЛАГ лечение (включая ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил в качестве базисной терапии), а у пациента №2 наблюдалась ЛАГ только в начале ЛП-СЮИА, которая успешно разрешилась через 1 месяц после системного лечения высокими дозами ГКС.



Рисунок 6 - Симптом «барабанных палочек» у пациента №1.

Развитие САМ и ЛП-СЮИА

Все пациенты соответствовали вышеупомянутым критериям САМ. Тяжелый полномасштабный САМ наблюдался у всех 6 (100%) пациентов в начале заболевания с диапазоном баллов 194-220 баллов. У всех пациентов наблюдалось персистирующее/рецидивирующее течение САМ. Во всех случаях ЛП-СЮИА выявлено у пациентов с признаками САМ. Интересно, что САМ был более агрессивным и практически неконтролируемым у пациентов с ранним началом (пациенты №1 и №2) и пациентом с синдромом T21 (пациент №5).

Оценка известных факторов риска развития ЛП-СЮИА

Мы наблюдали факторы риска, которые были описаны ранее. Инфузионная реакция на тоцилизумаб наблюдалась у 4 (66,7%) пациентов, однако отмечена интересная деталь: у пациентов №6 была отмечена инфузионная реакция на введение тоцилизумаба внутривенно, а при переходе на подкожную форму препарата реакции гиперчувствительности отмечено не было. Классический DRESS-синдром (англ. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) наблюдался лишь в двух случаях. Синдром T21 был у 1 пациента (пациент №5). У четырех пациентов СЮИА развился в возрасте 2 лет и младше. У всех пациентов был тяжелый САМ. Эозинофилия отмечена у одной пациентки №6.

Терапия ЛП-СЮИА и исходы на момент последнего наблюдения

Все пациенты получали кортикостероиды. Высокие дозы внутривенных кортикостероидов применялись в начале заболевания и при его выраженном обострении, включая САМ. В одном случае при верификации липоидной пневмонии применялись ингаляционные кортикостероиды (будесонид и флутиказон). Все 6 пациентов получали лечение тоцилизумабом, причем, как мы уже отмечали, инфузионная реакция была диагностирована в 4 случаях (пациенты №1, №2, №4 и №6). В 5 из 6 (83,3%) случаев тоцилизумаб был заменен на канакинумаб. К терапии канакинумабом у пациента №1 был добавлен абатацепт, также этот пациент получает силденафил с положительной динамикой и стабилизацией ЛАГ.

Исходы данных клинических примеров были разными. У пациента №5 с T21 произошел летальный исход, после очередного обострения СЮИА с дыхательной и сердечной недостаточностью. У двух пациентов (пациенты №2 и №3) была достигнута ремиссия СЮИА с улучшением течения ЛП-СЮИА, но у пациента №2 первоначально наблюдалось ухудшение, за которым последовало улучшение (волнообразное течение). У двух пациентов

была неполная ремиссия СЮИА (пациенты №1 и №4) с улучшением ЛП-СЮИА у пациента №4. У пациента №1, несмотря на комбинированное лечение канакинумабом и абатацептом, не удалось добиться значимого улучшения ЛП-СЮИА; ЛАГ находится под контролем силденафила. Пациенты с ранним началом имели более тяжелую форму ИЗЛ. Пациентка №6 стабилизировалась на фоне отмены предыдущего лечения и использования подкожного введения тоцилизумаба в комбинации с циклоспорином А, на фоне которого аллергизации и эозинофилии отмена не было. Лабораторно было отмечено снижение воспалительной активности, снижение уровня эозинофилов до нормальных значений. Также отмечено улучшение общего состояния и респираторной симптоматики. Однако время наблюдения не позволяет оценить динамику лучевых данных ЛП-СЮИА.

Все описанные данные, включая демографические характеристики, клинические критерии ILAR, рентгенологические особенности и результаты лечения представлены в таблицах 15-19.

Таблица 15 - Демографические и общие характеристики пациентов.

№	Пол	Возраст дебюта, года	Возраст последнего наблюдения, г.	Время до дебюта ЛП-СЮИА	Сопутствующий диагноз
1	М	1	10	3 года	--
2	Ж	2	11	3 года	--
3	Ж	10	17	1 месяц	--
4	М	2	11	4 месяца	Атопический дерматит (L20.8)
5	Ж	2	7	4 года	Трисомия 21 пары хромосом (Q90.9)

Продолжение таблицы 15.

№	Пол	Возраст дебюта, года	Возраст последнего наблюдения, г.	Время до дебюта ЛП-СЮИА	Сопутствующий диагноз
6	Ж	5	8	1 год	Дерматит, связанный с приемом пищи (L27.2)

Сокращения: Ж – женский; М – мужской;

Таблица 16 - Критерии международной лиги ревматологических ассоциаций (англ. International League of Associations for Rheumatology) ILAR у наших пациентов. [122]

№	Большие критерии			Малые критерии			
	Лихорадка	Экзантема	Артрит	ЛАП/ГСПМ	Серозит	Артралгии	Лейкоциты x 10 ⁹ /л
1	+	+	-	+	+	-	53,3
2	+	+	-	+	+	+	15,1
№	Лихорадка	Экзантема	Артрит	ЛАП/ГСПМ	Серозит	Артралгии	Лейкоциты x 10 ⁹ /л
3	+	+	+	+	+	+	47,2
4	+	+	+	+	+	+	30,8
5	+	+	+	+	+	-	2,3

Продолжение таблицы 16

№	Большие критерии			Малые критерии			
6	+	+	+	+	+	+	34,8

Сокращения: ГСПМ - гепатоспленомегалия; ЛАП - лимфаденопатия.

Таблица 17 - Клинические и параклинические данные у наблюдаемых нами пациентов с лёгочным поражением, ассоциированным с ювенильным артритом с системным дебютом.

№ пациента	Атипичная сыпь	Гепатит	Лимфаденопатия	Кашель	Диспноэ	Симптом "барабанных палочек"	Дыхательная недостаточность	Инфузионная реакция на ТЦЗ	ЛАГ	САМ	HScore, баллы	Вовлечение сердца	Поражение лёгких	Эозинофилия x 10 ⁹ /л
1	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	220	ПКД	ИЗЛ, ПЛ, ЛАГ	0.63
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	209	МКД, ПКД	ИЗЛ, ПЛ, липоидная пневмония	0,19

Продолжение таблицы 17

№ пациента	Атипичная сыпь	Гепатит	Лимфаденопатия	Кашель	Диспноэ	Симптом "барабанных палочек"	Дыхательная недостаточность	Инфузионная реакция на ТЦЗ	ЛАГ	САМ	HScore, баллы	Вовлечение сердца	Поражение лёгких	Эозинофилия x 10⁹/л
3	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	224	-	ИЗЛ, ПЛ	0,29
4	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	194	ПКД	ИЗЛ, ПЛ, ателектаз	0,4
5	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	220	СН	ИЗЛ, ПЛ	0,12
6	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	195	-	ИЗЛ, ПЛ	2,5

Сокращения: ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; МКД – миокардит, ПКД – перикардит, ПЛ- плеврит, САМ – синдром активации макрофагов; СН – сердечная недостаточность, ТЦЗ – тоцилизумаб.

Таблица 18 - Данные компьютерной томографии высокого разрешения у пациентов с лёгочным поражением, ассоциированным с ювенильным артритом с системным дебютом

№	Ретикулярные изменения	Увеличение ВГЛУ	«Матовые стёкла»	«Дерево в почках»	«Сотовое лёгкое»	«Бульбозная мосточая»	Плеврит	Перикардит
1	+	+	+	+	+	-	+	+
2	+	+	+	+	+	-	+	+
3	+	+	+	-	-	-	+	-
4	+	+	+	-	-	+	+	+
5	+	-	+	-	-	-	+	+
6	+	+	+	-	-	-	+	-

Сокращения: ВГЛУ- внутригрудные лимфатические узлы

Таблица 19 - Основные результаты лечения пациентов с лёгочным поражением, ассоциированным с ювенильным артритом с системным дебютом

№	Первый бБМПП	бБМПП на момент дебюта ЛП-СЮИА	Финальная схема терапии	Респираторные симптомы на момент последнего наблюдения	Уменьшение дозы/отмена нбБМПП	Снижение дозы/кратности бБМПП	Отмена ГКС	Исход ЛП-СЮИА	Исход СЮИА
1	ТЦЗ	ТЦЗ	КНМБ+А БТЦ+ЦсА + ГКС+СДФ	-	-	-	-	Прогрессия	Улучшение
2	ТЦЗ	КНМБ	КНМБ+ ММФ+ инГКС	-	+	-	+	Прогрессия с дальнейшим улучшением	Ремиссия

