

**КРИУЛИН ИВАН АЛЕКСЕЕВИЧ**

**ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ  
ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ,  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

3.1.21 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва — 2023

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

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

**Алексеева Екатерина Иосифовна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ушакова Светлана Анатольевна**

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Малиевский Виктор Артурович**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «       » \_\_\_\_\_ 2023 года в «       » часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>.

Автореферат разослан «       » \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор РАН

**Винярская Ирина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Системный ювенильный идиопатический артрит (син.: юношеский артрит с системным началом) – самый редкий вариант ювенильного идиопатического артрита (сЮИА) (R.E. Petty и соавт., 2020).

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) (син.: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов) – жизнеугрожающее осложнение сЮИА, которое является следствием гипервоспалительного ответа с патологической активностью макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов (С. Vracaglia и соавт., 2017). По данным мировой литературы частота развития вГФС с развернутой клинической картиной и выраженными изменениями лабораторных показателей у пациентов с сЮИА составляет 10-25% от всех случаев вГФС при сЮИА (R.Q. Stojan и соавт., 2015). Еще у 40% пациентов с сЮИА вГФС протекает латентно (F. Minoia и соавт., 2015).

Клинические и лабораторные проявления вГФС включают лихорадку, гиперферритинемию, панцитопению, фибринолитическую коагулопатию, нарушение функции печени. В 2016 г. принят консенсус валидированных диагностических критериев с чувствительностью 73% и специфичностью 99%, позволяющих дифференцировать обострение сЮИА и развитие вГФС (A. Ravelli и соавт., 2016). Согласно принятому консенсусу, диагноз вГФС с большой долей вероятности можно установить пациенту с сЮИА или подозрением на сЮИА при наличии фебрильной лихорадки, повышения концентрации ферритина сыворотки крови  $>684$  нг/мл в сочетании с 2-мя из следующих маркеров: число тромбоцитов  $<181 \times 10^9$ /л, активность АСТ сыворотки крови  $>48$  ЕД/л, концентрация триглицеридов сыворотки крови  $>156$  мг/Дл, концентрация фибриногена в крови  $<360$  мг/Дл (A. Ravelli и соавт., 2016).

### Степень разработанности темы

В настоящее время в мире проводятся многочисленные исследования по изучению вГФС различной этиологии, в том числе на фоне ревматических заболеваний. Численность когорт варьирует от 10 до 99 пациентов (G.S. Schulert и соавт., 2018; R. Erkens и соавт., 2021; D.A. Eichenauer и соавт., 2021), есть также данные о развитии вГФС у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (R.Q. Stojan и соавт., 2015; A. Grom и соавт., 2016; В. Стаупе и соавт., 2019; S.J. Si и соавт., 2021). Однако, особенности течения вГФС у детей с сЮИА на фоне терапии ГИБП, на сегодняшний день крайне мало изучены (G.S. Schulert и соавт., 2018). Несмотря на наличие диагностических критериев, диагноз вГФС не всегда устанавливается на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих ГИБП («биологически не наивных»), на фоне которых клинические и лабораторные маркеры вГФС не так ярко выражены, как в случаях «биологически наивного» вГФС – развивающегося у пациентов, не получающих ГИБП (В. Стаупе и соавт., 2019; M. Shimizu и соавт., 2020). По данным анализа доступных литературных источников большинство исследований, посвященных определению

предикторов или ранних маркеров развития вГФС, проводились в когортах взрослых пациентов (P. Ruscitti и соавт., 2018; Y. Ке, и соавт., 2020).

Протокол HLH-2004, который применяется для лечения первичного ГФС, мало эффективен у пациентов с вГФС при сЮИА и влечет за собой множество нежелательных эффектов (J.I. Henter и соавт., 2007; K. Morrissette и соавт., 2021). В связи с этим летальность пациентов с вГФС по-прежнему остается высокой и составляет, по данным различных авторов, от 8% до 20% (A. Ravelli и соавт., 2016; B. Craune и соавт., 2019; P. Ноег и соавт., 2022).

Учитывая все вышеизложенное, разработка и внедрение в клиническую практику персонализированного алгоритма диагностики и терапии вГФС у пациентов с системным ЮИА с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, ответа на различные терапевтические схемы в зависимости от фонового применения генно-инженерных биологических препаратов, является весьма актуальной проблемой современной детской ревматологии.

**Цель исследования:** повышение качества ранней диагностики и эффективности лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома с учетом особенностей течения, клинических проявлений, ответа на различные терапевтические схемы и фоновой генно-инженерной биологической терапии у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить частоту развития и триггерные факторы вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.
2. Установить особенности течения вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, не получающих («биологически наивных») и получающих («биологически не наивных») генно-инженерные биологические препараты.
3. Оценить эффективность различных схем терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от фоновой терапии генно-инженерными биологическими препаратами.
4. Создать прогностическую модель вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.
5. Разработать алгоритм персонализированной диагностики и терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

#### **Научная новизна**

– установлено, что персонализированный алгоритм диагностики и лечения с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, наибольшей эффективности терапевтических схем, применявшихся в нашем исследовании, и фонового применения генно-инженерных биологических препаратов, позволяет на ранних стадиях выявить вторичный гемофагоцитарный синдром – жизнеугрожающее осложнение системного ювенильного идиопатического артрита, – до развития полиорганной недостаточности

инициировать назначение иммуносупрессивной терапии, купировать вГФС более чем у 95% пациентов с сЮИА и значительно (до 3%) снизить летальность по сравнению с данными мировой детской ревматологической практики (8-20%);

– выявлено, что триггерным фактором вторичного ГФС в 60% случаев является активность системного ЮИА, которая в 40% сочетается с инфекционными агентами: более чем в одной трети случаев – с вирусами из семейства *Herpesviridae* (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа, вирус герпеса 1 и 2 типа), реже (8%) – с генерализованной бактериальной инфекцией (сепсис);

– определена частота вторичного ГФС в общей когорте пациентов с системным ЮИА, которая составляет 25% (частота случаев 28,5%), при этом вторичный ГФС наблюдался у всех 83 (100%) «биологически наивных» пациентов, более чем у 80% из них в дебюте заболевания, и лишь у 17/317 (5,4%) «биологически не наивных»: более чем у двух третей в условиях лечения – канакинумабом, около четверти – тоцилизумабом, у 10% – этанерцептом и адалимумабом;

– доказано, что терапия системного ЮИА генно-инженерными биологическими препаратами маскирует проявления вторичного ГФС: в «биологически не наивных» случаях клинические маркеры (сыпь, лимфаденопатия, миалгия) выявляются реже, а изменения лабораторных показателей (концентрация ферритина, СРБ, альбумина, хлоридов сыворотки крови, показатель СОЭ, уровень гемоглобина, число эритроцитов крови) менее выражены, чем в «биологически наивных», за исключением числа тромбоцитов крови, которое значимо ниже, и активности ЛДГ сыворотки крови, которая существенно выше у пациентов, получающих ГИБП для лечения сЮИА;

– установлено, что наиболее эффективная схема терапии вторичного ГФС, вне зависимости от фонового применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения системного ЮИА, включает внутривенные, пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин А (ЦиА) и внутривенный иммуноглобулин человека нормальный (ВВИГ); в условиях ее применения в наиболее короткие сроки достигаются критерии ответа на терапию, неактивной стадии вГФС и достоверное снижение ключевого маркера вГФС – сывороточной концентрации ферритина;

