

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

На правах рукописи

Криулин Иван Алексеевич

**Вторичный гемофагоцитарный синдром у пациентов с системным
ювенильным идиопатическим артритом: особенности течения,
диагностика, лечение и прогноз**

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
Е.И. Алексеева

Москва – 2023 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Общая характеристика.....	17
1.2. Патогенез гемофагоцитарного синдрома	18
1.3. Проявления вторичного гемофагоцитарного синдрома	23
1.4. Диагностика гемофагоцитарного синдрома.....	25
1.5. Лечение гемофагоцитарного синдрома	29
1.6. Ранние маркёры развития вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с сЮИА.....	34
1.7. Заключение	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Условия проведения.....	37
2.2. Критерии соответствия.....	37
2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование	37
2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование	38
2.2.3. Критерии исключения пациентов из исследования	38
2.3. Участники исследования	38
2.4. Анализируемые показатели	39
2.5. Лекарственные препараты, применявшиеся у пациентов с сЮИА и вГФС....	40
2.6. Критерии оценки эффективности терапии вГФС.....	41
2.7. Источники данных	42
2.8. Этическая экспертиза.....	42
2.9. Методы статистической обработки данных.....	42
2.10. Дизайн исследования	44

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	45
3.1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов с сЮИА и вГФС	45
3.2. Частота развития вГФС у пациентов с системным ЮИА	46
3.3. Триггерные факторы развития вГФС у пациентов с сЮИА	47
3.4. Клинические и лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА.....	48
3.4.1. Клинические проявления вГФС у пациентов с сЮИА.....	48
3.4.2. Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА.....	50
3.5. Особенности течения вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА.....	55
3.6. Эффективность терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом	58
3.6.1. Достижение критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС у пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии	59
3.6.2. Динамика маркеров вГФС в условиях применения различных схем терапии из общей когорты пациентов с сЮИА.....	67
3.6.3. Эффективность схем терапии вГФС, включавших генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб, канакинумаб, ритуксимаб) у пациентов с сЮИА.....	95
3.6.4. Снижение дозы/отмена внутривенных ГКС у пациентов с вГФС при сЮИА	103
3.6.5. Глобальная эффективность терапии вГФС у пациентов с сЮИА.....	103
3.6.6. Переключение на ГИБП с новым механизмом действия для лечения сЮИА в группе «биологически не наивных» пациентов	104
3.7. Безрецидивное дожитие пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС	104

3.8. Прогностическая модель и ранние маркеры развития вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.....	110
3.8.1. Анамнестические, клинические и лабораторные показатели для включения в многофакторный регрессионный анализ	110
3.8.2. Прогностическая модель развития вГФС у пациентов сЮИА	111
3.8.3. Ранние маркеры развития вГФС у пациентов с сЮИА	112
3.9. Персонафицированный алгоритм диагностики и лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.....	114
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	134
Клинический пример 1	134
Клинический пример 2	141
Клинический пример 3	149
ОБСУЖДЕНИЕ	154
ВЫВОДЫ.....	169
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	173
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	181
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	183

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Системный ювенильный идиопатический артрит (син.: юношеский артрит с системным началом, далее – сЮИА) – самый редкий вариант ювенильного идиопатического артрита (далее – ЮИА) [70]. Ведущую роль в патогенезе сЮИА на ранней стадии играет активация врожденной иммунной системы, на продвинутой – приобретенной [1]. Согласно классификации Международной лиги ревматологических ассоциаций (далее – ILAR), системный ЮИА характеризуется поражением одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) «подтвержденной» перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и (или) спленомегалия, серозит [69].

Одним из осложнений системного варианта ЮИА является вторичный гемофагоцитарный синдром [11].

Вторичный гемофагоцитарный синдром (далее – вГФС) (син.: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов) – жизнеугрожающее осложнение сЮИА, которое является следствием гипервоспалительного ответа с патологической активностью макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, характеризуется лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, коагулопатией и стремительным развитием полиорганной недостаточности [11]. По данным мировой литературы частота развития вГФС с развернутой клинической картиной и выраженными изменениями лабораторных показателей у пациентов с сЮИА составляет 10-25% [20]. Еще у 40% пациентов с сЮИА вторичный ГФС протекает латентно [61].

Вторичный ГФС может быть спровоцирован активностью основного заболевания и/или воздействием триггерных факторов [11, 61, 74]. В качестве триггерных факторов выступают: вирусы (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, герпес 6 и 8 типа, вирус иммунодефицита человека, аденовирусы, парвовирус В19, грипп А (H1N1), парагрипп III тип), бактерии (*Brucella melitensis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma*, *Salmonella typhii*, *Rickettsia*, *M. avium*, *M. tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira Spirochaete pallidum*), грибы (*Aspergillus*, *C. albicans*, *Cryptococcus*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii*, *P. carinii*, *Trichophyton beigeli*), простейшие (*Leishmania*, *Babesia*, *P. falciparum*, *Toxoplasma gondii*) [101].

Наиболее вероятно, что в основе развития вГФС лежит дефект цитолитической активности лимфоцитов [19].

У пациентов с сЮИА и вГФС обнаруживаются гетерозиготные мутации в генах, ассоциированных с первичным ГФС (PRF1, UNC13D и др.), которые регулируют цитолитическую функцию цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [17]. Неспособность НК-клеток (далее – НК-клетки) и цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов лизировать инфицированные или другим путем активированные антиген-презентирующие клетки (далее – АПК) приводит к продленному взаимодействию клеток врожденного и адаптивного иммунитета и, как следствие, к развитию провоспалительного цитокинового каскада – «цитокиновому шторму», который «сопровождается активацией макрофагов, гемофагоцитозом, полиорганной недостаточностью [2, 17]. У пациентов с системным ЮИА цитолитическую функцию натуральных киллеров подавляет гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 6 (далее – ИЛ-6) [88].

Клинические и лабораторные проявления вГФС включают лихорадку, гиперферритинемию, панцитопению, фибринолитическую коагулопатию, нарушение функции печени. В 2016 г. был принят консенсус

валидированных диагностических критериев с чувствительностью 73% и специфичностью 99%, позволяющих дифференцировать обострение сЮИА и развитие вГФС [19].

Диагноз вГФС, согласно принятому консенсусу, можно установить пациенту с сЮИА или подозрением на сЮИА с фебрильной лихорадкой при наличии 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 в сыворотке крови > 48 ЕД/л, концентрация триглицеридов в сыворотке крови >156 мг/Дл, концентрация фибриногена в крови <360 мг/Дл [74].

Несмотря на наличие диагностических критериев, диагноз вГФС не всегда устанавливается на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (далее – ГИБП), на фоне которых клинические и лабораторные маркеры вГФС не так ярко выражены, как в случаях «биологически наивного» вГФС, развивающегося у пациентов, не получающих ГИБП [19, 20, 29, 87].

Степень разработанности темы

В настоящее время в мире проводятся многочисленные исследования по изучению вГФС различной этиологии, в том числе развивающегося на фоне ревматических заболеваний. Численность когорт пациентов варьирует от 10 до 99 больных [23, 25, 79].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что вГФС развивается не только у «биологически наивных» пациентов – не получающих ГИБП, но и в условиях проведения биологической терапии [19, 20, 29, 87]. Однако особенности течения вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА изучены крайне мало.

Несмотря на наличие диагностических критериев, диагноз вГФС не всегда устанавливается на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих ГИБП, на фоне которых клинические и лабораторные маркеры вГФС не так ярко выражены, как в случаях «биологически наивного» –

развивающегося у пациентов, не получающих ГИБП [19, 85]. По данным анализа доступных литературных источников большинство исследований, посвященных определению предикторов или ранних маркеров развития вГФС, проводились в когортах взрослых пациентов [41, 76].

Для лечения первичного ГФС применяется протокол HLH-2004, который включает многоступенчатую патогенетическую терапию [33]. Применение ряда препаратов из этого протокола (этопозид, интратекальное применение высоких доз метотрексата) у пациентов с вГФС при сЮИА малоэффективно и влечет за собой множество нежелательных эффектов [64]. В связи с этим летальность пациентов с вГФС по-прежнему остается высокой и составляет, по данным различных авторов, от 8 до 20% [19, 32, 75].

Более того, в мире накоплено недостаточно опыта по лечению вГФС у пациентов с сЮИА, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов [61].

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику персонализированного алгоритма диагностики и терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ЮИА с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, ответа на различные терапевтические схемы и 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 персонифицированной диагностики и терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Научная новизна

- установлено, что 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 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, купирование 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 ГКС, ЦиА и 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 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 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 гемофагоцитарного синдрома – жизнеугрожающего состояния, которое может осложнить системный ювенильный идиопатический артрит на любом этапе течения, в том числе в дебюте, до назначения ГИБП, 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, более поздним началом терапии, достижением на нее ответа и более высоким риском развития рецидива по сравнению с «биологически наивными» пациентами.

Выявление триггерных факторов вГФС, особенностей течения, клинических и лабораторных проявлений, терапевтического ответа на различные схемы лечения, ранних маркеров развития вГФС позволяет разработать и применять персонализированный алгоритм диагностики и лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома 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

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. (с 12 июля 2017 г. по настоящий момент; Национальный научно-практический центр здоровья детей с 13 марта 2015 г. до 12 июля 2017 г., Научный центр здоровья детей РАМН с 21 января 1998 г. до 13 марта 2015 г.). Все пациенты соответствовали критериям установления диагноза сЮИА и вГФС. 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. Эффективность различных схем терапии вГФС оценивалась с помощью критериев достижения ответа на терапию и

критериев неактивной стадии ВГФС, 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 χ^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, 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 вирусами из семейства *Herpesviridae* и генерализованной бактериальной инфекцией (сепсис).

2. Наиболее эффективная схема лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома, 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, и 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 – ферритина в сыворотке крови, достижения критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС; большой 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 и 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. Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с применением внутривенного и перорального введения глюкокортикостероидов, циклоспорина, внутривенного иммуноглобулина и генно-инженерных биологических препаратов, 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») на кафедре 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 персонализированном – к назначению препаратов. Такой подход позволяет 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 Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2020 г., на III Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2021 г., на IV Всероссийском Конгрессе детских ревматологов с международным участием в 2022 г., 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).

Степень личного участия в работе

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 98 источников, из которых 95 – в зарубежных изданиях.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика

Системный ювенильный идиопатический артрит (син.: юношеский артрит с системным началом) (далее – сЮИА) – самый редкий вариант ювенильного идиопатического артрита (далее – ЮИА), ведущую роль в патогенезе, которого на ранней стадии играет активация врожденной иммунной системы, на продвинутой – приобретенной [70]. Согласно классификации ILAR сЮИА характеризуется поражением одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) «подтвержденной» перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и (или) спленомегалия, серозит [69]. Одним из осложнений сЮИА является вторичный гемофагоцитарный синдром [11].

Вторичный гемофагоцитарный синдром (далее – вГФС) (син.: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов) – жизнеугрожающее осложнение сЮИА, которое является следствием гипервоспалительного ответа с патологической активностью макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, характеризующееся лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, коагулопатией и стремительным развитием полиорганной недостаточности [11].

Впервые вторичный ГФС был описан M. Hadchouel, A.M. Prieur и C. Griscelli у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (в настоящее время – ювенильный идиопатический артрит) с увеличенными Купферовскими клетками (печеночные макрофаги), значительно сниженным числом лейкоцитов крови и необычно низкой скоростью оседания эритроцитов (далее – СОЭ) [30].

Наличие у пациентов с ревматическими болезнями активированных гемофагоцитирующих макрофагов и гистиоцитов дало основание назвать это состояние реактивным гемофагоцитарным синдромом, в настоящее время известным как синдром активации макрофагов (далее – САМ) или вторичный гемофагоцитарный синдром [30].

1.2. Патогенез гемофагоцитарного синдрома

Гемофагоцитарный синдром – синдром «цитокинового шторма» – тяжелый гипервоспалительный синдром, который вызывается патологически активированными макрофагами и цитотоксическими клетками [81].

К семейству синдромов «цитокинового шторма» относят первичный (семейный) и вторичный гемофагоцитарный лимфогистоцитоз или гемофагоцитарный синдром [37].

Первичный ГФС характеризуется невариабельным аутосомно-рецессивным типом наследования, биаллельными изменениями структуры генов, регулирующих функцию натуральных киллеров и CD8⁺ Т-лимфоцитов, а также манифестацией в детском возрасте [97].

Триггерным фактором первичного ГФС, как правило, является вирусная или бактериальная инфекция [3, 31, 71]. В норме при попадании вирусов или бактерий в организм развивается типичный иммунный ответ. Инфекционные агенты (преимущественно вирусные) индуцируют активацию и экспансию (пролиферацию) активированных специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов, которые вместе с натуральными киллерами (далее НК-клетками) получают сигнал от антигенпрезентирующих клеток, что приводит к повышенной продукции интерферона гамма (далее – ИФН- γ) и цитолитическому уничтожению инфицированных клеток [3, 31, 71].

Уменьшение и разрешение иммунного ответа также зависят от ликвидации активированных лимфоцитов НК-клетками [19]. При первичном ГФС дефекты цитолитической функции CD8⁺ Т-лимфоцитов и НК-клеток сопровождаются нарушением лизиса таргетных (инфицированных) клеток, гиперпродукцией ИФН- γ , активацией макрофагов, синтезом огромного

количества провоспалительных цитокинов и неконтролируемым иммунным ответом [37]. Примерно у 30% пациентов с первичным ГФС цитолитическая дисфункция развивается вследствие гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *PRF1*, кодирующем перфорин — белок, продуцируемый NK-клетками (механизм врожденного иммунитета) и цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами (механизм адаптивного иммунитета) для индукции апоптоза клеток, инфицированных вирусом [80, 97]. При выделении перфорина в межклеточное пространство перфорин-полимеразы создают межклеточный канал (иммунный синапс), через который из цитолитических клеток в таргетную (инфицированную) клетку поступает гранзим В22 и активирует процесс ее апоптоза [38]. Другие варианты первичного ГФС развиваются вследствие мутаций в генах *MUNC13-4*, *STX11* и *STXBP2*, которые кодируют белки, участвующие в транспорте гранул, содержащих перфорин и гранзим, по межклеточному каналу [97]. Цитолитические клетки у пациентов с этими мутациями продуцируют достаточное количество перфорина, но нарушение процесса его высвобождения в межклеточный канал приводит к значительному снижению цитолитической активности иммунных клеток [97]. Неспособность NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов лизировать вируссодержащие клетки приводит к активации макрофагов, которая опосредована гиперпродукцией ИФН- γ и других провоспалительных цитокинов [3, 97]. Однако у 40% больных патогенные мутации не выявляются [80].

Вторичный ГФС наблюдается у пациентов с аутовоспалительными/аутоиммунными заболеваниями и исторически называется синдромом активации макрофагов [20].

По данным мировой литературы частота развития вГФС с развернутой клинической картиной и выраженными изменениями лабораторных показателей у пациентов с сЮИА составляет 10% [20]. У 40% пациентов с сЮИА вГФС протекает латентно [61].

Вторичный ГФС может активироваться на фоне повышения активности основного заболевания и/или при воздействии триггерных факторов, которыми также как и при первичном ГФС являются: вирусы (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, герпес 6 и 8 типа, вирус иммунодефицита человека, аденовирусы, парвовирус В19, грипп А (H1N1), парагрипп III тип), бактерии (*Brucella melitensis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma*, *Salmonella typhii*, *Rickettsia*, *M. avium*, *M. tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira Spirochaeta pallidum*), грибы (*Aspergillus*, *C. albicans*, *Cryptococcus*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffei*, *P. carinii*, *Trichophyton beigeli*), простейшие (*Leishmania*, *Babesia*, *P. falciparum*, *Toxoplasma gondii*) [101].

Наиболее частое развитие вГФС при сЮИА по сравнению с другими ревматическими болезнями, вероятно, связано с особенностями его патогенеза [57]. На ранней стадии центральным звеном патогенеза сЮИА является активация врожденного звена иммунитета [57]. Первичный антиген не известен, он может быть вирусным или бактериальным, а также стресс-сигналом [3, 40]. Распознавание и взаимодействие PAMPs (pathogen associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), которыми являются РНК вируса и/или DAMPs (damage associated molecular patterns, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), которыми являются АТФ, нуклеиновые кислоты и др., а также белков S100 с мембранными рецепторами TLR4 (толл-подобный рецептор 4) клеток миелоидного ряда приводит к активации фактора транскрипции NF-κB, его транслокации в ядро клетки с последующей активацией большого числа генов, кодирующих продукцию антимикробных пептидов, провоспалительных цитокинов, стресс-белков и ко-стимуляционных молекул (фактор некроза опухоли α (далее – ФНО α), интерлейкин 1 (далее – ИЛ-1), интерлейкин 6 (далее – ИЛ-6), интерлейкин 8 (далее – ИЛ-8), интерлейкин 12 (далее – ИЛ-12), интерлейкин 18 (далее – ИЛ-18), CD80, CD86, CD40 и др.), а также антиапоптотических белков [3, 40].

Провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1 и ИЛ-18, по принципу обратной связи также активируют транскрипционный фактор NF- κ B, что в свою очередь приводит к персистирующему воспалительному ответу и развитию клинических и лабораторных проявлений сЮИА (лихорадка, коагулопатия, повышенная сосудистая проницаемость, синовит, синтез белков острой фазы, лейкоцитоз, тромбоцитоз) [92].

При воздействии триггерного фактора вГФС (вирусной и/или бактериальной инфекции) у пациентов с сЮИА развивается пироптоз – провоспалительная гибель клетки [3, 53, 84]. Пироптоз запускается при связывании PAMPs вируса или DAMPs, образующихся при повреждении вирусом клеток, с Nod-подобным мембранным рецептором, который является компонентом инфламмосомы NLRP3, состоящей из сенсора (рецептор NLRP3), адаптера (апоптоз-ассоциированный белок, ASC) и эффектора (прокаспазы-1). Инфламмосома NLRP3 активирует классический воспалительный сигнальный каскад каспазы-1, которая стимулирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 из молекул-предшественников и расщепляет газдермин D. При этом N-концевой домен газдермина D образует поры в плазматической мембране, через которые во внеклеточное пространство высвобождается содержимое клетки (DAMPs, вирусные частицы) с последующим развитием и усилением воспалительной реакции, и уничтожением инфицированных клеток. Под действием PAMPs и DAMPs может активироваться и неклассический сигнальный путь через каспазы-4, -5 и -11, которые также расщепляют газдермин D с последующим развитием пироптоза. В результате программируемой гибели клеток происходит высвобождение цитокинов ИЛ-1, ИЛ-18, ИФН- γ , что в свою очередь является пусковым механизмом для развития вГФС, который является следствием неконтролируемой экспансии Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне сниженной цитолитической активности НК-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов [3, 53, 84].

Необходимо учитывать, что одним из ключевых цитокинов патогенеза сЮИА и вГФС является ИЛ-6, который подавляет цитолитическую функцию НК-клеток путем снижения экспрессии этими клетками перфорины и гранзима [19]. Эта функция может быть частично восстановлена при достижении медикаментозного контроля над сЮИА, в том числе с применением моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 – тоцилизумаба [95].

Развитие цитолитической дисфункции при вГФС у больных с сЮИА может быть связано и с генетическими факторами [13, 80, 99]. Так, в результате полногеномного секвенирования у трети таких пациентов были выявлены гипоморфные мутации в генах, кодирующих синтез перфорины, а также белков, участвующих в транспорте перфорин-содержащих гранул на поверхность клетки (*PRF1*, *UNC13D*, *RAB27A*, *STXBP2*). При сЮИА, болезни Стилла взрослых, некоторых инфекциях, воспалительных и злокачественных заболеваниях, а также моногенных синдромах — NLRC4-CAM (синдром активации макрофагов, ассоциированный с инфламмасомой NLRC4) и XIAP-дефиците (X-сцепленный дефицит ингибитора апоптоза) — вГФС является результатом гиперпродукции ИЛ-1 и ИЛ-18, которая развивается вследствие активации инфламмасы. У пациентов с NLRC4-CAM эта активность ассоциирована с доминантно-негативными мутациями, которые меняют свойства белковых субъединиц инфламмасы NLRC4 [13, 80, 99].

Дефекты цитолитических механизмов апоптоза клеток, инфицированных вирусом, могут пролонгировать их выживание, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [51]. Вместе с тем известно, что цитолитические клетки могут быть напрямую вовлечены в процесс завершения иммунного ответа через индукцию апоптоза чрезмерно активированных иммунных клеток [98]. Эти наблюдения позволяют предположить, что при вГФС неспособность цитолитических клеток (НК-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов) индуцировать апоптоз таргетных клеток и антигенпрезентирующих клеток приводит к увеличению продолжительности

иммунного ответа, длительному взаимодействию механизмов врожденного и адаптивного иммунитета на клеточном уровне, персистированию активированных Т-лимфоцитов и макрофагов, эскалации продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33) и развитию «цитокинового шторма», который, в свою очередь, индуцирует активацию макрофагов, гемофагоцитоз, каскад внутрисосудистой коагуляции и прогрессирование полиорганной недостаточности [92].

1.3. Проявления вторичного гемофагоцитарного синдрома

Клинически вГФС проявляется лихорадкой, сыпью, признаками поражения почек, легких, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы [11]. Лихорадка, как правило, гектическая и/или фебрильная, плохо купируется жаропонижающими препаратами, не отвечает на терапию антибактериальными и противовирусными средствами [11, 20, 60]. Сыпь носит полиморфный характер, может быть пятнистой, папулезной, пятнисто-папулезной, геморрагической при развитии коагулопатии. Активация иммунных клеток и гипервоспалительный синдром приводят к увеличению печени, селезенки и лимфатических узлов. Поражение печени проявляется отечным синдромом, печеночной энцефалопатией, синдромом цитолиза, развитием гипокоагуляции; нервной системы – судорогами, парестезиями, спутанностью сознания, черепно-мозговой или периферической нейропатией; сердечно-сосудистой системы – миокардитом, перикардитом, эндокардитом, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, ишемией миокарда или аритмией; легких – развитием острого респираторного дистресс-синдрома, наличием плеврального выпота, легочных инфильтратов или геморрагического альвеолита. При вГФС поражаются сосуды микроциркуляторного русла, что приводит к полиорганной недостаточности [11, 20, 60].

Лабораторные проявления вГФС у детей с сЮИА являются следствием резкого увеличения концентрации цитокинов в крови, гиперактивации макрофагов и включают: цитопению (двух- или трехростковую) разной

степени выраженности вплоть до аплазии гемопоэза, повышение концентрации ферритина, триглицеридов, активности лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ), печеночных трансаминаз сыворотки крови, снижение скорости оседания эритроцитов (далее – СОЭ), гипонатриемию [4, 22]. В литературе имеется много сведений о повышении концентрации прокальцитонина (далее – ПКТ) сыворотки крови при отсутствии инфекции [26, 96].

При поражении печени у больных с вГФС развивается холестаза с повышением сывороточной активности гамма-глутамилтрансферазы (далее – ГГТ), при поражении почек может наблюдаться повышение концентрации креатинина и мочевины, развиваться гипоальбуминемия и протеинурия до 0,5 г/л в суточном объеме мочи [4, 22].

Анализ цитокинового профиля у пациентов с вГФС показывает повышение в крови концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, растворимого рецептора CD163, ИФН- γ и связанных с ними хемоаттрактантов (CXCL9, CXCL10), активности аденозиндезаминазы 2 (далее – АДА2) [9, 62, 86]. Повышение активности АДА2 более чувствительный тест, чем уровень ферритина и с большей вероятностью позволяет дифференцировать активность системного ЮИА или ее сочетание с вГФС [47].

При определении субпопуляций Т-лимфоцитов у 70% пациентов с вГФС выявляется депляция натуральных киллеров и CD8⁺ Т-лимфоцитов [19].

На фоне повреждения эпителия стенок сосудов клетками иммунной системы в сочетании с тромбоцитопенией и угнетением синтетической функции печени при вГФС развивается коагулопатия, которая характеризуется снижением концентрации фибриногена, увеличением концентрации D-димера, продуктов распада фибриногена (фибрин-мономерные комплексы), удлинением протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени крови, а также снижением концентрации антитромбина III в крови [90, 91].

Вышеописанные проявления более типичны для вГФС, развивающегося у пациентов с сЮИА, не получающих, генно-инженерные биологические препараты (далее – ГИБП) или «биологически наивных» [29, 85]. Как показали немногочисленные по числу участников исследования, клинические и лабораторные проявления вГФС в условиях лечения блокаторами ИЛ-6 (тоцилизумаб) или ИЛ-1 (анакинра), имели некоторые особенности и отличались от таковых при вГФС, развивающегося у «биологически наивных» пациентов, то есть получающих ГИБП. В частности, не у всех больных отмечалась лихорадка, значительно реже были и другие проявления (сыпь, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), а повышение концентрации ферритина сыворотки крови было умеренным или незначительным. У таких пациентов редко наблюдались цитопения, повышение активности ЛДГ и концентрации триглицеридов сыворотки крови. Наиболее чувствительными лабораторными маркерами вГФС, развивающегося на фоне терапии ГИБП, по данным многих исследователей, являются концентрация ИЛ-18 и ИФН- γ в крови. Однако эти исследования редко проводятся в реальной клинической практике [29, 85].

1.4. Диагностика гемофагоцитарного синдрома

В настоящее время существуют различные диагностические критерии ГФС [44]. Для первичного ГФС международным консенсусом предложены критерии, разработанные в рамках протокола по лечению пациентов с ГФС от 2004 г. (Hemophagocytic LymphoHistiocytosis – HLH-2004) [33]. Согласно этому консенсусу для постановки диагноза первичного ГФС необходимо наличие либо патогенных вариантов хотя бы одного из 7 генов (основной критерий), либо 5 из 8 дополнительных признаков гемофагоцитарного синдрома (табл. 1) [33].

Для диагностики вторичного ГФС предложена валидированная шкала HScore (Hemophagocytic Syndrome score) (табл. 2) [27, 78].

Таблица 1. Диагностические критерии первичного ГФС – НЛН-2004 (адаптировано из [33]).

Основной критерий
Патогенные варианты генов <i>PRF1</i> , <i>UNC13D</i> , <i>MUNC13-4</i> , <i>Rab27A</i> , <i>STX11</i> , <i>SH2D1A</i> или <i>BIRC4</i>
Дополнительные критерии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Лихорадка (>38,5°C более 7 сут) 2. Спленомегалия (>3 см из-под края реберной дуги) 3. Цитопения (двухростковая или более) 4. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: <ul style="list-style-type: none"> • триглицериды >265 мг/дл ($\geq 3,0$ ммоль/л) • фибриноген <150 мг/дл 5. Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или других паренхиматозных органах без признаков злокачественности 6. Низкая активность или отсутствие активности НК-клеток 7. Ферритин >500 нг/мл 8. Растворимый CD25 ≥ 2400 Ед/мл

Таблица 2. Диагностические критерии вторичного ГФС – HScore (адаптировано из [27]).

Критерий	Балл
Температура тела, °C:	
• < 38,4	0
• 38,4–39,4	33
• > 39,4	49
Органомегалия:	
• отсутствует	0
• гепато- или спленомегалия	23
• гепато- и спленомегалия	38
Цитопения*:	
• односторонняя	0
• двухростковая	24
• панцитопения	34

Таблица 2. Диагностические критерии вторичного ГФС – HScore (адаптировано из [27]) (продолжение).

Критерий	Балл
Триглицериды, ммоль/л: • < 1,5 • 1,5–4,0 • > 4,0	0 44 64
Фибриноген, г/л: • > 2,5 г/л • ≤ 2,5 г/л	0 30
Ферритин, нг/мл: • < 2000 • 2000–6000 • > 6000	0 35 50
АСТ, Ед./л: • <30 • ≥30	0 19
Признаки гемофагоцитоза в пунктате костного мозга: • нет • есть	0 35
Наличие иммуносупрессии**: • нет • есть	0 18

Примечание. * Концентрация гемоглобина ≤ 9,2 г/дл и/или количество лейкоцитов ≤ 5000 мм³ и/или число тромбоцитов крови ≤ 110 000 мм³. ** ВИЧ-инфекция или длительное лечение иммунодепрессантами. АСТ – аспартатаминотрансфераза.

В этой шкале каждый признак ГФС оценивается в баллах от 0 до 337 [27]. Значение HScore от 162 баллов и выше соответствует 93% чувствительности и 86% специфичности для установления диагноза гемофагоцитарного синдрома [27, 78].

Для диагностики ГФС у детей с подозрением или ранее установленным системным ЮИА европейскими и американскими сообществами детских ревматологов (EULAR, Американская коллегия ревматологов (далее – АКР),

Международная педиатрическая ревматологическая организация по проведению клинических исследований (далее – PRINTO) предложены специальные критерии (табл. 3) [75].

Таблица 3. Диагностические критерии ГФС у лихорадящих детей с подозрением или ранее установленным системным ЮИА (адаптировано из [75]).

Обязательный критерий
Ферритин сыворотки крови > 684 нг/мл
Дополнительные критерии
1 Тромбоциты $\leq 181 \times 10^9/\text{л}$
2 АСТ сыворотки крови > 48 Ед/л
3 Триглицериды сыворотки крови > 156 мг/дл
4 Фибриноген сыворотки крови ≤ 360 мг/дл

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Эти критерии обладают специфичностью 99% и чувствительностью 73% по сравнению с критериями HLH-2004 [75].

В 2019 году появилась шкала диагностики вГФС у пациентов с сЮИА, выполненная на основе многофакторного логистического анализа 79 пациентов с ГФС [78]. В основу этой шкалы входит как увеличивающие вероятность вГФС клинико-лабораторные маркёры (поражение центральной нервной системы (далее ЦНС), геморрагический синдром, повышение концентрации ферритина и активности ЛДГ сыворотки крови), так и уменьшающие (артрит, большое количество тромбоцитов и высокий уровень фибриногена крови) (табл. 4) [78].

Формула для расчета MS score: поражение ЦНС $\times 2,44$ + геморрагический синдром $\times 1,54$ + число суставов с активным артритом $\times (-1,3)$ + число тромбоцитов крови $\times (-0,003)$ + активность лактатдегидрогеназы сыворотки крови $\times 0,001$ + концентрация фибриногена крови $\times (-0,004)$ + концентрация ферритина сыворотки крови $\times 0,0001$ [78]. Диагноз

гемофагоцитарного синдрома может быть установлен у пациента с ЮИА и фебрильной лихорадкой при наличии более 2,1 баллов [78]. Вышеуказанный метод диагностики обладает специфичностью 95% и чувствительностью 85% [78].

Таблица 4. Шкала расчета для диагностики синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА (MS score) (адаптировано из [78]).

Критерий	Коэффициент
Поражение центральной нервной системы	2,44
Геморрагический синдром	1,54
Число суставов с активным артритом	- 1,30
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	- 0,003
Активность ЛДГ, Ед/л	0,001
Концентрация фибриногена, мг/дл	- 0,004
Концентрация ферритина, нг/мл	0,0001

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

1.5. Лечение гемофагоцитарного синдрома

Быстрая диагностика, устранение провоцирующих факторов и своевременно назначенная иммуносупрессивная терапия крайне важны для лечения ГФС [23]. В отсутствии лечения летальность от этого осложнения у пациентов с сЮИА достигает почти 100%, в то время как на фоне терапии, по данным мировой литературы, не превышает 8-20% [19, 32, 75]. Чем раньше поставлен диагноз в ГФС и назначено лечение, тем быстрее пациент сможет вернуться к нормальному образу жизни [44]. Несомненно, что к таким пациентам необходимо применять междисциплинарный подход, привлекая не только ревматологов и иммунологов, но и реаниматологов-анестезиологов, неврологов, нефрологов и других специалистов [64].

Как было сказано выше, триггерами первичного и вторичного ГФС, как правило, являются инфекции [51]. В последнее время публикуется все больше информации об успешной терапии ГФС, вызванного вирусом

Эпштейна-Барр, ритуксимабом – блокатором рецепторов CD20+ на мембранах В-лимфоцитов [8]. Это связано с тем, что вирус Эпштейна-Барр способен реплицироваться в В-лимфоцитах и в отличие от других вирусов герпеса не вызывает гибель клеток, а, напротив, активирует их пролиферацию, что может провоцировать развитие ГФС [36]. Лечение других инфекций, как правило, включает в себя использование антибактериальных препаратов и в некоторых случаях внутривенного высокодозного иммуноглобулина человека нормального [72, 82].

В настоящее время для лечения вГФС, развивающегося на фоне аутоиммунных заболеваний, в том числе системного ЮИА, используется многоступенчатая иммуносупрессивная терапия с применением глюкокортикостероидов (далее – ГКС) для внутривенного и перорального применения, циклоспорина А (далее – ЦиА) и иммуноглобулина человека нормального (син.: внутривенный иммуноглобулин, далее – ВВИГ) [15, 44, 93]. Принципы лечения из протокола HLH-2004 для вторичного ГФС в настоящее время применяются редко, что связано с большим числом инфекционных осложнений на фоне терапии этопозидом и/или метотрексатом интратекально [89]. Купирование вГФС, развивающегося на фоне системного ЮИА, начинается с применения внутривенного введения ГКС, например, дексаметазона, из расчета 10-20 мг/м²/сут в течение 10-15 суток, затем к терапии подключается блокатор пролиферации Т-лимфоцитов ЦиА в дозе 3-5 мг/кг/сут перорально и ВВИГ в дозе 2 г/кг/курс в количестве 1-2 курсов [15]. Вместе с тем такой базисной иммуносупрессивной терапии для лечения ГФС зачастую недостаточно или ремиссия сохраняется недолго [29]. В связи с этим возникает необходимость в эскалации терапии путем назначения ГИБП [29].

Первым ГИБП, использованным для лечения больных с ГФС, был гуманизированный рекомбинантный антагонист к рецептору ИЛ-1 (анакинра) [24, 43, 49]. Изначально препарат был синтезирован для купирования «цитокинового шторма», развивающегося на фоне сепсиса. Затем анакинра

заняла свое место в лечении взрослых пациентов с болезнью Стилла, рефрактерных к стандартной противоревматической терапии [24, 43, 49]. С 2008 г. стали публиковать описание клинических случаев успешной терапии анакинрой в дозе 1-2 мг/кг/сут пациентов с сЮИА и вГФС [54, 73]. В 2011 г. Miettunen и соавт. сообщили о полной ремиссии вГФС после лечения анакинрой у 12 пациентов, которые были рефрактерны к стандартной терапии ГКС и ЦиА [59]. Семь пациентов из этой группы полностью соответствовали критериям HLH-2004 [59]. С тех пор ингибиция ИЛ-1 рассматривалась в качестве таргетной терапии ГФС различной этиологии [59]. Лечение анакинрой также оказалось успешным и при «цитокиновом шторме» у взрослых и детей с ГФС, ассоциированным с тяжелыми инфекционными заболеваниями [73, 83]. Повторное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование анакинры при сепсисе доказало значительное повышение выживаемости в группе пациентов, получавших анакинру, по сравнению с группой плацебо – 65% против 35% [83]. В исследовании также изучались эффекты повышения дозы препарата, была продемонстрирована безопасность высоких доз анакинры у пациентов с активной инфекцией [83]. В настоящее время в терапии вГФС у пациентов с сЮИА применяется комбинированная терапия с использованием ГКС, ВВИГ, ЦиА и блокаторов ИЛ-1 в качестве первой линии вместо протоколов, включающих этопозид и интратекальное введение метотрексата [44, 93]. Имеются также данные о применении подкожной формы анакинры в виде продленной внутривенной инфузии. Monteagudo и соавт. описано 5 клинических случаев терапии вГФС, ассоциированного с системным ЮИА, анакинрой в виде внутривенной инфузии в дозе до 2400 мг/сут [58]. Всем пациентам удалось купировать обострение вГФС [58]. В настоящее время все больше систематических обзоров доказывают эффективность анакинры для купирования вГФС различной этиологии, в том числе, при сЮИА [39, 72]. Анакинра применяется как подкожно, так и внутривенно в различных дозах, начиная от 2 мг/кг (стандартная доза согласно инструкции), заканчивая 10

мг/кг [39, 72]. Данные о применении других блокаторов ИЛ-1 (канакинумаб, рилонацепт) ограничены [19].