Продолжение таблицы 19

№	Первый бБМП	бБМП на момент дебюта ЛП-СЮИА	Финальная схема терапии	Респираторные симптомы на момент последнего наблюдения	Уменьшение дозы/отмена нББМП	Снижение дозы/кратности бБМП	Отмена ГКС	Исход ЛП-СЮИА	Исход СЮИА
3	КНМБ	КНМБ	ТЦЗ +ЦсА	-	-	-	+	Улучшение	Ремис-сия
4	ТЦЗ	ТЦЗ	КНМБ+ ММФ	-	-	-	+	Улучшение	Улучшение
5	ТЦЗ	ТЦЗ	КНМБ+ ГКС+ ВВИГ	-	-	-	-	Смерть	Улучшение

Продолжение таблицы 19

№	Первый бБМПП	бБМПП на момент дебюта ЛП-СЮИА	Финальная схема терапии	Респираторные симптомы на момент последнего наблюдения	Уменьшение дозы/отмена нББМПП	Снижение дозы/кратности бБМПП	Отмена ГКС	Исход ЛП-СЮИА	Исход СЮИА
6	ТЦЗ	КНМБ	ТЦЗ п/к	+	-	-	+	Стабилизация	Улучшение

Сокращения: АБТЦ – абатацепт; бБМПП - биологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты; нББМПП – биологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГКС – глюкокортикостероиды; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; инГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КНМБ – канакинумаб; ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом; ММФ - микофенолата мофетил; п/к - подкожное введение; СДФ – силденафил; СЮИА – ювенильный артрит с системным началом; ТЦЗ – тоцилизумаб; ЦсА – циклоспорин А;

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Эпидемиология поражения дыхательной системы при СЮИА

Эпидемиологические данные нашей когорты сопоставимы с результатами отечественных и зарубежных исследований [8, 51, 79, 117]. В нашей выборке пациентов отмечено практически равное половое распределение (с чуть большим преобладанием пациентов женского пола) и с дебютом СЮИА в дошкольном возрасте.

Установлено, что женский пол был в меньшей степени ассоциирован с рисками интерстициального легочного поражения ($p=0,066$). Соответственно, мужской пол был фактором риска формирования фиброзирующего фенотипа. Интересно, что в когорты аналогичных пациентов из США и Канады, опубликованной Saper V.E. и соавторами интерстициальное поражение легких чаще встречалось среди пациентов женского пола, но тяжелее протекало у пациентов мужского пола. [51]

4.2 Клинические и лабораторные проявления

Основными симптомами СЮИА были лихорадка, экзантема, воспаление суставов, увеличение печени, селезёнки и генерализованная лимфаденопатия. Среднее число системных проявлений составило 2,0. Клинические проявления заболевания соответствовали классификационными критериями Международной противоревматической лиги и отечественным клиническим рекомендациям [8, 77]. У десятой части пациентов фиксированного артрита верифицированно не было, однако отмечалась значимая боль в суставах. Эти данные актуальны для нового пересмотра критериев, где на передний план выходят системные проявления, а вместо артрита может фигурировать артралгия. [122] Данные о поражении дыхательной системы у пациентов с СЮИА ограничены и представлены только плевритом, как одним из проявлений серозита, входящего в вышеуказанные классификационные критерии СЮИА [6, 10]. Исследований

посвященных особенностям фенотипа пациентов с СЮИА с поражением дыхательной системы, как в дебюте, так и в эволюции нет.

Целью нашей работы было оценить поражение дыхательной системы у пациентов с СЮИА. На первом этапе мы оценивали все формы поражение респираторного тракта и лёгких до верификации интерстициального поражения лёгочной ткани. Подобная оценка не столь часто встречается в работах. Данный аспект был нам принципиален с точки зрения первичности поражения дыхательной системы как с целью исследования ее эволюции, так и в качестве предиктора заболевания. По этой причине на первом этапе мы разделили пациентов на две группы с респираторным вовлечением (СЮИА с РВ) и без (СЮИА без РВ).

Поражение дыхательной системы имели 25% детей с СЮИА в дебюте заболевания. Среди основных симптомов поражения дыхательной системы в дебюте СЮИА мы обнаружили диспноэ (11/50, 22%), плеврит (15/50, 30%), интерстициальное поражение лёгких (23/50, 46%) и ОРДС (1/50, 2%). Данные симптомы были характерны для острого поражения в дебюте СЮИА. При хроническом поражении и к этим симптомам присоединялись утомляемость, кашель, низкая толерантность к физическим нагрузкам, появление симптома «барабанных палочек» и «часовых стекол», а также развитие ЛАГ. У пациентов с вовлечением дыхательной системы отмечено большее число системных проявлений и вовлечение внутренних органов. Ни У. и соавторы в своей работе описывали особенности возникновения плевритов при СЮИА. [107] Группа с плевритами в сравнении с обычным течением заболевания характеризовалась более низкими уровнями гемоглобина, более высоким лейкоцитозом, высоким IgG, а также чаще встречалась позитивность по ревматоидному фактору и антинуклеарным факторам ($p < 0,05$). [107] Более высокий риск плеврита был зафиксирован у детей младше 3-х лет или старше 12 лет. [107] У наших пациентов мы отметили более ранний дебют у пациентов с СЮИА с РВ, однако отличия были не достоверны ($p=0,312$). У

наших пациентов с поражением дыхательной системы реже встречался артрит, а число активных суставов было меньше.

Лабораторно пациенты с поражением дыхательной системы имели более низкие уровни гемоглобина ($p=0,001$), тромбоцитов ($p=0,00006$), фибриногена ($p=0,00002$), альбумина ($0,000008$) и более высокие уровни АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p=0,0002$), ферритина ($p=0,000006$), ЛДГ ($p=0,0005$) в сравнении с группой пациентов с СЮИА, не имевших вовлечения дыхательной системы. Данные предыдущих исследований не противоречат полученным нами результатам, однако уровень лейкоцитов был примерно одинаков, хотя в выборке Ни У. и соавторов лейкоцитоз был выше среди пациентов с плевритом. [107] Достоверно чаще мы встречали геморрагический синдром ($p=0,00004$) и нарушения процессов коагуляции ($p=0,002$). Вероятнее всего данные статистические различия связаны с более высокой частотой и степенью выраженности САМ.

Для второго этапа исследования были отобраны 23 пациента с интерстициальным легочным поражением. На этом этапе исследования проводился сопоставительный анализ между пациентами с фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипами легочного поражения, а также проводилась оценка описанных ранее в литературе факторов риска. Целью данного этапа было детально описать клинические, лабораторные и инструментальные особенности этой группы пациентов и определить факторы риска. [51, 117] Для выполнения этой задачи была предпринята попытка разделить пациентов с интерстициальным легочным поражением на две группы, опираясь на схожую классификационную схему при гиперчувствительном пневмоните и использовать критерии диагностики предложенные для идиопатического фиброза лёгких, поскольку в настоящее время критерии для диагностики интерстициального легочного поражения у пациентов с СЮИА отсутствуют [7, 71]. Данная задача возникла в связи с тем, что среди нашей группы пациентов с интерстициальным поражением лёгких исход в фиброзирующий фенотип наблюдался только у части

пациентов, у другой части пациентов эти изменения носили обратимый характер. Таким образом, были сформировано две группы с фиброизирующим и нефиброизирующим фенотипом. Для этого все доступные для анализа данные были повторно независимо проанализированы опытным пульмонологом. Поскольку лёгочное поражение характерно не только для СЮИА, но и для БСВ нами также была предпринята попытка оценки применимости известных критериев БСВ для диагностики форм СЮИА с интерстициальным легочным поражением в виду схожести этих двух состояний. [104]

Наиболее частым клиническим симптомом, характерным для фиброизирующего фенотипа был симптом «барабанных палочек» (ОШ=20,0 (95%ДИ: 1,6; 248,0), $p=0,007$), тахипноэ у каждого пациента ($p=0,059$), гипоксия по данным пульс-оксиметрии (ОШ=7,7 (95%ДИ: 0,8; 79,8), $p=0,062$). Отдельно в нашей когорте были оценены факторы риска ЛП-СЮИА описанные ранее. [51, 117] Наиболее часто они встречались у пациентов с фиброизирующим фенотипом. Самым частым фактором риска был САМ ($p=0,036$), диагностированный согласно критериям Ravelli A. и соавт. 2016 года с чувствительностью - 100,0% и специфичностью 43,8%, который наблюдался у всех пациентов с фиброизирующим фенотипом. Инфузионная реакция на введение тоцилизумаба в анамнезе встречалась только у пациентов, впоследствии сформировавших фиброизирующий фенотип ($p=0,0009$). Эозинофилия, гиперлейкоцитоз и атипичная сыпь на применение бБМПП были предикторами развития фиброизирующего фенотипа. Синдром T21, как самый дискуссионный фактор риска, встречалась среди наших пациентов в обеих группах, как с фиброизирующим (14,2%), так и нефиброизирующим (6,2%) фенотипами. Необходимо отметить, что единственный летальный исход в группе пациентов с фиброизирующим фенотипом пришелся именно на пациентку с синдромом T21, в то время как единственный летальный исход среди больных с

нефиброизирующим фенотипом был у пациентки без выявленных генетических аномалий.

