

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**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024 г.

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Костик Михаил Михайлович**

Официальные оппоненты:

Салугина Светлана Олеговна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, ведущий научный сотрудник;

Старевская Светлана Валерьевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и детской кардиологии, доцент кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «12» марта 2025 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39, кор. 2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень 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. [Алексеева 2016, Onel 2022] 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. [Lee 2018, Regel 2022]

Синдром активации макрофагов (САМ) - одна из форм вторичного гематофагоцитарного синдрома (ГФС) является тяжелым и наиболее характерным осложнением СЮИА. [Henderson 2020] 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. [Henderson 2020, Каледа 2021] Триггерными факторами САМ считают инфекции, генетическую предрасположенность, и лекарственные препараты. [Каледа 2021]

Поражение дыхательной системы с дальнейшим формированием интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у пациентов с СЮИА является новым вызовом для детской ревматологии. [Schulert 2019]

Таргетная терапия с использованием биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (бБМПП) стала прорывом в лечении многих заболеваний, в частности ревматических заболеваний и ассоциированных с ними САМ. [Henderson 2020, Каледа, Салугина, 2022]

Ассоциация поражения лёгких у пациентов с СЮИА с синдромом активации макрофагов, применением бБМПП является поводом для разработки диагностических алгоритмов и персонифицированных терапевтических программ, предотвращающих риски развития этого жизнеугрожающего осложнения.

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

Впервые в Российской Федерации 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 $< 211,0 \times 10^9$ /л, гипертриглицеридемия $> 2,0$ ммоль/л, системный счет $> 3,0$ баллов (число 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, гиперлейкоцитоз в дебюте $\geq 43 \times 10^9$ /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 ББМПП, 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, 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, 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 патогенетической 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, 27.10.2022 г.). В работе использовались ретроспективные данные историй болезней пациентов, а также клиничко-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 ($\geq 10\%$) и абсолютная (≥ 120 клеток/мкл) эозинофилия, внутригрудная лимфаденопатия, вовлечение дыхательной системы в дебюте юношеского артрита с системным началом, инфузионная реакция на тоцилизумаб, мужской пол, гиперлейкоцитоз в дебюте, 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 БМПП 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, 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 и 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).

Результаты исследования используются в лечебном процессе педиатрического отделения №3 и в учебном процессе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Автор самостоятельно выполнил анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования. Автором разработан 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 автором проводилась клиническая оценка и определение активности заболевания. Повторно анализировались результаты 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 в иностранных научных журналах, 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 странице 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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

1. Диагноз СЮИА согласно критериям Международной лиги против ревматизма (ILAR) или СЮИА-подобное заболевание (вероятный/возможный СЮИА) и соответствовать недавно предложенным критериям СЮИА;

2. Возраст начала СЮИА менее 18 лет.

У каждого пациента мы оценивали параметры в начале СЮИА:

- демография: пол, возраст начала заболевания, лечение до установления диагноза СЮИА, соответствие критериям Yamaguchi и Fautrel БСВ
- все рутинные клинические и лабораторные проявления СЮИА
- наличие САМ по критериям Ravelli A. и соавторов версий 2005 г. и EULAR/ACR/PRINTO 2016 годов; критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH2004) и расчет гемофагоцитарного индекса HScore.
- респираторные симптомы, такие как кашель, одышка, диспноэ, тахипноэ, плеврит, симптом «барабанных палочек», острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ИЗЛ и легочной артериальной гипертензии (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.
- лечение: кортикостероиды, ББМПП и небиологические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания (нББМПП), внутривенный иммуноглобулин
- исходы: ремиссия, улучшение или активное заболевание, развитие хронического ИЗЛ.

Проводилось сравнение результатов обследования пациентов с СЮИА с 2000 по 2022 гг. с признаками поражения дыхательных путей и без них в начале заболевания и оценили последующее лечение и результаты в обеих группах. В последующем сравнивались группы пациентов с фиброзирующим фенотипом и фиброзом в исходе и с нефиброзирующим, острым поражением лёгочной ткани. Разделение на две подгруппы с фиброзирующим и

нефиброзирующим фенотипами выполнялось 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)). В основу классификации легли рекомендации по хронической форме гиперчувствительного пневмонита Российского респираторного общества. Каждый ребёнок был осмотрен пульмонологом, а все полученные данные были обсуждены с пульмонологом д.м.н., профессором кафедры факультетской педиатрии Кузнецовой Аллой Александровной.

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. Соглашения на использование данных пациентов в анонимной форме имеются в истории болезни пациентов. Данные были надлежащим образом анонимизированы. Этический комитет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России 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 (Area Under Curve — «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.

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).

Результаты исследования

Общая характеристика пациентов с СЮИА с поражением дыхательной системы

Наша когорта пациентов с СЮИА характеризовалась незначительным преобладанием девочек (59,0%) с дошкольным возрастом начала заболевания - 5,3 (3,0; 9,1) года. Средний системный счёт (число системных проявлений СЮИА) составил 2,0 (2,0; 3,0), а основными клиническими проявлениями 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%). Различные варианты поражения органов дыхания в дебюте СЮИА наблюдались у 50 (25%) больных.