Эффективность блокаторов ИЛ-1 при первичном и вторичном ГФС позволяет надеяться на пользу ингибирования и других цитокинов [29]. В частности, исследуемый в настоящее время препарат – рекомбинантный гуманизированный ИЛ-18–связывающий белок (rhIL-18BP), продемонстрировал высокую эффективность у пациента с вГФС и подтвержденным патогенным вариантом гена *NLRC4* [14]. Эффективность этого препарата подтверждена и в открытом клиническом исследовании II фазы с участием 23 взрослых пациентов с болезнью Стилла и вГФС [28].

Известно также, что одним из ключевых цитокинов в развитии как первичного, так и вторичного ГФС является ИФН- γ [11]. В 2018 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA) одобрен к использованию препарат эмапалумаб для пациентов с первичным ГФС [11]. На встрече экспертов Европейской лиги против ревматизма (EULAR) в 2019 г. было резюмировано, что у всех пациентов с первичным ГФС, включенных в исследование эффективности эмапалумаба, получен полный клинический ответ [7]. Хотя окончательные результаты этого исследования еще не опубликованы (проходит III фаза), в литературе описаны случаи успешной терапии эмапалумабом ГФС, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр, у двух пациентов с патогенным вариантом гена *NLRC4* и ранним дебютом заболевания, у пациента с неонатальной цитопенией, дисгематопозом, сыпью и гемофагоцитозом (синдром NOCARH), а также у пациента с ГФС и патогенным вариантом гена *CDC42* [10, 45, 50].

Опубликованы данные о терапии ГФС блокаторами ИЛ-6 [32]. Подобно ИЛ-1, ИЛ-6 является важным звеном в патогенетической цепи при ГФС, однако в последнее время регистрируется все больше случаев возникновения или обострения вГФС на фоне терапии блокаторами ИЛ-6 у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [29].

Все больше внимания уделяется альтернативной стратегии прерывания эффектов «цитокинового шторма», нацеленной на блокаду сигнальных путей, посредством которых цитокины проявляют свое действие [32]. Многие цитокины реализуют свои эффекты с помощью JAK/STAT пути [21]. Опубликовано несколько сообщений об успешном использовании руксолитиниба, селективного ингибитора JAK-киназ 1 и 2 типов, в терапии ГФС, ассоциированного с инфекционными заболеваниями [12, 21]. Существует мировой опыт применения тофацитиниба, ингибитора JAK-киназ 1, 2 и 3 типов, для купирования гемофагоцитоза у пациентов с ревматическими заболеваниями при недостаточной эффективности глюкокортикоидной терапии [12, 21]. Таким образом, способность этой группы препаратов блокировать эффекты сразу нескольких цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-6) дает надежду на успех в будущем [12, 21].

В лечении первичного и вторичного ГФС также использовались и другие терапевтические средства. Антитимоцитарный иммуноглобулин – поликлональный иммуноглобулин, подавляющий активность Т-клеток [52]. При первичном семейном ГФС этот препарат показал быстрый и хороший ответ, но в связи с высокой частотой инфекционных осложнений и рецидивов ГФС антитимоцитарный иммуноглобулин по-прежнему ограничено применяется у данной категории пациентов и используется как средство «отчаяния» [18]. В последнее время для лечения больных с тяжелым ГФС исследовали препарат алемтузумаб, моноклональное антитело к рецептору CD52 на Т- и В-лимфоцитах [55]. Введение препарата приводит к истощению пула как В-, так и Т-клеток [55]. Однако полный клинический ответ на этот препарат у пациентов с ГФС не отмечен, частичный ответ зафиксирован у 14 из 22 [55]. Имеются данные о применении плазмафереза у пациентов с ГФС, однако результаты такого метода лечения, по мнению авторов, весьма неоднозначные [67].

1.6. Ранние маркёры развития вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с сЮИА

Исследования по определению клинических и лабораторных маркеров развития вГФС активно проводятся разными авторами в связи с трудностями ранней диагностики этого тяжелого осложнения ревматических болезней, особенно у пациентов, получающих ГИБП, у которых вГФС протекает с неярко выраженными клинической картиной и изменениями лабораторных показателей [42, 94].

По данным анализа доступных литературных источников большинство исследований, посвященных определению предикторов или ранних маркеров развития вГФС, проводились в когортах взрослых пациентов с болезнью Стилла [19, 46].

В исследовании Х.-Р. Yang и соавт. (2019 г.) анализировались данные 182 взрослых пациентов с болезнью Стилла, из которых у 11 был диагностирован вГФС [94]. Ранними клиническими маркерами его развития являлись спленомегалия и перикардит, лабораторными – гиперферритинемия с повышением сывороточной концентрации ферритина >2000 нг/мл [94].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в Италии Р. Ruscitti и соавт. (2018 г.) методом регрессионного анализа, у 17 взрослых пациентов с болезнью Стилла, ранними клиническими маркерами были лимфаденопатия и боль в животе ($p = 0,014$ и $0,022$ соответственно) [76].

У. Ке и соавт. (2020 г.) проводили исследование, в которое включили 61 взрослого пациента (медиана возраста 32,5 лет) с вГФС, развившимся на фоне ревматических заболеваний (болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка, дерматомиозит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, системный склероз, ревматоидный артрит) [41]. Смертность среди пациентов с различными ревматическими болезнями и вГФС в анализируемой когорте составила 22,5% [41]. Основными предикторами развития вГФС в этом исследовании были повышение концентрации ферритина в сыворотке крови >6000 нг/мл и признаки

гемофагоцитоза в костном мозге, а независимыми предикторами неблагоприятного исхода – снижение числа тромбоцитов <100 тыс./мкл в крови и повышение концентрации ферритина в сыворотке крови >6000 нг/мл [41].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Российской Федерации М.М.Костиком и соавт. (2014 г.) с участием 18 пациентов детского возраста с вГФС при сЮИА, предложены ранние лабораторные проявления вГФС: число тромбоцитов <211 тыс./мкл и лейкоцитов в крови $<9,9$ тыс./мкл, повышение активности АСТ $>59,7$ Ед/л, ЛДГ >882 Ед/л, концентрации ферритина >400 нг/мл, снижение концентрации альбумина в сыворотке крови <29 г/л, фибриногена в крови $<1,8$ г/л и наличие протеинурии [42]. Данная модель обладает 100% чувствительностью и 100% специфичностью. Анализируя полученные результаты, авторы отмечают, что предложенные ими маркёры отличаются от критериев установления диагноза вГФС у пациентов с сЮИА и требуют дальнейшей валидации [42].

1.7. Заключение

Анализ литературы позволяет заключить, что вторичный гемофагоцитарный синдром – жизнеугрожающее осложнение системного ювенильного идиопатического артрита, которое требует ранней диагностики, своевременной и адекватной терапии.

Основные проблемы детской ревматологии, связанные с вГФС включают позднее установление диагноза вГФС и начало иммуносупрессивной терапии несмотря на наличие валидированных диагностических критериев вГФС с высокой чувствительностью и специфичностью, что является следствием влияния ГИБП на выраженность клинических и лабораторных проявлений вГФС; отсутствие дифференцированного подхода к диагностике и лечению вГФС у «биологически наивных» (не получающих ГИБП) и «биологически не наивных» (получающих ГИБП) пациентов; недостаточная эффективность и безопасность протокола лечения первичного ГФС HLH-2004, который

включает многоступенчатую иммуносупрессивную терапию и применяется для лечения вГФС; уровень летальности пациентов с вГФС от 8 до 20% [35].

В мировой литературе отсутствуют данные о комплексных исследованиях, посвященных разработке прогностической модели и персонализированного алгоритма диагностики и лечения вторичного ГФС с учетом триггерных факторов, особенностей течения, клинических и лабораторных показателей, ответа на различные схемы терапии у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА, что подчеркивает актуальность настоящей научной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Условия проведения

Работа выполнена на базе кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Е.И. Алексеева). Произведено когортное ретроспективное исследование с проспективным отслеживанием исходов.

2.2. Критерии соответствия

2.2.1. Критерии включения пациентов в исследование

1. Дети в возрасте от 2 до 18 лет.

2. Наличие артрита одного и более суставов, сопровождающегося (или с предшествующей) документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3-х дней в течение минимум 2-х недель в сочетании с одним и более из перечисленных признаков:

- Кратковременная (летучая) эритематозная сыпь
- Генерализованная лимфаденопатия
- Гепатомегалия и (или) спленомегалия
- Серозит (перикардит, и (или) плеврит, и (или) перитонит).

3. Наличие признаков гемофагоцитарного синдрома по критериям диагностики Организации по проведению международных исследований в области детской ревматологии (PRINTO) [75]: подъемы температуры тела выше 38,5°C у пациента с подозрением или ранее установленным диагнозом сЮИА при отсутствии иных причин и повышение уровня ферритина в сыворотке крови от 684 нг/мл более 2-х раз в сочетании с как минимум двумя критериями из перечисленных ниже:

- Снижение числа тромбоцитов в крови ниже 181 тыс./мкл;
- Повышение активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови выше 48 Ед/л;

- Повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови выше 156 мг/дл;
- Снижение уровня фибриногена в крови ниже 360 мг/дл.

2.2.2. Критерии невключения пациентов в исследование

1. Дети в возрасте младше 2 лет.
2. Подтвержденный диагноз первичного наследственного гемофагоцитарного синдрома.
3. Развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома на фоне инфекционных и онкологических заболеваний.
4. Псориаз у пациента или у его родственников первой линии родства (родители, сибсы).
5. Наличие артрита, ассоциированного с HLA-B27, у мальчиков в возрасте старше 6 лет.
6. Наличие анкилозирующего спондилита; артрита, ассоциированного с энтезитом; сакроилеита в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника; синдрома Рейтера; острого переднего увеита или одного из этих заболеваний у родственников первой линии родства.
7. Наличие положительного ревматоидного фактора класса IgM минимум в 2-х пробах, взятых с интервалом не менее 3-х месяцев.
8. Беременность.

2.2.3. Критерии исключения пациентов из исследования

1. Развитие любого из критериев невключения в течение периода наблюдения.

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.

2.3. Участники исследования

В ретроспективное исследование включены данные 400 историй болезни пациентов с сЮИА, проходивших обследование и лечение с августа

2010 года по май 2021 года в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, клиническая база кафедры педиатрии и детской ревматологии клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Сеченовского Университета).

2.4. Анализируемые показатели

1. Демографические характеристики пациентов: пол, возраст, дебют заболевания, анамнез жизни.

2. Триггерные факторы вГФС.

3. Клинические и лабораторные проявления вГФС у «биологически наивных» (не получавших ГИБП) и «биологически не наивных» (получавших ГИБП) пациентов сЮИА:

3.1. Клинические проявления вГФС: лихорадка, сыпь, увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия, миалгии, геморрагический синдром, поражение ЦНС (судороги, парестезии, спутанность сознания, черепно-мозговая, периферическая нейропатия), поражение почек (нарушение фильтрации азотистых оснований и нарастание азотемии), поражение легких (плевральный выпот, легочные инфильтраты, геморрагический альвеолит), поражение сердца (миокардит, перикардит, эндокардит, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, аритмия).

3.2. Лабораторные проявления: уровень гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, концентрация креатинина, мочевины, С-реактивного белка (далее – СРБ), ферритина, триглицеридов, ПКТ, общего белка и альбумина сыворотки крови, электролитный состав крови (натрий, калий, хлориды, железо), свертывающая способность крови (протромбин по Квику, тромбиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение (далее – МНО),

активированное частичное тромбoplastиновое время (далее – АЧТВ), Д-димер, фибриноген, фибрин-мономер, фактор фон Виллебранда, протеин S, протеин С.

4. Клинические и лабораторные проявления вГФС у различных групп пациентов, получавших ГИБП (группа, получавших канакинумаб, группа, получавших тоцилизумаб).

5. Активная репликация вирусов герпетической группы: вирус герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6 типа в крови методом полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР).

6. Микробиологические исследования основных биологических сред организма (кровь, моча, слюна, кал).

7. Наличие вГФС в соответствии с валидированной шкалой реактивного гемофагоцитарного синдрома – HScore (Hemophagocytic Syndrome score) с подсчетом суммарного балла и вычислением процента вероятности гемофагоцитарного синдрома [79].

2.5. Лекарственные препараты, применявшиеся у пациентов с сЮИА и вГФС

Лечение всех пациентов с вГФС было поликомпонентным и включало применение ГКС, иммунодепрессанты, ВВИГ и ГИБП.

Глюкокортикостероиды для внутривенного введения (дексаметазон в 69/114 (60,52%) случаях, метилпреднизолон – в 30/114 (26,32%)) назначались в 99/114 (86,84%) случаях вГФС. Дексаметазон применялся внутривенно в два введения в дозе 17,9 [10; 20] мг/м²/сут. Метилпреднизолон – в дозе 12,1 [5; 20] мг/кг/сут в виде внутривенной инфузии в течение 3-5 дней.

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».

Циклоспорин применялся в 80/114 (70,18%) случаях (в 76/114 (66,68%) – перорально в дозе 4,5 [2; 7] мг/кг/сут в два приема, каждые 12 часов, в 4/114 (3,50%) – в дозе 5 мг/сут внутривенно в два введения).

Внутривенный иммуноглобулин применялся в 66/114 (57,89%) случаях в дозе 1,5 [0,3; 2] г/кг/курс в виде продленной внутривенной инфузии.

Генно-инженерные биологические препараты применялись 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 веса пациента) внутривенно однократно; канакинумаб – 4 мг/кг подкожно однократно, ритуксимаб – 375 мг/м² 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*.

2.6. Критерии оценки эффективности терапии вГФС

Для оценки эффективности терапии вГФС использовались критерии достижения ответа на терапию и критерии неактивной стадии ГФС, описанные в консенсусе лечения пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (HLH-2004) [33].

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% [33].

Критерии неактивной стадии ГФС включали: 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).

Динамику изменения клинико-лабораторных проявлений вГФС во всех группах пациентов оценивали на 0, 3, 7 и 14 сутки после начала лечения [33].

2.7. 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 клинико-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.

2.8. 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 ≥ 15 лет предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях.

2.9. Методы статистической обработки данных

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 количественных признаков перед описанием данных проводилась проверка характера распределения значений переменных в группах наблюдения с использованием критерия Шапиро-Уилкса.

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 (мин; макс.).

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 оценки статистической значимости различий длительности безрецидивного периода в зависимости от схемы лечения использовали лог-ранговый критерий Мантела-Кокса и критерий Бреслау.

Для определения ранних маркеров развития вГФС у пациентов с сЮИА был 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. Маркеры включались в модель в зависимости от оценки значений коэффициента детерминации (R^2), показывающего долю влияния предикторов, включенных в модель, на дисперсию переменной отклика. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 Вальда.

Модель считали статистически значимой при $p < 0,05$. Для оценки соответствия модели исходным данным использовали критерий согласия Хосмера-Лемешева. Интерпретация параметров прогностической модели производилась на основе величины отношения шансов (далее OR, odds ratio)

с 95% доверительным интервалом (далее – ДИ). Отношение шансов считали статистически значимым, если в его ДИ не попадала единица. Чувствительность и специфичность предикторов оценивались при помощи анализа ROC-кривых.

Количественная интерпретация результатов прогнозирования проводилась при помощи построения ROC-кривых с оценкой величины площади под кривой (AUC – Area under ROC curve).

2.10. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

1. Выявить частоту развития вГФС и проанализировать демографическую и клиническую характеристику пациентов с сЮИА и вГФС.
2. Выявить триггерные факторы вГФС в анализируемой когорте пациентов с сЮИА.
3. Охарактеризовать клинические и лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА.
4. Выявить особенности течения вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА.
5. Оценить эффективность различных терапевтических схем лечения вГФС в общей когорте, у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА.

3.1. 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» [100].

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

В группе «биологически не наивных» пациентов 83% составили девочки, в группе «биологически наивных» доля мальчиков и девочек была одинаковой. Достоверной разницы по другим 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 Me (25%; 75%)	Общая когорта пациентов n=100	«Биологически наивные» пациенты n=83	«Биологически не наивные» пациенты 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 (6,84; 18,12)	15,43 (7,15; 17,45)	11,72 (4,53; 15,31)	0,085
Возраст дебюта сЮИА, годы	9,32 (3,93; 13,60)	8,23 (3,65; 11,43)	6,17 (2,15; 10,75)	0,092
Возраст развития вГФС, годы	8,95 (4,15; 15,5)	10,32 (4,16; 15,84)	10,54 (4,89; 16,5)	0,104
Длительность сЮИА, годы	6,7 (4,15; 10,86)	6,43 (5,5; 10,5)	6,6 (4,65; 11,35)	0,099
Длительность вГФС на момент верификации, сут. M±m [min; max]	31,3±2,4 [2; 168]	32,6±3,13 [2; 168]	25,7±1,69 [3; 109]	0,067
Терапия, предшествующая вГФС				
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 (17,07; 55,18)	-	34, 12 (17,07; 55,18)	-
Длительность терапии МТ, мес	51,38 (7,75; 112,41)	45,32 (6,25; 77,43)	40,16 (5,75; 81,93)	0,174
Длительность терапии ЦИА, мес	25,33 (2,08; 46,5)	28,03 (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

3.2. Частота развития вГФС у пациентов с системным ЮИА

В анализируемой когорте пациентов (n=100) зарегистрировано 114 случаев вГФС, 100 первичных и 14 повторных; в 84/114 (73,68%) случаях – у

«биологически наивных» пациентов, в 30/114 (26,32%) – на фоне терапии ГИБП («биологически не наивных»), 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.

Ме длительности лечения тоцилизумабом до развития вГФС составила 47 мес., канакинумабом – 26 мес., этанерцептом – 43 мес., адалимумабом – 14 мес. (табл. 5).

В 70/84 (83,33%) «биологически наивных» случаях вГФС развивался в дебюте сЮИА.

Все случаи вГФС в обеих группах пациентов («биологически наивных» и «биологически не наивных») проанализированы по критериям диагностики Организации по проведению международных исследований в области детской ревматологии (PRINTO) от 2016 года и с помощью валидированной шкалы реактивного гемофагоцитарного синдрома – HScore (Hemophagocytic Syndrome score) с подсчетом суммарного балла и вычислением процента вероятности гемофагоцитарного синдрома. В результате 100% случаев соответствовали критериям вГФС PRINTO и только 37/114 (32,46%) случаев набрали более 80% вероятности вГФС и 66/114 (57,89%) – более 162 баллов из 337 возможных по шкале HScore.

3.3. Триггерные факторы развития вГФС у пациентов с сЮИА

В 66/114 (57,89%) случаях вГФС: 46/84 (54,77%) «биологически наивных» и 20/30 (66,67%) – «биологически не наивных» и инфекционный триггерный фактор выявлен не был, и вГФС ассоциировался с активностью основного заболевания.

Инфекционные триггерные факторы были выявлены в 48/114 (42,10 %) случаях вГФС: в 38/84 (45,23 %) – «биологически наивного» и в 10/30 (33,33%) – «биологически не наивного». В 9/114 (7,89%) случаях – инфекционным триггерным фактором была генерализованная бактериальная инфекция (сепсис) (рис. 2); в 41/114 (35,96%) – активная инфекция, вызванная вирусами из 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.

Среди бактериальных триггеров по данным микробиологического исследования крови были выявлены следующие бактерии: *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) (рис. 2).

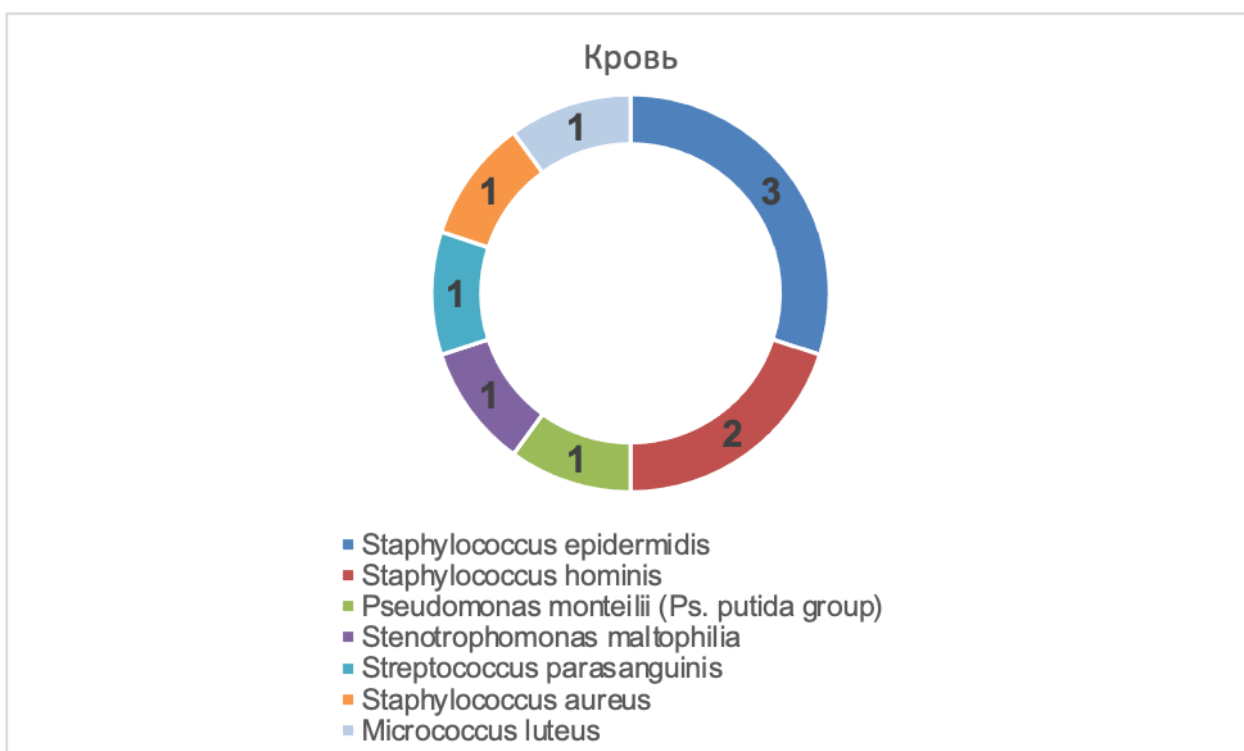


Рисунок 2. Результаты микробиологического исследования крови пациентов с сЮИА и вГФС (n=9)

3.4. Клинические и лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА

3.4.1. Клинические проявления вГФС у пациентов с сЮИА

Клинические проявления вГФС у пациентов с сЮИА представлены в табл. 6.

Таблица 6. Клинические проявления вГФС у пациентов с сЮИА.

	Случаи вГФС n = 114 (100%)	Случаи вГФС (ГИБП- наивные) n = 84 (74%)	Случаи вГФС (ГИБП-не наивные) n = 30 (26%)	p
Лихорадка выше 38,5°C	111 (97%)	83 (99%)	28 (93%)	0,134
Сыпь	68 (60%)	56 (66%)	12 (40%)	<0,05
Гепатомегалия	84 (74%)	65 (77%)	19 (63%)	0,226
Спленомегалия	75 (66%)	58 (69%)	17 (56%)	0,372
Лимфаденопатия	56 (49%)	48 (57%)	8 (26%)	<0,05
Миалгии	32 (28%)	29 (35%)	3 (10%)	<0,05
Поражение ЦНС	8 (7%)	7 (8%)	1 (3%)	0,314
Геморрагический синдром	4 (4%)	4 (5%)	0	0,207
Поражение ССС	32 (28%)	26 (31%)	6 (20%)	0,169
Поражение легких	26 (23%)	16 (19%)	10 (33%)	0,183
Поражение почек	7 (6%)	6 (7%)	1 (3%)	0,407
HScore, кол-во баллов	174 [min 53; max 302]	171 [min 53; max 287]	182 [min 93; max 302]	0,324

Примечания. ЦНС – центральная нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система; HScore – Немorphagocytic Syndrome score.

В общей когорте пациентов с сЮИА клинические проявления вГФС включали: фебрильную лихорадку выше 38,5°C (97,74% случаев), гепатомегалию (73,68%), спленомегалию (67,57%), пятнисто-папулезную сыпь (59,65%); лимфаденопатию (49,12%), миалгии (28,07%), поражение (серечно-сосудистой системы – далее ССС) (28,07%), легких (22,81%), ЦНС (7,02%), поражение почек (6,14%), геморрагический синдром (3,51%).

Поражение ЦНС проявлялось судорогами, парестезиями, периферической нейропатией; почек – нарушением фильтрации азотистых оснований и нарастанием азотемии; легких – плевральным выпотом, легочными инфильтрациями и геморрагическим альвеолитом; сердечно-сосудистой системы – миокардитом, перикардитом, эндокардитом, сердечной недостаточностью.

Вторичный ГФС также проявлялся нарушением в системе гемостаза с развитием геморрагического синдрома.

3.4.2. Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА

Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА, включенных в исследование, представлены в табл. 7.

Таблица 7. Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА.

Показатель	Референсные значения	Медиана (25%; 75%) [min; max]	Критерий Манна-Уитни (p)
		Случаи вГФС «биологически наивные» (n=84)	
		Случаи вГФС «биологически не наивные» (n=30)	
Гемоглобин, г/л	120-145	96,5 (84; 106) [61; 145]	0,008*
		104,5 (94,25; 123,25) [67; 163]	
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	3,78 (3,34; 4,12) [2,13; 5,01]	0,0003*
		4,17 (3,77; 4,86) [3,10; 6,15]	
Тромбоциты, тыс./мкл	150-440	149 (102, 392) [41; 523]	0,025*
		101,5 (26,1; 212) [4; 362]	
Лейкоциты, тыс./мкл	4,5-11,5	4,42 (1,25; 11,67) [0,69; 25,84]	0,074
		3,22 (2,04; 4,36) [0,70; 15,58]	
Нейтрофилы, тыс./мкл	1,1-5,8	1,45 (0,86; 9,01) [0,01; 12,45]	0,123
		1,20 (0,56; 4,14) [0,01; 11,49]	
Лимфоциты, тыс./мкл	1,5-6,5	1,21 (0,85; 2,7) [0,09; 4,30]	0,451
		1,21 (0,73; 2,2) [0,22; 5,63]	
СОЭ, мм/ч	2-20	45 (21,75; 61) [2; 111]	0,001*
		17,5 (5,25; 46,5) [2; 98]	
АЛТ, Ед/л	5-40	127 (69,2; 417) [32,7; 2697]	0,137
		135,91 (77,2; 520,42) [46,09; 1272,30]	

**Таблица 7. Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА
(продолжение).**

Показатель	Референсные значения	Медиана (25%; 75%) [min; max]	Критерий Манна-Уитни (p)
		Случаи вГФС «биологически наивные» (n=84)	
АСТ, Ед/л	5-42	143,65 (89,1; 512,3) [43; 1519]	0,110
		171,64 (102,4; 515,8) [57; 767,7]	
Креатинин, мкмоль/л	27-62	37,33 (23,85; 48,45) [3,07; 91]	0,932
		33,24 (24,4; 52) [16; 72]	
Мочевина, ммоль/л	1,8-6,4	4,80 (3,59; 5,93) [1,77; 56,00]	0,314
		4,45 (2,53; 6,07) [2,27; 13,82]	
ГГТ, Ед/л	3-30	27,59 (12,98; 94,88) [5; 629]	0,116
		21,60 (10,95; 40,03) [5; 377]	
СРБ, мг/л	0-5	111,56 (71,17; 192,72) [7,54; 368,31]	0,006*
		55,77 (9,92; 164,88) [1,86; 407,12]	
Ферритин, нг/мл	14-124	4195,21 (1979,2; 11569,37) [702,38; 130149,20]	0,022*
		2319,59 (1167,75; 4727) [773,90; 121396,00]	
ЛДГ, Ед/л	91-295	413,5 (288,75; 670,75) [162; 5245]	0,049*
		600 (366,13; 894,5) [110,6; 2148,57]	
Триглицериды, ммоль/л	0,34-1,6	2,55 (1,96; 3,17) [0,77; 7,35]	0,083
		3,02 (2,02; 4,01) [0,86; 10,98]	
Альбумин, г/л	38-54	29 (25,38; 34) [16,1; 63]	0,001*
		32,8 (29,36; 35,85) [20,3; 51,9]	

**Таблица 7. Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА
(продолжение).**

Показатель	Референсные значения	Медиана (25%; 75%) [min; max]	Критерий Манна-Уитни (p)
		Случаи вГФС «биологически наивные» (n=84)	
		Случаи вГФС «биологически не наивные» (n=30)	
Общий белок, г/л	65-75	67 (61; 74,12) [23; 84,57]	0,636
		67 (64,67; 72,93) [50,52; 81,52]	
Натрий, ммоль/л	134-145	136 (133; 138) [128; 144]	0,840
		135,69 (133,81; 137,34) [130,60; 142,01]	
Калий, ммоль/л	3,4-5	4,49 (4,22; 5) [3,13; 6,38]	0,047*
		4,33 (4,04; 4,52) [3,51; 6,91]	
Хлориды, ммоль/л	96-110	101,15 (99; 103) [89,6; 115]	0,020*
		103,48 (99,33; 104,8) [96; 109]	
Железо мкмоль/л	9,3-23,6	5,05 (2,64; 8,98) [1,20; 47,01]	0,399
		4,93 (2,4; 8,7) [1,10; 33,40]	
ПКТ, нг/мл	0-0,05	0,43 (0,16; 0,88) [0; 16,19]	0,374
		0,28 (0,14; 0,64) [0,03; 7,97]	
Протромбин по Квику, % (n=75 для «биологически наивных» (n=29 для «биологически не наивных»))	70-120	81 (69; 92) [17; 120]	0,564
		83 (65; 103) [48; 122]	
Тромбиновое время, сек. (n=75 для «биологически наивных» (n=29 для «биологически не наивных»))	14-21	16,9 (15,7; 19) [12,8; 26,3]	0,744
		17,5 (15,25; 20,05) [12,8; 40,7]	

Таблица 7. Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА (продолжение).

Показатель	Референсные значения	Медиана (25%; 75%) [min; max]	Критерий Манна-Уитни (p)
		Случаи вГФС «биологически наивные» (n=84)	
		Случаи вГФС «биологически не наивные» (n=30)	
Протромбиновое время, сек (n=75 для «биологически наивных» (n=29 для «биологически не наивных»))	14-16	15 (15,7; 19) [11,5; 51,9]	0,908
		15,1 (13,45; 17,5) [12,4; 21,3]	
МНО (n=75 для «биологически наивных» (n=29 для «биологически не наивных»))	0,97-1,3	1,12 (1,05; 1,24) [0,91; 3,54]	0,758
		1,10 (0,99; 1,28) [0,91; 1,53]	
АЧТВ, сек (n=75 для «биологически наивных» (n=29 для «биологически не наивных»))	29,8-35,3	31 (27,4; 38,4) [22,5; 78,8]	0,462
		31,2 (26,2; 38,75) [20,7; 48,8]	
Д-димер, мкг/мл (n=59 для «биологически наивных» (n=22 для «биологически не наивных»))	0,1-0,56	2,84 (1,54; 4) [0,12; 20]	0,454
		2,81 (0,57; 4,32) [0,22; 18,88]	
Фибриноген, г/л (n=75 для «биологически наивных» (n=29 для «биологически не наивных»))	2,12-4,33	5,05 (2,9; 6,44) [0,85; 9,9]	0,071
		3,04 (2,02; 5,79) [0,60; 11,97]	

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамиламинотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПКТ – прокальцитонин; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Во всех случаях вГФС отмечался высокий уровень ферритина сыворотки крови (min 702,38 нг/мл, max 130149,2 нг/мл, Me 11864,2 нг/мл), тромбоцитопения (84,77%), лейкопения (62,14%), эритроцитопения (24,50%), снижение уровня гемоглобина (26,42%), 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%) (табл. 7).

Коагулограмма определялась в 104/114 случаях вГФС, в 72/104 (69,23%) наблюдалась гиперкоагуляция. Об этом свидетельствовали укорочение АЧТВ, повышение уровня Д-димера в крови, гиперфибриногенемия, повышение уровня фибрин-мономерных комплексов. В 15/104 (14,42%) случаях наблюдалась коагулопатия потребления со снижением уровня фибриногена крови. В 26/114 (22,81%) случаях коагулопатия сопровождалась поражением микроциркуляторного русла, что подтверждалось повышением содержания фактора фон Виллебранда в крови и снижением естественных антикоагулянтов – протеина С и протеина S (табл. 7).

В 45/114 (39,47%) случаях вГФС проведено иммунофенотипирование лимфоцитов в периферической крови. В 27/45 (60%) случаях отмечалось увеличение пула Т-лимфоцитов (за счет Т-цитотоксических лимфоцитов (max 3461/мкл; min 66/мкл; Me 919,7/мкл) и Т-хелперов (max 3259/мкл; min 48/мкл; Me 885,6/мкл)), уменьшение числа В-лимфоцитов (min 2/мкл; max 2427/мкл; Me 352,1/мкл) и натуральных киллеров (min 4/мкл; max 2343/мкл; Me 293,9/мкл) (табл. 8).

Таблица 8. Показатели иммунофенотипирования лимфоцитов в периферической крови пациентов с сЮИА и вГФС (n=45).

	Референсные значения	Медиана	Min	Max	25%	75%
CD3+ (зрелые Т-лф), /мкл	1400-2000	1802,2	123	5238	1036	2284
CD3+CD4+ (Т-хелперы), /мкл	700-1100	885,6	48	3259	512	1117
CD3+CD8+ (Т-цитотоксические), /мкл	600-900	919,7	66	3461	553	986
CD4/CD8	1,1-1,4	1,6	0,1	19	0,7	1,6
CD19+ (В-лимфоциты), /мкл	300-500	352,1	2	2427	103	515
CD16+CD56+ (NK), /мкл	257-619	293,9	4	2343	82	275

3.5. Особенности течения вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА

Сравнительный анализ клинических проявлений вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов, показал, что у «биологически наивных» достоверно чаще наблюдались пятнисто-папулезная сыпь, лимфаденопатия, миалгии, с одинаковой частотой регистрировались лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, поражение ССС, почек, ЦНС; легких (табл. 6).

Для сравнения лабораторных маркёров вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов был проведен анализ данных с определением критерия Манна-Уитни (табл. 7). Результаты сравнительного анализа показали, что наиболее значимые различия выявлены среди следующих лабораторных показателей: уровень гемоглобина, число эритроцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, концентрация СРБ, ферритина, альбумина, калия и хлоридов, активность ЛДГ в сыворотке крови (табл. 7).

У «биологически наивных» пациентов по сравнению с пациентами, получавшими ГИБП, достоверно ниже был уровень гемоглобина, число эритроцитов крови и активность ЛДГ сыворотки крови, более выражена гипоальбуминемия, значительно выше показатель СОЭ, концентрация СРБ и ферритина и хлоридов сыворотки крови, менее выражены тромбоцитопения, гипокалиемия и гипонатриемия.

Достоверной разницы по таким показателям как абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов крови, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, концентрация мочевины, креатинина, натрия, прокальцитонина сыворотки крови, а также показателям субпопуляционного состава лимфоцитов (табл. 8) между анализируемыми группами не выявлено (табл. 7).

В группе пациентов, получавших ГИБП, были проанализированы клинические и лабораторные особенности вГФС, развившегося на фоне терапии – канакинумабом и тоцилизумабом (табл. 9). У пациентов,

лечившихся канакинумабом, было зарегистрировано 20/30 (66,66%) «биологически не наивных» случаев вГФС, у пациентов, получавших тоцилизумаб, – 7/30 (23,33%) случаев.

Таблица 9. Клинические и лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА, получавших канакинумаб/тоцилизумаб.