4.3 САМ и поражение дыхательной системы при СЮИА

При оценке гемофагоцитоза установлено, что пациенты с вовлечением дыхательной системы имели наивысшие показатели HScore. При сопоставлении чувствительности и специфичности критериев диагностики САМ наилучшими характеристиками обладали критерии САМ EULAR/ACR/PRES 2016 г. разработанные под руководством A. Ravelli A. [23] Пациенты без поражений дыхательной системы реже соответствовали данным критериям и в целом реже имели признаки гематофагоцитоза, а также имели более низкий уровень HScore. Данный аспект может быть объяснен тем, что пациенты с гематофагоцитозом чаще имеют поражение внутренних органов. Цитокиновый шторм, лежащий в основе гипервоспаления, затрагивает множество систем органов. [6, 18] Это подтверждают и предыдущие исследования синдрома активации макрофагов и гематофагоцитарных синдромов. [31, 32, 33] При сравнительном анализе в частоте встречаемости САМ у пациентов без и с поражением респираторным вовлечением эта разница оказалась достоверной (по критериям САМ EULAR/ACR/PRINTO 2016 года 9,0% против 44,4%), что подтверждает тезис о том, что САМ является предиктором вовлечения дыхательной системы в дебюте СЮИА ($p=0,000001$). Нами также произведена попытка оценки и сравнения результатов морфологического исследования костного мозга на фоне САМ, однако статистического достоверного подтверждения нам получить не удалось. В предыдущих исследованиях частота морфологически-подтвержденного гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга была различной и многие авторы указывают на невысокую чувствительность данного метода. [92] Гемофагоцитоз в костном мозге может быть представлен, как непосредственно макрофагами, поглотившими нормобласты костного мозга, так и наличием макрофагов,

позитивных по маркерам CD68, CD163. [61, 118] Изображение гематофагоцитоза представлено на рисунке 7, использованном из работы Mistry J. и соавторов. [92] Также гемофагоцитоз может протекать в большей степени во внутренних органах, таких как печень, лимфатические узлы, селезенка, легкие и центральная нервная система. [118] Преобладание гемофагоцитоза в каком-то из органов обуславливает полиморфизм клинических проявлений, таких как гепатит и гипокоагуляция при поражении печени, цитопения при поражении костного мозга, лимфаденопатия и спленомегалия при поражении ретикулоэндотелиальной системы, ОРДС при поражении легких, угнетение ЦНС, судороги при поражении ЦНС. [118]

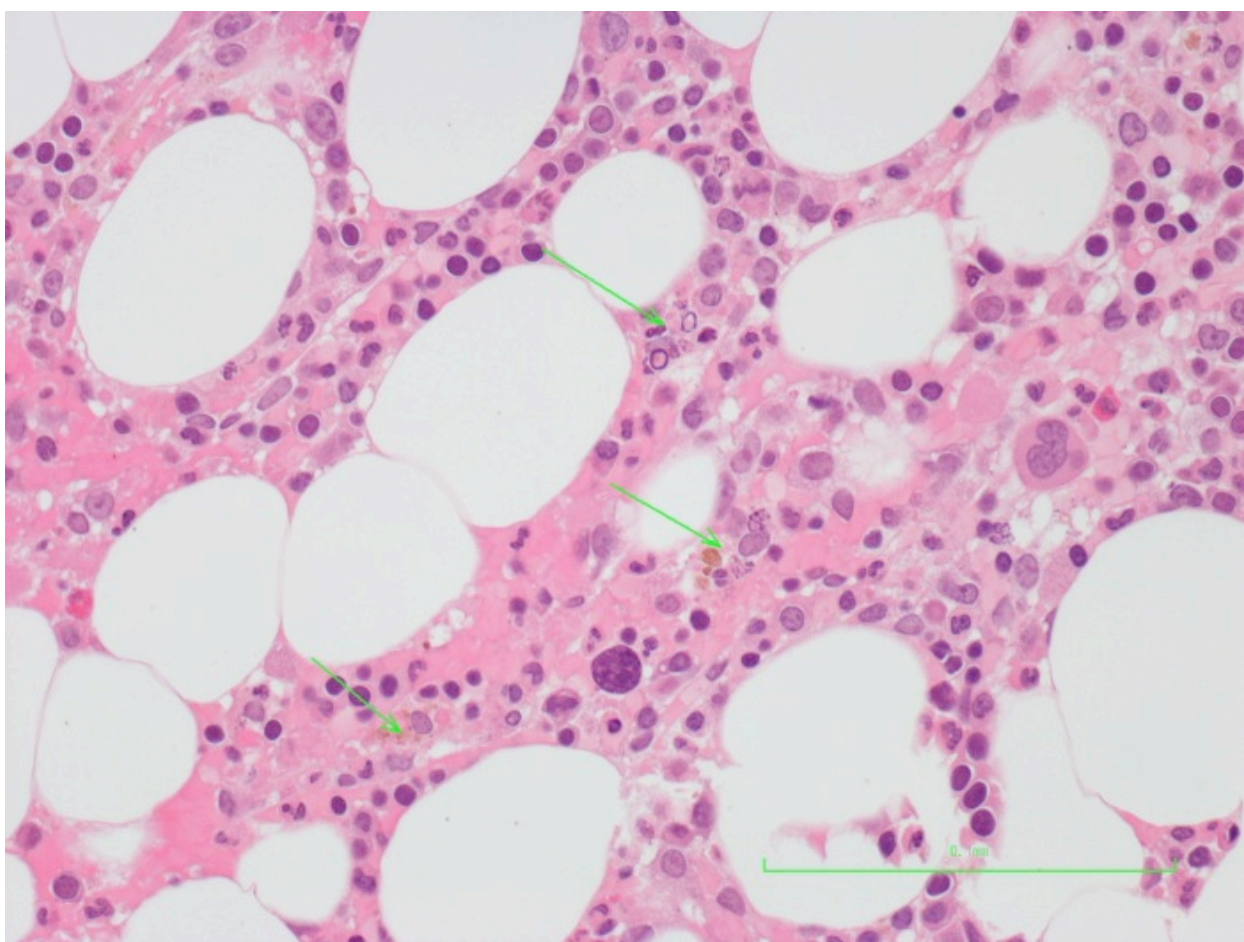


Рисунок 7 - Костномозговой биоптат с клетками, содержащими большое количество гемосидерина, и очаговым гемофагоцитозом с

клеточным детритом, выявленным в цитоплазме макрофагов (зелёные стрелки). Использовано из публикации Mistry J и соавторов. [92]

Также установлена ассоциация поражения дыхательной системы у пациентов с СЮИА с поражением сердца ($p=0,000001$), почек ($p=0,003$) и ЦНС ($p=0,028$). Интересно, что сердечно-сосудистая система длительное время не рассматривалась как орган-мишень у пациентов с САМ. Внимание к поражению сердца возникло во время пандемии COVID-19, когда у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом стали описывать поражение сердца. [15] Примечательно, что поражение сердца было ассоциировано преимущественно со случаями МВС-Д с высокой активностью гемофагоцитарного синдрома [15, 63]. Ещё детальнее стали исследоваться патогенетические пути цитокинового шторма и гипервоспаления, ассоциированными с данными состояниями. В том числе, вновь возникает вопрос о дисбалансе цитокинов, в том числе и ИЛ18. При сравнении концентрации цитокинов у пациентов с БСВ и COVID-19 зафиксированы более высокие уровни ИЛ18, а также ферритина, чем для тяжелой формы COVID-19. [11]

У пациентов с САМ отмечается гиперферритинемия. [6, 18] В нашей выборке пациентов высокие уровни ферритина достоверно чаще фиксировались среди пациентов в респираторным поражением ($p=0,000006$), что в целом объясняется также и высокой частотой ассоциации с РВ и САМ. Но что интересно, что хоть и уровни ферритина в группе с фЛП-СЮИА были выше, однако разница между пациентами с нефиброизирующим и фиброизирующим фенотипом интерстициального поражения легких у пациентов с СЮИА была недостоверной ($p=0,383$).

Ферритин в своей структуре имеет тяжелые (H) и лёгкие (L) цепи. Их соотношение, а также и соотношение с CD68 клетками рассматривается как еще один вариант подхода к диагностике САМ, правда пока у взрослой когорты пациентов. [61]

4.4 Факторы риска поражения дыхательной системы при СЮИА и предикторы

На основании полученных данных нами были сформированы предикторы вовлечения дыхательной системы в воспалительный процесс при СЮИА:

1. Потребность в оказании интенсивной терапии в ОРИТ
2. Геморрагический синдром
3. Поражения сердечно-сосудистой системы
4. Гипоальбуминемия ($<26,0$ г/л)
5. Тромбоцитопения ($<211,0 \times 10^9$ /л)
6. Гипертриглицеридемия ($>2,0$ ммоль/л)
7. Системный счет $>3,0$
8. Повышение активности АСТ ($>90,0$ Ед/л).