– выявлено, что у «биологически наивных» пациентов при применении схемы терапии, включающей внутривенные и пероральные ГКС, ВВИГ и ЦиА в достоверно более короткие сроки статистически значимо снижается концентрация ферритина в сыворотке крови, в >1,5 раза быстрее достигаются критерии ответа на терапию и неактивной стадии вГФС, регистрируется меньшая частота развития реактивации вГФС при снижении дозы/отмене внутривенных ГКС, чем у «биологически не наивных», что, вероятно, связано с более выраженными клиническими проявлениями, высоким уровнем лабораторных маркеров вГФС и, соответственно, более ранним началом иммуносупрессивной терапии;

– установлено, что доля и длительность цензурированных случаев безрецидивного дожития в течение 36 мес. наблюдения в общей когорте пациентов с системным ЮИА

составили 88% и 32 мес. соответственно, при этом у «биологически наивных» – достоверно больше (99% и 35,5 мес. соответственно), чем у «биологически не наивных (59% и ~22 мес.), наименьшие (40% и ~17 мес.) у пациентов, у которых вторичный ГФС развился в условиях лечения сЮИА канакинумабом;

– доказано, что прогностическая модель, разработанная методом многофакторного регрессионного анализа, при наличии ранних маркеров, включающих лимфаденопатию, снижение числа эритроцитов  $<4,34$  млн/мкл, тромбоцитов крови  $<208$  тыс./мкл, концентрации хлоридов  $<101,9$  ммоль/л в крови и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови  $>412$  Ед/л с вероятностью 95,6% и специфичностью 98,0% позволяет заподозрить развитие вГФС на начальных стадиях у пациентов с сЮИА вне зависимости от фоновой терапии основного заболевания генно-инженерными биологическими препаратами.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные факты и сделанные на их основе теоретические выводы расширяют и дополняют современные методы диагностики и существующие протоколы лечения вГФС у детей с сЮИА.

Диагностика и лечение вторичного ГФС – жизнеугрожающего состояния, которое может осложнить системный ЮИА на любом этапе течения, в том числе в дебюте, до назначения генно-инженерных биологических препаратов, а также на фоне лечения ГИБП вне зависимости от длительности терапии, представляет наибольшие сложности у «биологически не наивных» пациентов, так как характеризуется менее выраженными клиническими и лабораторными проявлениями, и, как следствие, более поздним началом терапии, достижением на нее ответа, более высоким риском развития рецидива по сравнению с «биологически наивными» пациентами. Выявление триггерных факторов вГФС, особенностей течения, клинических и лабораторных проявлений, ответа на различные схемы лечения, ранних маркеров развития вГФС позволяет разработать и применять персонализированные алгоритмы диагностики и лечения вторичного ГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов» на ранних стадиях системного ЮИА, до развития полиорганной недостаточности и необратимых изменений органов и систем.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении настоящей работы проведено когортное ретроспективное исследование с проспективным отслеживанием исходов. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных и порядковых признаков в виде абсолютных значений и процентных долей. Для переменных, имевших нормальное распределение, описательная статистика отображалась в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений. Эффективность различных схем терапии вГФС оценивалась с помощью критериев достижения ответа на терапию и критериев неактивной стадии ГФС, описанных в консенсусе лечения пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (HLH-2004). При оценке эффективности терапии для изучения длительности безрецидивного периода после достижения неактивной

стадии вГФС был использован метод анализа дожития Каплана-Мейера. Для определения ранних маркеров развития вГФС у пациентов с сЮИА использован метод множественного логистического регрессионного анализа. В качестве модели логистической регрессии использовалась зависимость логарифма шанса наступления прогнозируемого события от линейной комбинации переменных – предикторов. Построение прогностической модели осуществлялось пошаговым методом с определением числового показателя. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия  $\chi^2$  Вальда. Модель считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Количественная интерпретация результатов прогнозирования проводилась при помощи построения ROC-кривых с оценкой величины AUC.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Вторичный гемофагоцитарный синдром – потенциально фатальное осложнение, которое развивается у 25% пациентов на любом этапе течения системного ЮИА, включая его дебют; у «биологически наивных» пациентов значительно чаще, чем у «биологически не наивных»; триггерным фактором вГФС в большинстве случаев является активность сЮИА, которая может сочетаться с инфекционными агентами, в том числе с вирусами из семейства *Herpesviridae* и генерализованной бактериальной инфекцией (сепсис).

2. Наиболее эффективная схема лечения вторичного ГФС, вне зависимости от фонового применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения системного ЮИА, включает внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ. Вместе с тем в условиях ее применения у «биологически наивных» пациентов достоверное снижение ключевого маркера вГФС – концентрации ферритина сыворотки крови, достижение критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС регистрируются более чем в 1,5 раза быстрее, чем у «биологически не наивных».

3. Для вторичного «биологически не наивного» ГФС характерны достоверно менее выраженные клинические и лабораторные проявления; более поздние начало терапии и сроки значимого снижения ключевого маркера вГФС – концентрации ферритина сыворотки крови, достижения критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС; больший риск реактивации вГФС на фоне снижения дозы/отмены внутривенных ГКС; меньшая доля и длительность безрецидивного дожития при длительном наблюдении.

4. Наличие ранних маркеров развития вГФС – лимфаденопатии, снижения числа эритроцитов крови  $< 4,34$  млн/мкл, числа тромбоцитов крови  $< 208$  тыс./мкл, концентрации хлоридов  $< 101,9$  ммоль/л, повышения активности ЛДГ в сыворотке крови  $> 412$  Ед/л – с вероятностью 95,6% и специфичностью 98,0% позволяет заподозрить развитие/прогрессирование вГФС на ранних стадиях у пациентов с сЮИА и принять решение об эскалации терапии с применением ГКС для внутривенного введения, циклоспорина, иммуноглобулина в комбинации (или без) с ГКС для перорального приема.

5. Персонализированный алгоритм диагностики и лечения вторичного ГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с системным ЮИА с

применением внутривенных и пероральных ГКС, циклоспорина, ВВИГ и ГИБП, разработанный с учетом особенностей течения, клинических и лабораторных проявлений, сроков ответа на применение различных терапевтических схем, ранних маркеров и риска развития рецидива, обеспечит повышение качества диагностики и лечения вГФС, и значительное снижение летальности.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения исследования внедрены в научную и клиническую практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Степень достоверности результатов исследования**

Диагностика и лечение сЮИА, в том числе его грозных осложнений, таких как вГФС, в современной ревматологической практике основывается на стандартизованном подходе к диагностике и персонифицированном – к назначению препаратов. Такие подходы позволяют сократить сроки постановки диагноза и достичь наилучшего эффекта проводимой терапии. Результаты данной работы соотносятся с её целью и задачами, подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В исследовании используются материалы и методы, которые признаны международным ревматологическим сообществом, поэтому возможна сопоставимость полученных результатов с данными, представленными в других исследованиях, посвященных вГФС и сЮИА.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на II- IV Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2020-2022 гг., на постерных сессиях 26th European Paediatric Rheumatology Congress, 2020 г., The European Alliance of Associations for Rheumatology 2020 г., 27th European Paediatric Rheumatology Congress, 2021 г., 28th European Paediatric Rheumatology Congress, 2022 г.

### **Публикации по теме работы**

По теме исследования опубликовано 7 печатных работ, из которых 5 – статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук и входящих в базу данных Scopus, quartile 3; 2 тезиса – в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR).