Показатель	Случаи вГФС на фоне терапии канакинумабом (n = 20)	Случаи вГФС на фоне терапии тоцилизумабом (n = 7)
	Медиана (25%; 75%) [min; max]	
Лихорадка выше 38,5°C	20 (100%)	5 (71%)
Сыпь	8 (40%)	0 (0%)
Гепатомегалия	12 (60%)	3 (43%)
Спленомегалия	12 (60%)	4 (57%)
Лимфаденопатия	4 (20%)	4 (57%)
Тромбоциты, тыс./мкл	103 (75,5; 126,25) [20; 153]	140 (124,25; 217) [102; 330]
Ферритин, нг/мл	12600,7 (1731,23; 7968) [773,9; 121396]	2621,5 (1901,35; 1824) [1110,92; 4863,47]
СРБ, мг/л	76,8 (25,58; 186,99) [1,86; 309]	91,57 (30,5; 115,25) [4,67; 169,6]
Триглицериды, ммоль/л	3,4 (1,99; 3,28) [0,86; 8,96]	2,8 (1,75; 3,25) [1,79; 4,01]
АЛТ, Ед/л	126 (13; 205) [6,15; 617]	90,9 (26; 184,75) [10; 280,38]
АСТ, Ед/л	134 (26; 106) [19; 710]	71,4 (26,75; 95) [17; 166,3]
ГГТ, Ед/л	44 (12,5; 77,4) [8,6; 377]	33,4 (13,5; 75) [5; 92]
ЛДГ, Ед/л	792,8 (308; 705) [10,6; 2148,57]	446,7 (308; 705) [207; 909]

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамиламинотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

При сравнительном анализе статистически достоверной разницы между пациентами, лечившихся канакинумабом и тоцилизумабом, не выявлено ($p > 0,05$).

Однако, в подгруппе пациентов, получавших канакинумаб, чаще, чем у пациентов, лечившихся тоцилизумабом, регистрировались лихорадка, сыпь,

гепатомегалия, более выражена была тромбоцитопения, выше активность АСТ, АЛТ и ЛДГ, концентрация ферритина и триглицеридов сыворотки крови (табл. 9), что может свидетельствовать о более тяжелом течении вГФС, у пациентов, получавших канакинумаб.

О тяжелом течении вГФС у «биологически не наивных» пациентов, получавших канакинумаб, можно судить по клиническим и лабораторным проявлениям, представленным в табл. 9. Средняя длительность вГФС в этой подгруппе пациентов составила 28,2 дня (против 12,8 дней в подгруппе случаев вГФС на фоне терапии тоцилизумабом). Канакинумаб был у всех пациентов вторым ГИБП и назначен по причине неэффективности лечения сЮИА тоцилизумабом. Тоцилизумаб в подгруппе всех «биологически не наивных» пациентов был назначен впервые. В подгруппе пациентов с вГФС, развившемся на фоне терапии канакинумабом, зарегистрированы более высокие концентрация ферритина, триглицеридов и активность ЛДГ сыворотки крови по сравнению с когортой как «биологически наивных», так и «биологически не наивных» пациентов (табл. 6 и 7).

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать следующее заключение:

– триггерным фактором вторичного ГФС в 60% случаев являлась активность системного ЮИА, которая в 40% сочеталась 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);

- частота вторичного ГФС в общей когорте пациентов с системным ЮИА, составила 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; – терапия системного ЮИА генно-инженерными биологическими препаратами маскировала проявления вторичного ГФС: в «биологически не наивных» случаях клинические маркеры (сыпь, лимфаденопатия, миалгия) выявлялись реже, а изменения лабораторных показателей (концентрация ферритина, СРБ, альбумина, хлоридов сыворотки крови, показатель СОЭ, уровень гемоглобина, число эритроцитов крови) были менее выражены, чем в «биологически наивных», за исключением числа тромбоцитов крови, которое было значимо ниже, и активности ЛДГ сыворотки крови, которая существенно превышала аналогичный показатель у пациентов, получающих ГИБП для лечения сЮИА.

3.6. Эффективность терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

Эффективность терапии вГФС оценивалась в общей когорте пациентов, у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов.

Оценка эффективности каждой схемы терапии проводилась на основании:

- достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии ГФС, описанных в консенсусе лечения пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом;
- динамики маркеров активности вГФС;
- доли и длительности безрецидивного дожития.

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 включали: отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении (уровень гемоглобина >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).

Динамику изменения клинико-лабораторных проявлений вГФС во всех группах пациентов оценивали на 0, 3, 7 и 14 сутки после начала лечения.

3.6.1. Достижение критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС у пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии

Схемы терапии, сроки достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА представлены в табл. 10.

Для лечения нашей когорты пациентов с сЮИА и вГФС применялись 16 терапевтических схем, в 15 из которых были включены ГКС [65].

ГКС для внутривенного введения (дексаметазон в 69/114 (60,52%) случаях, метилпреднизолон – в 30/114 (26,32%)) назначались в 99/114 (86,84%) случаях вГФС. Дексаметазон применялся внутривенно в два введения в дозе 17,9 [10; 20] мг/м²/сут. Метилпреднизолон – в дозе 12,1 [5; 20] мг/кг/сут в виде внутривенной инфузии в течение 3-5 дней.

Наиболее часто в общей когорте пациентов с вГФС и сЮИА применялись схемы терапии, включавшие внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ (в 36/114 (31, 57%) случаях): в 21 (18,5%) случае – пероральные, внутривенные ГКС, ЦиА, ВВИГ, в 17 (15%) случаях – внутривенные ГКС, ЦиА, ВВИГ (табл. 10).

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, сочетание концентрации ферритина сыворотки крови (более 10 000 нг/мл) 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 ЗД.

В 48/63 (76,2%) случаях пероральные ГКС были назначены последовательно 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.

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 (5,25; 14,5) и 16,9 (11,75; 20,75) сут., соответственно (табл. 10).

Наиболее эффективные 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 наиболее короткие сроки по сравнению с другими терапевтическими схемами: через 4,8 и 4,9 сут.; 13,2 и 14,8 сут, соответственно. Разница была статистически не значимой (табл. 10).

Таблица 10. Схемы терапии, сроки достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА (n=100).

Схема	Случаи вГФС абс./% n=114	Сроки достижения критериев ответа на терапию, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	p
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	21/18,5%	4,9 (3,75; 7,5) [2; 10]	14,8 (12,25; 21,25) [6; 24]	0,136
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ	17/15%	4,8 (3,75; 6,5) [3; 9]	13,2 (12; 25,5) [11; 27]	0,084
ГКС в/в + ЦиА	15/13%	5,64 (4,5; 16) [3; 20]	17,4 (15,75; 26,5) [13; 40]	0,263
ГКС в/в + ВВИГ	8/7%	9,1 (7,5; 11,25) [5; 12]	15,5 (14; 20,5) [12; 25]	0,189
ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i>	8/7%	9,4 (8; 13,75) [6; 16]	17,8 (15,5; 22,25) [11; 35]	0,099
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб	8/7%	8,6 (5,5; 11) [4; 15]	17 (10,25; 22,5) [6; 35]	0,103
Монотерапия тоцилизумабом	6/5%	4,5 (3,25; 5) [3; 7]	13,5 (12,25; 18,5) [8; 27]	0,063
ГКС в/в + ГКС <i>per os</i>	6/5%	11,8 (8,75; 12,5) [7; 17]	20,5 (15,25; 26,5) [10; 41]	0,300
ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	6/5%	8,8 (8,25; 10,5) [6; 12]	17 (12,75; 24,5) [10; 26]	0,315
ЦиА + ГКС <i>per os</i>	5/4%	9,6 (8,75; 11) [8; 14]	16,8 (12,5; 25,75) [7; 21]	0,302
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб	5/4%	8,6 (6; 12) [3; 15]	29,3 (26,5; 33,5) [21; 35]	0,088
ГКС в/в + тоцилизумаб	4/3,5%	8 (7; 8) [7; 11]	14 (13; 16) [10; 16]	0,114

Таблица 10. Схемы терапии, сроки достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА (n=100) (продолжение).

Схема	Случаи вГФС абс./% n=114	Сроки достижения критериев ответа на терапию, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	Сроки достижения критериев неактивной стадии вГФС, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	p
ГКС <i>per os</i>	3/3%	10,6 (10; 11,5) [9; 12]	13,3 (11,5;15,5) [9; 17]	0,074
ГКС в/в + ЦиА + тоцилизумаб	1/1,5%	н/п	н/п	н/п
ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	1/1,5%	н/п	н/п	н/п
Всего	114	7,4 [5,25; 14,5]	16,9 [11,75; 20,75]	

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин (иммуноглобулин человека нормальный), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, в/в – внутривенно, н/п – не применимо.

Схемы терапии вГФС, сроки достижения критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА представлены в табл. 11.

В исследовании было зарегистрировано 84/114 (73,68%) случая вГФС у 83/100 (83%) «биологически наивных» пациентов.

Чаще всего для терапии вГФС применялись схемы, включавшие внутривенное введение ГКС, ЦиА, ВВИГ, в сочетании с ГКС перорально или без – в 15 (17%) случаях. ГИБП включались в терапевтическую схему вГФС в 15/84 (17,86%) случаях (табл. 11).

В наиболее короткие сроки критерии ответа на терапию и критерии неактивной стадии вГФС (через 3,5 (2,25; 6,5) и 11,7 (7,5; 21,75) сут., соответственно) были достигнуты при применении терапевтической схемы, включавшей ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ (табл. 11).

Несколько позже, но также менее чем через 5 дней критерии ответа были достигнуты при применении схем, включавших внутривенное введение

ГКС и ЦиА (медиана – 4 сут.); монотерапию тоцилизумабом (медиана 4,5 сут.), внутривенное и пероральное введение ГКС в сочетании с ВВИГ (медиана – 4,8 сут.). Однако критерии неактивной стадии вГФС при применении этих схем были достигнуты в более поздние сроки.

Разница в эффективности различных схем лечения вГФС была статистически не достоверной (табл. 11).

Таблица 11. Схемы терапии вГФС, сроки достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА (n=83).

Схема	Случаи ГФС, абс. /% n=84	Сроки достижения критериев ответа на терапию, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	p
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ	15/17%	4,8 (3,75; 6,5) [3; 9]	13,2 (12; 25,5) [11; 27]	0,7958
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	15/17%	3,5 (2,25; 6,5) [2; 7]	11,7 (7,5; 21,75) [6; 24]	0,3410
ГКС в/в + ЦиА	12/14,5%	4 (3,75; 7,25) [3; 8]	15,3 (14,5; 20,75) [13; 23]	0,7008
ГКС в/в + ВВИГ	8/10%	9,1 (7,5; 11,25) [5; 12]	15,5 (14; 20,5) [12; 25]	0,2147
Монотерапия тоцилизумабом	6/7%	4,5 (3,25; 5) [3; 7]	13,5 (12,25; 18,5) [8; 27]	0,1137
ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i>	6/7%	8,5 (7,5; 9) [6; 10]	14,5 (12; 16,75) [11; 18]	0,5735
ЦиА + ГКС <i>per os</i>	4/5%	9,8 (8; 10,25) [8; 14]	18,5 (13,75; 23,25) [7; 21]	0,2677
ГКС в/в + тоцилизумаб	4/5%	8 (7; 8) [7; 11]	14 (13; 16) [10; 16]	0,5064
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб	4/5%	8,8 (6,25; 10,5) [4; 15]	19 (12,75; 23,75) [6; 35]	0,6802

Таблица 11. Схемы терапии вГФС, сроки достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА (n=83).

Схема	Случаи ГФС, абс. /% n=84	Сроки достижения критериев ответа на терапию, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сут. Me (25%; 75%) [min; max]	p
ГКС <i>per os</i>	3/3,5%	10,6 (10; 11,5) [9; 12]	13,3 (11,5;15,5) [9; 17]	0,5385
ГКС в/в + ГКС <i>per os</i>	3/3,5%	11,6 (9; 14) [7; 17]	15 (13; 17,5) [10; 19]	0,6812
ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	3/3,5%	9,3 (8; 11) [6; 12]	11 (10; 11,5) [10; 13]	0,2315
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб	1/2%	н/п	н/п	н/п
Всего	84/114	6,5 (2,75; 14,5)	14,4 (8,75; 22,25)	

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, в/в – внутривенно, н/п – не применимо.

Схемы терапии вГФС, сроки достижения критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА представлены в табл. 12.

У 17/100 (17%) «биологически не наивных» пациентов, на фоне лечения ГИБП было зарегистрировано 30/114 (26.31%) случаев вГФС: 7/30 (23,34%) случаев на фоне терапии тоцилизумабом, 20/30 (66,66%) – канакинумабом, 2/30 (6,66%) – этанерцептом, 1/30 (3,34%) случай – адалимумабом.

Больше чем в половине случаев (17 (56%)) для терапии «биологически не наивного» вГФС применялась схема, включавшая внутривенные и пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ; в 9 (30%) случаях – без применения ГИБП, в 8 (26%) – в комбинации с ГИБП (в 4 – с ритуксимабом, в 4 – с канакинумабом) (табл. 12).

В наиболее короткие сроки по сравнению с другими схемами лечения критерии ответа на терапию (через 6,4 (5,75; 48,5) сут.) и критерии неактивной стадии вГФС (через 18,2 (17,5; 20,25) сут.) были зарегистрированы в условиях применения схемы, включавшей ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ (табл. 12).

Таблица 12. Схемы терапии вГФС, сроки достижения критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА (n=17).

Схема	Случаи ГФС, абс./% n=30	Сроки достижения критериев ответа на терапию, сут. (25%; 75%) [min; max]	Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сут. (25%; 75%) [min; max]	p
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	9/ (30%)	6,4 (5,75; 8,5) [5; 10]	18,2 (17,5; 20,25) [15; 21]	0,7903
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб	4/ (13%)	8,5 (7; 10,5) [4; 12]	15 (9,75; 19,25) [9; 23]	0,1534
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб	4 (13%)	10 (6,75; 12,75) [6; 15]	33,5 (32,75; 34,25) [32; 35]	0,1291
ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	3 (10%)	8,3 (8; 9) [7; 9]	23 (21,5; 25) [19; 26]	0,6120
ГКС в/в + ГКС <i>per os</i>	3 (10%)	12 (10; 13,5) [9; 16]	26 (18,5; 31,5) [15; 41]	0,4984
ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i>	2 (7,5%)	12 (10; 14) [8; 16]	27,5 (20,75; 22,25) [20; 35]	0,8270
ГКС в/в + ЦиА	2 (7,5%)	15,5 (13,25; 17,75) [11; 20]	29,5 (24,25; 34,75) [19; 40]	0,2124
ГКС в/в + ЦиА + тоцилизумаб	1 (3%)	н/п	н/п	н/п
ВВИГ + ГКС <i>per os</i>	1 (3%)	н/п	н/п	н/п
ЦиА + ГКС <i>per os</i>	1 (3%)	н/п	н/п	н/п
Всего	30/114	9,13 (7,75; 12,5)	22,3 (15,5; 26,5)	

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, в/в – внутривенно, н/п – не применимо.

Сравнительная оценка эффективности терапии у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов вГФС показала, что у «биологически наивных» – критерии ответа на терапию и неактивной стадии вГФС были достигнуты быстрее (через 6,5 (2,75; 14,5) и 14,4 (8,75; 22,25) сут.), чем у «биологически не наивных», у которых критерии ответа были зарегистрированы через 9,13 (7,75; 12,5) сут., а неактивная стадия вГФС – через 22,3 (15,5; 26,5) сут. Ввиду высокой гетерогенности групп пациентов, статистические различия выявить не удалось (табл. 13).

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

Зависимость скорости достижения ответа на терапию от срока начала терапии вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА

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.

Анализ сроков начала терапии вГФС показал, что в общей группе (n=29) медиана времени начала иммуносупрессивной терапии составила 5 (0;14) сут.: в «биологически наивных» случаях (n=24) – в значительно более

ранние сроки – 9 (2;14) сут., чем в «биологически не наивных» (n=5) – 37,5 (26,25;52,5) сут.

В исследуемой когорте случаев вГФС (n=29) коэффициент корреляции между появлением первых симптомов, стартом терапии и достижением на нее ответа 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» пациентов коэффициент корреляции составил 0,93 ($p=0,01$), что свидетельствует о сильной зависимости скорости достижения критериев ответа от срока начала терапии для этой когорты пациентов.

3.6.2. Динамика маркеров вГФС в условиях применения различных схем терапии из общей когорты пациентов с сЮИА

Динамика маркёров вГФС в условиях применения различных схем терапии оценивалась у 80/100 пациентов с сЮИА из общей когорты и представлена в табл. 14.

Анализ динамики маркеров активности вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА показал, что в наиболее короткие сроки маркеры снизились при применении терапевтической схемы, включавшей внутривенные и пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ.

В условиях терапии внутривенными, пероральными ГКС, ЦиА и ВВИГ на 3 сутки зарегистрировано статистически значимое снижение концентрации ферритина, СРБ и активности АЛТ в сыворотке крови; на 7 сутки – повышение числа лейкоцитов крови и уровня гемоглобина, снижение активности АСТ и ЛДГ сыворотки крови; на 14 сутки – повышение числа тромбоцитов крови (табл. 14).

В условиях терапии внутривенными ГКС, ЦиА и ВВИГ без пероральных ГКС на третьи сутки статистически значимо снизились

концентрация СРБ, активность АСТ в сыворотке крови и повысилось число тромбоцитов крови. Достоверное снижение концентрации ферритина, активности АЛТ, ЛДГ в сыворотке крови, повышение числа лейкоцитов зарегистрированы лишь через 7 суток, повышение уровня гемоглобина крови – на 14 сутки (табл. 14).

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

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
Гемоглобин, г/л Средняя±m [min; max]	0	96,4±3,15 [91;100]	84,5±5,32 [63;95]	92,7±4,78 [80;99]	103,8±6,04 [90;109]	96,5±0,21 [87;96]	87,8±5,45 [61;103]	96,3±5,65 [80;125]	98,5±7,54 [81;115]
	3	99,3±2,40 [95;103] p=0,075	89,5±5,76 [78;105] p=0,118	101,2±9,23 [97;115] p=0,084	108,4±5,23 [105;113] p=0,396	99,3±5,13 [88;98] p=0,332	91,9±13,08 [62;100] p=0,063	100,1±8,32 [92;119] p=0,067	96,3±4,60 [90;104] p=0,315
	7	100,2±8,09 [94;108] p=0,058	96,3±1,42 [87;110] p=0,017	105,5±1,07 [102;110] p=0,066	106,5±8,56 [103;110] p=0,149	105,5±7,45 [93;102] p=0,125	101,9±6,98 [71;109] p=0,000	102,4±0,32 [95;120] p=0,055	105,3±15,43 [96;115] p=0,071
	14	107,7±6,12 [100;115] p=0,007	102,5±8,32 [90;121] p=0,000	110,1±7,12 [105;115] p=0,015	110,4±14,54 [105;121] p=0,024	110,2±4,03 [102;112] p=0,003	105,2±4,76 [92;115] p=0,000	110,3±3,44 [100;114] p=0,021	111,5±16,73 [100;116] p=0,005

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
Лейкоциты, тыс./мкл Средняя ±m [min; max]	0	3,87±0,45 [2,9;5,67]	2,3±0,32 [0,7;5,67]	4,1±0,06 [3,36;6,03]	7,89±0,13 [6,91;11,67]	3,3±0,05 [1,76;5,01]	2,6±0,11 [1,07;6,12]	3,8±0,42 [2,78;4,05]	6,5±0,01 [3,62;11,08]
	3	3,96±0,13 [2,7;6,16] p=0,097	2,6±0,28 [1,08;6,16] p=0,212	5,5±0,01 [3,54;6,23] p=0,327	8,3±0,41 [6,04;12,57] p=0,057	3,5±0,01 [3,06;4,19] p=0,084	3,5±0,02 [2,16;7,96] p=0,023	3,9±0,36 [3,13;5,23] p=0,512	6,8±0,25 [3,05;12,45] p=0,124
	7	4,18±0,03 [3,17;6,28] p=0,008	4,3±0,14 [2,76;12,7] p=0,003	6,2±0,01 [4,67;6,6] p=0,128	10,8±0,15 [7,01;15,9] p=0,011	4,4±0,08 [3,12;6,82] p=0,060	4,3±0,07 [2,96;8,05] p=0,000	4,5±0,04 [3,04;6,1] p=0,061	9,2±0,16 [3,7;15,02] p=0,085
	14	5,2±0,02 [4,77;12,9] p=0,004	6,1±0,05 [3,7;18,1] p=0,000	6,1±0,13 [4,34;10,2] p=0,010	9,1±0,52 [6,19;13,71] p=0,040	4,9±0,87 [3,89;7,13] p=0,002	6±0,46 [3,96;7,67] p=0,000	7,2±0,01 [5,52;9,21] p=0,000	10,2±0,07 [4,76;14,31] p=0,000

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
Тромбоциты, тыс./мкл Средняя ±m [min; max]	0	100,2±24,15 [84;116]	103,1±32,11 [4;158]	166,1±6,13 [111;216]	212,3±9,16 [108;315]	85,5±11,45 [69;101]	95,4±7,15 [41;139]	105,5±10,65 [77;143]	153,6±7,19 [96;216]
	3	210,4±19,06 [117;316] p=0,000	109,7±12,07 [72;131] p=0,312	205,8±4,01 [132;360] p=0,514	309,5±5,07 [128;452] p=0,109	105,8±3,12 [87;143] p=0,212	111,9±13,24 [78;186] p=0,026	142,2±14,26 [102;220] p=0,073	204,3±22,74 [100;387] p=0,455
	7	225,8±11,43 [141;310] p=0,000	131,1±8,18 [108;234] p=0,061	266,3±11,06 [167;412] p=0,033	311±14,69 [202;466] p=0,394	112,5±6,35 [98;196] p=0,069	156,7±19,05 [96;265] p=0,000	208,3±11,07 [119;256] p=0,002	227,2±16,37 [117;315] p=0,014
	14	344,9±15,07 [284;415] p=0,000	241±17,03 [195;418] p=0,000	277,5±14,25 [199;516] p=0,005	341±19,04 [184;503] p=0,047	215,7±4,08 [187;512] p=0,000	233,4±8,82 [102;415] p=0,000	318,4±4,62 [236;466] p=0,000	266,6±15,87 [200;328] p=0,000

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
Ферритин, нг/мл Средняя ±m [min; max]	0	1613,4±41,87 [815,2;11250]	16425,8±5,12 [1567,9;130149,2]	14126,3±7,08 [1236;130149]	2250,4±43,12 [702,38;7880,3]	6314,8±21,63 [944,6;29250,4]	15613,8±8,04 [1708;67780,4]	3873,8±14,06 [1543,8;6810,3]	4332,6±16,84 [1227,6;6217,9]
	3	1047,2±11,63 [617,7;4023,5] p=0,081	11194,8±28,06 [1043,2;67540,1] p=0,032	6126,4±12,54 [615,2;1314,9] p=0,003	718,3±1,06 [410,8;2007] p=0,002	3003,1±15,02 [1007,3;6609] p=0,001	8639,2±12,76 [916,3;9016,2] p=0,012	3312,5±4,16 [1045,2;5180] p=0,093	2947,2±4,66 [898,4;5150,9] p=0,002
	7	810,5±8,12 [274,8;916,2] p=0,008	3487,7±17,35 [812,3;12035] p=0,000	1216,8±11,06 [112,8;682,4] p=0,000	516,7±42,16 [143,9;819,9] p=0,000	1512,1±2,15 [712,9;1905,3] p=0,005	1954,5±35,08 [823,4;3710,2] p=0,005	2045,3±44,10 [933,7;4023,1] p=0,015	1424,2±28,05 [818,4;2187,5] p=0,000
	14	571,3±43,12 [145,5;610,3] p=0,005	812,5±5,12 [78,2;2314,9] p=0,000	315,7±5,32 [112,2;461,8] p=0,000	317,2±35,17 [67,8;459,2] p=0,000	912,4±4,22 [516,8;1003] p=0,000	781,7±11,46 [408,5;1025,9] p=0,001	866,4±5,24 [415,7;1150,1] p=0,000	799,9±4,24 [617,8;895,3] p=0,000

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
АСТ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	308,5±11,65 [162,75;512,3]	452,3±21,06 [108,3;1519]	197,2±32,15 [89,1;402,55]	232,6±2,15 [85,2;403,2]	381,9±21,65 [231,2;887,3]	378,5±15,07 [162,1;916,37]	281,5±9,33 [102,2;516,8]	105,4±4,65 [65,8;140,6]
	3	220,1±7,14 [102,2;218,5] p=0,025	421,2±7,25 [121,9;1084] p=0,715	103,5±4,61 [45,2;112,8] p=0,058	135,9±25,07 [43,3;217,9] p=0,097	312,6±5,14 [207,8;796,1] p=0,158	355±6,14 [118,7;802,4] p=0,612	202,7±5,12 [97;332,6] p=0,626	100,2±0,23 [51,3;171,4] p=0,620
	7	103,7±5,87 [54,2;147,9] p=0,018	224,5±0,21 [98;718,5] p=0,012	65,8±2,07 [14;73,3] p=0,001	101,2±6,12 [14;132,7] p=0,007	181,3±8,34 [102;287,4] p=0,000	173,1±3,04 [73,1;404,7] p=0,005	100,2±4,08 [42,2;195,7] p=0,005	66,2±1,41 [42,7;100,3] p=0,008
	14	46,3±1,12 [12,2;64,1] p=0,000	183,2±1,22 [27,8;133,8] p=0,005	44,1±3,12 [10;55,8] p=0,001	65,9±0,21 [12;70,3] p=0,002	98,3±11,54 [60,2;132,3] p=0,000	114,2±7,25 [45,6;109,7] p=0,005	61,2±1,55 [18,4;88,5] p=0,000	35,5±3,78 [27,6;51,2] p=0,000

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
АЛТ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	412,6±1,65 [203,43;699,7]	850,1±22,07 [213,6;2697]	212,4±6,23 [99,25;445,1]	321,6±5,11 [105,54;398,75]	390,2±1,05 [201,5;512,54]	460,8±2,31 [196,3;786,11]	214,5±7,33 [96,7;414,6]	95,4±0,11 [78,3;125,7]
	3	402,5±13,54 [189,7;682,1] p=0,079	637,1±5,06 [105,8;1437,9] p=0,005	85,3±1,07 [35,3;109,43] p=0,000	117,8±8,42 [32,5;159,16] p=0,004	288,5±2,75 [187;500,1] p=0,362	328,3±2,04 [122,4;512,6] p=0,155	196,3±11,08 [77,2;214,5] p=0,515	71,8±5,04 [52,3;89,4] p=0,164
	7	209,4±4,02 [78,6;233,5] p=0,002	315,2±3,12 [100,2;618,2] p=0,000	45,5±0,65 [13;56,3] p=0,000	103,5±6,22 [16;114,5] p=0,001	226,7±5,45 [102,7;312,8] p=0,081	183,1±7,12 [64,5;280,2] p=0,016	89,2±3,16 [54,5;113,5] p=0,011	62,4±2,51 [50,3;88,1] p=0,093
	14	104,2±11,54 [32,7;115,9] 0,000	106,8±8,84 [55,9;330,7] p=0,000	38,7±1,16 [13;44,2] p=0,000	37,2±1,07 [11;45,8] p=0,000	99,3±1,01 [34,9;108,2] p=0,017	81,3±10,21 [24,5;142,5] p=0,002	43,1±6,84 [13,3;74,7] p=0,000	30,1±1,08 [26,4;41,5] p=0,037

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
СРБ, мг/л Средняя ±m [min; max]	0	147,7±15,03 [95,15;258,6]	137,7±3,41 [81,23;261,35]	181,2±37,10 [111,23;294,3]	132,1±15,76 [89,92;209,23]	155,2±4,21 [108,43;245,8]	184,9±4,36 [69,21;407,12]	132,2±11,65 [85,1;288,23]	60,8±2,04 [43,02;87,1]
	3	81,1±4,12 [23,03;102,6] p=0,022	70,3±6,12 [22,04;114,23] p=0,000	102,4±1,43 [45,32;117,84] p=0,084	43,2±2,05 [5,12;67,84] p=0,000	66,8±2,07 [34,78;112,35] p=0,055	122,9±2,07 [45,82;314,06] p=0,066	81,3±7,23 [37,04;164,2] p=0,002	32,4±2,11 [20,03;65,11] p=0,025
	7	17,2±0,65 [2,12;24,84] p=0,000	34,3±0,50 [3,09;71,03] p=0,000	65,2±0,68 [22,54;88,4] p=0,003	20,1±0,51 [2,16;32,9] p=0,000	27,4±0,12 [11,34;44,16] p=0,000	39,8±0,55 [9,21;81,37] p=0,013	23,1±0,13 [4,76;61,08] p=0,000	8,8±0,06 [5,41;16,37] p=0,000
	14	3,5±0,03 [0,87;5,12] p=0,000	2,19±0,04 [0,76;15,09] p=0,000	4,04±0,11 [0,87;5,04] p=0,000	2,1±0,01 [0,15;4,36] p=0,000	7,1±0,06 [2,54;15,74] p=0,000	4,8±0,07 [0,54;15,44] p=0,000	3,2±0,05 [0,12;8,43] p=0,000	1,5±0,01 [0,24;2,14] p=0,000

Таблица 14. Динамика маркёров вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА в условиях применения различных схем терапии (n=80) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=86 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=21	ГКС в/в + ЦиА n=14	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=8	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=8	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=6	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=6
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	2,1 [1;5]	1,8 [1;4]	2 [1; 3]	1,9 [1;4]	2,9 [1;4]	2,5 [1;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения								
ЛДГ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	1710,8±42,06 [985,3;2956,9]	1980,3±65,09 [317,4;4984]	918,9±9,43 [539,3;1594,9]	307,7±3,54 [203,2;734,8]	879,2±5,43 [213,2;1203,4]	2132,7±32,60 [819,4;5245]	1002,7±27,22 [432,6;3025,4]	588,4±22,07 [512,4;671,5]
	3	1008,3±11,42 [612,4;1256,3] p=0,065	1196,9±13,74 [318,9;965,3] p=0,122	610,2±2,14 [237,1;819,5] p=0,085	301,3±6,11 [145;618,4] p=0,571	745,9±7,08 [302,6;916,1] p=0,475	1619,3±3,11 [792,1;3814,9] p=0,006	713,2±6,32 [214,6;1913,9] p=0,064	592,1±7,23 [318,2;718,1] p=0,514
	7	714,8±2,54 [310;805,2] p=0,018	773,9±8,41 [214;1543] p=0,002	416,8±5,32 [220;515,8] p=0,000	216,5±3,02 [136,6;364,8] p=0,169	512,5±11,32 [213,3;712,6] p=0,074	990,2±5,08 [612,5;1983] p=0,001	317,4±15,48 [132,4;557,3] p=0,028	402,8±3,46 [289,4;503,9] p=0,207
	14	498,1±6,13 [281,4;661,9] p=0,006	384±5,33 [107,3;699,8] p=0,001	305,2±7,06 [218,1;360,2] p=0,000	218,6±6,13 [138;265,1] p=0,055	376,4±17,34 [167,1;556,9] p=0,000	619±7,45 [315,3;809,2] p=0,000	203,7±2,05 [114,6;396,4] p=0,000	385,5±2,07 [177,3;442,9] p=0,041

Примечание. вГФС – вторичный гемофагоцитарный синдром, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный).

Динамика маркёров вГФС в условиях применения различных схем терапии у «биологически наивных» пациентов с сЮИА

Динамика маркёров вГФС в условиях применения различных схем терапии у «биологически наивных» пациентов с сЮИА оценивалась у 65/83 пациентов и представлена в табл. 15.

Проведенный анализ показал, что в наиболее короткие сроки положительная динамика и достоверное снижение маркеров активности вГФС наблюдались в условиях применения терапевтической схемы, включавшей внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ: лихорадка купировалась в первые 48 часов терапии, тенденция к снижению концентрации СРБ, ферритина, активности АСТ, АЛТ, ЛДГ в сыворотке крови, повышению числа лейкоцитов, тромбоцитов крови зарегистрирована уже через 72 часа; на 3-и сутки зарегистрировано статистически значимое снижение ключевого маркера вГФС концентрации ферритина, активности ЛДГ, концентрации СРБ в сыворотке крови, повышение числа тромбоцитов крови; на 7-е сутки – снижение активности АСТ в сыворотке крови, повышение числа лейкоцитов и уровня гемоглобина крови (табл. 15).

В условиях применения терапевтической схемы, включавшей внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ без пероральных ГКС на 3 сутки достоверно снизились лишь показатели активности АСТ и концентрации СРБ в сыворотке крови и повысилось число тромбоцитов крови; концентрация ферритина (ключевого маркера вГФС) и активность ЛДГ в сыворотке крови снизились, а число лейкоцитов крови повысилось на 7-е сутки после начала терапии (табл. 15).

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 (табл. 15).