До настоящего времени подобных предикторов исследовано не было, как и практически нет исследований направленных на изучение поражения дыхательной системы при СЮИА в целом, а не исключительно интерстициального поражения лёгких. Нами впервые был выявлен факт, что все пациенты, кто в последующем развил интерстициальное поражение легких в дебюте имели вовлечение дыхательной системы. Это позволяет утверждать, что любое исходное поражение дыхательной системы может быть фактором риска развития хронического фиброзирующего интерстициального поражения легких у больных с СЮИА. [75]

Нами были выделены следующие факторы, предрасполагающие к развитию фЛП-СЮИА:

1. Мужской пол
2. Лейкоцитоз в дебюте $\geq 43 \times 10^9$ /л
3. Потребность в помощи в ОРИТ в дебюте
4. Эозинофилы ≥ 120 клеток/мкл либо эозинофилы $\geq 10\%$
5. Соответствие критериям SAM Ravelli и соавторов 2016 года
6. Атипичная сыпь на фоне ББМПП

7. Реакция на введение тоцилизумаба

В целом, данные факторы риска не противоречат известным, а скорее дополняют их [51, 117]. Среди дополнительных предикторов фиброизирующего фенотипа нами выявлены такие предикторы как мужской пол, гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания (СЮИА) и потребности в нахождении в ОРИТ в дебюте болезни, тогда как роль синдрома T21, как фактора риска в нашем исследовании остается дискуссионной. Представление нами клинические случаи хорошо иллюстрируют данную проблему и индивидуальность течения ЛП-СЮИА.

4.5 Соответствие критериям диагностики СЮИА

Пациенты с фиброзирующим фенотип в большей степени соответствовали предварительным классификационным критериям СЮИА, разработанными международной противоревматической лигой ILAR в обновленной версии 2019 [122]. Им соответствовал каждый пациент с фиброзирующим фенотипом и 81,3% пациентов с нефиброизирующим фенотипом, тогда как действующим классификационным критериям ILAR 2001 года, соответствовала всего половина пациентов с нефиброизирующим фенотипом и чуть больше половины пациентов с фиброзирующим фенотипом (57,1%). Достоверных различий в частоте соответствия между двумя группами классификационным критериям ILAR 2001 года получено не было. Среди критериев БСВ наибольшее соответствие имели критерии Yamaguchi, которые лучше описывали пациентов с фиброзирующим фенотипом (85,7%), чем с нефиброизирующим фенотипом (43,8%), а вот критериям Fautrel для БСВ в целом соответствовала четверть пациентов с обоими типами интерстициального легочного поражения, с лучшим соответствием для фиброизирующего фенотипа (57,1%). Отсутствие фиксированного артрита снижает диагностическую ценность многих критериев, хотя факт отсутствия фиксированного суставного синдрома, как среди пациентов с СЮИА, так и с БСВ многократно поднимался в

литературе. [12, 56, 104] Часть данных указывает на то, что значимой разницы между диагностическими критериями СЮИА и БСВ Yamaguchi не было. В исследовании Theodoropoulou К. и соавторов, опубликованном в сборнике тезисах Европейского конгресса ревматологов 2018 года (PReS 2018) сравнивались критерии в группе СЮИА численностью 50 человек. [41] Критериям Yamaguchi соответствовали 46% (23/50) пациентов, с чувствительностью в 44% и специфичностью в 98%. [41]

Среди клинических особенностей дебюта СЮИА достоверно больше пациентов с фиброзирующим фенотипом нуждалось в наблюдении и поддержке в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии ($p=0,033$). Обращает на себя факт, что между фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипом достоверной разницы в частоте поражения сердечно-сосудистой системы, осевого скелета, коагулопатии и гепатоспленомегалии получено не было.

4.6 Лучевые методы исследования и инструментальная диагностика.

Среди инструментальных данных типичными были утолщение междольковых перегородок ($p=0,005$), внутригрудная лимфаденопатия ($p=0,005$), утолщение перибронхиального пространства ($p=0,061$), симптомы «матового стекла» ($p=0,002$), «дерево в почках» ($p=0,035$), «сотовое лёгкое» ($p=0,035$) и наличие плеврита ($p=0,070$). Предыдущими исследованиями установлено, что наличие внутригрудной лимфаденопатии при проведении КТВР было предиктором интерстициального легочного поражения в будущем. [51] Все пациенты с фиброзирующим фенотипом соответствовали критериям ATS/ERS/JRS/ALAT 2010 года ($p=0,005$).

Среди пациентов с фиброзирующим фенотипом отклонения в функциональных респираторных тестах и составе БАЛ встречались достоверно чаще. Эти данные совпадают литературными, описанным ранее. [51, 117] В предыдущих исследованиях указывают на преобладание нейтрофилов в смывах БАЛ и указывают, что при увеличении нейтрофилов

до уровня $\geq 50\%$ в образцах, шансы на летальность могуткратно увеличиваться. [51] Однако данный тест не входит в рекомендации по диагностики СЮИА и не является рутинным, а также имеет некоторые ограничения (а частности, возраст) поэтому отдельно в наших группа не оценивался в виду неполноты данных. Такие же ограничения коснулись и исследования функции внешнего дыхания. Однако спирометрия может быть достаточно удобным, доступным, дешевым и главное эффективным тестом. Так у трети пациентов с ревматоидным артритом взрослых были выявлены рестриктивные и обструктивные изменения. [98]

Исследователями Roach DJ, Willmering MM, Plummer JW с соавторами также предложен метод количественной оценки нарушений вентиляции с помощью гиперполяризованного ^{129}Xe на МРТ с помощью порогового значения и линейного биннинга, его применили на 11 пациентах с СЮИА, однако данный способ пока не нашёл широкого применения и полученные результаты требуют дальнейшей оценки. [69]

4.7 Терапевтические подходы

Каждому пациенту с фиброзирующим фенотипом был назначен бБМПП и в 71,4% выбор был сделан в пользу тоцилизумаба согласно клиническим рекомендациям и его большей доступности. Смена первичного бБМПП была проведена у 6/7 пациентов, по причине инфузионной реакции и/или неэффективности препарата. Других каких-либо немедицинских причин для переключения нами зафиксировано не было. При смене бБМПП предпочтение отдавалось ингибиторам ИЛ1 (анакинра 33,3% и канакинумаб 33,3%). Двое пациентов из группы фЛП-СЮИА получали комбинацию ингибитора ИЛ-1 (канакинумаб) и другого тофацитиниба ($n=1$, 16,7%) и абатацепта ($n=1$, 16,7%).

Пациенты с фиброзирующим фенотипом имели худшие исходы в плане достижения ремиссии – 28,6% по сравнению с 81,3% в группе с нефиброзирующим фенотипом ($p=0,015$), а также шансы на полную отмену

системных кортикостероидных препаратов 42,9% по сравнению с 86,7% ($p=0,032$), соответственно.

Фибротические изменения по данным КТВР были зарегистрированы при последнем наблюдении у каждого пациента в группе с фиброзирующим фенотипом и ни у одного в группе с нефиброзирующим фенотипом, что подтверждает возможность деления на подобные фенотипы в реальной клинической практике.

4.8 Исходы

При анализе исходов течения СЮИА установлено, что дети с респираторным поражением хуже достигали ремиссии ($p=0,082$). Было выявлено, что инфузионная реакция на тоцилизумаб достоверно чаще встречалась у пациентов с поражением дыхательной системы ($p=0,067$). У пяти пациентов (10%) из когорты имевших вовлечение дыхательной системы в дебюте развилось хроническое (фиброзирующее) интерстициальное поражение лёгких. В этой группе зафиксировано тяжелое, рецидивирующее течение САМ и у 4/5 (80%) была инфузионная реакция на тоцилизумаб. Среди летальных исходов нами зафиксировано два случая - один в группе СЮИА без поражения дыхательной системы, второй у пациентки с синдромом трисомии по 21 хромосоме и интерстициальным поражением лёгких с развитием ОРДС.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит с системным началом (СЮИА) представляет собой сложную и многоликую нозологию. Акцент в изучении этого заболевания постепенно сменяется с суставного поражения, которое было актуально несколько десятилетий назад в сторону органного поражения. Синдром активации макрофагов, поражение лёгких, сердца, печени - все эти проявления одной болезни, которая может привести к трагическому исходу в будущем.

Двухфазность юношеского артрита с системным началом связана с возможной трансформацией аутовоспалительного компонента в аутоиммунный. На ранних этапах заболевания преобладают системные проявления (аутовоспалительный механизм), тогда как на поздних стадиях если не купированы проявления заболевания преобладает хронический артрит (аутоиммунный механизм). В педиатрической практике среди дебютных проявлений наиболее часто мы сталкиваемся с поражением внутренних органов и синдромом активации макрофагов.