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора основано на изучении мировой и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 195 страницах машинописного текста, иллюстрирован 27 таблицами, 24 рисунками. Список литературы включает 101 источник, из которых 98 – в зарубежных изданиях.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Условия проведения**

Проведено когортное ретроспективное исследование с проспективным отслеживанием исходов. Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. В исследование включены 400 пациентов с сЮИА, проходивших обследование и лечение на базе ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей (Москва) в период с августа 2010 г. по май 2021 г. Все пациенты соответствовали критериям установления диагноза сЮИА и вГФС.

#### **Источники данных**

Данные о пациентах, которым проводилось лечение, и его исходах были извлечены из амбулаторных электронных медицинских карт ревматологического отделения НМИЦ здоровья детей (Москва). Анализ лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клиничко-диагностической лаборатории этого же Центра. Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) была выполнена проверка внесенных сведений для исключения ошибок ввода.

#### **Этическая экспертиза**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» (протокол № 17-21 от 07.10.2021). При госпитализации родители всех пациентов и пациенты в возрасте  $\geq 15$  лет предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях.

Работа осуществлялась в соответствии со стандартами/рекомендациями по лечению детей, что гарантирует надежность дизайна исследования, сбора и передачи данных, защиту прав пациентов и сохранение конфиденциальности данных субъектов.

**Критерии включения в исследование:** установленный диагноз сЮИА, дети в возрасте от 2 до 18 лет, наличие признаков вГФС по критериям диагностики Организации по проведению международных исследований в области детской ревматологии (PRINTO).

**Критерии не включения в исследование:** дети младше 2 лет; другое ревматическое заболевание, подтвержденный диагноз первичного ГФС, вГФС, развившийся на фоне не ревматических заболеваний, беременность.

**Критерии исключения из исследования:** развитие любого из критериев не включения в течение периода наблюдения.

**Анализируемые показатели:** демографические характеристики пациентов; триггерные факторы вГФС (проводилось микробиологическое исследование основных биологических сред организма (кровь, моча, слюна, кал; методом ПЦР выявлялась активная репликация вирусов герпетической группы: вирус герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6 типа в крови), клинические и лабораторные проявления, особенности течения, эффективность различных схем терапии, сроки достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии ГФС, зависимость скорости достижения ответа на терапию от срока начала терапии, динамика маркёров вГФС, реакция на снижение дозы/отмены внутривенных ГКС у пациентов с сЮИА; доля и длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС.

**Лекарственные препараты, применявшиеся для лечения вГФС у пациентов с сЮИА, дозы и пути введения**

Глюкокортикостероидные гормоны (далее – ГКС) для внутривенного введения назначались в 99/114 (86,84%) случаях вГФС: дексаметазон – в 69/114 (60,52%) случаях, метилпреднизолон – в 30/114 (26,32%). Дексаметазон применялся внутривенно в два введения в дозе 17,9 [10; 20] мг/м<sup>2</sup>/сут; метилпреднизолон – в дозе 12,1 [5; 20] мг/кг/сут в виде внутривенной инфузии в течение 3-5 дней. Пероральные ГКС назначались в 63/114 (55,26%) случаях. Циклоспорин А (далее – ЦиА) – применялся в 80/114 (70,18%) случаях (в 66,68% – перорально в дозе 4,5 [2; 7] мг/кг/сут в два приема, каждые 12 часов, в 3,50% – в дозе 5 мг/сут внутривенно в два введения). В 66/114 (57,89%) случаях вГФС для лечения вГФС применялся ВВИГ в дозе 1,5 [0,3; 2] г/кг/курс в виде продленной внутривенной инфузии.

Генно-инженерные биологические препараты для лечения вГФС использовались в 24/114 (21,05%) случаях, из них в 11/114 (9,65%) – тоцилизумаб, в 8/114 (7,02%) – канакинумаб, в 5/114 (4,38%) – ритуксимаб. Тоцилизумаб назначался в дозе 8 или 12 мг/кг (в зависимости от массы тела пациента) внутривенно однократно; канакинумаб – 4 мг/кг подкожно однократно, ритуксимаб – 375 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4-х последовательных недель. Терапия ритуксимабом в 3/114 (2,63%) случаях вГФС применялась у пациентов, инфицированных *Herpesviridae*. Иммуноглобулин человека натуральный (син. внутривенный иммуноглобулин, далее – ВВИГ) применялся в 66/114 (57,89%) случаях в средней дозе 1,5 [0,3; 2] г/кг/курс в виде продленной внутривенной инфузии.

**Критерии оценки эффективности терапии вГФС**

Критерии достижения ответа на терапию включали купирование лихорадки, уменьшение размеров селезенки, повышение числа тромбоцитов крови >100 тыс./мкл, нормализацию уровня

фибриногена крови, снижение концентрации ферритина сыворотки крови на 25%; критерии неактивной стадии ГФС – отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении (уровень гемоглобина крови  $>90$  г/л, число тромбоцитов  $>100$  тыс./мкл и нейтрофилов крови  $>0,5$  тыс./мкл), снижение сывороточной концентрации триглицеридов  $<3$  ммоль/л, ферритина  $<500$  нг/мл, нормализацию показателей цереброспинальной жидкости (при поражении центральной нервной системы) (Консенсус HLH-2004). Динамику изменения клинико-лабораторных проявлений вГФС оценивали на 0, 3, 7 и 14 сутки после начала лечения.

### **Статистическая обработка результатов**

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи компьютерной программы IBM SPSS, версии 26.0 (IBM, США) и пакета программ R-Studio (Free Software Foundation Inc., США). Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных и порядковых признаков в виде абсолютных значений и процентных долей. Для переменных, имевших нормальное распределение, описательная статистика отображалась в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений. В случаях отсутствия нормального распределения, в описательной статистике использовались медианы (Me), 25 и 75 процентиля и максимальные и минимальные значения (Min; Max). Для парных межгрупповых сравнений количественных переменных при отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При оценке эффективности терапии для изучения длительности безрецидивного периода после достижения неактивной стадии вГФС был использован метод анализа дожития Каплана-Мейера. Для определения ранних маркеров развития вГФС у пациентов с сЮИА был использован метод множественного логистического регрессионного анализа.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Демографическая и клиническая характеристика пациентов с сЮИА и вГФС**

В ретроспективный анализ включены данные 400 пациентов с сЮИА, из них 317 (79,25%) – «биологически не наивных» и 83 (20,75%) – «биологически не наивных».

Анализировались данные 100 пациентов с вГФС (49 мальчиков и 51 девочка) в возрасте от 4 до 18 лет; 83 «биологически наивных» и 17 «биологически не наивных»; средняя длительность сЮИА – 6 лет. Me возраста развития вГФС составила  $\sim 9$  лет, средняя продолжительность на момент верификации – 31 сутки. До развития вГФС 1/3 пациентов получали МТ; 17% – ЦиА (13% и 35% «биологически наивных и не наивных»); 9% (5% и 29% «биологически наивных и не наивных» соответственно) – внутривенные ГКС (табл. 1).

Достоверной разницы по демографическим и клиническим характеристикам между «биологически наивными» и «биологически не наивными» пациентами не было.

**Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с сЮИА и вГФС**

| Показатели<br>Me (25%; 75%)                                     | Общая когорта<br>пациентов,<br>n=100 | «Биологически<br>наивные»<br>пациенты, n=83 | «Биологически не<br>наивные» пациенты,<br>n=17 | p           |
|---|--------------------------------------|---|--|-------------|
| Пол (мальчики/девочки), абс. (%)                                | 49 (49)/51 (51)                      | 46 (55) / 37 (45)                           | 3 (17)/14 (83)                                 | 0,003/0,021 |
| Возраст, годы   | 13,65<br>(6,84; 18,12)               | 15,43<br>(7,15; 17,45)                      | 11,72<br>(4,53; 15,31)                         | 0,085       |
| Возраст дебюта сЮИА, годы                                       | 9,32<br>(3,93; 13,60)                | 8,23<br>(3,65; 11,43)                       | 6,17<br>(2,15; 10,75)                          | 0,092       |
| Возраст развития вГФС, годы                                     | 8,95<br>(4,15; 15,5)                 | 10,32<br>(4,16; 15,84)                      | 10,54<br>(4,89; 16,5)                          | 0,104       |
| Длительность сЮИА, годы   | 6,7<br>(4,15; 10,86)                 | 6,43<br>(5,5; 10,5)                         | 6,6<br>(4,65; 11,35)                           | 0,099       |
| Длительность вГФС на момент<br>верификации, сут. M±m [min; max] | 31,3±2,4<br>[2; 168]                 | 32,6±3,13<br>[2; 168]                       | 25,7±1,69<br>[3; 109]                          | 0,067       |
| <b>Терапия, предшествующая вГФС</b>                             |                                      |   |  |             |
| Метотрексат (МТ), абс. (%)                                      | 33 (33)                              | 25 (30)                                     | 8 (47)   | 0,016*      |
| Циклоспорин (ЦИА), абс. (%)                                     | 17 (17)                              | 11 (13)                                     | 6 (35)   | 0,041*      |
| Пероральные ГКС, абс. (%)                                       | 9 (9)                                | 4 (5)                                       | 5 (29)   | 0,317       |
| Внутривенные ГКС, абс. (%)                                      | 2 (2)                                | 0 (0)                                       | 1 (6)  | -           |
| Тоцилизумаб, абс. (%)   | 7 (7)                                | -   | 7 (41)   | -           |
| Канакинумаб, абс. (%)   | 7 (20)                               | -   | 7 (41)   | -           |
| Этанерцепт, абс. (%)  | 2 (2)                                | -   | 2 (12)   | -           |
| Адалимумаб, абс. (%)  | 1 (1)                                | -   | 1 (6)  | -           |
| Длительность терапии ГИБП мес                                   | 34, 12<br>(17,07; 55,18)             | -   | 34, 12<br>(17,07; 55,18)                       | -           |
| Длительность терапии МТ, мес                                    | 51,38<br>(7,75; 112,41)              | 45,32<br>(6,25; 77,43)                      | 40,16<br>(5,75; 81,93)                         | 0,174       |
| Длительность терапии Циа, мес                                   | 25,33<br>(2,08; 46,5)                | 28,03<br>(5,32; 44,05)                      | 22,16 (2,25; 42,02)                            | 0,202       |
| Длительность терапии ГКС, мес                                   | 3,13 (0,75; 4,87)                    | 3,02 (0,5; 3,15)                            | 3,6 (1,25; 4,75)                               | 0,315       |

**Частота развития вГФС у пациентов с сЮИА**

вГФС зарегистрирован у 100/400 пациентов (25%), (частота случаев 28,5%, 114/100), из них у 83 (100%) (84/114 случая) «биологически наивных» и у 17/317 (5,36%) «биологически не наивных» (30/114 случаев) на фоне терапии ГИБП, из них в 20/114 (17,54%) случаях – канакинумабом, в 7/114 (6,14%) – тоцилизумабом, в 2/114 (1,75%) – этанерцептом, в 1/114 (0,89%) – адалимумабом. Me длительности лечения тоцилизумабом до развития вГФС составила 47 мес., канакинумабом – 26 мес., этанерцептом – 43 мес., адалимумабом – 14 мес. (табл. 1). В 70/84 (83,33%) «биологически наивных» случаях вГФС развивался в дебюте сЮИА.

Все случаи вГФС соответствовали критериям вГФС Организации по проведению международных исследований в области детской ревматологии (PRINTO) от 2016 г.

**Триггерные факторы развития вГФС у пациентов с сЮИА**

Инфекционный триггерный фактор не был выявлен в 66/114 (57,89%) случаях вГФС, из которых 20/30 (77,77%) – «биологически не наивных» и 46/84 (54,77%) «биологически наивных». У этой группы пациентов вГФС ассоциировался с активностью основного заболевания.

Инфекционные триггерные факторы верифицированы в 48/114 (42,10 %) случаях вГФС: в 38/84 (45,23 %) – «биологически наивных» и в 10/30 (33,33%) – «биологически не наивных»: в 9/114 (7,89%) случаях – генерализованная бактериальная инфекция: *Staphylococcus epidermidis* (3/9), *Staphylococcus hominis* (2/9), *Pseudomonas monteilii* (1/9), *Streptococcus parasanguinis* (1/9), *Stenotrophomonas maltophilia* (1/9), *Staphylococcus aureus* (1/9), *Micrococcus luteus* (1/9).

В 41/114 (35,96%) случае триггерным фактором являлась активная вирусная инфекция семейства *Herpesviridae*: Эпштейна-Барр вирусная инфекция – в 14 (12,28%), цитомегаловирусная инфекция – в 13 (11,40%), вирус герпеса 6 типа – в 11 (9,64%), вирус герпеса 1 и 2 типа – в 3 (2,63%) случаях.

### **Клинические и лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА**

В общей когорте пациентов с сЮИА клинические проявления вГФС включали: фебрильную лихорадку  $>38,5^{\circ}\text{C}$  (97,74% случаев), гепатомегалию (73,68%), спленомегалию (67,57%), пятнисто-папулезную сыпь (59,65%); лимфаденопатию (49,12%), миалгии (28,07%), признаки поражения сердечно-сосудистой системы (далее ССС) (28,07%), легких (22,81%), ЦНС (7,02%), почек (6,14%), геморрагический синдром (3,51%).

Во всех случаях вГФС отмечался высокий уровень ферритина сыворотки крови (мин. 702,38 нг/мл, макс. 130149,2 нг/мл, Ме 11864,2 нг/мл), тромбоцитопения (84,77%), лейкопения (62,14%), эритроцитопения (24,50%), повышение концентрации триглицеридов сыворотки крови (85,96%); гипонатриемия (15,23%), гипопротеинемия (17,14%) за счет альбумина (91,85%), явления гепатита – повышение активности АСТ (55,81%), АЛТ (42,65%), ГГТ (42,26%) и ЛДГ (77,19%) сыворотки крови и низкий уровень сывороточного железа (76,12%). Коагулограмма определялась в 104/114 (91,23%) случаях вГФС, в 72/104 (69,23%) – наблюдалась гиперкоагуляция.

### **Особенности течения вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА**

В «биологически не наивных» случаях клинические маркеры (сыпь, лимфаденопатия, миалгия;  $p < 0,05$ ) выявлялись достоверно реже, а изменения лабораторных показателей (концентрация ферритина ( $p = 0,022$ ), СРБ ( $p = 0,006$ ), альбумина ( $p = 0,001$ ), хлоридов ( $p = 0,020$ ) сыворотки крови, показатель СОЭ ( $p = 0,001$ ), уровень гемоглобина ( $p = 0,008$ ), число эритроцитов ( $p = 0,0003$ ) крови) были менее выражены, чем в «биологически наивных», за исключением числа тромбоцитов крови, которое было значимо ниже ( $p = 0,025$ ) и активности ЛДГ, которая была достоверно выше ( $p = 0,049$ ) у пациентов, получавших ГИБП для лечения сЮИА.