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
Гемоглобин, г/л Средняя ±m [min; max]	0	96,4±3,15 [91;100]	90,4±2,05 [84;95]	94,3±1,34 [88;99]	103,8±6,04 [90;109]	93,7±3,12 [87;96]	95,5±1,42 [92;100]	112,2±3,11 [92;145]	86,1±5,37 [61;93]
	3	99,3±2,40 [95;103] p=0,075	96,2±1,41 [90;105] p=0,085	108,3±2,55 [97;113] p=0,000	108,4±5,23 [105;113] p=0,396	94,1±2,04 [88;98] p=0,552	100,4±0,67 [97;105] p=0,075	115,8±2,57 [102; 122] p=0,069	84,9±3,12 [62;88] p=0,084
	7	100,2±8,09 [94;108] p=0,058	101,4±13,02 [93; 110] p=0,004	106,9±0,84 [102;110] p=0,000	106,5±8,56 [103;110] p=0,149	102,8±5,08 [93;100] p=0,004	106,7±2,61 [101;112] p=0,007	117,5±6,44 [105; 125] p=0,062	99,5±1,42 [71;108] p=0,155
	14	107,7±6,12 [100;115] p=0,007	108,7±2,84 [103; 121] p=0,000	108,4±3,42 [105;115] p=0,000	110,4±14,54 [105;121] p=0,024	107,4±3,32 [102;105] p=0,000	107,1±3,05 [102;117] p=0,006	116±2,15 [110;127] p=0,301	100,5±4,18 [92;110] p=0,006

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
Лейкоциты, тыс./мкл Средняя ±m [min; max]	0	3,87±0,45 [2,9;5,67]	2,56±0,33 [0,69;4,12]	4,06±0,75 [3,36;6,03]	7,89±0,13 [6,91;11,67]	3,1±0,12 [1,76;4,99]	5,11±0,42 [4,02;8,18]	15,34±0,21 [4,14;25,84]	2,88±0,72 [1,94;4,34]
	3	3,96±0,13 [2,7;6,16] p=0,097	2,9±0,12 [1,3;8,8] p=0,061	5,8±0,14 [4,18;6,23] p=0,083	8,3±0,41 [6,04;12,57] p=0,057	3,4±0,65 [2,06;4,19] p=0,063	6,2±0,37 [4,78;7,95] p=0,077	12,6±0,16 [5,15;20,16] p=0,415	2,92±0,15 [2,16;3,78] p=0,537
	7	4,18±0,03 [3,17;6,28] p=0,008	4,1±0,84 [3,6;12,7] p=0,012	6,02±0,03 [4,67;6,43] p=0,087	10,8±0,15 [7,01;15,9] p=0,011	4,5±0,75 [3,12;6,82] p=0,077	8,1±0,11 [5,12;12,43] p=0,008	11,7±0,33 [6,8;15,13] p=0,061	3,88±0,62 [2,96;4,15] p=0,085
	14	5,2±0,02 [4,77;12,9] p=0,004	5,7±0,26 [3,7;18,1] p=0,000	5,98±0,24 [4,34;8,18] p=0,093	9,1±0,52 [6,19;13,71] p=0,040	4,89±0,62 [3,89;7,13] p=0,006	8,8±0,06 [5,62;11,67] p=0,000	11,5±0,42 [5,12;11,8] p=0,540	5,8±0,75 [3,96;7,08] p=0,003

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
Тромбоциты, тыс./мкл Средняя ±m [min; max]	0	100,2±24,15 [84;116]	98,9±13,52 [93;103]	168,5±7,18 [111;216]	212,3±9,16 [108;315]	88,2±19,32 [69;101]	95,3±8,47 [86;108]	315,3±15,60 [208;523]	76,3±8,43 [41;95]
	3	210,4±19,06 [117;316] p=0,000	105,8±5,47 [98; 116] p=0,000	207,2±13,10 [132;360] p=0,079	309,5±5,07 [128;452] p=0,109	107,3±8,04 [87; 143] p=0,079	105,4±12,63 [97;118] p=0,230	304,5±11,75 [205; 418] p=0,084	98,7±8,14 [78;107] p=0,063
	7	225,8±11,43 [141;310] p=0,000	116,5±6,14 [108;234] p=0,000	265,8±7,21 [167;412] p=0,004	311±14,69 [202;466] p=0,394	110,8±15,02 [98;196] p=0,068	216,8±8,42 [198;312] p=0,008	317±2,62 [216;387] p=0,130	102,5±16,88 [96;112] p=0,000
	14	344,9±15,07 [284;415] p=0,000	265,8±0,72 [205;418] p=0,000	277,1±6,15 [199;516] p=0,003	341±19,04 [184;503] p=0,047	210±11,84 [187;413] p=0,009	387,5±13,05 [215;461] p=0,000	315,5±9,51 [220; 319] p=0,334	177,5±4,06 [102;219] p=0,000

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
Ферритин, нг/мл Средняя ±m [min; max]	0	1613,4±41,87 [815,2;11250]	15145,9±53,04 [1567,9;130149,2]	13887,2±36,18 [1236;130149]	2250,4±43,12 [702,38;7880,3]	6210,2±12,43 [944,6;29250,4]	6883,2±23,74 [1087;15870,2]	4403,5±13,42 [960;9430,8]	24613,2±41,05 [2750;67780,4]
	3	1047,2±11,63 [617,7;4023,5] p=0,081	12176,1±16,82 [1211,8;67540,1] p=0,024	6007,4±8,76 [615,2;1314,9] p=0,009	718,3±1,06 [410,8;2007] p=0,002	3065,7±10,62 [1007,3;6609] p=0,003	3210,5±25,06 [817,4;5210,7] p=0,002	2818,9±10,57 [512;1537,1] p=0,006	12187,5±20,83 [916,3;4670,8] p=0,001
	7	810,5±8,12 [274,8;916,2] p=0,008	3312,5±16,45 [919,4;3760,1] p=0,002	1516,8±12,07 [112,8;682,4] p=0,000	516,7±42,16 [143,9;819,9] p=0,000	1508,5±13,05 [712,9;1905,3] p=0,002	1005,3±16,20 [610,3;1375,2] p=0,000	682,8±12,06 [312,3;1087,4] p=0,000	1917,3±7,11 [823,4;3012] p=0,000
	14	571,3±43,12 [145,5;610,3] p=0,005	618,6±10,62 [78,2;974,2] p=0,000	317,2±13,65 [112,2; 447,9] p=0,000	317,2±35,17 [67,8;459,2] p=0,000	870,1±8,84 [516,8;1003] p=0,000	612,2±8,19 [144,8;773,9] p=0,000	312,2±7,42 [126,6;417,9] p=0,000	718,9±12,68 [408,5;1005] p=0,000

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
АСТ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	308,5±11,65 [162,75;512,3]	715,3±8,15 [482,59;1519]	187,4±8,03 [89,1;317,26]	232,6±2,15 [85,2;403,2]	373,2±12,61 [231,2;887,3]	194,7±13,72 [62,29;287,4]	168±12,32 [43;204]	512,7±6,23 [315,28;916,37]
	3	220,1±7,14 [102,2;218,5] p=0,025	664,9±6,42 [403; 1084] p=0,062	101,4±12,16 [45,2;112,8] p=0,020	135,9±25,07 [43,3;217,9] p=0,097	304,6±9,25 [207,8;796,1] p=0,059	112,4±7,41 [59,2;160,3] p=0,456	97,4±8,64 [29; 151] p=0,008	486,5±9,04 [247,1;802,4] p=0,084
	7	103,7±5,87 [54,2;147,9] p=0,018	316,2±10,51 [207,4;718,5] p=0,002	65,3±4,75 [14;73,3] p=0,000	101,2±6,12 [14;132,7] p=0,007	187,8±18,03 [102;287,4] p=0,001	65,3±3,18 [24,8;98,3] p=0,000	45,5±5,32 [22; 68] p=0,001	257,7±5,12 [102;404,7] p=0,002
	14	46,3±1,12 [12,2;64,1] p=0,000	105,7±9,31 [27,8;133,8] p=0,000	42,5±6,02 [10;53,2] p=0,000	65,9±0,21 [12;70,3] p=0,002	102,1±11,79 [63,7;132,3] p=0,001	34,8±6,43 [16,2;42,7] p=0,000	31,7±2,78 [15;44] p=0,001	289±10,49 [56,6;109,7] p=0,007

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
АЛТ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	412,6±1,65 [203,43;699,7]	1084,3±25,16 [617,4;2697]	205,2±12,53 [99,25; 432,7]	321,6±5,11 [105,54;398,75]	395,7±21,04 [201,5;512,54]	196,5±5,17 [70,31;258,32]	112,4±11,07 [32,7;152,13]	603,4±16,42 [402,04;786,11]
	3	402,5±13,54 [189,7;682,1] p=0,079	770,1±14,85 [502,1;1437,9] p=0,090	87,4±7,04 [35,3;109,43] p=0,001	117,8±8,42 [32,5;159,16] p=0,004	312,7±6,42 [220;500,1] p=0,098	108,3±6,11 [62,3;112,3] p=0,088	61,5±9,13 [22;86] p=0,000	318,2±8,73 [210;512,6] p=0,008
	7	209,4±4,02 [78,6;233,5] p=0,002	317,8±6,34 [115,9;618,2] p=0,000	44,2±3,13 [13;56,3] p=0,000	103,5±6,22 [16;114,5] p=0,001	237,9±14,36 [102,7;312,8] p=0,075	114,5±5,37 [67,4;137,8] p=0,349	33±2,05 [17;43] p=0,000	223,7±9,04 [104,6;280,2] p=0,000
	14	104,2±11,54 [32,7;115,9] p=0,000	124,4±8,42 [55,9;330,7] p=0,000	40,8±3,02 [13;44,2] p=0,000	37,2±1,07 [11;45,8] p=0,000	103,6±8,45 [34,9;108,2] p=0,004	54,3±7,16 [13,6;60,1] p=0,003	21,5±0,85 [15;38] p=0,000	106,8±10,35 [45,3;142,5] p=0,000

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
СРБ, мг/л Средняя ±m [min; max]	0	147,7±15,03 [95,15;258,6]	153,5±12,06 [102,86;261,35]	178,9±13,44 [111,23;294,3]	132,1±15,76 [89,92;209,23]	157,8±11,05 [108,43;245,8]	117,4±5,06 [85,96;204,7]	70,3±2,05 [7,54;112,82]	195,4±3,16 [97,56;368,3]
	3	81,1±4,12 [23,03;102,6] p=0,022	77,8±7,32 [45,07;103,55] p=0,001	109,2±4,01 [45,32;117,84] p=0,060	43,2±2,05 [5,12;67,84] p=0,000	69,5±10,63 [34,78;112,35] p=0,037	59,4±2,13 [32,12;87,51] p=0,002	33,5±4,11 [1,26;65,33] p=0,000	87,3±1,45 [51,26;174,5] p=0,003
	7	17,2±0,65 [2,12;24,84] p=0,000	44,8±2,04 [12,36;71,03] p=0,000	63,9±0,84 [22,54;86,12] p=0,000	20,1±0,51 [2,16;32,9] p=0,000	32,1±0,15 [20,8;44,16] p=0,001	6,09±0,40 [3,27;11,96] p=0,000	26,9±1,73 [0,86;34,15] p=0,000	63,3±2,03 [25,5;81,37] p=0,000
	14	3,5±0,03 [0,87;5,12] p=0,000	1,2±0,02 [0,76;4,17] p=0,000	4,17±0,01 [0,87;5,04] p=0,000	2,1±0,01 [0,15;4,36] p=0,000	8,4±0,12 [2,54;15,74] p=0,000	2,5±0,52 [0,76;4,81] p=0,000	6,8±0,06 [0,32;7,45] p=0,000	7,1±0,05 [1,68;15,44] p=0,000

Таблица 15. Динамика маркёров вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=65) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС							
		Случаи вГФС n=65 (абс.)							
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ n=15	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ <i>per os</i> n=12	ГКС в/в + ЦиА n=12	ГКС в/в + ВВИГ n=8	ГКС в/в + ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=6	ЦиА + ГКС <i>per os</i> n=4	ГКС в/в + Тоцилизумаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4
Срок нормализации t°		1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]
	Сутки наблюдения								
ЛДГ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	1710,8±42,06 [985,3;2956,9]	2876,3±16,05 [1102,1;4984]	943,8±5,13 [539,3;1594,9]	307,7±3,54 [203,2;734,8]	910,4±13,42 [308,6;1203,4]	734,3±16,24 [259;945]	408,2±2,45 [162;616,5]	3040±31,05 [1284;5245]
	3	1008,3±11,42 [612,4;1256,3] p=0,065	1616,8±11,32 [318,9;819,7] p=0,002	616,3±5,72 [237,1;819,5] p=0,047	301,3±6,11 [145;618,4] p=0,571	754,8±10,82 [302,6;916,1] p=0,022	607,3±11,30 [412,7;823,9] p=0,332	216,5±8,16 [104;317,7] p=0,054	2116,5±22,78 [919,7;3814,9] p=0,083
	7	714,8±2,54 [310;805,2] p=0,018	910,3±12,05 [408,2; 1543] p=0,001	483,2±2,16 [301;515,8] p=0,003	216,5±3,02 [136,6;364,8] p=0,169	550,6±8,85 [213,3;712,6] p=0,007	542,7±5,72 [215,9;608,2] p=0,129	213±5,12 [104;267,3] p=0,056	1006±12,06 [612,5;1983] p=0,000
	14	498,1±6,13 [281,4;661,9] p=0,006	216,1±9,42 [107,3; 415,1] p=0,000	311,4±1,77 [218,1;360,2] p=0,000	218,6±6,13 [138;265,1] p=0,055	408,2±2,34 [189,6;556,9] p=0,006	448,5±1,35 [206,2;507,3] p=0,028	218,9±3,78 [105;273,1] p=0,049	714,3±11,04 [315,3;809,2] p=0,000

Примечание. вГФС – вторичный гемофагоцитарный синдром, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный).

Динамика маркёров вГФС на фоне применения различных схем терапии у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА

Динамика маркёров вГФС на фоне применения различных схем терапии у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА оценивалась у 15/17 пациентов и представлена в табл. 16.

Результаты анализа показали, что в наиболее короткие сроки положительная динамика и достоверное снижение маркеров активности вГФС также как и у «биологически наивных» пациентов, но в более поздние сроки наблюдались в условиях применения схемы, включавшей внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ: лихорадка купировалась в первые 48 часов терапии, тенденция к снижению концентрации СРБ, ферритина, активности АСТ, АЛТ, ЛДГ в сыворотке крови, повышению числа лейкоцитов, тромбоцитов крови отмечались через 72 часа. На 3 сутки статистически значимо снизилась лишь концентрация СРБ в сыворотке крови; достоверное снижение концентрации ферритина, активности АСТ и ЛДГ в сыворотке крови, повышение числа лейкоцитов и тромбоцитов крови зарегистрировано на 7-е сутки после начала терапии (табл. 16).

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 (табл. 16).

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
Гемоглобин, г/л Средняя ±m [min; max]	0	78,3±5,42 [63;89]	110,5±9,52 [75;123]	89,5±1,42 [70;103]	93,3±6,42 [81;106]	103,6±2,01 [90;116]
	3	82,4±6,02 [79;100] p=0,119	105,2±5,34 [74;128] p=0,880	98,8±3,16 [96;100] p=0,007	98,3±4,82 [90;104] p=0,448	94,3±3,76 [86;102] p=0,776
	7	91,2±3,84 [87;107] p=0,003	100,8±2,06 [69;122] p=0,826	104,3±0,74 [100;109] p=0,000	107±3,12 [96;115] p=0,005	103,6±2,33 [98;110] p=0,409
	14	96,8±2,16 [90;110] p=0,000	97,3±4,31 [71;123] p=0,760	109,8±0,66 [107;115] p=0,000	112,6±5,77 [100;116] p=0,003	110,3±5,72 [108;113] 0,291

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
Лейкоциты, тыс./мкл Средняя ±m [min; max]	0	2,1±1,02 [0,7;3,06]	7±0,14 [1,94;14,3]	2,3±0,05 [1,07;6,12]	6,6±0,42 [3,62;11,08]	6,3±0,36 [4,17;10,5]
	3	2,3±0,57 [1,08;3,45] p=0,277	8,6±0,67 [2,97;14,97] p=0,085	4,1±0,07 [2,28;7,96] p=0,061	8,2±0,57 [3,05;12,45] p=0,048	5,3±0,25 [3,12;7,65] p=0,688
	7	4,5±0,34 [2,76;8,05] p=0,000	9,9±0,42 [5,73;14,3] p=0,051	4,7±0,11 [3,16;8,05] p=0,015	8,9±0,36 [3,7;15,02] p=0,042	9,4±0,78 [8,12;11,08] p=0,058
	14	7,3±0,05 [4,12;10,33] p=0,000	10,2±0,31 [2,23;15,86] p=0,007	6,2±0,19 [5,23;7,67] p=0,005	9,5±0,91 [4,76;14,31] p=0,008	11,5±0,02 [8,46;13,75] p=0,003

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
Тромбоциты, тыс./мкл Средняя ±m [min; max]	0	107,4±2,43 [4;158]	307±5,12 [57;584]	114,5±3,72 [48;139]	178,6±1,87 [112;216]	128,6±6,04 [96;188]
	3	113,7±5,36 [72;131] p=0,258	294,3±8,62 [54;723] p=0,773	125±8,64 [96;186] p=0,366	281,3±7,15 [203;387] p=0,001	127,3±7,45 [100;184] p=0,388
	7	145,8±2,82 [117;203] p=0,001	226,8±5,16 [119;457] p=0,500	210,8±7,13 [167;265] p=0,005	279±13,42 [226;315] p=0,001	175,3±6,15 [117;209] p=0,108
	14	216,3±0,45 [195;418] p=0,000	315,3±10,84 [84;521] p=0,356	289,3±3,44 [220;415] p=0,001	270,6±7,08 [220;328] p=0,001	262,6±4,11 [200;312] p=0,001

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
Ферритин, нг/мл Средняя ±m [min; max]	0	17705,7±15,03 [3219,7;121396]	3176,9±11,06 [1345;4863,47]	6614,4±6,34 [1708,5;12403]	5434,9±42,52 [4127,8;6217,9]	3230,3±5,08 [1208,5;5470,4]
	3	10213,6±11,42 [1043,2;65402] p=0,083	5338,4±8,12 [1141,61;14048] p=0,170	5090,9±6,18 [2035;9016,2] p=0,098	3599,7±31,08 [2438,2;5150,9] p=0,134	2294,6±9,16 [910,2;3472,6] p=0,078
	7	3662,9±8,94 [812,3;12035] p=0,031	1988,2±9,06 [182,5;3529] p=0,000	1991,7±8,02 [1207,5;3710,2] p=0,002	1520±35,73 [1203,7;2187,5] p=0,005	1328,3±12,03 [818,4;2110,5] p=0,007
	14	1006,3±12,15 [415,8;2314,9] p=0,000	650,1±11,04 [39,11;1670] p=0,000	844,4±10,14 [716,4;1025,9] p=0,000	781,9±7,01 [689,3;895,3] p=0,000	817,9±8,44 [617,8;1013] p=0,002

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
АСТ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	189,2±6,05 [108,3;767,4]	111,8±2,67 [35,76;310,27]	244,3±4,15 [162,1;412,3]	100,8±2,85 [65,8;140,6]	94,3±2,86 [44,2;135,8]
	3	177,4±11,13 [121,9;605,3] p=0,072	183,5±8,43 [31,8;506,03] p=0,475	223,5±3,08 [118,7;287,9] p=0,344	109,1±2,13 [66,8;171,4] p=0,053	76,3±0,64 [42,1;96,5] p=0,410
	7	132,9±4,84 [98;166,4] p=0,023	120,5±2,12 [29,95;196,66] p=0,490	88,4±1,66 [73,1;108,6] p=0,015	69,3±6,43 [42,7;100,3] p=0,023	65,6±1,87 [50,3;84,7] p=0,054
	14	77,5±2,16 [32,7;90,2] p=0,006	53,4±5,03 [33;106] p=0,003	59,3±1,75 [45,6;79,4] p=0,000	37,9±0,65 [27,6;51,2] p=0,015	36,6±1,29 [25,9;48,1] p=0,009

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
АЛТ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	615,8±12,65 [213,6;1272,3]	270,5±7,25 [10,1;880,24]	318,2±2,54 [196,3;574,9]	87,6±0,66 [78,3;96,1]	100,6±3,02 [83,3;113,5]
	3	504,1±1,23 [105,8;886,4] p=0,058	380,9±2,48 [8,23;1221,97] p=0,327	338,4±8,46 [122,4;512,2] p=0,608	71,5±1,07 [52,3;89,4] p=0,061	92,6±4,02 [81,1;100,6] p=0,295
	7	312,6±2,54 [100,2;613,8] p=0,002	327,2±4,11 [23,9;715,8] p=0,682	142,5±1,62 [64,5;216,7] p=0,015	67,1±0,34 [50,3;88,1] p=0,087	58,9±1,18 [38,9;86] p=0,024
	14	89,1±9,92 [75,5;118,4] p=0,000	147,3±7,44 [24,4;337,3] p=0,011	55,7±2,64 [24,5;86,1] p=0,000	34,3±1,68 [26,4;41,5] p=0,028	37,9±0,37 [32;42,8] p=0,003

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
СРБ, мг/л Средняя ±m [min; max]	0	121,8±1,54 [81,23;208,15]	5,7±0,12 [0,83;16,23]	174,3±2,16 [69,21;407,12]	62,2±0,43 [43,02;87,14]	41,1±1,32 [18,63;81,09]
	3	62,7±2,48 [22,04;114,23] p=0,005	3,2±0,35 [0,68;5,06] p=0,067	158,5±1,76 [45,82;314,06] p=0,099	44,8±0,66 [26,05;65,11] p=0,592	30,4±0,50 [12,76;55,43] p=0,266
	7	23,8±0,16 [3,09;45,68] p=0,002	15,9±0,05 [0,4;60,96] p=0,885	16,3±0,09 [9,21;32,69] p=0,000	10,2±0,93 [6,07;16,37] p=0,003	3,6±0,01 [2,03;5,16] p=0,011
	14	3,18±0,07 [1,45;15,09] p=0,000	0,8±0,05 [0,14;2,14] p=0,009	2,5±0,03 [0,54;6,13] p=0,000	1,3±0,06 [0,67;2,14] p=0,000	2,5±0,17 [1,36;4,03] p=0,000

Таблица 16. Динамика маркёров вГФС у «биологически не наивных» пациентов с сЮИА на фоне применения различных схем терапии (n=15) (продолжение).

Маркеры вГФС		СХЕМЫ ТЕРАПИИ вГФС				
		Случаи вГФС n=23 (абс.)				
		ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=9	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + ритуксимаб n=4	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> + канакинумаб n=4	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС <i>per os</i> n=3	ГКС в/в + ГКС <i>per os</i> n=3
Срок нормализации t°		3,1 [2;5]	3,2 [2;4]	3,7 [3;4]	2,3 [2;3]	2,3 [2;3]
	Сутки наблюдения					
ЛДГ, Ед/л Средняя ±m [min; max]	0	1084,2±8,43 [317,4;1632,9]	563,1±3,14 [281,58;906,09]	1225,3±11,76 [819,4;2148,57]	590,1±4,22 [512,4;671,5]	917,6±3,47 [736,2;1207,4]
	3	776,9±10,11 [423,8;965,3] p=0,086	680,4±5,47 [316,2;1027,84] p=0,760	1122,1±15,08 [792,1;1896,3] p=0,380	605,3±5,25 [412,8;718,1] p=0,678	670,8±7,14 [416,2;983,9] p=0,052
	7	637,6±8,21 [214;702,9] p=0,004	515,9±4,43 [486;548,78] p=0,373	974,3±18,54 [800,5;1314,7] p=0,254	416,2±6,87 [328,8;503,9] p=0,062	506,7±4,53 [376,8;615,3] p=0,048
	14	551,9±6,07 [203;699,8] p=0,000	381,3±5,18 [264,57;480,05] p=0,066	523,6±9,06 [422,3;756,2] p=0,005	404,1±3,23 [367,5;442,9] p=0,041	439,3±6,12 [380,2;520,7] p=0,007

Примечание. вГФС – вторичный гемофагоцитарный синдром, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный).

3.6.3. Эффективность схем терапии вГФС, включавших генно-инженерные биологические препараты (тоцилизумаб, канакинумаб, ритуксимаб) у пациентов с сЮИА

Эффективность монотерапии вГФС тоцилизумабом у «биологически наивных» пациентов с сЮИА

В исследование включено 6 «биологически наивных» пациентов с вГФС, 4 пациента получали иммунодепрессанты: из них 2 – метотрексат, 1 – азатиоприн, 1 – лефлуномид; 2 пациента иммунодепрессантами не лечились. Всем детям была проведена внутривенная инфузия тоцилизумаба согласно инструкции без применения ГКС, ЦиА и ВВИГ. Достижение критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии ГФС зарегистрировано в среднем через 4,5 (3,25;5,0) и 13,5 (12,25; 18,5) сут., соответственно (табл. 17). Исходом всех случаев вГФС в данной когорте являлась ремиссия.

Таблица 17. Эффективность монотерапии вГФС тоцилизумабом у «биологически наивных» пациентов с сЮИА (n=6).

№ пациента		1	2	3	4	5	6
Возраст		5 л	15 л	14 л	2 г	17 л	5 л
Диагноз		сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА
Предшествующее лечение		МТ	АЗА	МТ	-	ЛЕФ	-
Срок нормализации t°		1	1	2	2	1	1
Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения						
Гемоглобин, г/л	0	101	104	87	94	107	98
	3	109	113	97	98	108	101
	7	104	116	135	102	101	115
	14	121	123	137	104	110	117
Лейкоциты, тыс./мкл	0	21,61	10,06	14,28	19,95	11,33	14,85
	3	22,09	7,66	4,2	12,65	10,2	18,5
	7	6,39	11,08	4,75	16,07	4,52	14,35
	14	7,85	9,71	4,85	4,93	6,11	11,61
Тромбоциты, тыс./мкл	0	445	529	428	321	146	486
	3	579	435	294	274	203	461
	7	404	377	292	297	183	351
	14	293	250	220	289	195	322
Ферритин, нг/мл	0	2699,7	2013,4	1916,78	1283,38	2206,77	940,77
	3	1670,47	1421,11	936,54	1731,23	2177,99	859,16
	7	248,46	637,09	612,2	615,2	618,35	532,72
	14	212,3	634,55	114,5	314,83	122,3	134,24

Таблица 17. Эффективность монотерапии вГФС тоцилизумабом у «биологически наивных» пациентов с сЮИА (n=6) (продолжение).

№ пациента		1	2	3	4	5	6
Возраст		5 л	15 л	14 л	2 г	17 л	5 л
Диагноз		сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА
Предшествующее лечение		МТ	АЗА	МТ	-	ЛЕФ	-
Срок нормализации t°		1	1	2	2	1	1
Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения						
Триглицериды, ммоль/л	0	1,78	1,8	2,5	1,89	1,75	1,93
	3	0,76	4,08	1,7	1,52	1,51	1,1
	7	0,61	1,2	1,1	1,1	1,11	1,16
	14	0,84	0,85	1,03	1,34	1,3	0,99
Фибриноген, г/л	0	-	6,44	1,86	4,39	6,9	5,98
	3	-	4,01	5,2	2,12	5,5	3,1
	7	-	3,02	4,28	3,03	2,03	3,52
	14	-	3,16	2,95	3,11	3,13	2,86
АСТ, Ед/л	0	53	52,7	17	58	27,4	58
	3	29	39,7	21	28	30,3	30
	7	24	33,6	38	31	22,5	34
	14	34	36,1	28	16	16	31
АЛТ, Ед/л	0	13	65,3	20	25	20,6	31
	3	19	33,5	9	15	19,5	18
	7	20	32	21	14	12	20
	14	28	25,9	18	10	12,5	19
СРБ, мг/л	0	262,58	102,03	56,14	45,52	87,22	67,35
	3	227,32	31,52	45,28	31,56	61,36	109,41
	7	4,56	6,86	0,36	16,2	2,15	119,16
	14	2,52	3,61	0,21	0,3	0,36	2,16
ЛДГ, Ед/л	0	264	270	274	261	219	251
	3	228	273	220	254	102	151
	7	241	220	215	122	115	153
	14	248	158	178	126	119	156
Сроки достижения критериев ответа на терапию, сутки		7	5	3	5	4	3
Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сутки		27	20	13	8	14	12

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, АЗА – азатиоприн, ЛЕФ – лефлуномид, МТ – метотрексат, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей канакинумаб, у пациентов с сЮИА

Моноклональное антитело к ИЛ-1 β (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, у пациентов с сЮИА

Ритуксимаб для лечения вГФС применялся у 5 пациентов: 1-го «биологически наивного» и у 4-х пациентов с вГФС, развившимся на фоне терапии ГИБП: у 2-х – канакинумабом, у 1-го – адалимумабом и у 1-го – тоцилизумабом. У 3-х пациентов триггерным фактором развития вГФС был вирус Эпштейна-Барр (выявленный в крови методом ПЦР): у 1 пациента, получавшего адалимумаб, у 2-х пациентов – канакинумаб. В качестве стартовой терапии 4-м пациентам (1, 2, 4, 5) применялась терапевтическая схема, включавшая внутривенные и пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ, 1 пациенту – в комбинации с тоцилизумабом. На введение тоцилизумаба у ребенка развилась аллергическая реакция, и терапия была прекращена. При попытке снижения дозы внутривенных ГКС у всех детей развивался рецидив вГФС. 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 (табл. 19).

Исходы в данной группе распределены следующим образом: у 3-х пациентов констатирована ремиссия, у 1 пациента – недостижение критериев ответа, у 1 пациента – летальный исход.

Таблица 18. Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей канакинумаб, у пациентов с сЮИА (n=8).

№ пациента	1#	2	3#	4	5#	6	7	8#	
Возраст	2,8 л	4 г	10 л	17 л	7 л	4 г	12 л	4 г	
Диагноз	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	
Предшествующее лечение	МТ, ТОЦ	ЦиА	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ТОЦ	-	ГКС <i>per os</i> , ЦиА, ТОЦ	ГКС в/в	ГКС <i>per os</i> , ЦиА	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i> , ТОЦ	
Терапия вГФС до назначения канакинумаба	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	
Срок нормализации t°	1	1	4	3	4	2	2	4	
Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения								
Гемоглобин, г/л	0	110	100	105	80	95	106	104	134
	3	120	103	102	94	111	115	100	117
	7	120	100	94	111	108	110	121	121
	14	121	110	100	110	86	127	125	118
Лейкоциты, тыс./мкл	0	3,87	19,99	12,74	2,11	6,67	3,9	6,55	28,34
	3	5,75	14,12	5,07	4,13	10,2	6,24	8,95	17,36
	7	5,08	9,06	7,12	7,13	2,1	8,13	5,06	11,01
	14	8,12	10,43	4,16	6,05	1,71	5,84	10,84	8,35
Тромбоциты, тыс./мкл	0	156	296	295	47	35	145	201	411
	3	203	415	116	110	89	214	315	587
	7	312	212	102	114	90	221	376	196
	14	335	227	112	217	73	307	399	214

**Таблица 18. Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей канакинумаб, у пациентов с сЮИА (n=8)
(продолжение).**

№ пациента		1#	2	3#	4	5#	6	7	8#
Возраст		2,8 л	4 г	10 л	17 л	7 л	4 г	12 л	4 г
Диагноз		сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА
Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения								
Ферритин, нг/мл	0	1138	45000	24464	17643	12780	14466	18935	103004
	3	566	3678	1567	11845	10115	13016	17084	95314
	7	213	3301	3275	2065	11423	6123	15521	87012
	14	86	2156	9813	214,87	9024	246,11	4124	3156
Триглицериды, ммоль/л	0	1,63	2,29	4,82	6,98	6,05	3,16	2,61	3,99
	3	1,51	1,06	3,42	3,14	4,51	1,85	2,08	2,66
	7	1,1	2,12	3,17	3,06	4,06	2,03	3,12	1,87
	14	1,17	1,53	4,46	2,01	3,95	1,74	1,99	1,65
Фибриноген, г/л	0	4,13	4,93	3,17	0,94	8,22	1,24	3,33	1,57
	3	3,65	4,12	2,16	3,14	3,7	3,12	5,12	2,16
	7	4,22	3,76	1,96	4,65	0,88	2,88	2,08	2,65
	14	4,16	2,16	1,99	3,08	0,95	2,53	2,54	3,01
АСТ, Ед/л	0	62	95,3	207	260	96,28	62,91	55	75
	3	40	115,23	154	114	102,3	24	42	89
	7	27	108,41	186	75	99,01	17	13	15
	14	12	66,15	413	25	117	18	17	20

Таблица 18. Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей канакинумаб, у пациентов с сЮИА (n=8) (продолжение).

№ пациента		1#	2	3#	4	5#	6	7	8#
Возраст		2,8 л	4 г	10 л	17 л	7 л	4 г	12 л	4 г
Диагноз		сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА
Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения								
АЛТ, Ед/л	0	50	101,32	202	380	32,92	57,21	23	32
	3	30	98,53	116	113	65,13	42	14	65
	7	25	88,1	192	43	81,94	11	11	60
	14	27	52,85	306	18	116	18	26	14
СРБ, мг/л	0	73	59,16	25	154,23	9,73	23,71	38,06	81,13
	3	20,45	7,43	2,47	14,22	2,06	4,13	5,11	66,05
	7	0,94	2,06	2,15	3,05	0,75	1,27	0,47	13,11
	14	0,87	1,49	3,81	0,54	0,81	1,17	0,62	0,48
ЛДГ, Ед/л	0	526	649	3663	414	2148,5	435,48	563,08	713
	3	255,32	415,23	892	208	1145,2	312,64	412,67	401,25
	7	206,48	513,66	1230	251	1007	330,16	212,08	187,07
	14	214,23	317,08	1144	187	2116	201,36	196,45	235,08
Сроки достижения критериев ответа на терапию, сутки		1	15	12	7	10	4	9	11
Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сутки		5	35	-	15	-	6	20	15

Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды, Циа – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, КАН – канакинумаб, ТОЦ – тоцилизумаб, МТ – метотрексат, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Таблица 19. Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей ритуксимаб, у пациентов с сЮИА (n=5).

№ пациента		1	2	3	4	5
Возраст		17 л	4 г	2 г	14 л	3 г
Диагноз		сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА
Предшествующее лечение сЮИА		ЛЕФ, АДА	ГКС <i>per os</i> , КАН		ГКС <i>per os</i> , МТ, КАН	КАН
Терапия вГФС до введения ритуксимаба		ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i> , ТОЦ (аллерг. р-ия)	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>
Срок нормализации t°		2	4	1	2	4
Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения					
Гемоглобин, г/л	0	121	96	75	102	123
	3	126	93	98	74	128
	7	122	91	87	69	121
	14	123	80	80	71	115
Лейкоциты, тыс./мкл	0	4,34	7,53	16,8	1,94	14,3
	3	5,69	14,97	7,3	2,97	10,78
	7	8,7	11,01	6,6	5,73	14,3
	14	9,23	13,5	2,92	2,23	15,86
Тромбоциты, тыс./мкл	0	130	584	208	57	457
	3	131	723	467	54	269
	7	150	181	466	119	457
	14	145	511	107	84	521
Ферритин, нг/мл	0	1642	4863,47	1345	4618	1584
	3	1495	1141,61	34,96	14048	4669
	7	3529	1155,48	31,38	3086	182,5
	14	1670	502	112,7	389,3	39,11
Триглицериды, ммоль/л	0	8,68	1,81	1,7	2,64	5,47
	3	1,63	1,77	1,13	3,05	3,65
	7	3,5	1,86	2,21	3,22	4,1
	14	2,67	2,65	1,81	3,15	2,93
Фибриноген, г/л	0	5,07	3,05	3,5	1,66	4,8
	3	7,38	5,03	3,8	1,84	2,78
	7	2,69	1,11	3,12	1,52	2,12
	14	2,32	3,13	2,65	2,2	2,63
АСТ, Ед/л	0	35,76	45,7	140,86	310,27	55,6
	3	89,49	31,8	36,57	506,03	106,67
	7	196,66	85,1	28,57	170,7	29,95
	14	106	33	47,35	40,2	34,36

Таблица 19. Эффективность схемы терапии вГФС, включавшей ритуксимаб, у пациентов с сЮИА (n=5) (продолжение).

№ пациента		1	2	3	4	5
Возраст		17 л	4 г	2 г	14 л	3 г
Диагноз		сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА	сЮИА
Предшествующее лечение сЮИА		ЛЕФ, АДА	ГКС <i>per os</i> , КАН		ГКС <i>per os</i> , МТ, КАН	КАН
Терапия вГФС до введения ритуксимаба		ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i> , ТОЦ (аллерг. р-ия)	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>	ГКС в/в, ВВИГ, ЦиА, ГКС <i>per os</i>
Срок нормализации t°		2	4	1	2	4
Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения					
АЛТ, Ед/л	0	166,61	10,1	187,82	880,24	25,74
	3	283,56	10	18,93	1221,97	8,23
	7	513,16	23,9	13,8	715,8	56,06
	14	337,3	24,4	16,03	193,18	34,41
СРБ, мг/л	0	0,9	16,23	27,72	0,83	4,99
	3	2,16	5,06	16,57	0,68	4,79
	7	0,7	60,96	6,21	0,4	1,76
	14	0,31	2,14	42,42	0,14	0,47
ЛДГ, Ед/л	0	281,58	368,5	311,5	906,09	696,16
	3	399,44	316,2	314,55	1027,84	978,12
	7	548,78	512,4	280,95	486	516,32
	14	412,65	368	319	264,57	480,05
Инфекционный триггерный фактор		ВЭБ	-	-	ВЭБ	ВЭБ
Сроки достижения критериев ответа на терапию, сутки		15	7	3	6	12
Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сутки		-	-	21	32	35

Примечание. ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, КАН – канакинумаб, ТОС – тоцилизумаб, АДА – адалимумаб, ЛЕФ – лефлуномид, МТ – метотрексат, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр.

3.6.4. Снижение дозы/отмена внутривенных ГКС у пациентов с вГФС при сЮИА

Внутривенные ГКС для лечения вГФС применялись в 99/114 (86,84%) случаях: в 69/114 (60,52%) – дексаметазон (53/69 «биологически наивные», 16/69 «биологически не наивные»), в 30/114 (26,32%) – метилпреднизолон (18/30 «биологически наивные», 12/30 «биологически не наивные»).

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 метилпреднизолона 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.

3.6.5. 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.

3.6.6. Переключение на ГИБП с новым механизмом действия для лечения сЮИА в группе «биологически не наивных» пациентов

В анализ включены 28/30 (93,33%) случаев вГФС у 17/100 «биологически не наивных» пациентов; 2/30 (6,67%) пациента в анализ не были включены ввиду летального исхода.

После купирования вГФС переключение с ГИБП, на котором развился вГФС, на биологический препарат с другим механизмом действия было проведено в 12/28 (42,86%) случаях: в 5/7 (71,43%) – с тоцилизумаба на канакинумаб, в 3/18 (16,67%) – с канакинумаба на ритуксимаб, в 1/18 (5,55%) – с канакинумаба на тоцилизумаб. Из 3-х пациентов, получавших на момент развития вГФС ингибиторы ФНО α , у 1-го – проведено переключение с адалимумаба на ритуксимаб, у 2-х – с этанерцепта на канакинумаб.

В 16/28 (57,14%) случаях фоновый ГИБП, применявшийся для терапии сЮИА, не менялся: в 2/7 (28,57%) случаях – продолжена терапия тоцилизумабом; в 14/18 (77,78%) – канакинумабом. Проводилась модификация терапии ГКС и иммунодепрессантами.

3.7. Безрецидивное дожитие пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС

На этом этапе исследования оценивались:

- доля и длительность периода безрецидивного дожития среди пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС.