Поражение дыхательной системы в целом теперь возможно рассматривать как один из маркеров дальнейшего вовлечения в процесс лёгочной ткани, с формированием фибротических изменений и ухудшением качества жизни. Если пациент отвечает следующим признакам в дебюте СЮИА: потребность в оказании интенсивной терапии в ОРИТ, геморрагический синдром, поражения сердечно-сосудистой системы, гипоальбуминемия ($<26,0$ г/л), тромбоцитопения ($<211,0 \times 10^9$ /л), гипертриглицеридемия ($>2,0$ ммоль/л), системный счет $>3,0$, повышение активности АСТ ($>90,0$ Ед/л) - то пациент имеет высокие риски вовлечения дыхательной системы в патологический процесс.

Дальнейшее развитие заболевания может идти по трем путям, что продемонстрировано в нашем исследовании: 1) полное купирование всех респираторных жалоб с выздоровлением и взятием под контроль СЮИА,

2) полициклическое течение с формированием лёгочного поражения, с дальнейшим исходом в фибротические изменения или 3) без них. При развитии гипервоспалительного синдрома у пациентов с СЮИА и признаками поражения дыхательной системы стоит оценить соответствие пациента следующим признакам: мужской по, лейкоцитоз в дебюте $\geq 43 \times 10^9/\text{л}$, потребность в терапии в условиях ОПИТ в дебюте, абсолютная (≥ 120 клеток/мкл) либо относительная ($\geq 10\%$) эозинофилия, наличие САМ согласно критериям САМ EULAR/ACR/PRINTO 2016 года Ravelli A. и соавторов, атипичная сыпь на фоне применения бБМПП, инфузионная реакция на введение тоцилизумаба. При наличии данных факторов риска у пациента имеет высокий шанс развития фиброза лёгких при дальнейшем неконтролируемом/плохо контролируемом течении СЮИА и САМ.

Для диагностики лёгочного поражения, ассоциированного с ювенильным артритом с системным началом самым распространенным методом остается компьютерная томография высокого разрешения. Однако многие исследования предлагают и альтернативные методы, более дешёвые и безопасные, включая спирометрию, БАЛ, МРТ и её вариации. В настоящее время данных для оценки этих параметров недостаточно. Среди основных аспектов и паттернов при проведении КТВР были отмечены утолщение междольковых перегородок, внутригрудная лимфаденопатия, утолщение перибронхиального пространства, симптомы «матового стекла», «дерево в почках», «сотовое легкое» и наличие плеврита.

При разработке терапевтических подходов необходимо учитывать поражение лёгких. Поскольку пациенты развивающие лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом чаще требуют смены бБМПП или коррекции терапии в целом, а также грамотного назначения сопутствующей терапии. Подобные комбинации между различными группами препаратов, как правило, подбираются индивидуально, учитывая особенности патогенеза состояний и клинические проявления у конкретного пациента. Примечательно, что лишь одной

пациентка потребовалось назначение ингаляционных глюкокортикостероидов и ещё одному была необходима коррекция лёгочной артериальной гипертензии.

Лёгочное поражение, ассоциированное с юношеским артритом с системным началом можно прогнозировать в течение болезни, что и доказывает наше исследование.

ГЛАВА 6. ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди пациентов с ювенильным артритом с системным началом респираторное вовлечение зафиксировано у 25% (50/200) с преобладанием женского пола (59,0%), с дошкольным возрастом начала заболевания - 5,3 (3,0; 9,1) года. Среди основных симптомов поражения дыхательной системы выявлены диспноэ (11/50, 22%), плеврит (15/50, 30%), острый респираторный дистресс-синдром (1/50, 2%) и интерстициальное поражение лёгких (23/50, 46%).

2. Выявлены следующие факторы риска лёгочного поражения, ассоциированного с ювенильным артритом с системным началом в дебюте заболевания: потребность в оказании помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии, геморрагический синдром, поражения сердца, гипоальбуминемия $< 26,0$ г/л, тромбоцитопения $< 211,0 \times 10^9$ /л, гипертриглицеридемия $> 2,0$ ммоль/л, системный балл выше 3,0, увеличение уровня АСТ выше 90,0 Ед/л.

3. Установлено, что наиболее распространенными признаками фиброзирующего фенотипа интерстициального поражения лёгких у пациентов с ювенильным артритом с системным началом, выявляемыми при помощи компьютерной томографии высокого разрешения, являются: внутригрудная лимфаденопатия (100%), «матовые стёкла» (100%), ретикулярные изменения (100%), плеврит (100%), утолщение междольковых перегородок (85,7%) и перибронхиальных пространств (71,4%).

4. Фиброзирующий фенотип лёгочного поражения при ювенильном артрите с системным началом характеризуется симптомами «барабанных палочек» (57,1%), тахипноэ (100%), снижением сатурации по данным пульсоксиметрии (85,7%).

5. Показано, что пациенты с ювенильным артритом с системным началом, имеющие поражение дыхательной системы и респираторные симптомы в дебюте заболевания, подвержены более высокому риску

развития фиброзирующего интерстициального поражения легких. Наиболее тяжелые формы фиброзирующего фенотипа лёгочного поражения наблюдаются у пациентов мужского пола, а также у пациентов с тяжелым течением в дебюте заболевания, с атипичной сыпью на введение биологического болезнь-модифицирующего противоревматического препарата, инфузионная реакция на введение ингибитора интерлейкина 6 - тоцилизумаба, с абсолютной (≥ 120 клеток/мкл) и относительной ($\geq 10\%$) эозинофилией, и синдромом активации макрофагов согласно критериям EULAR/ACR/PRINTO 2016 года.

6. Пациенты с ювенильным артритом с системным началом с фиброзирующим фенотипом интерстициального лёгочного поражения имеют неблагоприятный отдалённый прогноз. Установлено, что к моменту последнего наблюдения пациенты с фиброзирующим фенотипом значительно реже достигают ремиссии (28,6% против 81,3%, $p=0,015$), имеют меньше шансов на полную отмену глюкокортикостероидной терапии (42,9% против 86,7%, $p=0,032$) и практически все нуждаются в смене биологического болезнь-модифицирующего противоревматического препарата (85,7% против 16,7%, $p=0,003$) по сравнению с пациентами с нефиброзирующим фенотипом. Частота летального исхода составляет 14,3%.

7. Разработан персонализированный подход к ведению пациентов с ювенильным артритом с системным началом и поражением дыхательной системы, основанный на оценке факторов риска в дебюте заболевания и в эволюции, включающий оценку респираторных жалоб (одышка, диспноэ, наличия симптома «барабанных палочек», аускультативных изменений в лёгких), изменений при компьютерной томографии высокого разрешения («матовые стёкла», ретикулярные изменения, внутригрудная лимфаденопатия, плеврит), лабораторных тестов (относительная и абсолютная эозинофилия; тромбоцитопения $< 211,0 \times 10^9/\text{л}$); инфузионная реакция на введение ингибитора интерлейкина 6 - тоцилизумаб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с юношеским артритом с системным началом показано проведение компьютерной томографии высокого разрешения в момент установления диагноза заболевания.
2. Пациентам в дебюте юношеского артрита с системным началом, имеющим клинические и/или инструментальные признаки поражения дыхательной системы и имеющими такие факторы риска, как потребность в терапии в условиях ОРИТ в дебюте заболевания, геморрагический синдром, поражения сердца, гипоальбуминемия $<26,0$ г/л, тромбоцитопения $<211,0 \times 10^9/\text{л}$, гипертриглицеридемия $> 2,0$ ммоль/л, число системных проявлений $> 3,0$, увеличение АСТ $>90,0$ Ед/л осуществлять тщательный контроль поражения лёгочной ткани при последующем наблюдении, с полной клинико-инструментальной оценкой дыхательной системы.
3. Пациентам с факторами риска или имеющими клинические и/или инструментальные признаки поражения дыхательной системы показан регулярный контроль активности ювенильного артрита с системным началом и параметров синдрома активации макрофагов, таких как: цитопения, лихорадка, изменения при компьютерной томографии органов грудной клетки, гиперферментемии (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза), гиперферритинемии, гипертриглицеридемии, повышения уровня лактатдегидрогеназы и D-димера, гипофибриногенемии, пульс-оксиметрии и рецидивирующей лихорадки.
4. Пациентам с факторами риска или имеющими предшествующие клинические и/или инструментальные признаки поражения дыхательной системы показан регулярный мониторинг состояния легочной ткани: динамическое проведение компьютерной томографии высокого разрешения грудной клетки, пульс-оксиметрии, спирометрии, бодиплетизмография с оценкой DLCO (диффузной способности лёгких по CO).