### **Эффективность терапии вГФС у пациентов с сЮИА**

Для лечения нашей когорты пациентов с сЮИА и вГФС применялись 15 терапевтических схем, в 14 из которых были включены ГКС.

Наиболее часто в общей когорте пациентов с вГФС применялись схемы терапии, включавшие внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ (в 38/114 (33,5%) случаях): в 21

(18,5%) случае – пероральные, внутривенные ГКС, ЦиА, ВВИГ, в 17 (15%) случаях – внутривенные ГКС, ЦиА, ВВИГ.

Пероральные ГКС для лечения вГФС применялись в 63/114 (55,26%) случаях.

В качестве стартовой терапии ГКС для перорального приема ((преднизолон в дозе 0,9 (0,5; 2) мг/кг/сут (максимальная доза 60 мг/сут)) одновременно с внутривенными ГКС, ЦиА и ВВИГ применялись в 15/63 (23,80%) случаях вГФС, из них в 8/15 (53,33%) – «биологически наивных» и в 7/15 (46,66%) – «биологически не наивных».

Стартовая схема, включавшая пероральные, внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ применялась у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вГФС: сочетание концентрации ферритина сыворотки крови (более 10 000 нг/мл) с 2-х ростковой цитопенией в 8/15 (53,33%) случаях, – с 3-х ростковой цитопенией – в 2/15 (13,33%); концентрация ферритина сыворотки крови более 10 000 нг/мл – в 2/15 (13,33%) случаях; перикардит – в 1/15 (6,67%) случае, поражение легких – в 1/15 (6,67%) случае. В 1/15 (6,67%) случае назначение ГКС для перорального приема было сделано в медицинской организации до госпитализации пациента в НМИЦ здоровья детей. В 48/63 (76,2%) случаях в связи с недостаточной эффективностью стартовой схемы в среднем через 3,7 (1;7) суток в общей когорте, 4,5 (1;5) суток – в группе «биологически наивных» пациентов и 5,8 (3;7) суток – в группе «биологически не наивных» пациентов к лечению были добавлены пероральные ГКС.

#### **Достижение критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии ГФС**

В общей когорте пациентов (n=100) критерии ответа на терапию и критерии неактивной стадии ГФС (n=114) на фоне применения всех схем лечения были достигнуты через 7,4 и 16,9 сут., соответственно (табл. 2).

**Таблица 2. Сроки достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА**

| Случаи вГФС/пациенты             | Сроки достижения критериев ответа на терапию, сут.<br>Me (25%; 75%) | Сроки достижения критериев неактивной стадии, сут.<br>Me (25%; 75%) | P       |
|----------------------------------|---|---|---------|
| Биологически наивные, n=84/83    | 6,5<br>(2,75; 14,5)   | 14,4<br>(8,75; 22,25)   | p>0,005 |
| Биологически не наивные, n=30/17 | 9,13<br>(7,75; 12,5)  | 22,3<br>(15,5; 26,5)  |         |
| Все n=114/100                    | 7,4<br>(5,25; 14,5)   | 16,9<br>(11,75; 20,75)  |         |

У «биологически наивных» пациентов критерии ответа на терапию и неактивной стадии вГФС были достигнуты быстрее, чем у «биологически не наивных» (через 6,5 против 9,1 и 14,4 против 22,3 сут., соответственно). Ввиду высокой гетерогенности групп пациентов, статистические различия выявить не удалось (p>0,005).

Наиболее эффективные терапевтические схемы включали внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ, а также внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, и ВВИГ. В условиях их применения критерии ответа на терапию и критерии неактивной стадии вГФС были достигнуты в более

короткие сроки по сравнению с другими терапевтическими схемами: комбинации внутривенных, пероральных ГКС, ЦиА, и ВВИГ – через 4,9 (3,75; 7,5) сут. [мин. 2; макс. 10] и 14,8 (12,25; 21,25) [6; 24],  $p=0,136$ ; комбинации внутривенных ГКС, ЦиА, ВВИГ – через 4,8 (3,75; 6,5) [3; 9] и 13,2 (12; 25,5) сут., [мин. 11; макс. 27],  $p=0,084$ .

В «биологически наивных» случаях вГФС при применении терапевтической схемы, включавшей внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ критерии ответа на терапию и неактивной стадии вГФС были также достигнуты значительно быстрее (через 3,5 (2,25; 6,5) и 11,7 (7,5; 21,75) сут., соответственно), чем в «биологически не наивных» (через 6,4 (5,75; 48,5) и 18,2 (17,5; 20,25) сут., соответственно), хотя разница не была статистически значимой ( $p>0,005$ ).

### **Зависимость скорости достижения ответа на терапию от срока начала терапии вГФС**

В 29/114 (25,44%) случаях (24 – «биологически наивных», 5 – «биологически не наивных») на основании данных о концентрации ферритина в сыворотке крови до госпитализации пациентов в НМИЦ здоровья детей выявлена корреляция между появлением симптомов вГФС, началом лечения и достижением критериев ответа на терапию.

В общей группе ( $n=29$ ) Ме времени начала иммуносупрессивной терапии составила 5 (0;14) сут, в «биологически наивных» случаях терапия была инициирована в значительно более ранние сроки – через 9 (2;14) сут., чем в «биологически не наивных» ( $n=5$ ) – через 37,5 (26,25;52,5) сут. Коэффициент корреляции между появлением первых симптомов, стартом терапии и достижением на нее ответа в общей когорте пациентов ( $n=29$ ) составил 0,57 ( $p<0,001$ ); для «биологически наивных» – 0,56 ( $p=0,004$ ) (умеренная зависимость)), что свидетельствует о том, что своевременное начало терапии обеспечивает достижение ответа в более ранние сроки; для «биологически не наивных» – 0,93 ( $p=0,01$ ), что свидетельствует о сильной зависимости скорости достижения критериев ответа от срока начала терапии для этой категории пациентов.

### **Динамика маркёров вГФС**

Динамика маркеров вГФС оценивалась у 80/100 пациентов общей когорты пациентов с сЮИА и вГФС (86/114 (75,44%) случаев): у 65/83 (78,31%) – «биологически наивных» (65/84 (77, 38%) случаев) и у 15/17 (88,23%) «биологически не наивных» пациентов (23/30 (76,66%) случая). В наиболее короткие сроки достоверная положительная динамика маркеров вГФС зарегистрирована в условиях терапии внутривенными, пероральными ГКС, ЦиА и ВВИГ: снижение концентрация ферритина ( $p=0,032$ ), СРБ ( $p=0,000$ ) и активности АЛТ ( $p=0,005$ ) сыворотки крови - на 3 сутки; повышение числа лейкоцитов ( $p=0,003$ ) и уровня гемоглобина крови ( $p=0,017$ ), снижение активности АСТ ( $p=0,012$ ) и ЛДГ ( $p=0,002$ ) сыворотки крови – на 7 сутки; повышение числа тромбоцитов ( $p=0,000$ ) крови – на 14 сутки.

При применении всех остальных схем лечения статистически значимая динамика маркеров вГФС зарегистрирована на 14 сутки терапии.