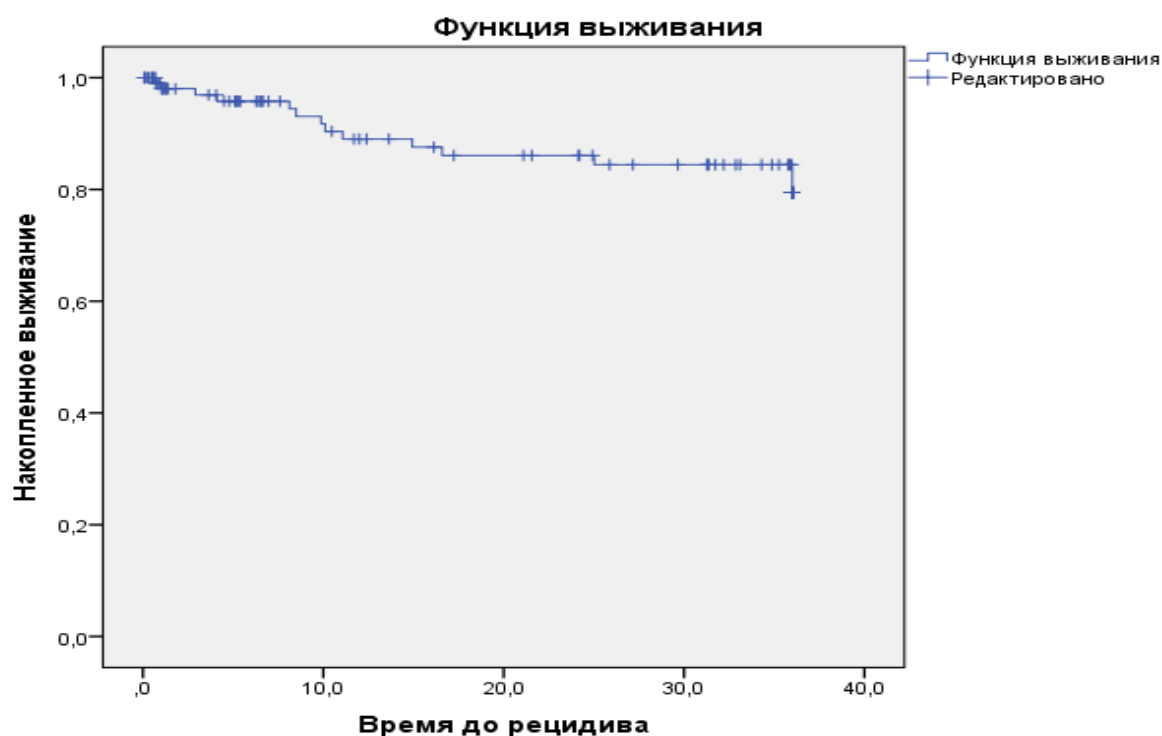
Доля безрецидивного дожития среди пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС

Доля безрецидивного дожития оценивалась в течение 36 месяцев в 89/114 (78,57%) случаях, у 79/100 (79%) пациентов с сЮИА.

Доля безрецидивного дожития среди пациентов с ЮИА после завершения терапии вГФС представлена на рис. 3, 4.

Доля цензурированных случаев безрецидивного дожития в общей группе пациентов с вГФС составила 87,7% (рис. 3): у «биологически наивных» – 98,8%, у «биологически не наивных» – 59,4% (рис. 4).

Доля цензурированных случаев безрецидивного дожития в группе «биологически наивных» пациентов, в терапевтическую схему лечения вГФС у которых не включались ГИБП, составила 87,5%, в случаях лечения «биологически наивного» вГФС тоцилизумабом – 85,7% (рис. 4). Наихудшие результаты получены в группе пациентов, у которых вГФС развился на фоне терапии сЮИА канакинумабом – только 40% случаев были цензурированы, т.е. не имели рецидива по итогам наблюдения в течение 36 месяцев (рис. 4).



Примечание здесь и далее. Функция безрецидивного дожития (стандартная ошибка и 95% доверительные интервалы)

Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера оценки функции безрецидивного дожития пациентов после завершения лечения вГФС

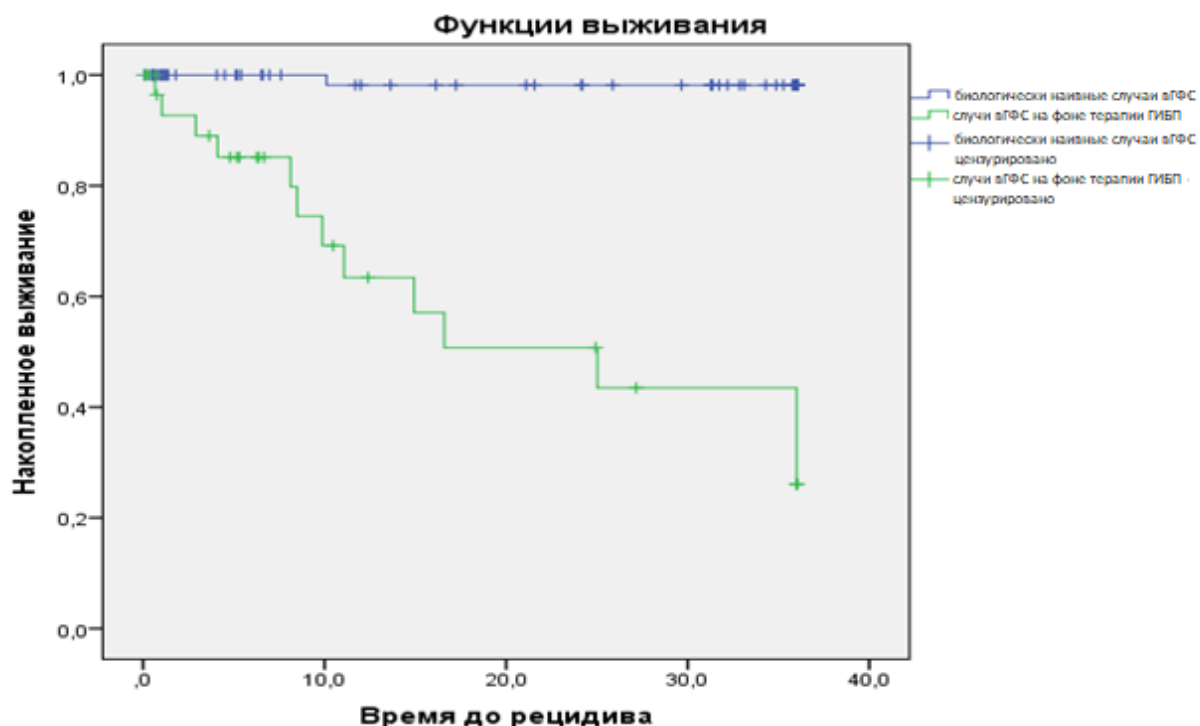


Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера оценки функции безрецидивного дожития пациентов с сЮИА после завершения лечения вГФС

Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС

Длительность периода безрецидивного дожития оценивалась в течение 36 месяцев в 89/114 (78,57%) случаях, у 79/100 (79%) пациентов с сЮИА.

Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС представлена в табл. 20.

Таблица 20. Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА по методу Каплана-Мейера после завершения лечения вГФС.

Случаи вГФС	Средняя длительность безрецидивного дожития, мес.				p
	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ		
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Биологически наивные (n= 80)	35,53	0,47	34,61	36,44	p<0,001
Биологически не наивные (n= 9)	21,84	3,17	15,62	28,07	
Все (n= 89)	32,01	1,12	29,81	34,21	

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Средняя длительность периода безрецидивного дожития для всех пациентов составила $32,01 \pm 0,11$ мес. (доверительный интервал (далее – ДИ) 95% 11,35-11,79); у «биологически наивных» пациентов – $35,53 \pm 0,47$ мес. – она была достоверно больше, чем у пациентов, у которых вГФС развился на фоне применения ГИБП для лечения сЮИА ($21,86 \pm 3,17$ мес., $p < 0,001$) (табл. 20).

Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА в зависимости от схем лечения вГФС представлена в табл. 19 и на рис. 5.

Отсутствие рецидивов наблюдалось у «биологически наивных» пациентов, у которых для лечения вГФС применялись тоцилизумаб или канакинумаб, а также у пациента, у которого вГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом, а в терапии вГФС использовался тоцилизумаб (табл. 19, рис. 5). Длительность безрецидивного периода у этих пациентов была достоверно дольше, чем у других больных сЮИА и вГФС (табл. 20, рис. 5).

В 66/84 (78,57%) случаях «биологически наивного» вГФС, при которых в схему терапии не включались ГИБП, рецидивы зарегистрированы в среднем через $27,37 \pm 7,05$ мес. (табл. 21, рис. 5).

Таблица 21. Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА по методу Каплана-Мейера в зависимости от схем лечения вГФС.

№	Схемы лечения при «биологически наивном» и «биологически не наивном» вГФС	Среднее время безрецидивного дожития, месяцы				p
		Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ		
				Нижняя граница	Верхняя граница	
1.	«Биологически наивный» вГФС + ТОЦ (n= 10)	36,00	0,00	-	-	p1-3<0,001 p1-4<0,001 p1-6<0,001 p2-4=0,003
2.	«Биологический наивный» вГФС + КАН (n= 4)	36,00	0,00	-	-	
3.	«Биологически не наивный» + ТОЦ (n= 1)	29,53	5,28	19,18	39,88	
4.	«Биологически не наивный» + КАН (n= 4)	16,68	3,75	9,34	24,02	
5.	«Биологически не наивный» + ритуксимаб (n= 4)	36,00	0,00	-	-	
6.	«Биологически наивный» вГФС без применения ГИБП (n= 66)	27,37	7,05	13,55	41,18	

Наименьший период безрецидивного дожития зарегистрирован 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), длительность безрецидивного периода была статистически достоверно меньше, чем в остальных подгруппах пациентов и составила $16,68 \pm 3,75$ мес. (табл. 21, рис. 5).

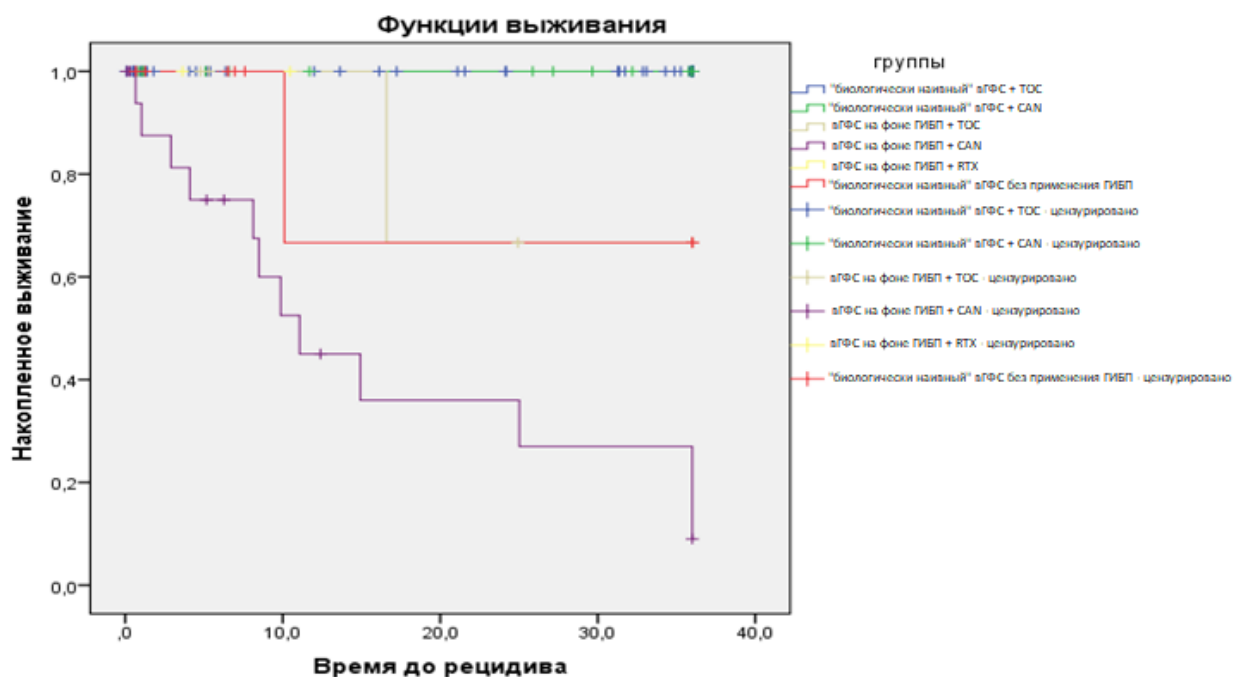


Рисунок 5. Кривые Каплана-Мейера оценки функции безрецидивного дожития пациентов с сЮИА в зависимости от схем лечения вГФС

Из 89/114 (78,07%) случаев вГФС (79/100 (79%) пациентов), которые наблюдались в течение 36 мес., зарегистрировано 14 случаев рецидива у 9 пациентов, из них у 6 – однократный, у 3 – неоднократный. Из 3 пациентов, у которых рецидив был неоднократным, у 2-х развились 3 рецидива вГФС, у 1-го – 2 рецидива; 11/14 (78,57%) случаев рецидивов зарегистрированы на фоне планового применения канакинумаба, 2/14 (14,29%) – тоцилизумаба, 1/14 (7,14%) – в условиях лечения иммунодепрессантом без применения ГИБП. Медиана длительности безрецидивного периода в этой когорте пациентов составила 11,25 месяцев [5,7;17,0].

Заключение

Полученные результаты позволили сделать следующее заключение:

- вторичный ГФС купировался у 97/100 (97%) пациентов в среднем через 16,9 дней; летальный исход развился у троих пациентов (3%);

- наиболее эффективная схема терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома, вне зависимости от фонового применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения системного ЮИА, включала внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ, в условиях ее применения в наиболее короткие сроки достигались критерии ответа на терапию, неактивной стадии вГФС, достоверное снижение сывороточной концентрации ферритина;

- у «биологически наивных» пациентов при применении комбинации внутривенных, пероральных ГКС и ВВИГ достоверное снижение ключевого маркера вГФС – концентрации ферритина сыворотки крови, достижение критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС регистрировались в >1,5 раз быстрее, чем у «биологически не наивных», что, вероятно, связано с более выраженными клиническими проявлениями, высокими лабораторными маркерами вГФС и, соответственно, более ранним началом иммуносупрессивной терапии;

- при неэффективности терапевтической схемы, включавшей внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов, не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*, вне зависимости от фонового лечения сЮИА другими ГИБП, дополнительное назначение моноклонального антитела к ИЛ-1 β канакиумаба обеспечило достижение критериев ответа на терапию у 75% пациентов;

- при неэффективности терапевтической схемы, включавшей внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ для лечения вГФС, развившегося на фоне применения ГИБП (адалиумаб, тоцилизумаб, канакиумаб) для лечения сЮИА и подтвержденного инфицирования вирусами из семейства *Herpesviridae* дополнительное назначение

моноклонального антитела к CD20+ В лимфоцитам ритуксимаба обеспечило достижение критериев ответа на терапию у 3/5 пациентов;

- доля цензурированных случаев безрецидивного дожития в течение 36 месяцев наблюдения в общей когорте пациентов с сЮИА составила 88%; у «биологически наивных» – достоверно больше (99%), чем у «биологически не наивных» (59%), наименьшая (40%) – у «биологически не наивных» пациентов, у которых вГФС развился в условиях лечения сЮИА канакинумабом;

- безрецидивный период в течение 36 мес. наблюдения в общей когорте пациентов с сЮИА составил в среднем 32,0 мес.; у «биологически наивных» – достоверно длительнее (35,5 мес.), чем у «биологически не наивных» (~22 мес.), наиболее длительный – у «биологически наивных», получавших тоцилизумаб/канакинумаб для лечения вГФС (36 мес.), наименее длительный (~17 мес.) – у «биологически не наивных», у которых вГФС, развился в условиях лечения сЮИА канакинумабом.

3.8. Прогностическая модель и ранние маркеры развития вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

На данном этапе работы были поставлены следующие задачи:

- определить анамнестические, клинические и лабораторные показатели для включения в многофакторный регрессионный анализ;
- построить прогностическую модель развития вГФС у пациентов сЮИА;
- выявить ранние маркеры развития вГФС у пациентов с сЮИА.

3.8.1. Анамнестические, клинические и лабораторные показатели для включения в многофакторный регрессионный анализ

Анамнестические показатели включали: применение до развития вГФС ГКС для перорального приема и/или внутривенного введения, иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин, лефлуномид) и ГИБП (тоцилизумаб, канакинумаб, адалимумаб, этанерцепт).

Клинические показатели активности ВГФС включали: лихорадку, сыпь, гепатомегалию, спленомегалию, лимфаденопатию, миалгию, геморрагический синдром, поражение ЦНС, почек, легких, сердца. Частота клинических маркеров ВГФС, включенных в анализ предиктивных качеств у пациентов с сЮИА, представлена в табл. 6.

Лабораторные показатели активности ВГФС включали: уровень гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, СОЭ, активность АЛТ, АСТ, γ -ГГТ, ЛДГ, концентрацию креатинина, мочевины, СРБ, ферритина, триглицеридов, ПКТ, общего белка и альбумина сыворотки крови, электролитный состав крови (натрий, калий, хлориды, железо), показатели системы гемостаза (протромбин по Квику, тромбиновое время, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, D-димер, фибриноген, фибрин-мономер, фактор фон Виллебранда, протеин S, протеин C). Значения лабораторных маркеров ВГФС, включенные в анализ предиктивных качеств у пациентов с сЮИА, представлены в табл. 7.

3.8.2. Прогностическая модель развития ВГФС у пациентов сЮИА

Пошаговым методом построена прогностическая модель, основанная только на показателях, вносящих статистически значимый вклад в результаты прогнозирования. В прогностическую модель вошли пять статистически значимых параметров: наличие или отсутствие лимфаденопатии; число эритроцитов крови (млн/мкл); активность ЛДГ сыворотки крови (Ед/л); число тромбоцитов крови (тыс./мкл); концентрация хлоридов сыворотки крови (ммоль/л) [66].

Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву $p=0,310$) и статистически значимой по критерию χ^2 -квадрат ($\chi^2=46,323$; $p<0,001$). Сводные данные по регрессионной модели представлены в табл. 22.

**Таблица 22. 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 <101,9 ммоль/л	0,012	1,401	1,077	1,823

3.8.3. Ранние маркеры развития вГФС у пациентов с сЮИА

Результаты анализа построенной прогностической модели, обобщенные в данной работе, свидетельствуют о том, что статистически значимыми ранними маркерами развития вГФС в исследуемой когорте пациентов можно считать лимфаденопатию, снижение абсолютного числа эритроцитов и тромбоцитов в крови, снижение концентрации хлоридов и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови (табл. 22).

Коэффициент детерминации (R^2) 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 $0,954 \pm 0,027$ (ДИ 95% 0,902 – 1,000; $p < 0,001$), что указывает на высокое качество прогностической модели (рис. 6).

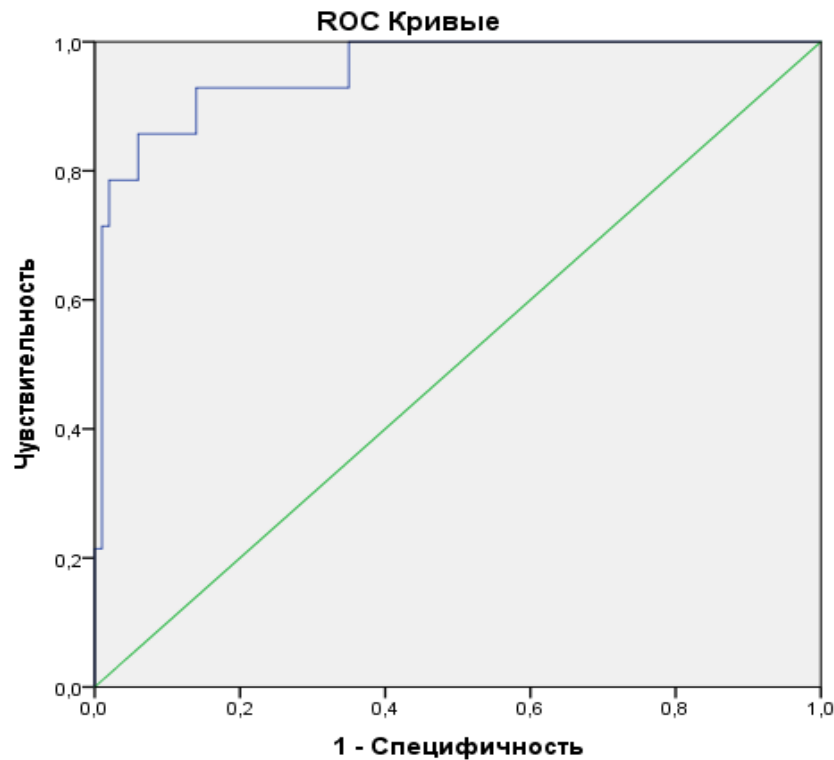


Рисунок 6. ROC-кривая прогнозирования развития ВГФС у пациентов с сЮИА

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать следующее заключение:

- прогностическая модель, разработанная методом многофакторного регрессионного анализа, при наличии лимфаденопатии, снижении числа эритроцитов крови $<4,34$ млн/мкл, числа тромбоцитов в крови <208 тыс./мкл, концентрации хлоридов $<101,9$ ммоль/л и повышении активности ЛДГ в сыворотке крови > 412 Ед/л с вероятностью 95,6% и специфичностью 98,0% позволяет заподозрить развитие ВГФС на ранних стадиях у вне зависимости от фонового применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения сЮИА.

3.9. Персонализированный алгоритм диагностики и лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом

На данном этапе работы была поставлена и решена задача разработать алгоритм персонализированной диагностики и терапии ВГФС у детей с сЮИА с учетом прогностической модели.

Учитывая результаты проведенного исследования, разработан алгоритм диагностики и терапии ВГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА.

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

Проведение оценки следующих 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.

Проведение оценки результатов следующих исследований:

- лабораторных: 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, электролитный состав крови (натрий, калий, хлориды, железо), скорость клубочковой фильтрации (при нарастании азотемии), свертывающая способность крови (протромбин по Квику, тромбиновое время, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, Д-димер, фибриноген, фибрин-мономер, фактор фон Виллебранда, протеин S, протеин C);

- инструментальных – 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-биологическим методом ПЦР с определением ДНК вирусов из семейства *Herpesviridae* (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1 и 2 типа).

После анализа вышеописанных клинических данных и результатов исследований пациентам необходимо верифицировать диагноз ВГФС согласно критериям А. Ravelli и соавт. от 2016 года (рис. 7) и инициировать иммуносупрессивную терапию в соответствии с алгоритмом лечения «биологически наивного» или «биологически не наивного» ВГФС (рис. 9-16).

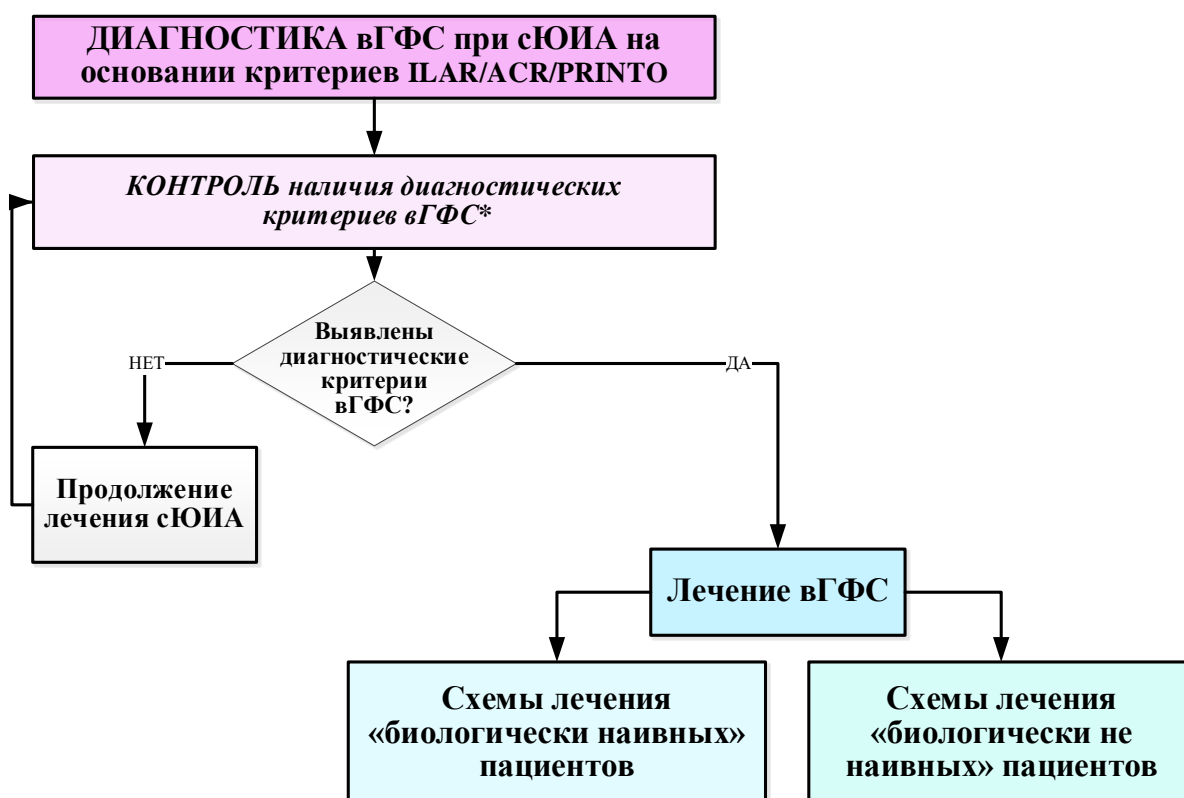


Рисунок 7. Алгоритм диагностики ВГФС у пациентов с сЮИА на основании критериев ILAR/ACR/PRINTO

**Диагностические критерии ВГФС при сЮИА (ILAR/ACR/PRINTO)*

Основные

- Фебрильная лихорадка
- Ферритин сыворотки крови >684 нг/мл

Дополнительные

- Тромбоциты $\leq 181 \times 10^9/\text{л}$
- АСТ сыворотки крови >48 Ед/л
- Триглицериды сыворотки крови >156 мг/дл
- Фибриноген сыворотки крови ≤ 360 мг/дл

Проведение контроля ранних маркеров развития ВГФС

Всем пациентам с сЮИА необходимо проведение контроля ранних маркеров развития вГФС (рис. 8):

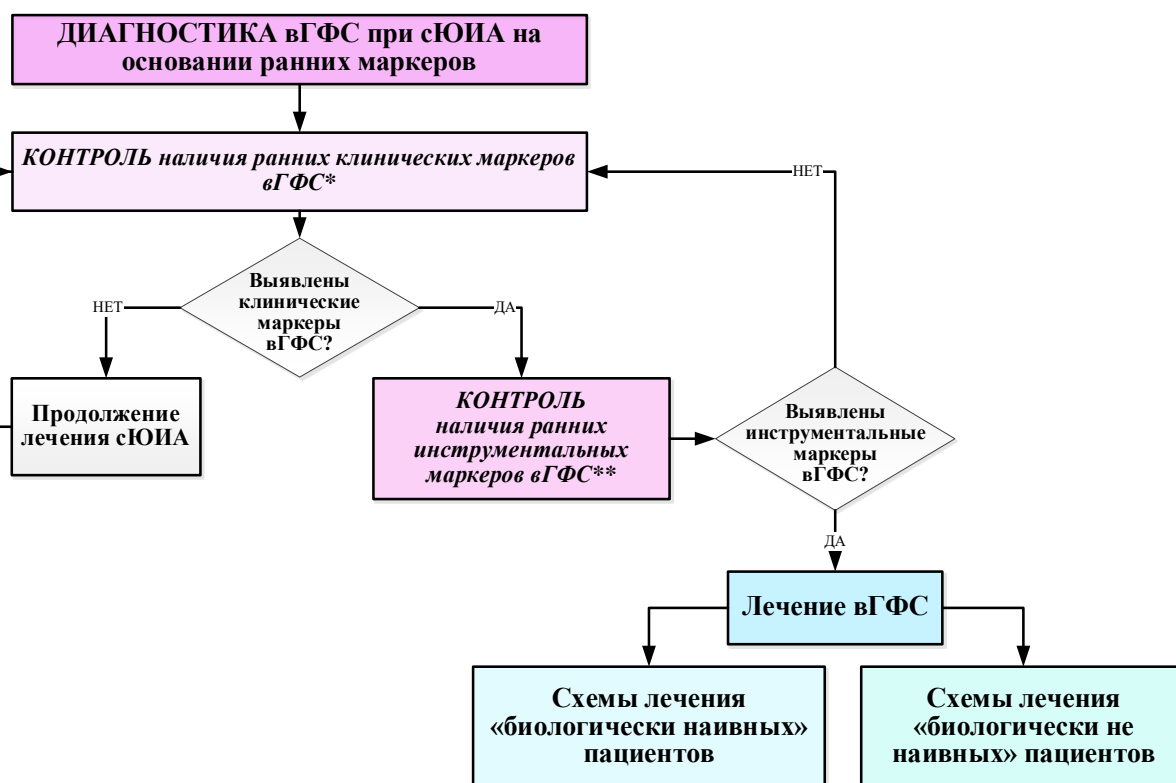


Рисунок 8. Алгоритм диагностики вГФС у пациентов с сЮИА на основании ранних маркеров.

Примечание:

***Ранние клинические маркеры вГФС**

- Лимфаденопатия

****Ранние инструментальные маркеры вГФС**

- Снижение числа эритроцитов крови <4,34 млн/мкл
- Снижение числа тромбоцитов крови <208 тыс./мкл
- Снижение концентрации хлоридов <101,9 ммоль/л в крови
- Повышение активности ЛДГ в сыворотке крови >412 Ед/л

При выявлении ранних маркеров развития вГФС необходимо инициировать иммуносупрессивную терапию в соответствии с алгоритмом лечения «биологически наивного» или «биологически не наивного» вГФС (рис.9-16).

Алгоритм терапии вГФС у пациентов с системным ЮИА

Персонализированный алгоритм лечения вГФС пациентов с сЮИА разработан с учетом наибольшей эффективности терапевтических схем, применявшихся в нашем исследовании (табл. 23).

Выбор схемы терапии и показания к переключению с одной схемы на другую как у «биологически наивных», так и у «биологически не наивных» пациентов определяются наличием/отсутствием жизнеугрожающих осложнений, инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae* и, безусловно, критериями ответа на проводимое лечение.

При подтверждении вирусной и/или бактериальной, и/или грибковой этиологии ВГФС проводится этиотропная противовирусная и/или антибактериальная, и/или противогрибковая терапия.

Таблица 23. Схемы терапии ВГФС, показавшие наибольшую эффективность в общей когорте пациентов с сЮИА.

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

Алгоритмы лечения «биологически наивных» пациентов с ВГФС в зависимости от наличия/отсутствия жизнеугрожающих проявлений ВГФС, инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae* и эффективности терапии представлены на рис. 9-16

Алгоритм лечения ВГФС у «биологически наивных» пациентов без жизнеугрожающих проявлений, не инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae* (рис. 9)

Стартовая схема терапии «биологически наивных» пациентов без жизнеугрожающих проявлений, не инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*, включает внутривенные ГКС, ВВИГ и ЦиА (табл. 23, схема 1; рис.9).

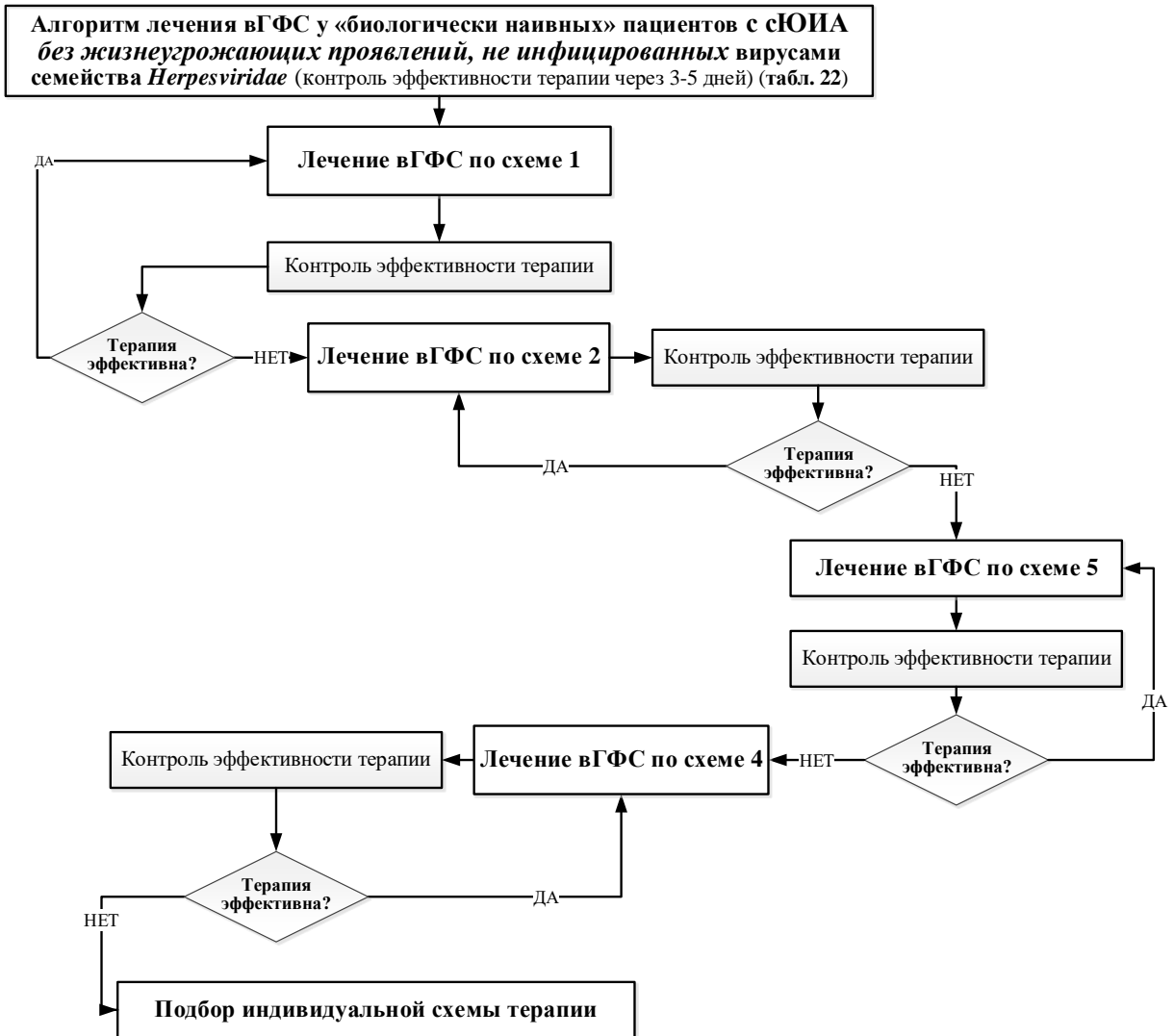


Рис. 9 Алгоритм лечения вГФС у «биологически наивных» пациентов с сЮИА без жизнеугрожающих проявлений, не инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 3-5 дней.

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 23, схема 2; рис. 9).

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается. Пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ, дополнительно назначается ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 9).

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА и канакинумабом продолжается. Пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и канакинумаб проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 23, схема 4; рис.9) или подбор индивидуальной схемы терапии.

Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вГФС, не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae* (рис. 10)

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. 23, схема 2; рис. 10).