Основными респираторными симптомами 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.

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

Поскольку у пациентов имелись клиничко-лабораторные особенности, типичные для САМ, диагностика этого состояния проводилась с использо-

ванием 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%, САМ2005-40,0% и САМ2016-44,4%). У пациентов без исходного поражения органов дыхания частота САМ была достоверно ниже и колебалась в пределах 3,5-9,0% по указанным выше критериям. Многофакторный анализ выявил основные предикторы ($R^2=0,62$, $p=0,000001$) поражения дыхательной системы у пациентов с СЮИА: гипоальбуминемия ($<26,0$ г/л), системный 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.

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) была инфузионная реакция на тоцилизумаб и требовалась замена биологического агента. В большинстве случаев (4/5) тоцилизумаб был заменен на канакинумаб. К сожалению, один пациент с синдромом трисомии по 21 хромосоме скончался.

У пациентов в дебюте не имевших поражения дыхательной системы, не развилось последующее интерстициальное поражение легких. Таким образом, первоначальное поражение дыхательной системы было самым строгим предиктором развития фиброзирующего ИЗЛ у пациентов с СЮИА. Полный перечень предикторов представлен в таблице 1.

Таблица 1 - 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

Предикторы	ОШ (95% CI)	Se	Sp	p
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
Ответ критериям HLH2004	16,8 (5,7; 49,2)	37,8	96,5	0,0000001
Ответ критериям SAM2016	8,9 (3,7; 21,5)	40,0	93,1	0,0000001
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 $\leq 111,0 \times 10^9$ /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	0,000005
Ферритин $> 918,0$ нг/мл	5,4 (2,4; 12,2)	73,7	65,8	0,00002
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 ≤ 4	2,2 (1,1; 4,4)	74,0	33,3	0,030

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

На втором этапе исследования были отобраны пациенты с СЮИА с фиброзирующим и нефиброзирующим вариантами ИЗЛ лёгких, которые наблюдались в клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России за все время доступное анализу, с 2000 по 2024 гг. Оценивались клинические симптомы, лабораторные и инструментальные параметры в дебюте СЮИА, когда еще не было известно, разовьют ли пациенты в будущем интерстициальное легочное поражение или нет, и если разовьют, то какой фенотип.

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 у критериев ILAR 2001 (57,1%) и Fautrel (28,6%). Наилучшие показатели специфичности были у критериев Fautrel (75%) и Yamaguchi (56,3%).

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.

При сравнении лабораторных параметров в исследуемых подгруппах установлено, что пациенты, в последствие развившие фиброзирующий фенотип, в дебюте заболевания имели гиперлейкоцитоз $43,1 (17,0; 47,2) \times 10^9/\text{л}$ vs. $9,8 (4,3; 17,3) \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,033$), абсолютную и относительную эозинофилию, гипериммуноглобулинемию E (гипер-IgE) в дебюте СЮИА. Группа пациентов с интерстициальным легочным поражением характеризовалась высокой частотой гемофагоцитоза 62,5% при использовании критериев 2005 г. и 70% при использовании критериев EULAR/ACR/PRINTO, которые показали наилучшие показатели чувствительности при одинаковой специфичности по сравнению с критериями CAM 2005 г. Все пациенты, развившие в последующем фиброзирующий фенотип в дебюте заболевания удовлетворяли критериям EULAR/ACR/PRINTO 2016 г.

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 vs. 6,3%, $p=0,007$), тахипноэ (100% vs. 62,5%, $p=0,059$), гипоксию по данным пульсоксиметрии (85,7% vs. 43,8%, $p=0,062$).

При оценке симптомов, ассоциированных с фиброзирующим фенотипом, наибольшей чувствительностью обладали тахипноэ, внутригрудная лимфаденопатия, ретикулярные изменения на КТВР, 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.

При анализе предикторов развития фиброзирующего поражения легких наибольшей чувствительностью обладали число эозинофилов ≥ 120 клеток/мкл, соответствие критериям EULAR/ACR/PRINTO 2016. Наибольшей специфичностью обладали гиперлейкоцитоз ($\geq 43 \times 10^9/\text{л}$), атипичная сыпь на фоне применения ББМПП, а также инфузионная реакция на тоцилизумаб. Потребность в нахождении ОРИТ в дебюте СЮИА в наибольшей степени была ассоциирована с последующим развитием фиброзирующего фенотипа интерстициального поражения легких у пациентов с СЮИА (Таблица 2).

Таблица 2 - Предикторы развития фиброзирующего 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

Все пациенты с фиброзирующим фенотипом и 75% детей с нефиброзирующим фенотипом получали терапию бБМПП. 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.

К моменту последнего наблюдения пациенты с фиброзирующим фенотипом значительно реже достигали ремиссии (28,6% vs. 81,3%, $p=0,015$), имели меньше шансов на полную отмену глюкокортикостероидной терапии (42,9% vs. 86,7%, $p=0,032$) и практически все нуждались в смене бБМПП (85,7% vs. 16,7%, $p=0,003$).