В «биологически наивных» случаях достоверная положительная динамика наблюдалась более чем в 1,5 раза быстрее, чем в «биологически не наивных»: статистически значимое

снижение ключевого маркера вГФС концентрации – ферритина ( $p=0,024$ ), СРБ ( $p=0,001$ ), активности ЛДГ ( $p=0,002$ ) сыворотки крови, повышение числа тромбоцитов ( $p=0,000$ ) крови зарегистрировано на 3-и сутки; снижение активности АСТ ( $p=0,002$ ) сыворотки крови, повышение числа лейкоцитов ( $p=0,012$ ) и уровня гемоглобина крови ( $p=0,004$ ) – на 7 сутки.

В «биологически не наивных» случаях на 3 сутки статистически значимо снизилась лишь концентрация СРБ сыворотки крови ( $p=0,005$ ); достоверное снижение концентрации ферритина ( $p=0,031$ ), активности АСТ ( $p=0,023$ ) и ЛДГ ( $p=0,004$ ) сыворотки крови, повышение числа лейкоцитов ( $p=0,000$ ) и тромбоцитов ( $p=0,001$ ) крови зарегистрировано на 7 сутки после начала терапии. В условиях применения других терапевтических схем статистически достоверная динамика концентрации ферритина в сыворотке крови и других маркеров вГФС зарегистрирована на 7-е сутки и в более поздние сроки.

При применении других терапевтических схем у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов статистически значимая динамика концентрации ферритина сыворотки крови и других маркеров вГФС зарегистрирована на 7 сутки и в более поздние сроки.

#### **Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей канакинумаб**

Моноклональное антитело к ИЛ-1 $\beta$  (канакинумаб) с целью купирования вГФС применялось в 8/114 случаях вГФС (4/84 – «биологически наивного» и 4/30 – «биологически не наивного»), развившегося на фоне терапии сЮИА тоцилизумабом и резистентного к терапии внутривенными и пероральными ГКС, ЦиА и ВВИГ. После включения в схему лечения канакинумаба вГФС купировался у 6/8 пациентов, у 2/8 – завершился летальным исходом.

#### **Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей ритуксимаб**

Ритуксимаб для лечения вГФС применялся у 5 пациентов: 1-го «биологически наивного» и у 4-х пациентов «биологически не наивных»: у 2-х – на фоне лечения канакинумабом, у 1-го – адалимумабом и у 1-го – тоцилизумабом. Всем пациентам применялась стартовая терапевтическая схема, включавшая внутривенные и пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ. У всех детей терапия была неэффективной. При попытке снижения дозы внутривенных ГКС развивался рецидив вГФС. У 3 пациентов триггерным фактором развития вГФС был вирус Эпштейна-Барр (выявленный в крови методом ПЦР). На фоне терапии ритуксимабом критерии ответа на терапию были достигнуты у всех пациентов, критерии неактивной стадии вГФС – у 3-х. У 2-х пациентов критерии неактивной стадии ГФС достигнуты не были. Им потребовалось проведение эскалации дозы пероральных ГКС. у 3-х пациентов констатирована ремиссия, у 1 пациента – недостижение критериев ответа, у 1 пациента – летальный исход.

#### **Снижение дозы/отмена внутривенных ГКС у пациентов с вГФС**

Внутривенные ГКС включались в схемы терапии 99/114 (86,84%) случаев вГФС. В 46/99 (46,46%) случаях (35/46 «биологически наивные», 11/46 «биологически не наивные») снижение дозы внутривенных ГКС начато через 7,4 (5,25; 14,5) суток после достижения критериев ответа

на терапию, в 53/99 (53,54%) случаях (36/53 «биологически наивные», 17/53 «биологически не наивные») – через 16,9 (11,75; 20,75) суток после достижения критериев неактивной стадии ГФС. Доза дексаметазона в 52/69 (75,36%) случаях снижалась ежедневно на 3-10% от исходной, в 9/69 (13,04%) – на 11-25%, в 5/69 (7,25%) – на 25-50%, в 3/69 (4,35%) – по 50% от исходной дозы каждые 1-2 недели. Доза МП снижалась в 24/30 (80%) случаях на 25%, в 6/30 (20%) – на 50% от первоначальной каждые 1-3 дня.

На фоне снижения дозы или отмены внутривенных ГКС в 27/99 (27,27%) случаях развилась реактивация вГФС (в 5/27 (18,52%) случаях – у «биологически наивных» и 22/27 (81,48%) у «биологически не наивных» пациентов), что в 19/27 (19,19%) случаях явилось показанием к повышению дозы внутривенных ГКС до первоначальной, а в 8/27 (29,63%) случаях – показанием к эскалации терапии: путем назначения пероральных ГКС в дозе 1-2 мг/кг/сут – в 5/8 случаях, назначения ГИБП (без применения пероральных ГКС) – в 3/8 случаях.

### **Глобальная эффективность терапии вГФС у пациентов с сЮИА**

Анализ результатов применения всех терапевтических опций в когорте детей с сЮИА (n=100) показал, что вГФС купировался у 97/100 (97%) пациентов в среднем через 16,9 дней. У троих пациентов (3%) развился летальный исход.

### **Доля и длительность безрецидивного дожития среди пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС**

Доля и длительность периода безрецидивного дожития оценивались в течение 36 месяцев в 89/114 (78,57%) случаях, у 79/100 (79%) пациентов с сЮИА. Доля цензурированных случаев безрецидивного дожития в общей когорте пациентов составила 88%; у «биологически наивных» – достоверно больше (99%), чем у «биологически не наивных» (59%), наименьшая (40%) – у «биологически не наивных», у которых вГФС развился в условиях лечения сЮИА канакинумабом. Период безрецидивного дожития для всех пациентов составил  $32,01 \pm 0,11$  мес. (ДИ 95% 11,35-11,79); у «биологически наивных» –  $35,53 \pm 0,47$  мес. – был достоверно больше, чем у «биологически не наивных» ( $21,86 \pm 3,17$  мес.,  $p < 0,001$ ); наименьший ( $16,68 \pm 3,75$  мес., ДИ 95% 9,34-24,02;  $p < 0,001$ ) – у пациентов, у которых вГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом, а в терапии вГФС применялись пероральные и внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ (n=9).

### **Прогностическая модель и ранние маркеры развития вГФС у пациентов с сЮИА**

Прогностическая модель построена пошаговым методом, основана только на показателях, вносящих статистически значимый вклад в результаты прогнозирования. Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву  $p = 0,310$ ) и статистически значимой по критерию  $\chi^2$ -квадрат ( $\chi^2 = 46,323$ ;  $p < 0,001$ ).

Статистически значимыми ранними маркерами развития вГФС в соответствии прогностической моделью в исследуемой когорте пациентов являлись: лимфаденопатия, снижение абсолютного числа эритроцитов и тромбоцитов в крови, снижение концентрации хлоридов и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови (табл. 3).

Коэффициент детерминации (R<sup>2</sup>) для данной модели составил 0,636, что указывает на статистически значимое объяснение изменений переменной отклика выбранными параметрами на 63,6%. При этом специфичность модели составляет 98,0%. Чувствительность при прогнозировании развития ВГФС – 78,6%. Общий процент корректных прогнозов составил 95,6%. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил 0,954±0,027 (ДИ 95% 0,902 – 1,000; p<0,001), что указывает на высокое качество прогностической модели.