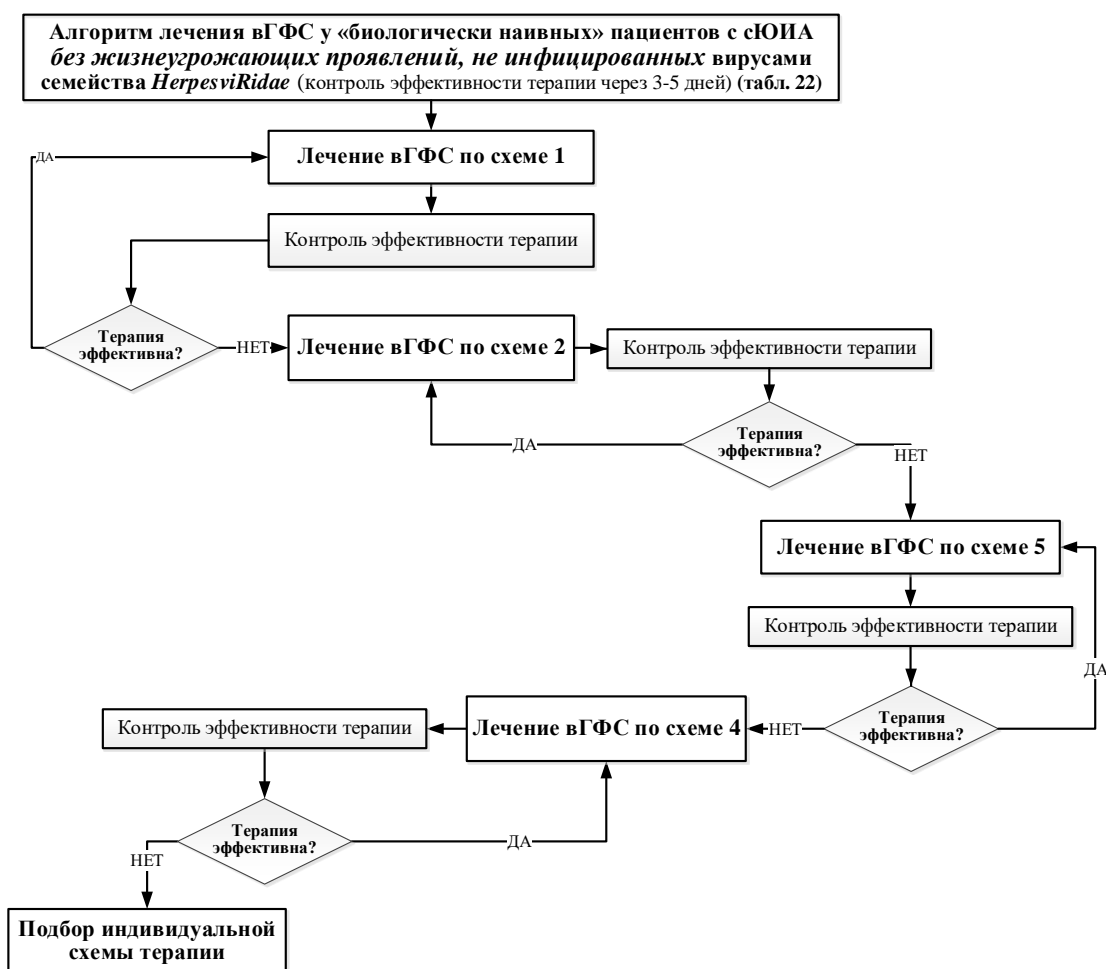


Рис. 10 Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов без жизнеугрожающих проявлений, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 3-5 дней.

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (см. выше), терапия ЦиА продолжается, пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ (табл. 23, схема 2; рис. 10), применяется канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис.10).

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦИА и канакинумабом продолжается. Пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с сЮИА, без жизнеугрожающих проявлений вГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae* (рис. 11).

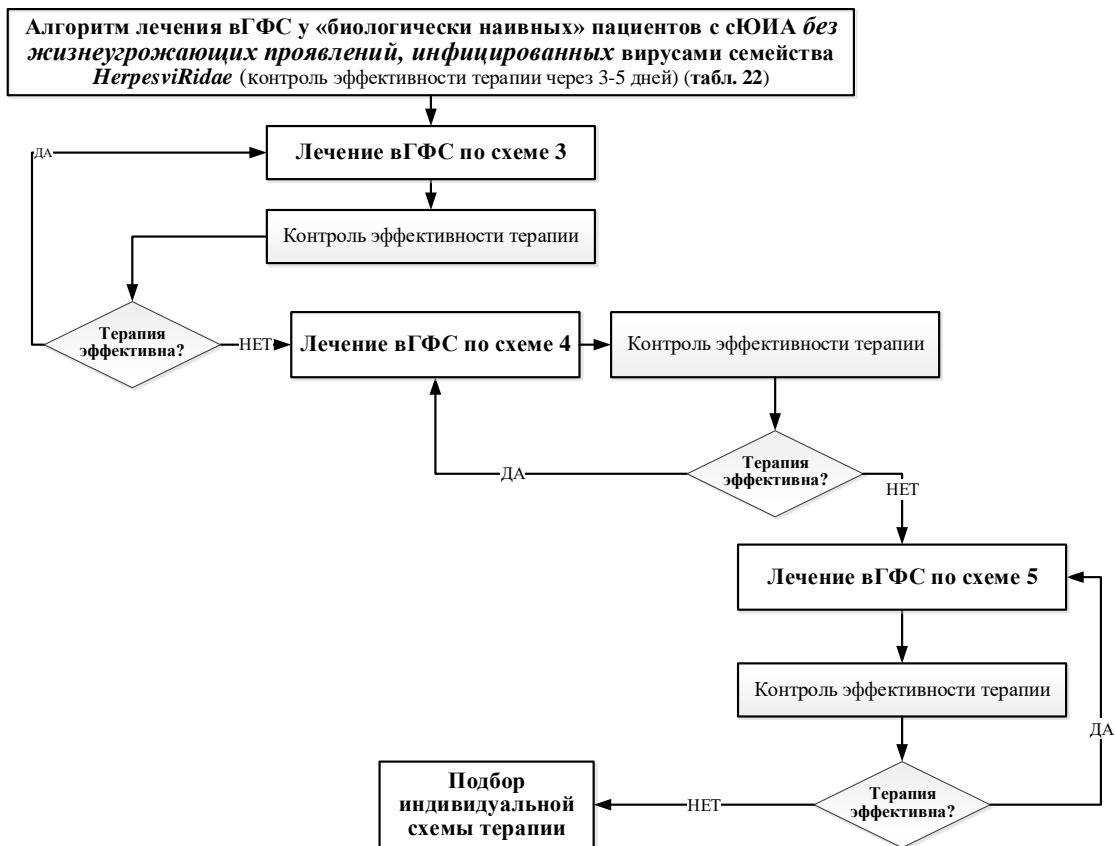


Рис. 10 Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов без жизнеугрожающих проявлений, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС,

ЦиА, ВВИГ и канакинумаб, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 23, схема 4; рис. 10) или подбор индивидуальной схемы терапии.

В качестве стартовой терапии ВГФС у пациентов без жизнеугрожающих проявлений, у которых триггерным фактором ВГФС являются вирусы из семейства *Herpesviridae*, применяются внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ, моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам (ритуксимаб) (табл. 23, схема 3; рис. 11).

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 3-5 дней.

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные ГКС, ЦиА, ВВИГ и ритуксимаб, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 23, схема 4; рис. 11).

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается. Пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и ритуксимаб, в схеме терапии проводится замена ритуксимаба на канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 11).

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА и канакинумабом продолжается. Пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа, через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 11) проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с сЮИА с жизнеугрожающими проявлениями вГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae* (рис. 12).

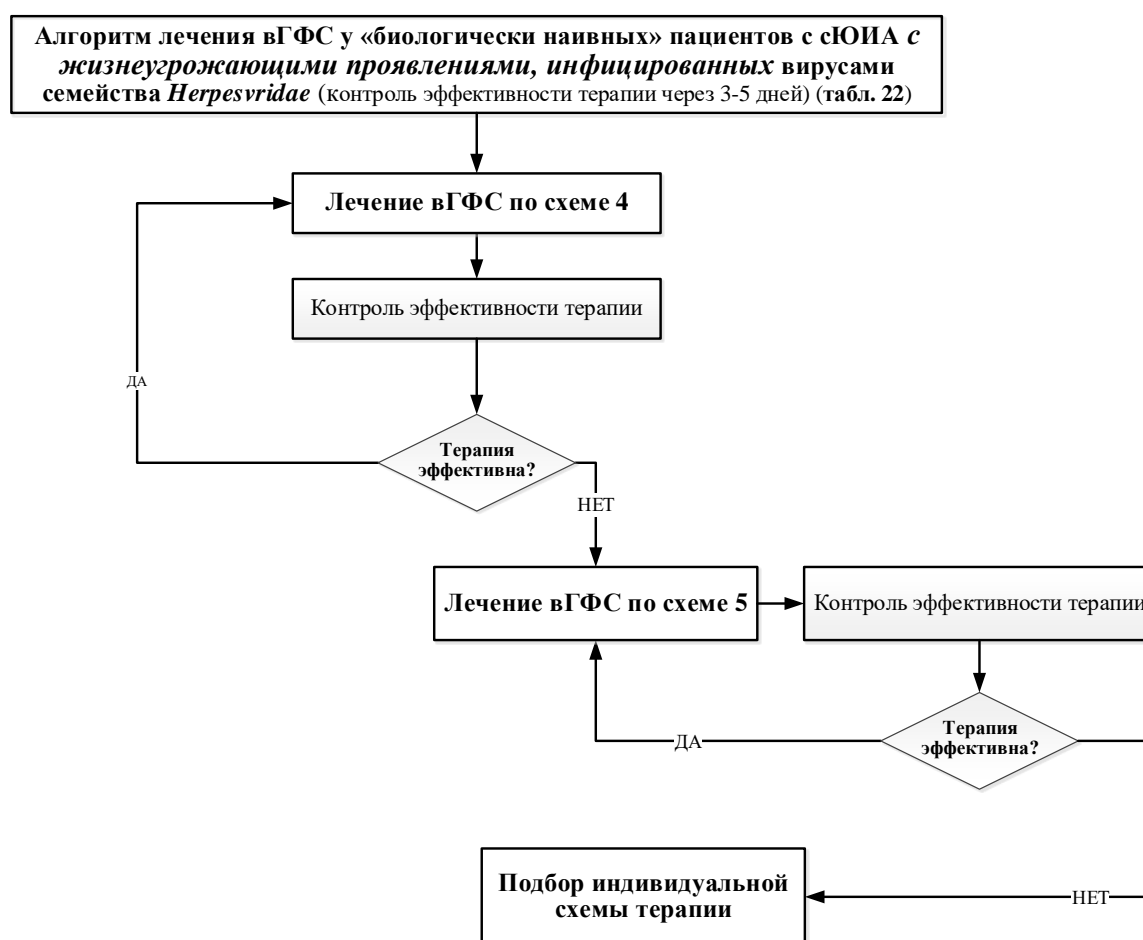


Рис. 12 Алгоритм лечения «биологически наивных» пациентов с жизнеугрожающими проявлениями, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

В качестве стартовой терапии вГФС у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вГФС (концентрация ферритина сыворотки крови более 10 000 нг/мл в комбинации или без с 2-х или 3-х ростковой цитопенией, и/или поражением легких и/или сердечно-сосудистой системы, и/или ЦНС, и/или почек), инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae*, применяются внутривенные и пероральные, ГКС, ВВИГ и ЦиА в комбинации с ритуксимабом) (табл. 23, схема 4; рис. 12).

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 3-5 дней.

При достижении критериев ответа доза внутривенных ГКС постепенно снижается (см. выше), терапия ЦиА продолжается, пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и ритуксимаб, ритуксимаб заменяется на канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 12).

При достижении критериев ответа на терапию доза внутривенных ГКС постепенно снижается (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА и канакинумабом продолжается. Пероральные ГКС в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 12)., проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА, без жизнеугрожающих проявлений вГФС, не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae* (рис. 13).

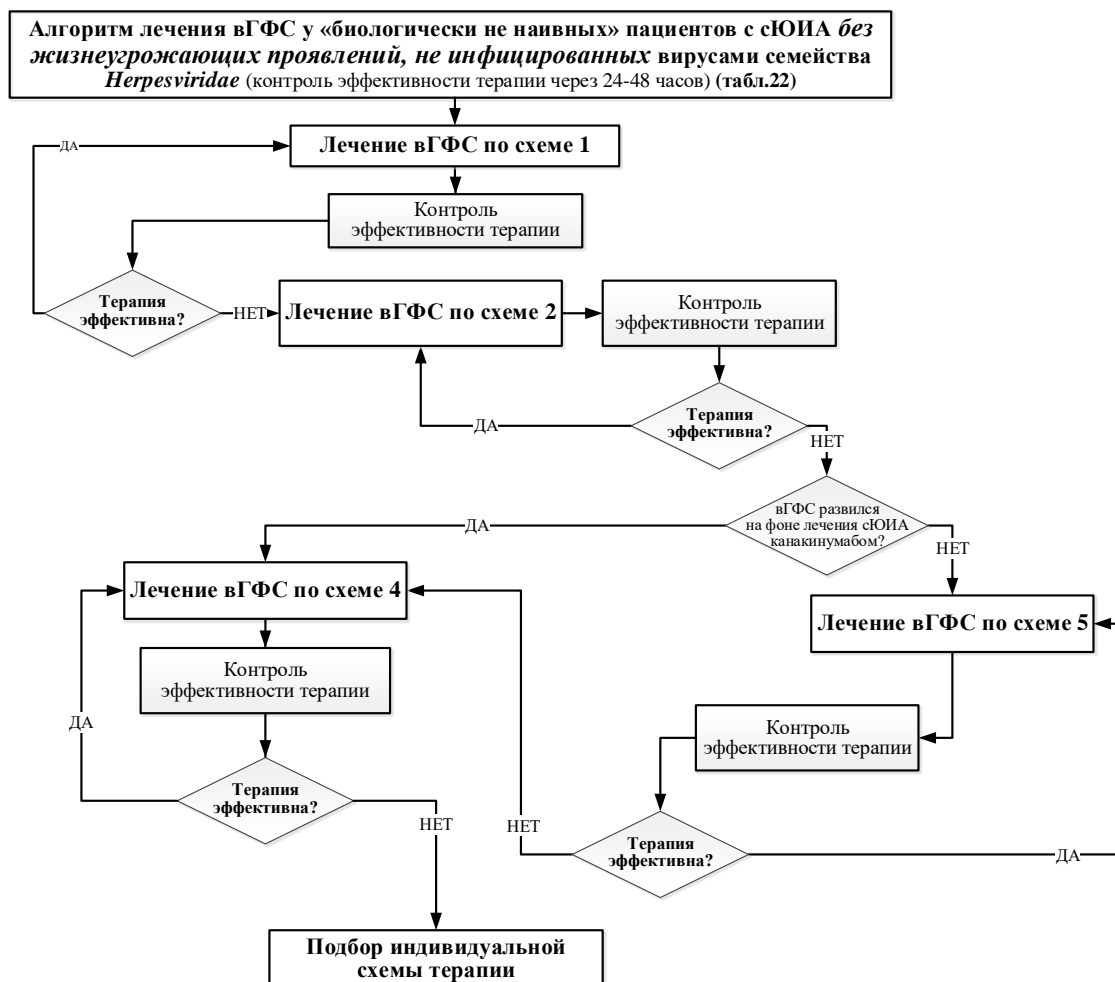


Рис. 13 Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов без жизнеугрожающих проявлений, не инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

ГИБП, на фоне применения которого для лечения сЮИА, развился вГФС, целесообразно отменить.

В качестве стартовой терапии применяются внутривенные ГКС, ВВИГ и ЦиА (табл. 23, схема 1; рис. 13).

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 24-48 часов.

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается. При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 23, схема 2; рис. 13).

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается. ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ, пациентам, у которых вГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, назначается ингибитор ИЛ-1 –канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 13). пациентам, у которых вГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом – ритуксимаб (табл. 23, схема 4; рис. 13).

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА и канакинумабом продолжается. ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и канакинумаб, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 23, схема 4; рис. 13).

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается, ГКС перорально в максимальной дозе

применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и ритуксимаб, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА с жизнеугрожающими проявлениями вГФС, не инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae* (рис. 14).

В качестве стартовой терапии у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вГФС (концентрация ферритина сыворотки крови более 10 000 нг/мл в комбинации или без с 2-х или 3-х ростковой цитопенией, и/или поражением легких и/или сердечно-сосудистой системы, и/или ЦНС, и/или почек) в качестве стартовой терапии применяются внутривенные и пероральные ГКС, ВВИГ и ЦиА (табл. 23, схема 2; рис. 14).

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 24-48 часов.

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается. ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ, пациентам, у которых вГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, применяется ингибитор ИЛ-1 –канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 14). пациентам, у которых вГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом, применяется ритуксимаб (табл. 23, схема 4; рис. 14).

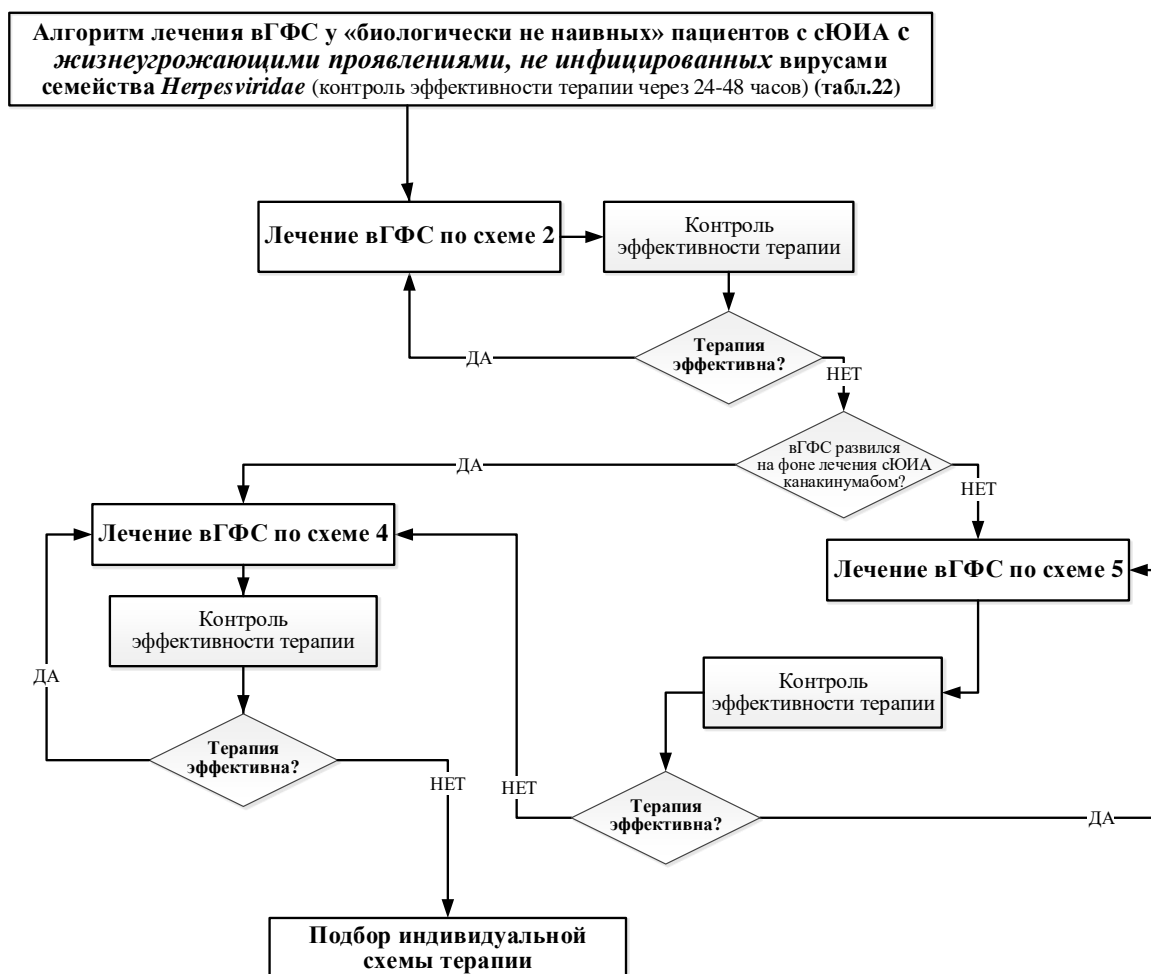


Рис. 14 Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с жизнеугрожающими проявлениями, не инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА и канакинумабом продолжается. ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС,

ЦиА, ВВИГ и канакинумаб, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 23, схема 4; рис. 14).

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается, ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и ритуксимаб, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА, без жизнеугрожающих проявлений вГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae* (рис.15)

ГИБП, на фоне применения которого для лечения сЮИА развился вГФС, целесообразно отменить.

В качестве стартовой терапии вГФС применяются внутривенные ГКС, ВВИГ и ЦиА, моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам – ритуксимаб (табл. 23, схема 3; рис. 15).

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 24-48 часов.

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные ГКС, ЦиА, ВВИГ и ритуксимаб, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 23, схема 4; рис. 15). При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается. ГКС перорально в

максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

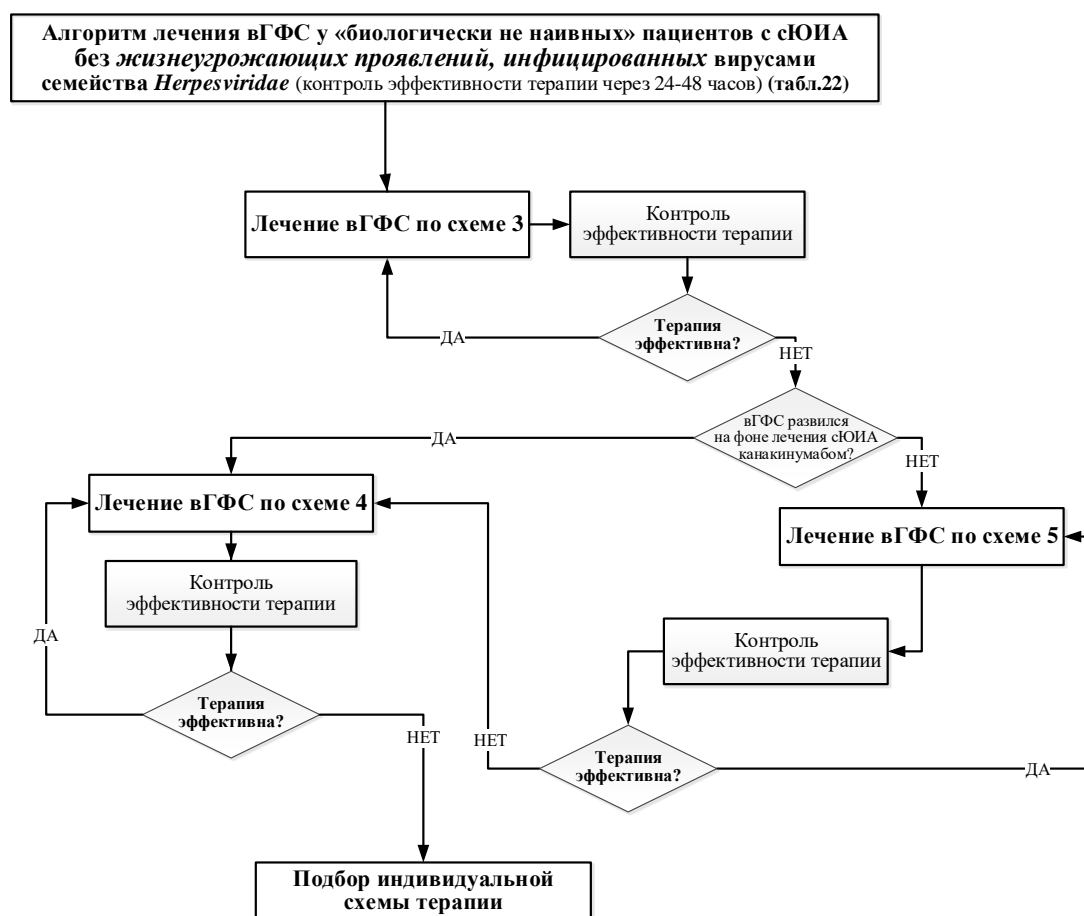


Рис. 15 Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов без жизнеугрожающих проявлений, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и ритуксимаб, пациентам, у которых ВГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, в схеме проводится замена ритуксимаба на ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 15). Пациентам, у которых ВГФС развился на фоне применения канакинумаба для лечения сЮИА, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА и канакинумабом продолжается. ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ и канакинумаб, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с сЮИА, с жизнеугрожающими проявлениями вГФС, инфицированных вирусами из семейства *Herpesviridae* (рис. 16).

В качестве стартовой терапии у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вГФС (концентрация ферритина сыворотки крови более 10 000 нг/мл в комбинации или без с 2-х или 3-х ростковой цитопенией, и/или поражением легких и/или сердечно-сосудистой системы, и/или ЦНС, и/или почек) применяются внутривенные и пероральные, ГКС, ВВИГ и ЦиА в комбинации с ритуксимабом (табл. 23, схема 3; рис. 16).

Оценка критериев ответа на терапию проводится через 24-48 часов.

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА продолжается. ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ, ритуксимаб, пациентам, у которых вГФС развился на фоне применения тоцилизумаба или этанерцепта, или адалимумаба для лечения сЮИА, в схеме проводится замена ритуксимаба на ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 23, схема 5; рис. 16). У пациентов, у которых вГФС

развился на фоне применения канакинумаба для лечения сЮИА, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

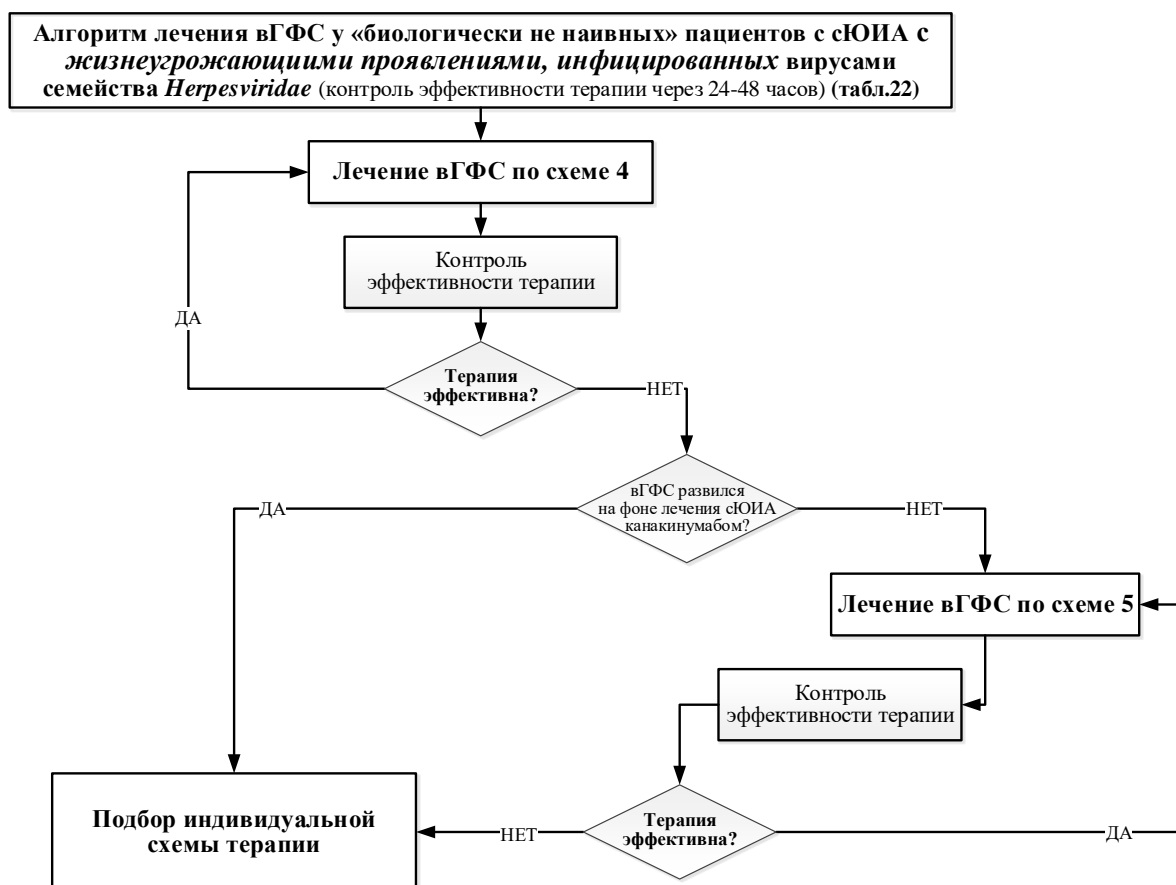


Рис. 16 Алгоритм лечения «биологически не наивных» пациентов с жизнеугрожающими проявлениями, инфицированных вирусами семейства *Herpesviridae*

При достижении критериев ответа на терапию начинается постепенное снижение дозы внутривенных ГКС (на 25% каждые 3-5 дней) до полной отмены, терапия ЦиА и канакинумабом продолжается. ГКС перорально в максимальной дозе применяются в течение 2-3 недель с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей – 0,2 мг/кг/сутки.

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему, включающую внутривенные, пероральные ГКС, ЦиА, ВВИГ, канакинумаб, проводится подбор индивидуальной схемы терапии.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

Пациент В. Наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в течение 1,5 лет, страдает сЮИА (по классификации ILAR) и вГФС в течение 1,5 лет.

Ребенок родился от 1-й нормально протекавшей беременности, 1-х срочных самостоятельных родов на 39 неделе гестации. Масса тела при рождении составила 3240 г, длина тела – 54 см. Ранний неонатальный период без особенностей. Вакцинирован в соответствии с Национальным календарем. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Впервые проявления заболевания возникли в январе 2021 года в возрасте 12 лет. В дебюте заболевания наблюдались фебрильная лихорадка до 38,5 °С в течение более чем 2-х недель при отсутствии катаральных явлений, мигрирующая пятнисто-папулезная сыпь на коже туловища и нижних конечностей, боль в горле и артралгии в области коленных суставов. Ребенок лечился амбулаторно, получал антибактериальные и жаропонижающие препараты, без эффекта. С целью верификации диагноза госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении объективно отмечались прежние симптомы: лихорадка, сыпь, боль в горле и артралгии. При лабораторном обследовании выявлены анемия (уровень гемоглобина крови 98 г/л; норма – 120-160 мг/л), лейкоцитоз (число лейкоцитов крови 46,7 тыс./мкл; норма – 4,5-11,5 тыс./мкл), тромбоцитопения (число тромбоцитов крови 69 тыс./мкл; норма – 150-400 тыс./мкл), ускорение СОЭ до 65 мм/ч (норма – 2-20 мм/ч), повышение концентрации СРБ в сыворотки крове до 20,8 мг/л (норма – до 5 мг/л), ферритина – более 2000 нг/мл (норма – 14-152 нг/мл), активности АСТ – до 397 Ед/л (норма – до 42 Ед/л), ГГТ до 270 Ед/л (норма – 5-35 Ед/л) и ЛДГ – до 693 Ед/л (норма – 91-295 Ед/л). Прокальцитониновый тест отрицательный.

Ребенку исключены инфекции: иерсиниоз, псевдотуберкулез, дизентерия, сальмонеллез, токсоплазмоз, токсокароз, лямблиоз, описторхоз, хламидиоз, вирусные гепатиты.

На основании клинико-лабораторной картины заболевания мальчику установлен диагноз: юношеский артрит с системным началом (в соответствии с МКБ-10), вторичный гемофагоцитарный синдром. Проведена терапия внутривенными ГКС (дексаметазон и метилпреднизолон) в комбинации с ВВИГ в дозе 2 г/кг. На фоне терапии купированы лихорадка, сыпь, снизились маркёры активности заболевания и вГФС. Однако при попытке снижения дозы внутривенных ГКС у ребенка развился рецидив сЮИА и вГФС с лихорадкой и гиперферритинемией. Для решения о дальнейшей тактике ведения мальчик был направлен в ревматологическое отделение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Пациент наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с марта 2021 г. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет лихорадки и явлений астении. Объективно выявлялись лихорадка до 39,5°C, распространенная пятнисто-папулезная сыпь на коже (рис. 17), увеличение периферических лимфатических узлов до 2,0 см, размеров печени на 3 см и селезенки на 1 см, ограничение и болезненные движения в тазобедренных и коленных суставах. Энтезопатий не выявлено. Длительность утренней скованности составляла до 30 минут.

При лабораторном исследовании выявлялись анемия, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов, ускорение СОЭ, повышение концентрации ферритина, СРБ, триглицеридов, активности АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛДГ в сыворотке крови, гипонатриемия (табл. 24). Прокальцитониновый тест отрицательный.

Таблица 24. Динамика лабораторных маркеров вГФС у пациента В. на фоне терапии внутривенными, пероральными ГКС, ЦиА, ВВИГ.

Показатель	Норма	До старта терапии	3 сутки после старта терапии	7 сутки после старта терапии	14 сутки после старта терапии	21 сутки после старта терапии
Гемоглобин, г/л	120-160	108	110	112	111	115
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	4,33	4,05	4,12	4,87	5,2
Лейкоциты, тыс./мкл	4,5-11,5	20,15	18,32	15,1	17,63	10,2
Нейтрофилы, тыс./мкл	1,1-9,9	17,2	12,26	8,8	10,74	8,43
СОЭ, мм/ч	2-20	44	56	17	10	8
Ферритин, нг/мл	14-152	11294	6076	1094	572	144
СРБ, мг/л	0-5	15,49	20,37	4,32	2,02	0,74
Триглицериды, ммоль/л	0,34-1,6	2,55	1,36	1,11	0,95	1,05
АСТ, Ед/л	0-42	1386,94	488	353	80	58
АЛТ, Ед/л	0-40	1710,18	771	148	92	54
ГГТ, Ед/л	5-35	153,52	117,26	80,45	36,41	15,07
ЛДГ, Ед/л	91-295	647,41	448	306	287	269
Натрий, ммоль/л	134-145	130,14	131,52	135,45	136,04	136,81

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Ребенку исключены гемобластозы (проведено получение цитологического препарата костного мозга с морфологическим исследованием), туберкулез (очаговая проба с туберкулином (реакция Манту) – отрицательная). Мальчик осмотрен офтальмологом, исключен увеит, ассоциированный с ЮИА. По результатам компьютерной томографии (далее – КТ) органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Аллель HLA-B27 методом ПЦР не обнаружен. По данным магнитно-резонансной томографии (далее – МРТ) всего тела выявлены гепатоспленомегалия и минимальное повышение количества жидкости в полости коленных и тазобедренных суставов; данных за объемное поражение головного и спинного мозга, позвоночника, органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, а также признаков сакроилеита не выявлено. По результатам колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии (далее – ЭГДС) данных за воспалительные заболевания кишечника (далее – ВЗК) не получено.

На основании проведенного обследования ребенку подтвержден диагноз сЮИА – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – код по МКБ-10 M08.2). Учитывая наличие лихорадки в сочетании с повышением концентрации ферритина в сыворотке крови более 684 нг/мл, триглицеридов >1,56 ммоль/л и активности АСТ >48 Ед\л и концентрации в сыворотке крови у ребенка диагностирован вГФС.

Учитывая прогрессирующее течение иммуноагрессивного заболевания, высокие лабораторные показатели активности болезни, системные проявления заболевания (лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия), характер суставного синдрома и развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома как жизнеугрожающего осложнения сЮИА ребенку назначена комбинированная терапия внутривенным дексаметазоном в дозе 20 мг/м²/сут в сочетании с пероральным преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, ЦиА в дозе 5 мг/кг/сут перорально и ВВИГ из расчета 1 г/кг/курс.

На фоне терапии состояние мальчика улучшилось. На первые сутки купировались лихорадка, кожный и суставной синдромы. В анализах крови уменьшилась выраженность анемии, снизились число лейкоцитов крови, концентрация ферритина, СРБ, активность трансаминаз и ЛДГ в сыворотки крови (табл. 23). На 3 сутки лечения концентрация ферритина снизилась на 25%, что соответствовало критериям достижения ответа на терапию (табл. 23). На 17 сутки удалось достичь критериев неактивной стадии вГФС (табл. 23, рис. 18, 19, 20).

Учитывая достижение критериев ответа на терапию вГФС, мальчику постепенно начато снижение дозы дексаметазона по 2 мг/сут ежедневно до полной отмены. Обострения сЮИА и реактивации вГФС на фоне отмены дексаметазона не отмечалось. С целью предотвращения обострения сЮИА учитывая иммуноагрессивный хронический характер заболевания, пациенту назначен ГИБП – моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно капельно каждые 2 недели; терапия пероральными ГКС и ЦиА продолжена. В условиях ревматологического отделения ребенку

был введен тоцилизумаб дважды. Нежелательные явления, непосредственно связанные с введением тоцилизумаба не зарегистрированы.