5. Пациентам с факторами риска или имеющими клинические и/или инструментальные признаки поражения дыхательной системы показано раннее назначение биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов с учетом активности синдрома активации макрофагов
6. При персистировании клинических и/или лабораторных проявлений, свидетельствующих о неполном контроле ювенильного артрита с системным началом и/или синдромом активации макрофагов, независимо от наличия или отсутствия легочного поражения, а также у кого отмечена атипичная сыпь на фоне терапии биологическим болезнь-модифицирующим противоревматическим препаратом, абсолютная (≥ 120 клеток/мкл) или относительная ($\geq 10\%$) гиперэозинофилия, лейкоцитоз $\geq 43 \times 10^9/\text{л}$, инфузионная реакция на введение тоцилизумаба, показана модификация проводимой терапии с переключением на биологический болезнь-модифицирующий препарат с другим механизмом действия, добавлением синтетических болезнь-модифицирующих препаратов (ингибиторы янус-киназ) или применение блокаторов интерферона- γ .
7. У пациентов с юношеским артритом с системным началом с фиброзирующим вариантом интерстициального легочного поражения производить тщательный мониторинг и профилактику инфекционных заболеваний.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТЦ – абатацепт

АНА – антинуклеарные антитела

бБМПП - биологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты

БСВ - болезнь Стилла взрослых

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВГЛУ- внутригрудные лимфатические узлы

ГКС - глюкокортикостероиды

ГСПМ – гепатоспленомегалия

ГФС - гематофагоцитарный синдром

ИЗЛ - интерстициальное заболевание лёгких

ИЛ - интерлейкин

инГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИФН - интерферон

КНМБ – канакинумаб

КТВР - компьютерная томография высокого разрешения

ЛАГ - лёгочная артериальная гипертензия

ЛАП - лимфаденопатия.

ЛП-СЮИА - лёгочное поражение, ассоциированное с ювенильным артритом с системным началом

МКД – миокардит

ММФ - микофенолата мофетил

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРТ-УВЭ - магнитно-резонансной томографии с ультракоротким временем эха

нбБМПП - небиологические болезнь модифицирующие противоревматические препараты

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

нфЛП-СЮИА - нефиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА

ПКД – перикардит

ПЛ- плеврит

РВ - респираторное вовлечение

САМ - синдром активации макрофагов

СДФ – силденафил

СН – сердечная недостаточность

СЮИА - ювенильный артрит с системным началом

T21 - трисомия по 21 паре хромосоме

ТЦЗ - тоцилизумаб

ТЦЗ – тоцилизумаб

фЛП-СЮИА - фиброзирующий фенотип ЛП-СЮИА

ЦсА - циклоспорин А

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

ALAT - Latin American Thoracic Association

ATS - American Thoracic Society

BMPR2 - bone morphogenic protein receptor type II, рецептор типа II костного морфогенного белка

ERS - European Thoracic Society

HLA - human leukocyte antigens, человеческий лейкоцитарный антиген

HLH - haemophagocytic lymphohistiocytosis

ILAR - международная лига ревматологических ассоциаций (англ. International League of Associations for Rheumatology)

JRS - Japanese Respiratory Society

MAS - macrophage activation syndrome

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белов, Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? / Б.С. Белов // Научно-практическая ревматология. - 2018. - №56(4). - С. 401-404.
2. Белов, Б.С. Современные подходы к вакцинации больных с ревматическими заболеваниями. / Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Н.В. Муравьева // Терапевтический архив. - 2021. - № 93(5). - С. 622–627.
3. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта. / М.А. Солошенко, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2017. - №16(1). - С. 24-28.
4. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих биологическую терапию: обзор международного опыта / Е.И. Алексеева, Д.Д. Ванькова, М.А. Солошенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2019. - №18(2). - С. 101-108.
5. Интерстициальное поражение легких у пациентов с юношеским артритом с системным началом: описание серии клинических случаев и обзор литературных данных / М.М. Костик, Е.А. Исупова, М.В. Румянцева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2020. - №99(2). - С. 125-136.
6. Каледа, М.И. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера./ М.И. Каледа, Е.С. Федоров // Современная ревматология. - 2022. - №2. - С.74–80.
7. Клинические рекомендации Гиперчувствительный пневмонит [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/783_1
8. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации Юношеский артрит с системным началом [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/26_2

9. Клинические рекомендации Юношеский артрит [Электронный ресурс] // Библиотека аккредитации — Режим доступа:
<https://library.mededtech.ru/rest/documents/KP477/>
10. Медицинская помощь детям с ювенильным артритом в Российской Федерации и в мире / Т.Ю. Криулина, Е.И. Алексеева, И.Ю. Шилькрот [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2022. - №17(4). - С. 84–103.
11. Насонов, Е.Л. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. / Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева. // Научно-практическая ревматология. - 2022. - №60(2). - С. 195–204.
12. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2017. - №16(1). - С. 18–23.
13. Особенности лекарственной терапии детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: результаты анализа Общероссийского регистра Союза педиатров России. / Е.И. Алексеева, О.Л. Ломакина, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - №115(1). - С. 59–67.
14. Поражение легких при ювенильном артрите с системным началом: современное состояние проблемы. / Каледа М.И., Никишина И.П., Родионовская С.Р. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2021. - №20(1). - С.31–37.
15. Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-CoV-2: описание серии клинических наблюдений. / К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева, И.С. Аврусин [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - № 100(5). - С. 35-45.
16. Прожерина, Ю. Системный юношеский артрит: взрослая болезнь юных пациентов. / Ю. Прожерина, Е. Ильюхина // Ремедиум. - 2018. - №11. - С. 33-36.

17. Ритуксимаб при ревматических заболеваниях у детей: результаты ретроспективного исследования безопасности терапии / М.И. Каледа, И.П. Никишина, Е.В. Николаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2021. - №59(2). - С. 208–214.
18. Родионовская, С.Р. Синдром активации макрофагов у больных системным ювенильным артритом. / С.Р. Родионовская, И.П. Никишина // Научно- практическая ревматология. - 2014. - №52(2). - С. 202–208.
19. Связь интерлейкина IL-18 и иммунологических маркеров у детей с ювенильным артритом с системным началом / Д.И. Ахмедова, И.Б. Касимова, З.С. Худоерова// SAI. - 2024. - №Special Issue 44. - С. 67-72.
20. Сизова, О.А. Поражение легких как осложнение ювенильного артрита с системным началом. / О.А. Сизова, Н.В.Ефремова, З.С. Румянцева // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2022. - №4. - С. 38-48
21. Синдром SAVI: обзор литературы и семейный случай в практике ревматолога и пульмонолога. / С.О. Салугина, Е.С. Федоров, Н.С. Лев [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. - 2021. - №100(5). - С.180-187.
22. Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом / Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, С.С. Акулова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2013. - №12(2). - С. 89-100.
23. 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, F. Minoia, S. Davi [et al.] // Arthritis Rheumatol. - 2016. - №68(3). - P. 566-76.
24. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis / S. Ringold, S.T.

- Angeles-Han, T. Beukelman [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* - 2019. - №71(6). - P. 846-863.
25. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging / K.B. Onel, D.B. Horton, D.J. Lovell [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2022. - №74(4). - P. 505-520.
 26. 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, D.B. Horton, D.J. Lovell [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* . - 2022. - №74(4). - P. 553-569.
 27. Adult-Onset Still's Disease-A Complex Disease, a Challenging Treatment. / L.A. Macovei, A. Burlui, I. Bratoiu [et al.] // *Int J Mol Sci.* - 2022. - №23(21). - P. 12810.
 28. Ailioaie, L.M. Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Macrophage Activation Syndrome and Their Importance in COVID Era / L.M. Ailioaie, C. Ailioaie, G. Litscher // *Int J Mol Sci.* - 2022. - №23(21). - P. 12757.
 29. Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c+ B cells. / L. Malle, R.S. Patel, M. Martin-Fernandez [et al.] // *Nature.* - 2023. - №615(7951). - P.305-314.
 30. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. / Z. Szekanecz, I.B. McInnes, G. Schett [et al.] // *Nat Rev Rheumatol.* - 2021. - №17(10). - P. 585-595.
 31. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. / Y. Rodríguez, L. Novelli, M. Rojas [et al.] // *J Autoimmun.* - 2020. - №114. - P. 102506.
 32. Autoinflammatory diseases in childhood, part 2: polygenic syndromes / M. Navallas, E.J. Inarejos Clemente, E. Igleseas. // *Pediatr Radiol.* - 2020. - №50(3). - P. 431-444.