**Таблица 3. Ранние маркеры развития ВГФС у пациентов с сЮИА. Результаты анализа регрессионной прогностической модели.**

| Маркеры   | p     | OR     | 95% ДИ для OR  |                 |
|---|-------|--------|----------------|-----------------|
|   |       |        | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Лимфаденопатия                                      | 0,018 | 0,038  | 0,003          | 0,572           |
| Число эритроцитов крови <4,34 млн/мкл               | 0,001 | 18,915 | 3,472          | 103,056         |
| Активность ЛДГ сыворотки крови >412 Ед/л            | 0,044 | 0,996  | 0,992          | 1,000           |
| Число тромбоцитов крови < 208 тыс./мкл              | 0,002 | 0,988  | 0,980          | 0,995           |
| Концентрация хлоридов сыворотки крови <101,9ммоль/л | 0,012 | 1,401  | 1,077          | 1,823           |

### **Персонализированный алгоритм диагностики и лечения ВГФС у пациентов с сЮИА**

Всем пациентам с сЮИА необходимо мониторировать ранние маркеры ВГФС, всем лихорадящим пациентам – маркеры ВГФС. При выявлении ранних маркеров или маркеров развития ВГФС назначается терапия в соответствии с алгоритмом лечения «биологически наивного» или «биологически не наивного» ВГФС. При подтверждении вирусной и/или бактериальной, и/или грибковой этиологии ВГФС проводится этиотропная противовирусная и/или антибактериальная, и/или противогрибковая терапия.

Выбор схемы терапии и показания к переключению с одной схемы на другую определяются наличием/отсутствием жизнеугрожающих осложнений, инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae* и, безусловно, критериями ответа на проводимое лечение.

Контроль эффективности всех схем терапии у «биологически наивных» пациентов должен проводиться на 3-5 сут, у «биологически не наивных» – через 24-48 часов.

При достижении критериев ответа на терапию вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА доза внутривенных ГКС снижается на 25% каждые 3-5 дней до полной отмены, терапия ЦиА и/или канакинумабом продолжается. Пероральные ГКС, в случае их включения в схему терапии, в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

Лекарственные препараты, их дозировки, пути введения и рекомендуемые схемы терапии ВГФС у пациентов с сЮИА представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Лекарственные препараты, дозы, пути введения и рекомендуемые схемы терапии вГФС, у пациентов с сЮИА.**

| Препараты                         | Дозы/пути введения  | Схема 1                      | Схема 2 | Схема 3 | Схема 4 | Схема 5 |
|-----------------------------------|---|------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| ГКС внутривенно                   |   | +                            | +       | +       | +       | +       |
| дексаметазон или метилпреднизолон | 10-20 мг/м <sup>2</sup> /в/в                              |                              |         |         |         |         |
| ГКС <i>per os</i>                 |   |                              | +       |         | +       | +       |
| метилпреднизолон или преднизолон  | 1-2 мг/кг<br>1-2 мг/кг                                    |                              |         |         |         |         |
| ВВИГ*                             | 1-2 г/кг/в/в  | <b>в течение 24-48 часов</b> |         |         |         |         |
| ЦиА <i>per os</i> или в/в         | 5-7 мг/кг   | +                            | +       | +       | +       | +       |
| Канакинумаб                       | 4 мг/кг п/к   |                              |         |         |         | +       |
| Ритуксимаб                        | 375 мг/м <sup>2</sup> /в/в 1 р. в нед.<br>в теч. 1-4 нед. |                              |         | +       | +       |         |

\*Повторное введение ВВИГ при наличии показаний может проводиться при применении всех терапевтических схем.

**Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с вГФС в зависимости от наличия/отсутствия жизнеугрожающих проявлений вГФС и инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae*.**

Стартовая схема терапии «биологически наивных» пациентов без жизнеугрожающих проявлений, не инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*, включает внутривенные ГКС, ВВИГ и ЦиА (табл. 3, схема 1). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 1, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 4, схема 2). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 2, дополнительно назначается ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 4, схема 5). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам ритуксимаб (табл. 4, схема 4) или подбор индивидуальной схемы терапии.

**Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вГФС, не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*.**

Стартовая схема у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вГФС (концентрацией ферритина сыворотки крови более 10 000 нг/мл в сочетании с 2-х или 3-х ростковой цитопенией, и/или поражением легких, и/или сердечно-сосудистой системы, и/или ЦНС, и/или почек), не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*, включает внутривенные и пероральные, ГКС, ВВИГ и ЦиА (табл. 4, схема 2). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 2, применяется канакинумаб (табл. 4, схема 5). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 4, схема 4) или подбор индивидуальной схемы терапии.

**Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с сЮИА, без жизнеугрожающих проявлений ВГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*.**

В качестве стартовой терапии у пациентов без жизнеугрожающих проявлений, у которых триггерным фактором ВГФС являются вирусы из семейства *Herpesviridae*, применяются внутривенные ГКС, ЦиА ВВИГ и ритуксимаб (табл. 4, схема 3). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 3, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 4, схема 4). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 4, в схеме терапии проводится замена ритуксимаба на канакинумаб (табл. 4, схема 5). При недостижении критериев ответа, через 3-5 дней на терапевтическую схему 5, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

**Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с сЮИА с жизнеугрожающими проявлениями ВГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*.**

В качестве стартовой терапии у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями ВГФС (см. выше), инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*, применяются внутривенные и пероральные, ГКС, ВВИГ и ЦиА в комбинации с ритуксимабом (табл. 4, схема 4). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 4, ритуксимаб заменяется на канакинумаб (табл. 4, схема 5). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 5, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

**Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА, без жизнеугрожающих проявлений ВГФС, не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*.**

ГИБП, на фоне применения которого для лечения сЮИА, развился ВГФС, целесообразно отменить. В качестве стартовой терапии применяются внутривенные ГКС, ВВИГ и ЦиА (табл. 4, схема 1). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 1, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 4, схема 2). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 2, пациентам, у которых ВГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, назначается канакинумаб (табл. 4, схема 5); пациентам, у которых ВГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом – ритуксимаб (табл. 4, схема 4). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 4, схема 4). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 4, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

**Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА с жизнеугрожающими проявлениями ВГФС, не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*.**

В качестве стартовой терапии у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями ВГФС (см. выше) в качестве стартовой терапии применяются внутривенные и пероральные ГКС,

ВВИГ и ЦиА (табл. 4, схема 2). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 2, пациентам, у которых ВГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, применяется канакинумаб (табл. 4, схема 5), пациентам, у которых ВГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом, применяется ритуксимаб (табл. 4, схема 4), При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 4, схема 4). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 4, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

**Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА, без жизнеугрожающих проявлений ВГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*.**

ГИБП, на фоне применения, которого для лечения сЮИА развился ВГФС, целесообразно отменить. В качестве стартовой терапии применяются внутривенные ГКС, ВВИГ ЦиА, ритуксимаб (табл. 4, схема 3). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 3, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 4, схема 4). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 4, пациентам, у которых ВГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, в схеме проводится замена ритуксимаба на канакинумаб (табл. 4, схема 5). Пациентам, у которых ВГФС развился на фоне применения канакинумаба для лечения сЮИА, проводится подбор индивидуальной схемы терапии. При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 5, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

**Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА, с жизнеугрожающими проявлениями ВГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*.**

В качестве стартовой терапии у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями ВГФС (см. выше) применяются внутривенные и пероральные, ГКС, ВВИГ и ЦиА в комбинации с ритуксимабом (табл. 4, схема 3). При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 3, пациентам, у которых ВГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, в схеме проводится замена ритуксимаба на канакинумаб (табл. 4, схема 5). У пациентов, у которых ВГФС развился на фоне применения канакинумаба для лечения сЮИА, проводится подбор индивидуальной схемы терапии. При недостижении критериев ответа в течение 24-48 часов на терапевтическую схему 5, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, наибольшей эффективности терапевтических схем, применявшихся в нашем исследовании, и фонового применения ГИБП,

позволяет на ранних стадиях выявить вторичный ГФС – жизнеугрожающее осложнение сЮИА – до развития полиорганной недостаточности инициировать назначение иммуносупрессивной терапии, купировать вторичный ГФС более чем у 95% пациентов и значительно (до 3%) снизить летальность по сравнению с данными мировой детской ревматологической практики (8-20%).