При визитах через 3, 6 и 9 месяцев состояние ребенка оставалось стабильным, обострений системных проявлений заболевания, суставного синдрома и вГФС не наблюдалось. Доза пероральных ГКС была снижена до 10 мг/сут (0,2 мг/кг/сут). Нежелательных явлений на фоне терапии тоцилизумабом, ЦиА и преднизолоном за весь период наблюдения не отмечалось.

Представленный клинический случай демонстрирует развитие вГФС в дебюте сЮИА у «биологически наивного» пациента, высокую эффективность схемы лечения вГФС включающую внутривенные и пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ, а также эффективность и безопасность применения моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 для лечения сЮИА, назначенного после купирования активности вГФС.



Рисунок 17. Общий вид пациента В. при поступлении в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Примечание. У ребенка отмечалась распространенная пятнисто-папулезная сыпь на коже лица и верхних конечностей.



Рисунок 18. Общий вид пациента В. через 1 месяц терапии тоцилизумабом.

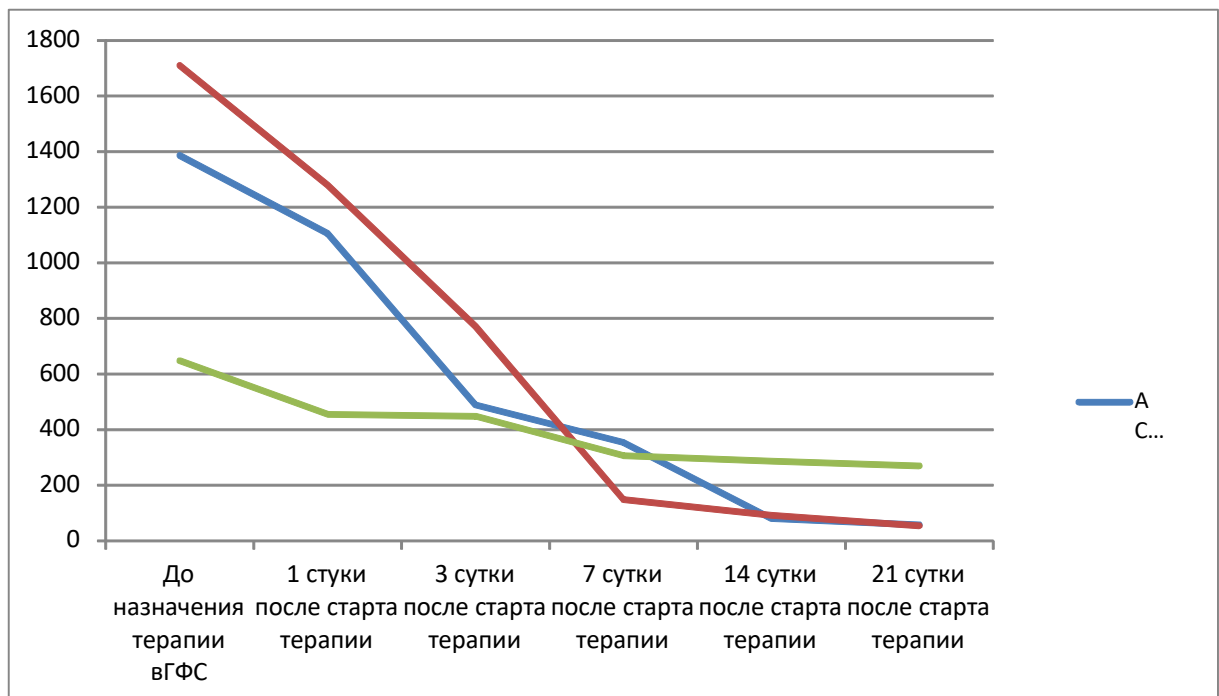


Рисунок 19. Динамика лабораторных маркеров вГФС у пациента В. на фоне терапии внутривенными, пероральными ГКС, ЦиА, ВВИГ.

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

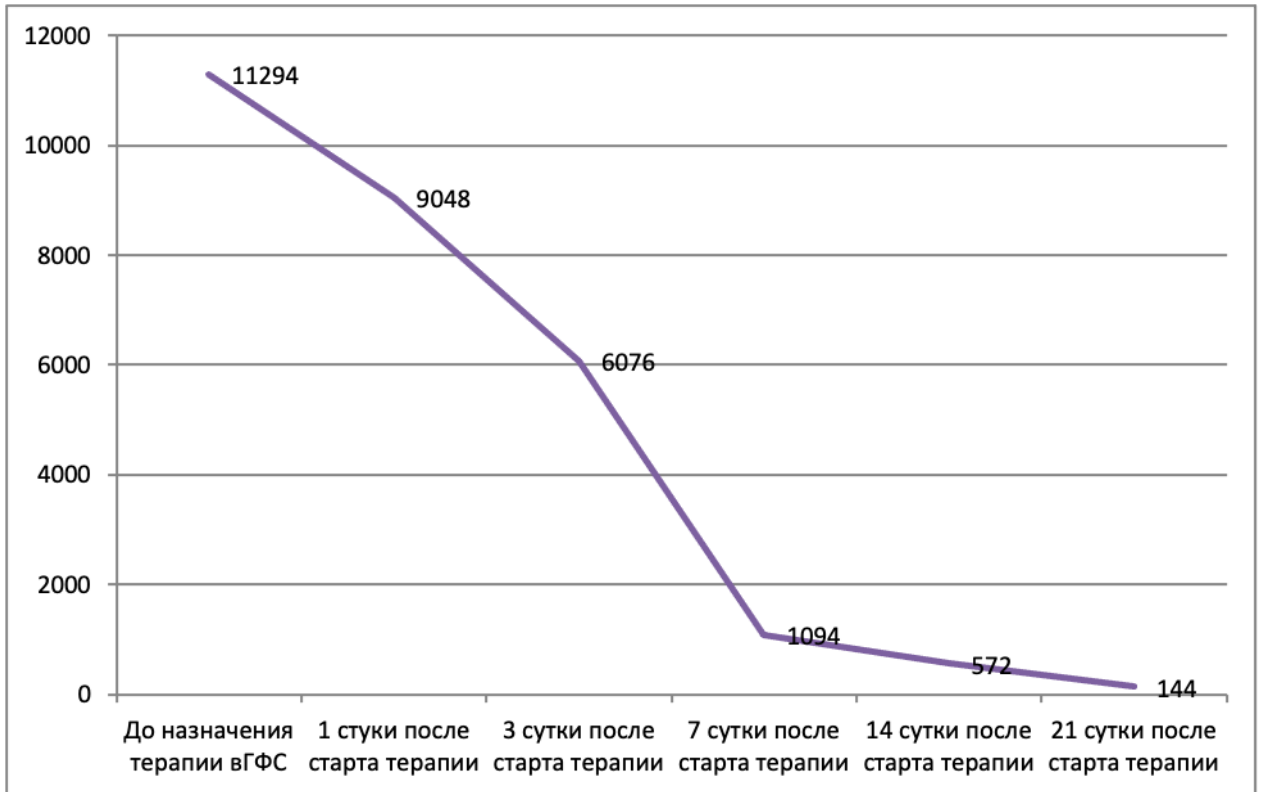


Рисунок 20. Динамика концентрации ферритина в сыворотке крови, нг/мл, у пациента В. на фоне терапии внутривенными, пероральными ГКС, ЦиА, ВВИГ.

Клинический пример 2

Пациент Р. Наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в течение 1,5 лет, страдает сЮИА (по классификации ILAR) и вГФС в течение 2 лет.

Ребенок родился от 1 нормально протекавшей беременности, от 1 срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении составила 3400 г, длина тела – 52 см. Ранний неонатальный период без особенностей. Вакцинирован в соответствии с Национальным календарем. Со слов родителей, инфекционными заболеваниями не болел. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Впервые проявления заболевания возникли в октябре 2020 г. в возрасте 8 месяцев. В дебюте – фебрильная лихорадка до 39 °С в течение 3-х недель при отсутствии катаральных и диспепсических явлений, нестойкая мигрирующая пятнисто-папулезная сыпь на коже верхних и нижних конечностей, хромота в утренние часы. Ребенок осмотрен участковым педиатром, хирургом, исключена хирургическая патология и назначена симптоматическая терапия, без эффекта. С подозрением на инфекционную причину вышеуказанных симптомов ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства. При поступлении у мальчика отмечались периодические подъемы температуры до фебрильных значений, пятнисто-папулезная сыпь, появляющаяся на высоте лихорадки. Суставной синдром без островоспалительных изменений (отсутствовали отек, боль и ограничения движений во всех группах суставов), утренняя скованность около 60 минут. При лабораторном исследовании выявлены лейкоцитоз (число лейкоцитов – 28,5 тыс./мкл; норма – 4,5-11,5 тыс./мкл), нейтрофилез (доля нейтрофилов – 71,3%, норма – 43-65%), анемия (уровень гемоглобина крови – 96 г/л; норма – 110-135 г/л), тромбоцитоз (число тромбоцитов крови – 735 тыс./мкл; норма – 150-580 тыс./мкл), ускорение СОЭ до 55 мм/ч (норма – 2-20 мм/ч), повышение концентрации СРБ сыворотки крови до 131,09 мг/л

(норма – до 5 мг/л), остальные показатели соответствовали референсным значениям. Ребенку исключены вирусно-бактериальные инфекции, проведена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (далее – НПВП), антибактериальными препаратами. На фоне терапии у ребенка сохранялись фебрильная лихорадка и мигрирующая сыпь. Учитывая сохраняющиеся симптомы при исключении инфекционного фактора, был заподозрен дебют ревматического заболевания, назначена иммуноподавляющая терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м² подкожно 1 раз в неделю. Несмотря на проводимую терапию сохранялась активность заболевания, и ребенок переведен в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с подозрением на юношеский артрит с системным началом.

Пациент наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с февраля 2021 года. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет лихорадки до 39 °С, наличия суставного синдрома в виде отека коленных суставов с функциональной недостаточностью. При осмотре выявлялась распространенная пятнисто-папулезная сыпь, локализованная практически по всей поверхности тела (рис. 21). При лабораторном исследовании выявлены анемия, тромбоцитоз, ускорение СОЭ; повышение активности АСТ и ЛДГ, концентрации триглицеридов, СРБ, ферритина в сыворотке крови (табл. 25).

Мальчику проведены инструментальные исследования согласно клиническим рекомендациям. По результатам КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. По результатам МРТ всего тела с контрастным усилением выявлен синовит крупных суставов верхних и нижних конечностей (плечевые, локтевые, лучезапястные, коленные и голеностопные суставы), увеличение аксиллярных, паховых и мезентериальных лимфатических узлов до 8, 9 и 5 мм соответственно (рис. 22, рис. 23).

Таблица 25. Динамика лабораторных маркеров вГФС у пациента Р. на фоне различной терапии.

Показатель	Норма	До старта терапии	После терапии ГКС и МТ	После терапии тоцилизумабом	После терапии ГКС, ЦиА, ВВИГ	На фоне снижения внутривенных ГКС	На фоне терапии канакиумабом (1 сутки)	На фоне терапии канакиумабом (5 сутки)
Гемоглобин, г/л	120-160	108	115	111	113	110	115	122
Эритроциты, млн/мкл	4,5-5,3	3,69	4,1	3,1	3,3	3,02	3,1	3,4
Лейкоциты, тыс./мкл	4,5-11,5	4,18	7,66	5,62	2,23	3,87	5,67	6,12
Тромбоциты, тыс./мкл	150-580	659	402	168	175	156	200	248
СОЭ, мм/ч	2-20	63	15	5	2	2	2	2
Ферритин, нг/мл	14-152	1148	795,7	929	655	1138	515	362
СРБ, мг/л	0-5	126,27	8,94	2,03	0,54	73	23	4,53
Триглицериды, ммоль/л	0,34-1,6	1,68	0,86	1,52	0,86	1,63	1,45	1,24
АСТ, Ед/л	0-42	59	23	40	15	62	43	12
АЛТ, Ед/л	0-40	16	19	36	42	50	35	15
ГГТ, Ед/л	5-35	35,2	27,6	22,3	36,4	54,3	23,14	25,61
ЛДГ, Ед/л	91-295	367,52	310,7	616	216	526	264	185
Натрий, ммоль/л	134-145	138,52	136,11	136,42	135,46	134,26	136,72	136,11

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГКС – глюкокортикостероиды, МТ – метотрексат, ЦиА – циклоспорин А, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин (иммуноглобулин человека нормальный).

Данных за объемное и очаговое поражение головного мозга, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено. С целью исключения гемобластозов проведена пункция костного мозга, по данным миелограммы патологических клеток не обнаружено. Очаговые пробы с туберкулином (реакция Манту, тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении) – отрицательные. Мальчик осмотрен офтальмологом, исключен увеит, ассоциированный с ЮИА.



Рисунок 21. Общий вид пациента Р. при поступлении в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей.

Примечание. У ребенка отмечается распространенная пятнисто-папулезная сыпь на коже верхних и нижних конечностей.

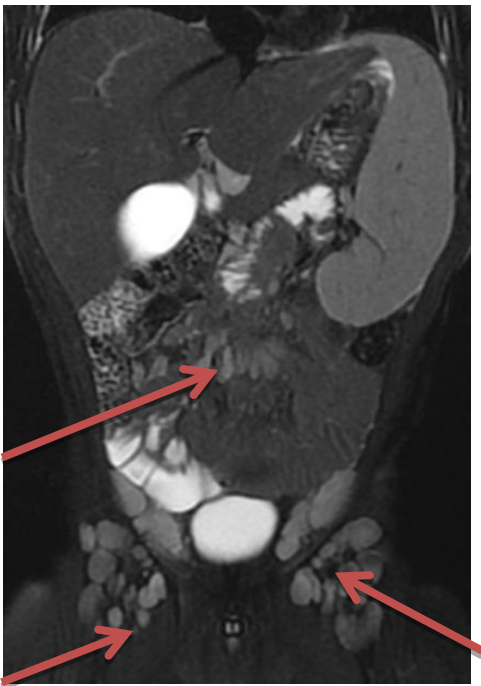


Рисунок 22. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости у пациента Р.

Примечание. Увеличение размеров печени и селезенки, лимфаденопатия паховых и мезентериальных лимфатических узлов. Стрелками указаны увеличенные лимфатические узлы.

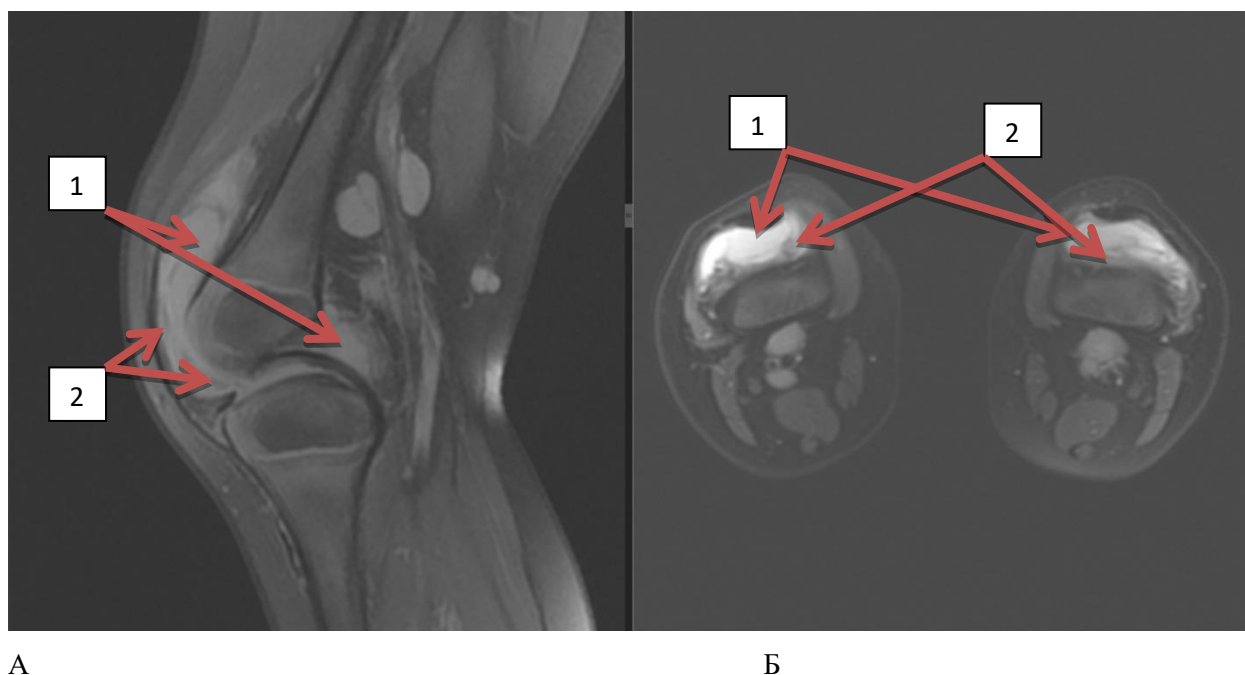


Рисунок 23. Магнитно-резонансная томография коленных суставов, сагиттальная (А) и аксиальная (Б) проекции, режим PD с подавлением жира у пациента Р.

Примечание. МР-картина повышения количества жидкости (1) в коленных суставах с признаками неравномерного разрастания синовиальной оболочки (2).

На основании проведенного обследования ребенку подтвержден диагноз: Системный ювенильный идиопатический артрит – по классификации ILAR (Юношеский артрит с системным началом – код по МКБ-10 M08.2). Учитывая наличие лихорадки в сочетании с повышением концентрации ферритина в сыворотке крови более 684 нг/мл, триглицеридов – >1,56 ммоль/л, активности АСТ – > 48Ед/л в сыворотке крови, у ребенка диагностирован ВГФС как осложнение сЮИА.

Учитывая развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома как жизнеугрожающего осложнения сЮИА ребенку назначена терапия внутривенным ГКС – метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. Иммуноподавляющая терапия метотрексатом продолжена в прежней дозе, 15 мг/м². На фоне терапии у мальчика купировалась лихорадка, уменьшился кожный синдром, снизились концентрация ферритина, СРБ и триглицеридов, нормализовались активность АСТ и ЛДГ в

сыворотке крови (табл. 24). Учитывая снижение активности гемофагоцитарного синдрома, с целью поддержания ремиссии сЮИА мальчику инициирована генно-инженерная биологическая терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 тоцилизумабом в дозе 12 мг/кг. Однако через 3 дня после введения тоцилизумаба у ребенка снова отмечено повышение концентрации ферритина до 929 нг/мл (норма – 6-67 нг/мл) при хорошем самочувствии и нормальных других маркерах вГФС.

Учитывая наличие ранних маркеров вГФС (снижение числа эритроцитов крови – <4,34 млн/мкл, числа тромбоцитов в крови – <208 тыс./мкл, концентрации хлоридов – <101,9 ммоль/л и повышении активности ЛДГ в сыворотке крови – >412 Ед/л) и повышение исключительно концентрации ферритина в сыворотке крови до 929 нг/мл (что не позволяло зарегистрировать обострение вГФС согласно критериям PRINTO), мальчику назначена терапевтическая схема, включающая внутривенный ГКС – дексаметазон в дозе 10 мг/м²/сут, ВВИГ в дозе 1 г/кг/курс и ЦиА в дозе 5 мг/кг/сут перорально (метотрексат отменен).

Несмотря на проводимую терапию в клиническом анализе крови сохранялась лейкопения (число лейкоцитов крови – 2,23 тыс./мкл; норма – 4,5-11,5 тыс./мкл), при этом концентрация ферритина сыворотки крови была незначительно повышена, но соответствовала диагностическим критериям вГФС и составляла 655 нг/мл (норма – 6-67 нг/мл). Сывороточная концентрация триглицеридов, СРБ, активность АСТ, ЛДГ сыворотки крови соответствовали референсным значениям (табл. 24).

При попытке снижения дозы дексаметазона у ребенка выросли сывороточные концентрации ферритина с 655 нг/мл до 1138 нг/мл (норма – 6-67 нг/мл), СРБ с 0,54 мг/л до 73 мг/л (норма – до 5 мг/л), активности ЛДГ с 216 Ед/л до 526 Ед/л (норма – 91-295 Ед/л). Отмечалась лейкопения (число лейкоцитов крови составляло 3,87 тыс./мкл; норма – 4,5-11,5 тыс./мкл) (табл. 24), появилась мигрирующая пятнисто-папулезная сыпь. Учитывая развитие первичной неэффективности тоцилизумаба и прогрессирование вГФС

ребенку инициирована генно-инженерная биологическая терапия моноклональными антителами к ИЛ-1 β канакинумабом в дозе 4 мг/кг.

На фоне терапии удалось купировать вГФС и системные проявления. На 1 сутки после введения канакинумаба достигнут ответ на терапию согласно критериям HLH-2004 (отсутствует лихорадка, число лейкоцитов повысилось до 5,67 тыс./мкл (норма – 4,5-11,5 тыс./мкл), концентрация СРБ сыворотки крови снизилась до 23 мг/л (норма – до 5 мг/л), ферритина – до 515 нг/мл (норма – 6-67 нг/мл), активность ЛДГ – до 264 Ед/л (норма – 91-295 Ед/л)), на 5 сутки лечения достигнуты критерии неактивной стадии вГФС. Мальчику удалось снизить дозу, полностью отменить внутривенные ГКС и избежать перорального применения ГКС. Терапия канакинумабом и ЦиА продолжена.

При визитах через 3, 6 и 9 месяцев состояние ребенка оставалось стабильным, обострения сЮИА и вГФС не наблюдалось, мальчик регулярно получал канакинумаб и ЦиА (рис. 24).



Рисунок 24. Общий вид пациента Р. через 3 месяца терапии канакинумабом.

Представленный клинический случай демонстрирует развитие вГФС у «биологически не наивного» пациента, недостаточный эффект схемы лечения, включающую внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ, необходимость применения прогностической модели с использованием ранних маркеров вГФС (снижение числа эритроцитов крови $<4,34$ млн/мкл, числа тромбоцитов в крови <208 тыс./мкл, концентрации хлоридов $<101,9$ ммоль/л и повышении активности ЛДГ в сыворотке крови > 412 Ед/л), а также эффективность и безопасность применения моноклональных антител к ИЛ-1 β для лечения вГФС.

Клинический пример 3

Пациент Д. наблюдается в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в течение 3 лет, страдает сЮИА (по классификации ILAR) в течение 5 лет.

Ребенок родился от 2-й нормально протекавшей беременности, от 2-х срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении составляла 3085 г, длина тела – 50 см. Ранний неонатальный период без особенностей. Вакцинирован в соответствии с Национальным календарем. Со слов родителей, инфекционными заболеваниями не болел. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Впервые проявления заболевания возникли в мае 2015 года, в возрасте 9 лет. В дебюте – фебрильная лихорадка до 40-41 °С в течение нескольких недель при отсутствии катаральных явлений, мигрирующая мелкоточечная сыпь на коже лица и верхних конечностей, боли в плечевых, локтевых, тазобедренных, коленных и голеностопных суставах на высоте лихорадки. Неоднократно назначалась симптоматическая терапия, без эффекта. В клиническом анализе крови лейкоцитоз (число лейкоцитов – 26,2 тыс./мкл; норма – 4,5-11,5 тыс./мкл), ускорение СОЭ до 46 мм/ч (норма – 2-20 мм/ч). В июле 2015 года у ребенка заподозрен дебют сЮИА, и он был направлен на госпитализацию в специализированный стационар федерального центра. В июне 2015 года в условиях круглосуточного стационара ребенку проведено лабораторно-инструментальное обследование, подтвержден диагноз системного ЮИА и назначена патогенетическая терапия ГИБП – моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 2 недели в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/м² подкожно каждую неделю. До мая 2019 г. мальчик регулярно получал тоцилизумаб, однако в июне 2019 г. у ребенка появилась лихорадка до 38,5 °С, пятнисто-папулезная сыпь на коже живота и верхних конечностей,

артралгии, в связи с чем ребенок госпитализирован в ревматологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Пациент наблюдается в ревматологическом отделении НМИЦ здоровья детей с июня 2019 г. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет лихорадки до 38-39 °С, наличия артралгий в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, усиливающихся на фоне лихорадки. При осмотре выявлялась распространенная пятнистая сыпь на коже всей поверхности тела. При лабораторном исследовании выявлены тромбоцитоз (число тромбоцитов крови – 712 тыс./мкл; норма – 150-580 тыс./мкл), ускорение СОЭ до 58 мм/ч (норма – 2-20 мм/ч), повышение концентрации СРБ в сыворотке крови до 68,43 мг/л (норма – до 5 мг/л). Учитывая развитие неэффективности тоцилизумаба, в НМИЦ здоровья детей мальчику были моноклональные антитела к ИЛ-1 β канакинумаб в дозе 4 мг/кг подкожно каждые 4 недели в сочетании с метотрексатом в прежней дозе. В дальнейшем ребенок регулярно госпитализировался в НМИЦ здоровья детей для оценки эффективности и безопасности терапии.

При очередной госпитализации в ревматологическое отделение НМИЦ здоровья детей в августе 2020 года у мальчика отмечается субфебрильная лихорадка до 37,5 °С. При осмотре других отклонений в состоянии органов и систем не выявлено. В анализах крови отмечаются анемия, лейкопения, тромбоцитопения; повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ, концентрации триглицеридов и ферритина в сыворотке крови, гипофибриногенемия (табл. 26).

Учитывая наличие лихорадки в сочетании с повышением концентрации ферритина в сыворотке крови более 684 нг/мл, а также повышенной активностью АСТ и ЛДГ, концентрацией триглицеридов в сыворотке крови, гипофибриногенемией, у ребенка диагностирован вГФС как осложнение сЮИА. Особенность этого клинического примера – развитие вГФС на фоне терапии канакинумабом со стертой клинической картиной.

Таблица 26. Динамика лабораторных маркеров вГФС у пациента Д. на фоне терапии ритуксимабом.

Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения	Показатель
Гемоглобин, г/л	0	102
	3	74
	7	69
	14	71
	21	96
Лейкоциты, тыс./мкл	0	1,94
	3	2,97
	7	5,73
	14	2,23
	21	5,02
Тромбоциты, тыс./мкл	0	57
	3	54
	7	119
	14	84
	21	115
Ферритин, нг/мл	0	4618
	3	14048
	7	3086
	14	389,3
	21	154,1
Триглицериды, ммоль/л	0	2,64
	3	3,05
	7	3,22
	14	3,15
	21	2,68
Фибриноген, г/л	0	1,66
	3	1,84
	7	1,52
	14	2,2
	21	3,06
АСТ, Ед/л	0	310,27
	3	506,03
	7	170,7
	14	40,2
		25,37
АЛТ, Ед/л	0	880,24
	3	1221,97
	7	715,8
	14	193,18
	21	68,32

Таблица 26. Динамика лабораторных маркеров вГФС у пациента Д. на фоне терапии ритуксимабом (продолжение).

Критерии ответа на терапию	Сутки наблюдения	Показатель
СРБ, мг/л	0	0,83
	3	0,68
	7	0,4
	14	0,14
	21	0,52
ЛДГ, Ед/л	0	906,09
	3	1027,84
	7	486
	14	264,57
	21	187,32
Сроки достижения критериев ответа на терапию, сутки		6
Сроки достижения критериев неактивной стадии ГФС, сутки		32

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

С целью индукции ремиссии вГФС и сЮИА ребенку назначена комбинированная терапия внутривенным дексаметазоном в дозе 20 мг/м²/сут в сочетании с пероральным преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, ЦиА в дозе 5 мг/кг/сут перорально и ВВИГ из расчета 1 г/кг/курс. При попытке снижения дозы дексаметазона развилась реактивация вГФС.

Ввиду наличия вГФС у пациента с сЮИА с неэффективностью нескольких ГИБП (тоцилизумаб и канакинумаб) в анамнезе, мальчику назначена генно-инженерная биологическая терапия блокатором рецепторов CD20⁺ на мембранах В-лимфоцитов ритуксимабом в дозе 375 мг/м²/введение внутривенно каждую неделю в течение 4-х последовательных недель.

На фоне терапии состояние мальчика улучшилось. В анализах кровиросло число лейкоцитов и тромбоцитов, снизилась концентрация ферритина, СРБ, активность трансаминаз и ЛДГ в сыворотке крови (табл. 26). На 6 сутки лечения были достигнуты критерии ответа на терапию, а на 32 сутки удалось достичь критериев неактивной стадии вГФС (табл. 26).

Учитывая достижение критериев ответа на терапию вГФС, мальчику постепенно начато снижение дозы дексаметазона по 2 мг/сут ежедневно до

полной отмены. Обострения сЮИА и реактивации вГФС на фоне отмены дексаметазона не отмечалось.

При визитах через 3, 6 и далее каждые 6 месяцев состояние ребенка оставалось стабильным, обострений системных проявлений заболевания, суставного синдрома и вГФС не наблюдалось. Доза пероральных ГКС снижена до 10 мг/сут (0,14 мг/кг/сут). Нежелательных явлений на фоне ЦиА и преднизолоном за весь период наблюдения не отмечалось. Повторные курсы ритуксимаба не проводились.

Представленный клинический случай демонстрирует развитие вГФС у «биологически не наивного» пациента, лечившегося тоцилизумабом и канакинумабом, а также эффективность и безопасность терапии ГИБП блокатором рецепторов CD20⁺ на мембранах В-лимфоцитов ритуксимабом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вторичный ВГФС является формой «цитокинового шторма», который осложняет течение системного ювенильного идиопатического артрита [11]. По данным разных авторов частота развития ВГФС у пациентов с сЮИА составляет от 10 до 25% [20, 75].

В настоящее исследование было включено 400 пациентов с сЮИА, 83 «биологически наивных» и 317 «биологически не наивных», которые наблюдались в течение 11 лет (с августа 2010 г. по май 2021 г.) в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Частота развития ВГФС в нашей когорте пациентов с системным ЮИА составила 25% (частота случаев 28,5%), при этом ВГФС наблюдался у всех 83 (100%) «биологически наивных» пациентов, более чем у 80% из них в дебюте заболевания, и лишь у 17/317 (5,4%) пациентов, получавших ГИБП. Вместе с тем частота случаев ВГФС у «биологически не наивных» пациентов была выше, чем у «биологически наивных» и составила 1,76 (30 случаев у 17 пациентов) и 1,01 (84 случая у 83 пациента) на 1 пациента соответственно.

Наиболее часто среди «биологически не наивных» пациентов ВГФС развивался при применении канакиумаба (67%) в качестве фонового ГИБП для лечения сЮИА, реже при использовании тоцилизумаба (23%), что вероятно связано с тем, что у пациентов, получавших канакиумаб отмечалось тяжелое, непрерывно-прогрессирующее течение фонового заболевания, а ингибитор ИЛ-1 β был ГИБП уже второго выбора после неэффективности тоцилизумаба.

Полученные нами данные о частоте развития ВГФС значимо не отличаются от результатов исследования А. Ravelli и соавт. (2016 г.), в котором этот показатель составил 24,3% [75]. Однако сравнительных данных о частоте и сроках развития ВГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с системным ЮИА в доступной литературе мы не встретили.

На следующем этапе исследования мы поставили своей задачей выявить триггерные факторы вГФС. Как известно, вГФС может развиваться на фоне активности основного заболевания и/или при воздействии триггерных факторов, которыми могут быть вирусы герпетической группы, гриппа, парагриппа, бактерии из рода *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* и др. [11, 61, 75].

G.S. Schulert и соавт. (2018 г.) в коллаборации с PRINTO опубликовали систематический обзор, в котором у 99/299 (34%) пациентов с сЮИА вГФС развился на фоне вторичного инфицирования бактериальными или вирусными агентами [79]. В нашем исследовании триггерным фактором вторичного ГФС в 60% случаев являлась активность системного ЮИА, которая в 40% сочеталась с инфекционными агентами, при этом 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).

Вторичный ГФС характеризуется многообразными клиническими проявлениями [48]. Они включают лихорадку, сыпь, поражение почек, легких, ЦНС, ССС [20]. В своём исследовании A.Ravelli и соавт. (2016 г.) отмечают, что наиболее частыми клиническими проявлениями вГФС являются лихорадка (93/94 пациентов), гепатомегалия (68/94 пациентов) и спленомегалия (53/94 пациентов) [75]. В нашем исследовании в обеих группах пациентов («биологически наивных» и получавших ГИБП) наиболее частыми клиническими проявлениями также были лихорадка (97%), увеличение печени (74%), увеличение селезенки (66%), сыпь (60%), что значимо не отличается от данных A.Ravelli и соавт. (2016 г.).

Увеличение концентрации цитокинов в крови и гиперактивация макрофагов приводят к различным лабораторным проявлениям вГФС – цитопении разной степени выраженности вплоть до аплазии гемопоэза, повышению концентрации ферритина, триглицеридов, активности ЛДГ и печеночных трансаминаз, а также повышению концентрации ПКТ в

сыворотке крови при отсутствии инфекции [4]. Ферритин является одним из основных маркёров развития вГФС у пациентов с сЮИА [5]. В исследовании R.Pal и соавт. (2020 г.), проведенном по ретроспективным данным за 10 лет с описанием 26 пациентов с вГФС на фоне сЮИА, авторы уделяют большое внимание изменению концентрации ферритина сыворотки крови, как самому первому и раннему маркеру развития вГФС [68]. В нашем исследовании во всех случаях вГФС отмечался высокий уровень ферритина в сыворотке крови (мин. 702,38 нг/мл, макс. 130149,2 нг/мл, Ме 11864,2 нг/мл), у 85% пациентов тромбоцитопения, более чем у 60% – лейкопения, у одной четверти детей эритроцитопения и снижение уровня гемоглобина крови; у 90% пациентов – гипертриглицеридемия, более чем у половины явления гепатита.

Одной из задач проведенного исследования было выявить особенности течения вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА. Результаты сравнительного анализа показали, что терапия системного ЮИА генно-инженерными биологическими препаратами маскирует проявления вторичного ГФС: в «биологически не наивных» случаях клинические маркеры (сыпь, лимфаденопатия, миалгия) выявлялись 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 было значимо ниже, и активности ЛДГ сыворотки крови, которая существенно превышала аналогичный показатель пациентов, получавших ГИБП для лечения сЮИА.

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании, M.Shimizu и соавт. (2020 г.) анализировали особенности клинических и лабораторных проявлений вГФС у «биологически наивных» (n=18) и пациентов, получавших тоцилизумаб (n=12) [85].

Результаты анализа показали, что у пациентов, лечившихся тоцилизумабом, достоверно реже отмечалась лихорадка (50%) по сравнению

с «биологически наивными» пациентами (94,4%), число тромбоцитов крови (117 тыс./мкл против 189 тыс./мкл), сывороточная концентрация ферритина (664 нг/мл против 9235 нг/мл), СРБ (0,3 мг/л против 76 мг/л), триглицеридов (1,3 ммоль/л против 2,4 ммоль/л) были достоверно ниже, а активность АСТ (161 Ед/л против 89 Ед/л) – выше, чем у «биологически наивных» пациентов [85]. В нашем исследовании частота и выраженность лихорадки, активность АСТ и концентрация триглицеридов сыворотки крови у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов достоверно не отличались, при этом сывороточная концентрация ферритина и СРБ, а также число тромбоцитов крови, у пациентов, получавших ГИБП для лечения сЮИА были существенно ниже, чем у «биологически наивных», что совпадает с данными M.Shimizu и соавт. (2020 г.)

Анализ особенностей течения вГФС, развившегося у «биологически наивных» пациентов и в условиях терапии сЮИА канакинумабом и тоцилизумабом представлен в систематическом обзоре G.S. Schulert и соавт. (2018 г.) также представлен [79].