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 болезнью-

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% vs. 81,3%, $p=0,015$), имеют меньше шансов на полную отмену глюкокортикостероидной терапии (42,9% vs. 86,7%, $p=0,032$) и практически все нуждаются в смене биологического болезнь-модифицирующего противоревматического препарата (85,7% vs. 16,7%, $p=0,003$) по сравнению с пациентами с нефиброзирующим фенотипом. Частота летального исхода составила 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.
5. Пациентам с факторами риска или имеющими клинические и/или инструментальные признаки поражения дыхательной системы показано раннее назначение биологических болезней-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 болезнью-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 болезнью-модифицирующий препарат с другим механизмом действия, добавлением синтетических болезнью-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белозеров, К. Е. Системная форма ювенильного артрита, синдром макрофагальной активации и кардиопульмонарные нарушения - что нужно знать ревматологу? / К. Е. Белозеров, М. М. Костик // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2024. – Т. 103, № 3. – С. 146-158. (ВАК, Scopus Q4)
2. Особенности проявлений юношеского артрита с системным началом у пациентов с развитием поражения органов дыхания в дебюте заболевания: результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования и обзор литературы / К. Е. Белозеров, Н. М. Соломатина, Н. Н. Абрамова [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2023. – Т. 102, № 5. – С. 44-53. – (ВАК, Scopus Q4)

3. Синдромы гематофагоцитоза у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы) / Н. Н. Абрамова, К. Е. Белозеров, Г. В. Кондратьев [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 77-88. (**ВАК, Scopus Q3**)
4. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: A retrospective cohort study / K. E. Belozеров, N. M. Solomatina, E. A. Isupova [et al.] // **World Journal of Clinical Pediatrics**. – 2024. – Vol. 13, No. 1. (**Scopus Q2**)
5. IFIH1 and DDX58 gene variants in pediatric rheumatic diseases / R. Raupov, E. Suspitsin, K. Belozеров [et al.] // **World Journal of Clinical Pediatrics**. – 2023. – Vol. 12, No. 3. – P. 107-114. (**Scopus Q2**)
6. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: the data of a retrospective cohort two-centered study / E. Alexeeva, M. Shingarova, ... K. Belozеров, M. Kostik // **Frontiers in Medicine**. – 2023. – Vol. 10. – P. 1257045. (**Scopus Q1**)
7. Standard and increased canakinumab dosing to quiet macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis / M. M. Kostik, E. A. Isupova, K. E. Belozеров [et al.] // **Frontiers in Pediatrics**. – 2022. – Vol. 10. – P. 894846. (**Scopus Q2**)
8. Defining criteria for disease activity states in systemic juvenile idiopathic arthritis based on the systemic Juvenile Arthritis Disease Activity Score / S. Rosina, A. I. Rebollo-Gimenez, ... K. Belozеров [et al.] // **Arthritis and Rheumatology**. – 2024. (**Scopus Q1**)
9. 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. Belozеров, E.A. Isupova, N.M. Solomatina [et al.]// **J Clin Med**. - 2024. - Vol.13(13). - P.3843. (**Scopus Q1**)
10. What kind of features of systemic juvenile idiopathic arthritis are associated with lung involvement: the preliminary data of retrospective cohort study / K. Belozеров, E. Isupova, N. Abramova [et al.] // Proceedings of the 29th European Paediatric Rheumatology Congress. Pediatric Rheumatology. - 2023. - Vol. 21(Suppl 2). - P.219-220.
11. Clinical features of systemic juvenile idiopathic arthritis which are associated with lung disease: The preliminary data of retrospective cohort study / K. Belozеров; E. Isupova [et al.] // International Journal of Rheumatic Diseases: Special Issue:25th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress. 2023. - Vol. - P.219-220.
12. Still's disease associated lung disease: data from the European registry / C. Bracaglia, F. Minoia, C. Kessel [et al.] // Proceedings of the 31st European Paediatric Rheumatology Congress: part 1. Pediatric Rheumatology. - 2024. - Vol. 22 (Suppl 2). - P.19-20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

бБМПП - биологические болезн модифицирующие противоревматические препараты	САМ - синдром активации макрофагов
БСВ - болезнь Стилла взрослых	СЮИА - ювенильный артрит с системным началом
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин	ЮИА - ювенильный идиопатический артрит
ГФС - гематофагоцитарный синдром	ALAT - Latin American Thoracic Association
ИЗЛ - интерстициальное заболевание лёгких	ATS - American Thoracic Society
КТВР - компьютерная томография высокого разрешения	ERS - European Thoracic Society
ЛАГ - лёгочная артериальная гипертензия	HLH - haemophagocytic lymphohystiocytosis
нбБМПП - небιологические болезн модифицирующие противоревматические препараты	JRS - Japanese Respiratory Society
ILAR - международная лига ревматологических ассоциаций (англ. International League of Associations for Rheumatology)	