2. Триггерным фактором вторичного ГФС в 60% случаев является активность сЮИА, которая в 40% сочетается с инфекционными агентами: более чем в одной трети случаев – с вирусами из семейства Herpesviridae (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа, вирус герпеса 1 и 2 типа), реже (8%) – с генерализованной бактериальной инфекцией (сепсис).

3. Частота вторичного ГФС в общей когорте пациентов с сЮИА, составляет 25% (частота случаев – 28,5%), при этом вторичный ГФС наблюдался у всех 83 (100%) «биологически наивных» пациентов, более чем у 80% из них в дебюте заболевания, и лишь у 17/317 (5.4%) «биологически не наивных»: более чем у двух третей в условиях лечения канакинумабом, около четверти – тоцилизумабом, у 10% – этанерцептом и адалимумабом.

4. Терапия сЮИА ГИБП маскирует проявления вторичного ГФС: в «биологически не наивных» случаях клинические маркеры (сыпь, лимфаденопатия, миалгия) выявляются реже, а изменения лабораторных показателей (концентрация ферритина, СРБ, альбумина, хлоридов сыворотки крови, показатель СОЭ, уровень гемоглобина, число эритроцитов крови) менее выражены, чем в «биологически наивных», за исключением числа тромбоцитов крови, которое значимо ниже, и активности ЛДГ сыворотки крови, которая существенно выше, у пациентов, получающих ГИБП для лечения сЮИА.

5. Наиболее эффективная схема терапии вторичного ГФС, вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА, включает внутривенные, пероральные ГКС, циклоспорин А и внутривенный иммуноглобулин человека нормальный; в условиях ее применения в наиболее короткие сроки достигаются критерии ответа на терапию, неактивной стадии вторичного ГФС и достоверное снижение ключевого маркера вторичного ГФС – сывороточной концентрации ферритина.

6. У «биологически наивных» пациентов при применении схемы терапии, включающей внутривенные и пероральные ГКС, внутривенный иммуноглобулин человека нормальный и циклоспорин А в достоверно более короткие сроки статистически значимо снижается концентрация ферритина в сыворотке крови, в >1,5 раза быстрее достигаются критерии ответа на терапию и неактивной стадии вторичного ГФС, регистрируется меньшая частота развития реактивации вторичного ГФС при снижении дозы/отмене внутривенных ГКС, чем у «биологически не наивных», что, вероятно, связано с более выраженными клиническими

проявлениями, высоким уровнем лабораторных маркеров вторичного ГФС и, соответственно, более ранним началом иммуносупрессивной терапии.

7. Доля и длительность цензурированных случаев безрецидивного дожития в течение 36 мес. наблюдения в общей когорте пациентов с системным составили 88% и 32 мес. соответственно, при этом у «биологически наивных» – достоверно больше (99% и 35,5 мес. соответственно), чем у «биологически не наивных (59% и ~22 мес.), наименьшие (40% и ~17 мес.) у пациентов, у которых вторичный ГФС развился в условиях лечения сЮИА канакинумабом.

8. Прогностическая модель, разработанная методом многофакторного регрессионного анализа, при наличии ранних маркеров, включающих лимфаденопатию, снижение числа эритроцитов крови  $<4,34$  млн/мкл, числа тромбоцитов крови  $<208$  тыс./мкл, концентрации хлоридов  $<101,9$  ммоль/л в крови и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови  $>412$  Ед/л с вероятностью 95,6% и специфичностью 98,0% позволяет заподозрить развитие вторичного ГФС на начальных стадиях у пациентов с сЮИА вне зависимости от фоновой терапии основного заболевания ГИБП.

9. Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения вторичного ГФС при сЮИА на основе контроля ранних маркеров и диагностических критериев вторичного ГФС в качестве стартовой терапевтической схемы у пациентов без жизнеугрожающих проявлений включает комбинацию внутривенных ГКС, циклоспорина А и внутривенного иммуноглобулина человека нормального, у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА к стартовой схеме добавляются пероральные ГКС; проведение контроля достижения ответа на терапию через 3-5 суток у «биологически наивных» и через 24-48 часа у «биологически не наивных» пациентов; эскалацию терапии путем дополнительного назначения ГКС перорально и ГИБП (ингибитора ИЛ-1; моноклональных антител к CD20<sup>+</sup>В лимфоцитам) при недостижении критериев ответа на терапию.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Всем пациентам с установленным диагнозом сЮИА при наличии фебрильной лихорадки рекомендовано:

**Мониторинг клинических показателей:** лихорадка, сыпь, увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия, миалгии, геморрагический синдром, поражение ЦНС (судороги, парестезии, спутанность сознания, черепно-мозговая или периферическая нейропатия), поражение почек, легких, сердца.

**Мониторинг лабораторных показателей:** уровень гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, концентрация креатинина, мочевины, СРБ, ферритина, триглицеридов, ПКТ, общего белка и альбумина сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации (при

нарастании азотемии), электролитный состав крови (натрий, калий, хлориды, железо), свертывающая способность крови.

**Проведение инструментальных исследований:** ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, КТ органов грудной клетки, МРТ брюшной полости, головного мозга; микробиологических (крови, мочи, носоглоточной слизи, отделяемого из кишечника); молекулярно-биологических методом ПЦР (определение ДНК вирусов из семейства *Herpesviridae*).

После анализа вышеописанных клинических данных и результатов исследований пациентам рекомендовано верифицировать диагноз ВГФС согласно критериям A.Ravelli и соавт. Инициация терапии в соответствии с персонализированным алгоритмом (см. выше) проводится после верификации диагноза ВГФС согласно критериям A.Ravelli и соавт. от 2016 г., на основании результатов проведенного обследования.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Тепаев Р.Ф. Гемофагоцитарный синдром: механизмы развития, клинические проявления, терапевтические технологии. *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 16(6): 94–102.
2. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Клинико-лабораторная характеристика вторичного гемофагоцитарного синдрома как осложнения ювенильного идиопатического артрита с системным началом. *Результаты когортного ретроспективного исследования*. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(2): 7–15.
3. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М. Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Результаты когортного ретроспективного исследования*. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(5): 7–19.
4. Криулин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М. Вторичный гемофагоцитарный синдром: прогностическая модель и ранние маркеры развития у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Результаты когортного ретроспективного исследования*. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(6): 17–24.
5. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19 ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма»). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76(1): 51–66.
6. Kriulin I, Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, et al. AB0721 Clinical and laboratory characteristics, genetic features of macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience; *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1392.
7. Kriulin I, Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, et al. POS1321 Features of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis in the era of biologic therapy; *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:997-998.