33. Bharat, A. Lung Transplantation for Acute Respiratory Distress Syndrome. / A. Bharat, K. Hoetzenecker // Thorac Surg Clin. - 2022. - №32(2). - P. 135-142.
34. Biomarkers for interstitial lung disease and acute-onset diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. / H. Furukawa, S. Oka, T. Higuchi [et al.] // Ther Adv Musculoskelet Dis. - 2021. - №13. - P. 1759720X211022506.
35. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. / M. Humbert, Z. Deng, G. Simonneau [et al.] // Eur Respir J. - 2002. - №20(3). - P.518-23.
36. Canna, S.W. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. / S.W. Canna, R.A. Marsh. // Blood. - 2020. - №135(16). - P. 1332-1343.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2012. - №61(40). - P. 816-9.
38. 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 // Front Pediatr. - 2023. - №11. - P. 1123104.
39. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance Carra Net Investigators. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. / Y. Kimura, J.E. Weiss, K.L. Haroldson [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). - 2013. - №65(5). - P. 745-52.
40. Cimaz, R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. / R. Cimaz // Autoimmun Rev. - 2016. - №15(9). - P. 931-4.
41. Classification criteria in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SJIA): evaluation of the Yamaguchi and ILAR 'modified' criteria in SJIA population. /

- K. Theodoropoulou, K. Bouayed, V. Hentgen [et al.] // Pediatric Rheumatology. - 2018. - №16(Suppl 2) P216. - P. 116.
42. Cytokines in systemic juvenile idiopathic arthritis and haemophagocytic lymphohistiocytosis: tipping the balance between interleukin-18 and interferon- γ . / K. Put, A. Avau, E. Brisse [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2015. - №54(8). - P. 1507-17.
 43. De Benedetti, F. The 4th NextGen therapies for SJIA and MAS: part 3 clinical trials in refractory SJIA: historic controls as an alternative to a withdrawal design study. / F. De Benedetti, A.A. Grom, H. Brunner. // Pediatr Rheumatol Online J. - 2024. - №21(Suppl 1). - P. 150.
 44. Development of a Screening Algorithm for Lung Disease in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. / H. Wobma, R. Bachrach, J. Farrell [et al.] // ACR Open Rheumatol. - 2023. - №5(10). - P. 556-562.
 45. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. / G. Otari Yener, A. Paç Kışaarslan, K. Ulu. [et al.] // Rheumatol Int. - 2022. - №42(5). - P. 879-889.
 46. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy / A.H. Brachet, A.A. Grom, N. Wulffraat [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2017. - №19(1). - P. 13.
 47. Efficacy and Adverse Events During Janus Kinase Inhibitor Treatment of SAVI Syndrome. / S. Volpi, A. Insalaco, R. Caorsi [et al.] // J Clin Immunol. - 2019. - №39(5). - P. 476-485.
 48. Efficacy and safety of emapalumab in macrophage activation syndrome / F. De Benedetti, A.A. Grom, P.A. Brogan [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2023. - №82(6). - P. 857-865.
 49. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis / C. Bracaglia C, K. de Graaf K, D. Pires Marafon [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2017. - №76(1). - P. 166-172.

50. Emapalumab in primary haemophagocytic lymphohistiocytosis and the pathogenic role of interferon gamma: A pharmacometric model-based approach / P. Jacqmin, C. Laveille, E. Snoeck [et al.] // Br J Clin Pharmacol. - 2022. - №88(5). - P. 2128-2139.
51. Emergent high fatality lung disease in systemic juvenile arthritis / V.E. Saper, G. Chen, G.H. Deutsch [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2019. - №78(12). - P. 1722-1731.
52. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021 / M.H.A. Jansen, C. Rondaan, G.E. Legger [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2023. - №82(1). - P. 35-47.
53. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis / V. Boom, J. Anton, P. Lahdenne [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. - 2015. - №3. - C. 13:55.
54. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. / Z. Deng, J.H. Morse, S.L. Slager [et al.] // Am J Hum Genet. - 2000. - №67(3). - P. 737-44.
55. Fautrel, B. Adult-onset Still disease. / B. Fautrel // Best Pract Res Clin Rheumatol. - 2008. - №22(5). - P. 773-92.
56. First-line options for systemic juvenile idiopathic arthritis treatment: an observational study of Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans / T. Beukelman, G. Tomlinson, P.A. Nigrovic [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. - 2022. - № 20(1). - P. 113.
57. From autoinflammation to autoimmunity: old and recent findings / F. Caso, L. Costa, V. Nucera [et al.] // Clin Rheumatol. - 2018. - №37(9). - P. 2305-2321.
58. Gao, D.K. IFN- γ is essential for alveolar macrophage-driven pulmonary inflammation in macrophage activation syndrome. / D.K. Gao, N. Salomonis, M. Henderlight [et al.] // JCI Insight. - 2021. - №6(17). - P. e147593.

59. Generating High-Resolution Synthetic CT from Lung MRI with Ultrashort Echo Times: Initial Evaluation in Cystic Fibrosis / A. Longuefosse, J. Raoult, I. Benlala [et al.] // Radiology. - 2023. - №308(1). - P. e230052.
60. Groot, J.D. Interstitial lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in the Pharmachild registry. Proceedings of the 25th European Paediatric Rheumatology Congress (PReS 2018): Lisbon, Portugal. 5-8 September 2018. / J.D. Groot, B. Vastert, G. Giancane [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. - 2018. - №16(Suppl 2).P004 - P. 52.
61. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. / P. Ruscitti, P. Cipriani, P. Di Benedetto [et al.] // Clin Exp Immunol. - 2018. - №191(2). - P. 220-228.
62. He, T. JAK inhibitors in systemic juvenile idiopathic arthritis. / T. He, Y. Xia, Y. Luo // Front Pediatr. - 2023. - №11. - P. 1134312.
63. Heart Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children: The Retrospective Multicenter Cohort Data. / M.M. Kostik, L.V. Bregel, I.S. Avrusin [et al.] // Front Pediatr. - 2022. - №10. - P. 829420.
64. Henderson, L.A. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management / L.A. Henderson, R.Q. Cron. // Paediatr Drugs. - 2020. - №22(1). - P. 29-44.
65. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. / M.J. Ombrello, E.F. Remmers, I. Tachmazidou [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. - 2015. - №112(52). - P. 15970-5.
66. HLA-DRB1*15 and Eosinophilia Are Common Among Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. / A.M. Lerman, S.A. Mahmud, Z. Alfath [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). - 2023. - №75(10). - P. 2082-2087.

67. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. / J.I. Henter, A.Horne, M. Aricó [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. - 2007. - №48(2). - P. 124-31.
68. HScore for Reactive Hemophagocytic Syndrome [Электронный ресурс] // MD Calc — Режим доступа: <https://www.mdcalc.com/calc/10089/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome>
69. Hyperpolarized ¹²⁹Xenon MRI Ventilation Defect Quantification via Thresholding and Linear Binning in Multiple Pulmonary Diseases. / D.J. Roach, M.M. Willmering, J.W. Plummer [et al.] // *Acad Radiol*. - 2022. - №29(Suppl 2). - P. S145-S155.
70. Identification of Distinct Inflammatory Programs and Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Related Lung Disease by Serum Proteome Analysis. / G. Chen, G.H. Deutsch, G.S. Schulert GS [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. - 2022. - №74(7). - P. 1271-1283.
71. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline / G. Raghu, M. Remy-Jardin, L. Richeldi [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. - 2022. - №205(9). - P. e18-e47.
72. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. / V. Furer, C. Rondaan, M. Heijstek [et al.] // *RMD Open*. - 2019. - №5(2). - P. e001041.
73. Incidence and Risk Factors for Eosinophilia and Lung Disease in Biologic-Exposed Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. / H. Wobma, S.R. Arvila, M.L. Taylor [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. - 2023. - №75(10). - P. 2063-2072.
74. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L.G. Rubin, M.J. Levin, P. Ljungman [et al.] // *Clin Infect Dis*. - 2014. - №58(3). - P. 309-18.

75. Initial Respiratory System Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis with Systemic Onset Is a Marker of Interstitial Lung Disease: The Results of Retrospective Cohort Study Analysis / K.E. Belozarov, E.A. Isupova, N.M. Solomatina [et al.] // J Clin Med. - 2024. - №13(13). - P. 3843.
76. Interleukin-1 Blockade in Polygenic Autoinflammatory Disorders: Where Are We now? / H. Malcova, T. Milota, Z. Strizova [et al.] // Front Pharmacol. - 2021. - №11. - P. 619273.
77. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners [et al.] // J Rheumatol. - 2004. - №31(2). - P. 390-2.
78. Jardine, L. Blood and immune development in human fetal bone marrow and Down syndrome. / L. Jardine, S. Webb, I. Goh [et al.] // Nature. - 2021. - №598(7880). - P. 327-331.
79. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. / L.N. Zaripova, A. Midgley, S.E. Christmas [et al.] // Pediatr Rheumatol Online J. - 2021. - №19(1). - P. 135.
80. Juvenile Idiopathic Arthritis. / K. Barut, A. Adrovic, S. Şahin [et al.] // Balkan Med J. - 2017. - №34(2). - P. 90-101.
81. Kessel, C. Innately Adaptive or Truly Autoimmune: Is There Something Unique About Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? / C. Kessel, C.M. Hedrich, D. Foell // Arthritis Rheumatol. - 2020. - №72(2). - P. 210-219.
82. Krainer, J. Systemic autoinflammatory diseases. / J. Krainer, S. Siebenhandl, A. Weinhäusel // J Autoimmun. - 2020. - №109. - P. 102421.
83. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review. / M. d'Alessandro, L. Bergantini, P. Cameli [et al.] // Biomark Med. - 2020. - №14(8). - P. 665-674.
84. Kumar, S. Application of the Yamaguchi criteria for classification of "suspected" systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). / S. Kumar, D.S.

- Kunhiraman, L. Rajam. // *Pediatr Rheumatol Online J.* - 2012. - №10(1). - P. 40.
85. Lee, J.J.Y. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis / J.J.Y. Lee, R. Schneider. // *Pediatr Clin North Am.* - 2018. - №65(4). - P. 691-709.
 86. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. / S.W. Canna, C. Girard, L. Malle [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* - 2017. - №139(5). - P. 1698-1701.
 87. Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: Multicenter, retrospective data collection. / Y. Uziel, V. Moshe, B. Onozo [et al.] // *Vaccine.* - 2020. - №38(9). - P. 2198-2201.
 88. Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry / A. Klein, J. Klotsche, B. Hügler [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2020. - №59(9). - P. 2287-2298.
 89. Lung disease manifestations in Down syndrome. / S. Danopoulos, G.H. Deutsch, C. Dumortier [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* - 2021. - №321(5). - P. L892-L899.
 90. Lung Ultrasound in Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease / P. Vega-Fernandez, T.V. Ting, D.A. Mar D [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2023. - №75(5). - P. 983-988.
 91. Mellins, ED. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. / E.D. Mellins, C. Macaubas, A.A. Grom. // *Nat Rev Rheumatol.* - 2011. - №7(7). - P. 416-26.
 92. Mistry, J. Systemic lupus erythematosus presenting to haematology with pancytopenia and features of macrophage activation syndrome. / J. Mistry, G. Knee, V. Jayakar. // *BMJ Case Rep.* - 2018. - №2018. - P. bcr2017222096.
 93. Molecular signature characterisation of different inflammatory phenotypes of systemic juvenile idiopathic arthritis. / F. Gohar, A. McArdle, M. Jones [et al.]. // *Ann Rheum Dis.* - 2019. - №78(8). - P. 1107-1113.

94. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases / R. Deterding, L.R. Young, E.M. DeBoer [et al.]. // Eur Respir J. . - 2023. - №61(2). - P. 2201512
95. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases / K.R. Flaherty, A.U. Wells, V. Cottin [et al.] // N Engl J Med. - 2019. - №381(18). - P. 1718-1727.
96. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. / M. Yamaguchi, A. Ohta, T. Tsunematsu [et al.] // J Rheumatol. - 1992. - №19(3). - P. 424-30.
97. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. / A. Ravelli, S. Magni-Manzoni, A. Pistorio [et al.]// J Pediatr. - 2005. - №146(5). - P. :598-604.
98. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry. / A.M. Kawassaki, D.A. Pereira, F.U. Kay [et al.] // J Bras Pneumol. - 2015. - №41(4). - P. 331-42.
99. Radu, A.F. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. / A.F. Radu, S.G. Bungau. // Cells. - 2021. - №10(11). - P. 2857.
100. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis / F. De Benedetti, H.I. Brunner, N. Ruperto [et al.] // N Engl J Med. - 2012. - №367(25). - P. 2385-95.
101. Ravelli, A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli, A. Martini. // Lancet. - 2007. - №369(9563). - P. 767-778.
102. Reasons for inactive disease and flare in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients during tocilizumab treatment. / M.M. Kostik, E.A. Isupova, I.A. Chikova [et al.] // Clin Exp Rheumatol. - 2018. - №36(2). - P. 335-341.
103. Refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: current challenges and future perspectives. / W.G. Ambler, K.Nanda, K.B. Onel, [et al.] // Ann Med. - 2022. - №54(1). - P. 1839-1850.
104. Regel, A. Morbus Still Ähnlichkeiten und Differenzen zwischen juveniler und adulter Form [Still's syndrome-similarities and differences between the

- juvenile and adult forms] / A. Regel, D. Föll, M.A. Kriegel // *Z Rheumatol.* - 2022. - №81(1). - P. 22-27.
105. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. / P.M. Ridker, J.G. MacFadyen, T. Thuren [et al.] // *Eur Heart J.* - 2020. - №41(23). - P. 2153-2163.
 106. Review of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: helpful tools or just playing tricks? / F. Gohar, C. Kessel, M. Lavric [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2016. - №18. - P. 163.
 107. Risk factors for pleural lung disease in children with juvenile idiopathic arthritis / Y. Hu, M.P. Lu, L.P. Teng [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zh.* - 2014. - №16(8). - P. 783-6.
 108. Sack, U. Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children. / U. Sack, U. Burkhardt, M. Borte. // *Clin Diagn Lab Immunol.* - 1998. - №5(1). - P. 28-32.
 109. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab / T. Shinoki, R. Hara, U. Kaneko [et al.] // *Mod Rheumatol.* - 2012. - №22(6). - P. 871-6.
 110. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single-dose antiinterleukin- 18 mAb GSK1070806 in healthy and obese subjects / P. Mistry, J. Reid, I. Pouliquen I [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* . - 2014. - №52(10). - P. 867-79.
 111. Schulert, G.S. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies / G.S. Schulert, A.A. Grom // *Annu Rev Med.* - 2015. - №66. - P. 145-59.
 112. Schulert, G.S. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies / G.S. Schulert, A.A. Grom // *Annu Rev Med.* - 2015. - №66. - P. 145-59.

113. Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles / V.E. Saper, M.J. Ombrello, A.H. Tremoulet [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2022. - №81(3). - P. 406-415.
114. Shimizu, M. Relapse of systemic juvenile idiopathic arthritis after influenza vaccination in a patient receiving tocilizumab. / M. Shimizu, K. Ueno, A. Yachie. // *Clin Vaccine Immunol.* - 2012. - №19(10). - P. 1700-2.
115. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis / K. Uchida, K. Nakata, B. Carey [et al.] // *J Immunol Methods.* - 2014. - №402(1-2). - P. 57-70.
116. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Accompanied by Immune Myocarditis. / T. Wang, F. Hu, H. Duan [et al.] // *J Clin Rheumatol.* - 2021. - №27(8S). - P. S686-S687.
117. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. / G.S. Schulert, S. Yasin, B. Carey [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* - 2019. - №71(11). - P. 1943-1954.
118. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. / C.B. Crayne, S. Albeituni, K.E. Nichols [et al.] // *Front Immunol.* . - 2019. - №10. - P. 119.
119. The role of lung ultrasound B-lines and serum KL-6 in the screening and follow-up of rheumatoid arthritis patients for an identification of interstitial lung disease: review of the literature, proposal for a preliminary algorithm, and clinical application to cases. / Y. Wang, S. Chen, S. Zheng [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2021. - №23(1). - P. 212.
120. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. / S. Yokota, Y. Itoh, T. Morio [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2016. - №75(9). - P. 1654-60.
121. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic

- significance of interleukin-18 and interleukin-6. / M. Shimizu, Y. Nakagishi, K. Kasai [et al.] // Cytokine. - 2012. - №58(2). - P. 287-94.
122. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. / A. Martini, A. Ravelli, T. Avcin [et al.] // J Rheumatol. - 2019. - №46(2). - P. 190-197
123. Ultrashort echo time MRI of the lung in children and adolescents: comparison with non-enhanced computed tomography and standard post-contrast T1w MRI sequences. / D.M. Renz, K.H. Herrmann, M. Kraemer, [et al.] // Eur Radiol. - 2022. - №32(3). - P. 1833-1842.
124. Verweyen, E.L. Interfering with interferons: targeting the JAK-STAT pathway in complications of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). / E.L. Verweyen, G.S. Schulert.// Rheumatology (Oxford). - 2022. - №61(3). - P. 926-935.
125. Worley E, Atypical Presentation of Systemic Arthritis in a Toddler with Down Syndrome. / E. Worley, W. Li, J.T. Jones. // Case Rep Pediatr. - 2021. - №2021. - P. 6567770.
126. Yasuda, K. Interleukin-18 in Health and Disease. / K. Yasuda, K. Nakanishi, H. Tsutsui // Int J Mol Sci. - 2019. - №20(3). - P. 649.
127. Zeft, A.S. Fatal myocarditis in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis during treatment with an interleukin 1 receptor antagonist. / A.S. Zeft, S.C. Menon, D. Miller. // Pediatr Rheumatol Online J. - 2012. -№10. - P. 8.