Результаты проведенного анализа выявили некоторые особенности течения вГФС у пациентов, получавших тоцилизумаб или канакинумаб. Вторичный ГФС, развившийся в условиях терапии сЮИА тоцилизумабом, соответствовал диагностическим критериям в меньшем проценте случаев, чем у «биологически наивных» и детей, получавших канакинумаб (56,7% 78,5 и 84%; $p < 0,01$); у пациентов, лечившихся канакинумабом, в дебюте вГФС концентрация ферритина сыворотки крови была ниже, чем у «биологически наивных» (4,050 против 5,353 нг/мл; $p = 0,18$), при этом по остальным показателям разницы между этими группами выявлено не было. У детей, получавших тоцилизумаб, по сравнению с «биологически наивными» пациентами достоверно реже отмечалась лихорадка (50% против 94,4%), значимо ниже была сывороточная концентрация ферритина (1,152 против 5,353 нг/мл; $p < 0,001$), остальные маркеры вГФС были более выражены, чем у «биологически наивных» пациентов, в том числе тромбоцитопения,

гипофибриногенемия, активность АСТ сыворотки крови. Летальность среди пациентов с вГФС, получавших тоцилизумаб/канакинумаб, и, не лечившихся ГИБП, значимо не отличалась.

В нашей когорте пациентов в условиях фоновой терапии сЮИА канакинумабом, лихорадка регистрировалась чаще, а сывороточная концентрация ферритина была выше, чем у детей, лечившихся тоцилизумабом, однако из-за малочисленности этой группы разницу нельзя считать достоверной.

Летальность среди пациентов с вГФС в нашем исследовании составила 3%, что значимо отличается от данных большинства исследований, в которых летальность составила от 8 до 20% [75].

Ввиду того, что плацебо-контролируемые рандомизированные исследования эффективности терапии вГФС проводить невозможно, тактика лечения этих пациентов зачастую эмпирическая и основана на накопленном опыте клинических центров [74]. Существующий протокол лечения первичного ГФС – NHL-2004 – в настоящее время частично применяется в терапии вГФС у пациентов с сЮИА [64]. Однако применение этопозида и метотрексата интратекально сопровождается большим количеством побочных эффектов и инфекционных осложнений [75].

Стратегия ведения пациентов с ГФС различной этиологии, в том числе развившегося на фоне ревматических заболеваний, представленная в систематическом обзоре L.A. Henderson и соавт. (2020) и S.Tang и соавт. (2021), включает раннее начало терапии и применение ГКС в комбинации с циклоспорином и ВВИГ в качестве схемы первого выбора [32, 88]. Применение комбинации этих лекарственных препаратов основывается на том, что ГФС – прогрессирующий гиперовоспалительный синдром, который приводит к быстрому развитию полиорганной недостаточности, что требует проведения агрессивной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии на ранних стадиях [60].

Применение ГКС в высоких дозах обеспечивает быстрое противовоспалительное, противошоковое, антитоксическое и иммунодепрессивное действие за счет подавления функции лейкоцитов и тканевых макрофагов, торможения синтеза ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона гамма (одних из основных цитокинов, участвующих в развитии ГФС), угнетения высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления, индукции образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту, уменьшения проницаемости капилляров, стабилизации клеточных мембран и мембран органелл (особенно лизосомальных), уменьшения проницаемости капилляров [32].

Одним из ключевых механизмов развития ГФС является продленная активация Т-лимфоцитов, в результате которой они продуцируют избыток гамма-интерферона – основного сигнала активации моноцитов/макрофагов, что служит основанием для включения в схему лечения циклоспорина – селективного иммунодепрессанта, который на клеточном уровне подавляет образование и высвобождение лимфокинов, включая ИЛ-2 (фактор роста Т-лимфоцитов), блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе G0 или G1 клеточного цикла и подавляет антиген-зависимое высвобождение лимфокинов активированными Т-лимфоцитами [81]. Применение высокодозного ВВИГ дополняет противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГКС и ЦиА за счет нейтрализации суперантигенов (доказана способность ВВИГ снижать суперантиген-опосредованную активацию и клональную экспансию цитотоксических Т-лимфоцитов), ингибирования комплемента и предупреждения формирования мембранолитического атакующего комплекса (МАК), регуляции продукции цитокинов (ВВИГ содержат естественные нейтрализующие АТ к цитокинам и их рецепторам) и др. [6].

В нашем исследовании ГКС были препаратами первого выбора для лечения подавляющего большинства случаев вГФС: в 87% случаев применялись пульс-терапия метилпреднизолоном или внутривенное

введение дексаметазона, в 55% – пероральный прием ГКС. ЦиА и ВВИГ применялись в 70% и 56% случаев вГФС, соответственно. Сочетание всех 4 лекарственных препаратов – у 1/3 пациентов. Анализ результатов применения всех терапевтических опций в когорте детей с сЮИА (n=100) показал, что вГФС купировался у 97/100 (97%) больных в среднем через 16,9 дней. У троих пациентов (3%) развился летальный исход.

Наиболее эффективной, хотя и статистически незначимой, стартовой схемой при лечении всех пациентов с вГФС, вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА, была схема, включавшая ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ. Применение в соответствии с международными рекомендациями ГКС для внутривенного введения, ЦиА и ВВИГ без ГКС для перорального приема, сопровождалось более поздним развитием эффекта [34].

Сравнительный анализ эффективности одинаковых схем лечения вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов показал что при применении схемы терапии, включавшей внутривенные и пероральные ГКС, ВВИГ и ЦиА у пациентов, не получавших ГИБП, в достоверно более короткие сроки, чем у детей лечившихся биологическими препаратами, статистически значимо снижалась концентрация ферритина в сыворотке крови, в >1,5 раза быстрее достигались критерии ответа на терапию и неактивной стадии вГФС, регистрировалась меньшая частота развития реактивации вГФС при снижении дозы/отмене внутривенных ГКС, что, вероятно, связано с более выраженными клиническими проявлениями, высокими лабораторными маркерами вГФС и, соответственно, более ранним началом иммуносупрессивной терапии [88].

Данных о сравнительной эффективности применения комбинации ГКС с ЦиА и ВВИГ у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с вГФС на фоне сЮИА в доступной нам литературе мы не встретили.

Гиперцитокинемия, которая является следствием активации механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, играет ведущую роль в развитии гипервоспалительной реакции у пациентов с сЮИА [23]. При развитии вГФС происходит дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ФНО α , ИФН- γ -индуцируемого белка 10, ИФН- α и ИФН- β , а также маркеров воспаления (С-реактивный белок – СРБ, ферритин) [19].

ИЛ-1 – один из центральных провоспалительных цитокинов, гиперпродукция которого «запускает» ГФС [77]. Имеется две формы цитокина: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β [23]. Доминирующей формой у человека является ИЛ-1 β [23]. Биологические свойства ИЛ-1 α и ИЛ-1 β сходны [23]. ИЛ-1 β регулирует воспалительные и иммунные процессы, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез других цитокинов, синтез гепатоцитами белков острой фазы, является мощным пирогеном, вызывая развитие гипервоспалительной реакции при вГФС [23]. С гиперпродукцией ИЛ-1 β связывают развитие цитопении, коагулопатии (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, повышение уровня Д-димера крови), гепатита (повышение активности ЛДГ, АСТ, АЛТ сыворотки крови), активации макрофагов/гепатоцитов (значительное повышение концентрации ферритина сыворотки крови) [77]. Учитывая, что ИЛ-1 β играет одну из центральных ролей в развитии ГФС, применение ингибиторов ИЛ-1 может быть перспективной терапевтической опцией для лечения этого фатального осложнения.

L.A.Monteagudo и соавт. (2020 г) проведено одномоментное исследование эффективности применения моноклональных антител к рецептору ИЛ-1 α анакинры внутривенно у пациентов с ГФС (n=5) [63]. Всем пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, назначался

циклоспорин, с последующим введением анакинры внутривенно в высоких дозах – 400 мг (0,25 мг/кг/ч) (n=1), 2400 мг (1,5-2 мг/кг/ч) (n=3) и 1200 мг (n=1) [63]. В результате у 4 из 5 пациентов была достигнута полная ремиссия вГФС [63]. После достижения ремиссии 1 пациенту была продолжена терапия анакинрой в стандартной дозе 2 мг/кг ежедневно и 3 пациента были «переключены» на терапию моноклональными антителами к ИЛ-1 β канакинумабом [63].

В проведенном нами исследовании с целью купирования вГФС в 8/114 (7%) случаях применялось моноклональное антитело к ИЛ-1 β – канакинумаб: в 4/114 (3,5%) случаях «биологически наивного» вГФС, в 4/114 (3,5%) – «биологически не наивного», развившегося на фоне терапии сЮИА тоцилизумабом. До включения в терапевтическую схему канакинумаба все пациенты получали внутривенные и пероральные ГКС, ЦиА и ВВИГ. Однако эффект терапии был не стойким. После включения в схему лечения канакинумаба вГФС купировался у 6/8 пациентов, у 2/8 – завершился летальным исходом.

Необходимо отметить, что вГФС может развиваться на фоне лечения ГИБП (тоцилизумаб, канакинумаб, анакинра), но может быть купирован и их применением [56]. В нашем исследовании включение канакинумаба в схему лечения обеспечило достижение неактивной стадии в 6 случаях вГФС, резистентного к терапии ГКС, ЦиА и ВВИГ, с другой стороны 20/30 случаев «биологически не наивного» вГФС развились на фоне терапии канакинумабом, который мы вынуждены были отменить, а для лечения ГФС применять комбинацию ГКС, ЦиА и ВВИГ. Наши наблюдения совпадают с данными G.S.Schulert и соавт. (2018 г) о том, что терапия ГИБП сЮИА, в том числе канакинумабом, не является гарантией не развития вГФС [79].

Ингибирование рецептора ИЛ-6 может быть еще одной из возможных терапевтических опций для лечения вГФС [32]. Системные эффекты ИЛ-6 обеспечивают активацию гипоталамо-гипофизарной системы, усиление термогенеза и развитие лихорадки; формирование острофазового ответа,

характеризующегося гиперпродукцией СРБ, амилоида А, гепсидина, фибриногена, ферритина, что приводит к развитию гипервоспалительной реакции [19]. В нашем исследовании в острый период вГФС моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб применялся в 10/114 (9%) случаях вГФС, развившегося у «биологически наивных» пациентов и в 1/114 (0,8%) случае – на фоне терапии ГИБП (канакинумаба).

У пациентов с сЮИА триггерными факторами вГФС не редко являются вирусы из группы *Herpesviridae*, в том числе вирус Эпштейна-Барр [16]. В качестве ГИБП первого выбора для лечения вГФС в этих случаях рекомендуется моноклональное антитело к CD20+ В-лимфоцитам – ритуксимаб [56]. В нашем исследовании ритуксимаб был включен в схему лечения 5 случаев вГФС, в 3 случаях в крови выявлена ДНК вирусов семейства *Herpesviridae* (в 2-х – цитомегаловирус, в 1 случае – вирус герпеса 6 типа). Всем пациентам для лечения вГФС до назначения ритуксимаба применялась схема, включавшая ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ в комбинации с противовирусной терапией. Однако у всех пациентов эта комбинация была не эффективна. Включение в схему терапии ритуксимаба в 4/5 случаев (у 2-х инфицированных *Herpesviridae*, у 1-го неинфицированного) обеспечило достижение неактивной стадии вГФС; в 1/5 случае зарегистрирован летальный исход.

Купирование эпизода вГФС не является гарантией отсутствия его рецидива/рецидивов в будущем, которые часто не зависят от проводимой терапии и стадии заболевания – ремиссия/обострение [25]. Риск развития рецидива вГФС после его купирования по данным мировой литературы, крайне высок [25].

В нашем исследовании у 79/100 пациентов (89/114 случаев вГФС) в течение 36 месяцев после завершения терапии вГФС и достижения его неактивной стадии анализировались частота рецидивов и длительность безрецидивного периода.

Результаты анализа показали, что в «биологически наивных» случаях вГФС частота безрецидивного дожития была достоверно выше (98,8% против 59,4%, $p < 0,001$), а длительность безрецидивного периода дольше ($35,53 \pm 0,47$ против $21,86 \pm 3,17$ мес, $p < 0,001$), чем в случаях «биологически не наивного» вГФС. В течение 36 месяцев наблюдения у 9/79 пациентов зарегистрировано 14 случаев рецидива вГФС; из них у 3/9 пациентов вГФС принял рецидивирующее течение – у 2-х пациентов было зарегистрировано 3 рецидива, у 1-го – 2 рецидива вГФС. В 11/14 случаев рецидивы развились у пациентов, которые в качестве плановой генно-инженерной биологической терапии получали канакинумаб. Однако, необходимо отметить, что заболевание у этих детей характеризовалось агрессивным, непрерывно-рецидивирующим течением, а канакинумаб был ГИБП 2-3 выбора.

Терапевтическими опциями для рецидивирующего вГФС, по данным авторов, являются блокаторы ИЛ-1, высокие дозы ВВИГ, ЦиА в дозе 4-7 мг/кг/сут, а также ингибиторы янус-киназ и ИФН- γ [25].

Стоит также отметить, что несмотря на внедрение в клиническую практику классификационных критериев «синдрома активации макрофагов» у пациентов с сЮИА, вГФС не всегда удается диагностировать на ранних стадиях [85].

Исследования по определению ранних клинических и лабораторных маркеров развития вГФС активно проводятся разными авторами в связи с трудностями ранней диагностики этого тяжелого осложнения ревматических болезней, особенно у пациентов, получающих ГИБП, у которых вГФС протекает с неярко выраженными клинической картиной и изменениями лабораторных показателей [42, 94].

По данным анализа доступных литературных источников большинство исследований, посвященных определению предикторов или ранних маркеров развития вГФС, проводились в когортах взрослых пациентов с болезнью Стилла [19, 46].

В исследовании Х.-Р. Yang и соавт. (2019 г.) анализировались данные 182 взрослых пациентов с болезнью Стилла, из которых у 11 был диагностирован вГФС [94]. Ранними клиническими маркерами его развития являлись спленомегалия и перикардит, лабораторными – гиперферритинемия с повышением сывороточной концентрации ферритина >2000 нг/мл [94].

По данным многоцентрового исследования, проведенного в Италии Р. Ruscitti и соавт. (2018 г.) методом регрессионного анализа, у 17 взрослых пациентов с болезнью Стилла, ранними клиническими маркерами были лимфаденопатия и боль в животе ($p = 0,014$ и $0,022$, соответственно) [76].

В нашей прогностической модели из всех клинических проявлений предиктивную роль раннего клинического маркера развития вГФС у детей с сЮИА с высокой достоверностью ($p = 0,018$) играет только лимфаденопатия.

У. Ке и соавт. (2020 г.) проводили исследование, в которое включили 61 взрослого пациента (медиана возраста 32,5 лет) с вГФС, развившимся на фоне ревматических заболеваний (болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка, дерматомиозит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, системный склероз, ревматоидный артрит) [41]. Смертность среди пациентов с различными ревматическими болезнями и вГФС в анализируемой когорте составила 22,5% [41]. Основными предикторами развития вГФС в этом исследовании были повышение концентрации ферритина в сыворотке крови >6000 нг/мл и признаки гемофагоцитоза в костном мозге, а независимыми предикторами неблагоприятного исхода – снижение числа тромбоцитов <100 тыс./мкл в крови и повышение концентрации ферритина в сыворотке крови > 6000 нг/мл [41].

Гиперферритинемия > 2000 нг/мл и 6000 нг/мл и гемофагоцитоз в костном мозге, которые расцениваются У. Ке и соавт. и Х.-Р. Yang и соавт. как ранние прогностические маркеры развития вГФС, с нашей точки зрения, в большей степени являются маркерами уже активно развивающегося вГФС, а не его ранней стадии. Прогностическая модель, построенная в нашем

исследовании, и выявленные на ее основе маркеры (лимфаденопатия, тенденция к снижению абсолютного числа эритроцитов и тромбоцитов крови, повышение активности ЛДГ и снижение концентрации хлора в сыворотке крови) в большей степени отражают раннюю стадию ВГФС и могут быть использованы для диагностики ВГФС еще до появления классических клинических и лабораторных проявлений у пациентов с сЮИА.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Российской Федерации М.М.Костиком и соавт. (2014) с участием 18 пациентов детского возраста с ВГФС при сЮИА, определены ранние лабораторные проявления ВГФС: число тромбоцитов <211 тыс./мкл и лейкоцитов в крови $<9,9$ тыс./мкл, повышение активности АСТ $>59,7$ Ед/л, ЛДГ > 882 Ед/л, концентрации ферритина >400 нг/мл, снижение концентрации альбумина в сыворотке крови <29 г/л, фибриногена в крови $<1,8$ г/л и наличие протеинурии [42]. Данная модель обладает 100% чувствительностью и 100% специфичностью [42]. Анализируя полученные результаты, авторы отмечают, что вышеуказанные маркеры отличаются от критериев установления диагноза ВГФС у пациентов с сЮИА и требуют дальнейшей валидации [42].

В проведенном исследовании проанализированы данные большей когорты пациентов ($n=100$) с сЮИА, у которых зарегистрировано 114 случаев ВГФС, что значительно превышает численность когорты, включенный в анализ М.М.Костика с соавт. [42]. По результатам построенной прогностической модели наиболее чувствительными ранними маркерами ВГФС оказались нарастание размера и числа лимфатических узлов, снижение числа эритроцитов в крови и концентрации хлоридов в сыворотке крови, что не совпадает с моделью М.М.Костика и соавт. Единственным практически полностью совпадающим ранним маркером ВГФС в обеих моделях является снижение абсолютного числа тромбоцитов в крови (<208 тыс./мкл в нашей модели и <211 тыс./мкл – в модели М.М.Костика и соавт.). Повышение активности ЛДГ в сыворотке крови – один из ранних маркеров развития ВГФС в обеих моделях, однако уровень

повышения значительно отличается (> 882 Ед/л – в модели М.М.Костика и соавт, > 412 Ед/л – в нашей модели). В модели М.М.Костика и соавт. более выраженное повышение активности ЛДГ сочетается с повышением концентрации ферритина, активности АСТ, снижением концентрации альбумина в сыворотке крови и фибриногена в крови, что может свидетельствовать о более продвинутой стадии вГФС, сопровождающейся развитием гепатита с более выраженным цитолизом и вероятным снижением белково-синтетической функции печени. Менее выраженное повышение активности ЛДГ в сыворотке крови в нашей прогностической модели, отсутствие его сочетания с повышением активности АСТ, концентрации ферритина в сыворотки крови, снижением концентрации фибриногена в крови и концентрации альбумина в сыворотке крови может отражать более раннюю стадию вГФС, что принципиально важно для инициации его терапии.

Таким образом, результаты нашего исследования и анализ данных литературы дают основание сделать следующее заключение: вГФС – жизнеугрожающее состояние, которое может осложнить системный ювенильный идиопатический артрит на любом этапе течения, в том числе в дебюте, до назначения ГИБП, а также на фоне лечения ГИБП вне зависимости от длительности терапии.

Диагностика и лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома представляет наибольшие сложности у «биологически не наивных» пациентов, так как характеризуется менее выраженными клиническими и лабораторными проявлениями, более поздним началом терапии, достижением на нее ответа и более высоким риском развития рецидива по сравнению с «биологически наивными» пациентами.

На основании результатов проведенного исследования нами впервые был разработан персонифицированный алгоритм диагностики и терапии вГФС при сЮИА с учетом триггерных факторов, особенностей течения вГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов,

ранних маркеров развития, наличия жизнеугрожающих проявлений, наибольшей эффективности терапевтических схем, применявшихся в нашем исследовании

Внедрение в клиническую практику разработанного нами алгоритма позволит на ранних стадиях выявить вторичный гемофагоцитарный синдром – жизнеугрожающее осложнение системного ювенильного идиопатического артрита, – до развития полиорганной недостаточности инициировать назначение иммуносупрессивной терапии и значительно снизить летальность.

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 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 вторичный гемофагоцитарный синдром 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 гемофагоцитарного синдрома в 60% случаев является активность системного ювенильного идиопатического артрита, 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 гемофагоцитарного синдрома в общей когорте пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, составляет 25% (частота случаев – 28,5%), при этом вторичный гемофагоцитарный синдром 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 системного ювенильного идиопатического артрита генно-инженерными биологическими препаратами маскирует проявления вторичного гемофагоцитарного синдрома: в «биологически не наивных» случаях клинические маркеры (сыпь, лимфаденопатия, миалгия) выявляются

реже, а изменения лабораторных показателей (концентрация ферритина, С-реактивного белка, альбумина, хлоридов сыворотки крови, показатель скорости оседания эритроцитов, уровень гемоглобина, число эритроцитов крови) менее выражены, чем в «биологически наивных», за исключением числа тромбоцитов крови, которое значимо ниже, и активности лактатдегидрогеназы сыворотки крови, которая существенно выше, у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты для лечения системного ювенильного идиопатического артрита.

5. Наиболее эффективная схема терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома, вне зависимости от фонового применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения системного ювенильного идиопатического артрита, включает внутривенные, пероральные глюкокортикостероиды, циклоспорин А и внутривенный иммуноглобулин человека нормальный; в условиях ее применения в наиболее короткие сроки достигаются критерии ответа на терапию, неактивной стадии вторичного гемофагоцитарного синдрома и достоверное снижение ключевого маркера вторичного гемофагоцитарного синдрома – сывороточной концентрации ферритина.

6. У «биологически наивных» пациентов при применении схемы терапии, включающей внутривенные и пероральные глюкокортикостероиды, 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 гемофагоцитарного синдрома, регистрируется меньшая частота развития реактивации вторичного гемофагоцитарного синдрома при снижении дозы/отмене внутривенных глюкокортикостероидов, чем у «биологически не наивных», что, вероятно, связано с более выраженными клиническими проявлениями, высоким уровнем лабораторных маркеров вторичного

гемофагоцитарного синдрома 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 гемофагоцитарный синдром развился в условиях лечения системного ювенильного идиопатического артрита 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 лактатдегидрогеназы в сыворотке крови >412 Ед/л с вероятностью 95,6% и специфичностью 98,0% позволяет заподозрить развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома на начальных стадиях у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом вне зависимости от фоновой терапии основного заболевания генно-инженерными биологическими препаратами.

9. Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома при системном ювенильном идиопатическом артритом на основе контроля ранних маркеров и диагностических критериев вторичного гемофагоцитарного синдрома в качестве стартовой терапевтической схемы у пациентов без жизнеугрожающих проявлений включает комбинацию внутривенных ГКС, ЦиА и ВВИГ, 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 генно-инженерных биологических препаратов (ингибитора ИЛ-1; моноклональных антител к CD20+В лимфоцитам) при недостижении критериев ответа на терапию.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем пациентам с установленным диагнозом сЮИА рекомендован мониторинг ранних маркеров вГФС, 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 (протромбин по Квику, тромбиновое время, протромбиновое время, МНО, АЧТВ, Д-димер, фибриноген, фибрин-мономер, фактор фон Виллебранда, протеин S, протеин С).

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* – вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса 1 и 2 типа).

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 года, на основании результатов проведенного обследования.

После анализа вышеописанных клинических данных и результатов исследований пациентам рекомендовано верифицировать диагноз вГФС согласно критериям A.Ravelli и соавт. от 2016 года (табл. 3).

Алгоритм терапии вГФС у пациентов с системным ЮИА

Выбор схемы терапии и показания к переключению с одной схемы на другую как у «биологически наивных», так и у «биологически не наивных» пациентов определяются наличием/отсутствием жизнеугрожающих осложнений, инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae* и, безусловно, критериями ответа на проводимое лечение.

Пациентам, инфицированным вирусами семейства *Herpesviridae*, назначается этиотропная противовирусная терапия.

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 постепенно 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 27.

Таблица 27. 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		+	+	+	+	+
<i>дексаметазон или метилпреднизолон</i>	10-20 мг/м ² /в/в					
ГКС <i>per os</i>			+		+	+
<i>метилпреднизолон или преднизолон</i>	1-2 мг/кг 1-2 мг/кг					
ВВИГ*	1-2 г/кг/в/в	в течение 24-48 часов				
ЦиА <i>per os</i> или в/в	5-7 мг/кг	+	+	+	+	+
Канакинумаб	4 мг/кг п/к					+
Ритуксимаб	375 мг/м ² /в/в 1 р. в нед. в теч. 1-4 нед.			+	+	

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

Алгоритмы 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. 27, схема 1). При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 1, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 27, схема 2).

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 2, дополнительно назначается ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 27, схема 5).

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 27, 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. 27, схема 2).

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 2, применяется канакинумаб (табл. 27, схема 5).

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 27, 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 моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам (ритуксимаб) (табл. 27, схема 3).

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 3, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 27, схема 4).

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 4, в схеме терапии проводится замена ритуксимаба на канакинумаб (табл. 27, 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. 27, схема 4).

При недостижении критериев ответа через 3-5 дней на терапевтическую схему 4, ритуксимаб заменяется на канакинумаб (табл. 27, 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. 27, схема 1).

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 1, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 27, 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 ингибитор ИЛ-1 –канакинумаб (табл. 27, схема 5);

пациентам, у которых ВГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом – ритуксимаб (табл. 27, схема 4).

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 27, 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. 27, 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 ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 27, схема 5), пациентам, у которых ВГФС развился на фоне лечения сЮИА канакинумабом, применяется ритуксимаб (табл. 27, схема 4),

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 5, проводится переключение с канакинумаба на ритуксимаб (табл. 27, 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 и ЦиА, моноклональные антитела к CD20+ В-лимфоцитам – ритуксимаб (табл. 27, схема 3).

При недостижении критериев ответа через 24-48 часов на терапевтическую схему 3, дополнительно назначаются пероральные ГКС (табл. 27, 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 ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 27, 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. 27, 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 ингибитор ИЛ-1 – канакинумаб (табл. 27, 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- AUC – Area Under Curve, площадь под кривой
- DAMPs – Damage associated molecular patterns, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением
- FDA – Food and Drug Administration, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США)
- HLH – Hemophagocytic lymphohistiocytosis, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
- HLH-2004 – Протокол лечения детей с гемофагоцитарным синдромом от 2004 года
- ILAR – International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)
- PAMPs – Pathogen associated molecular patterns, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны
- PRINTO – Pediatric Rheumatology International Trials Organization, Международная педиатрическая ревматологическая организация по проведению клинических исследований
- TLR4 – Toll-like receptor 4, толл-подобный рецептор 4
- АДА2 – Аденозиндезаминаза 2
- АКР – Американская коллегия ревматологов
- АЛТ – Аланинаминотрансфераза
- АПК – Антиген-презентирующие клетки
- АСТ – Аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ – Активированное частичное тромбопластиновое время
- ВВИГ – Внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный)
- вГФС – Вторичный гемофагоцитарный синдром
- ГГТ – Гамма-глутамилтрансфераза
- ГИБП – Генно-инженерный биологический препарат
- ГКС – Глюкокортикоидные средства

ДВС – Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – Доверительный интервал

ИЛ – Интерлейкин

ИФН – Интерферон

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

МНО – Международное нормализованное отношение

ПКТ – Прокальцитонин

САМ – Синдром активации макрофагов

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССС – Сердечно-сосудистая система

сЮИА – Системный юношеский идиопатический артрит

ФНО α – Фактор некроза опухоли альфа

ЦиА – Циклоспорин А

ЦНС – Центральная нервная система

ЮИА – Юношеский идиопатический артрит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е. И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // Вопросы современной педиатрии. 2015. № 1 (14). С. 78–94.
2. Масчан М. А., Полтавец Н. В. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии // Педиатрическая фармакология [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemofagotsitarnyy-sindrom-v-neotlozhnoy-i-intensivnoy-pediatricii>.
3. Alekseeva E. I. [и др.]. COVID-19-associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (cytokine storm syndrome) // Annals of the Russian academy of medical sciences. 2021. № 1 (76). С. 51–66.
4. Alongi A. [и др.]. Macrophage activation syndrome in pediatrics // Pediatric Allergy and Immunology. 2020. № S24 (31). С. 13–15.
5. Aydın F. [и др.]. Comparison of baseline laboratory findings of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis and multisystem inflammatory syndrome in children // International Journal of Rheumatic Diseases. 2021. № 4 (24). С. 542–547.
6. Bagri N. K. [и др.]. Macrophage Activation Syndrome in Children: Diagnosis and Management // Indian Pediatrics. 2021. № 12 (58). С. 1155–1161.
7. Benedetti F. D. [и др.]. OP0204 Emapalumab, an interferon gamma (IFN- γ)-blocking monoclonal antibody, in patients with macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 2019. С. 178.1-178.

8. Blanche S. [и др.]. Epstein-Barr Virus-Associated Hemophagocytic Syndrome: Clinical Presentation and Treatment // *Pediatric Hematology and Oncology*. 1989. № 3 (6). С. 233–235.
9. Bleesing J. [и др.]. The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor α -chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatism*. 2007. № 3 (56). С. 965–971.
10. Bracaglia C. [и др.]. Anti interferon-gamma (IFN γ) monoclonal antibody treatment in a patient carrying an NLRC4 mutation and severe hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatric Rheumatology*. 2015. № S1 (13). С. O68.
11. Bracaglia C., Prencipe G., De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome // *Pediatric Rheumatology*. 2017. № 1 (15). С. 5.
12. Broglie L. [и др.]. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood Advances*. 2017. № 19 (1). С. 1533–1536.
13. Canna S. W. [и др.]. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome // *Nature Genetics*. 2014. № 10 (46). С. 1140–1146.
14. Canna S. W. [и др.]. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. № 5 (139). С. 1698–1701.
15. Canna S. W., Behrens E. M. Making Sense of the Cytokine Storm: A Conceptual Framework for Understanding, Diagnosing, and Treating Hemophagocytic Syndromes // *Pediatric Clinics of North America*. 2012. № 2 (59). С. 329–344.

16. Chellapandian D. [и др.]. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens // *British Journal of Haematology*. 2013. № 3 (162). С. 376–382.
17. Chinn I. K. [и др.]. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood*. 2018. № 1 (132). С. 89–100.
18. Coca A. [и др.]. Macrophage activation syndrome: Serological markers and treatment with anti-thymocyte globulin // *Clinical Immunology*. 2009. № 1 (132). С. 10–18.
19. Crayne C. B. [и др.]. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome // *Frontiers in Immunology*. 2019. (10). С. 119.
20. Cron R. Q. [и др.]. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome // *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015. № 9 (11). С. 1043–1053.
21. Das R. [и др.]. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood*. 2016. № 13 (127). С. 1666–1675.
22. Demirkol D. [и др.]. Hyperferritinemia in the critically ill child with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome: what is the treatment? // *Critical Care*. 2012. № 2 (16). С. R52.
23. Eichenauer D. A., Lachmann G., La Rosée P. Die hämophagozytische Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten // *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2021. № 2 (116). С. 129–134.

24. Eloseily E. M. [и др.]. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Arthritis & Rheumatology*. 2020. № 2 (72). С. 326–334.
25. Erkens R. [и др.]. Pathogenesis and Treatment of Refractory Disease Courses in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2021. № 4 (47). С. 585–606.
26. Fajgenbaum D. C., June C. H. Cytokine Storm // *New England Journal of Medicine*. 2020. № 23 (383). С. 2255–2273.
27. Fardet L. [и др.]. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome // *Arthritis & Rheumatology*. 2014. № 9 (66). С. 2613–2620.
28. Gabay C. [и др.]. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. С. annrheumdis-2017-212608.
29. Grom A. A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy // *Nature Reviews Rheumatology*. 2016. № 5 (12). С. 259–268.
30. Hadchouel M., Prieur A.-M., Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: Possible relationship to drugs or infection // *The Journal of Pediatrics*. 1985. № 4 (106). С. 561–566.
31. Harms P. W. [и др.]. Autopsy Findings in Eight Patients With Fatal H1N1 Influenza // *American Journal of Clinical Pathology*. 2010. № 1 (134). С. 27–35.
32. Henderson L. A., Cron R. Q. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management // *Pediatric Drugs*. 2020. № 1 (22). С. 29–44.

33. Henter J.-I. [и др.]. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatric Blood & Cancer*. 2007. № 2 (48). С. 124–131.
34. Hines M. R. [и др.]. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults // *Critical Care Medicine*. 2022. № 5 (50). С. 860–872.
35. I.A.Kriulin I. A. K. [и др.]. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: mechanisms of development, clinical manifestations, and treatments // *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2021. № 6 (16). С. 94–102.
36. Izawa K. [и др.]. Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70–CD27 pathway in immunity to Epstein-Barr virus infection // *Journal of Experimental Medicine*. 2017. № 1 (214). С. 73–89.
37. Janka G. E. Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Annual Review of Medicine*. 2012. № 1 (63). С. 233–246.
38. Jenkins M. R. [и др.]. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time // *Journal of Experimental Medicine*. 2015. № 3 (212). С. 307–317.
39. Kahn P. J., Cron R. Q. Higher-dose Anakinra Is Effective in a Case of Medically Refractory Macrophage Activation Syndrome // *The Journal of Rheumatology*. 2013. № 5 (40). С. 743–744.
40. Karin M., Ben-Neriah Y. Phosphorylation Meets Ubiquitination: The Control of NF- κ B Activity // *Annual Review of Immunology*. 2000. № 1 (18). С. 621–663.
41. Ke Y. [и др.]. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in adult rheumatic disease: A multicenter retrospective study // *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020. № 11 (23). С. 1488–1496.

42. Kostik M. M. [и др.]. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015. № 4 (44). С. 417–422.
43. Kötter I. [и др.]. Anakinra in Patients with Treatment-Resistant Adult-Onset Still's Disease: Four Case Reports with Serial Cytokine Measurements and a Review of the Literature // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2007. № 3 (37). С. 189–197.
44. Kumar B. [и др.]. A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults // *Journal of Clinical Immunology*. 2017. № 7 (37). С. 638–643.
45. Lam M. T. [и др.]. FRI0540 A novel autoinflammatory disease characterized by neonatal-onset cytopenia with autoinflammation, rash, and hemophagocytosis (NOCARH) due to aberrant CDC42 function BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 2019.С. 964–964.
46. Lee J. J. Y., Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Pediatric Clinics of North America*. 2018. № 4 (65). С. 691–709.
47. Lee P. Y. [и др.]. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. № 2 (79). С. 225–231.
48. Lin C.-I. [и др.]. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients with autoimmune diseases // *Clinical Rheumatology*. 2012. № 8 (31). С. 1223–1230.

49. Loh N. K. [и др.]. Successful treatment of macrophage activation syndrome complicating adult Still disease with anakinra // *Internal Medicine Journal*. 2012. № 12 (42). С. 1358–1362.
50. Louder D. T. [и др.]. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections // *Blood Advances*. 2019. № 1 (3). С. 47–50.
51. Maakaroun N. R. [и др.]. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome: Virus associated haemophagocytic syndrome // *Reviews in Medical Virology*. 2010. № 2 (20). С. 93–105.
52. Mahlaoui N. [и др.]. Immunotherapy of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Antithymocyte Globulins: A Single-Center Retrospective Report of 38 Patients // *Pediatrics*. 2007. № 3 (120). С. e622–e628.
53. Man S. M., Karki R., Kanneganti T.-D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases // *Immunological Reviews*. 2017. № 1 (277). С. 61–75.
54. Maniscalco V. [и др.]. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020. (12). С. 1759720X2095957.
55. Marsh R. A. [и др.]. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab: Alemtuzumab for Refractory HLH // *Pediatric Blood & Cancer*. 2013. № 1 (60). С. 101–109.
56. Mehta P. [и др.]. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome // *The Lancet Rheumatology*. 2020. № 6 (2). С. e358–e367.

57. Mellins E. D., Macaubas C., Grom A. A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions // *Nature Reviews Rheumatology*. 2011. № 7 (7). С. 416–426.
58. Meneghel A. [и др.]. Case Report: Life-Threatening Macrophage Activation Syndrome With Fulminant Myocarditis Successfully Rescued by High Dose Intravenous Anakinra // *Frontiers in Pediatrics*. 2021. (8). С. 635080.
59. Miettunen P. M. [и др.]. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients // *Rheumatology*. 2011. № 2 (50). С. 417–419.
60. Minoia F. [и др.]. Clinical Features, Treatment, and Outcome of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multinational, Multicenter Study of 362 Patients: Macrophage Activation Syndrome in Systemic JIA // *Arthritis & Rheumatology*. 2014. № 11 (66). С. 3160–3169.
61. Minoia F. [и др.]. Dissecting the Heterogeneity of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *The Journal of Rheumatology*. 2015. № 6 (42). С. 994–1001.
62. Mizuta M. [и др.]. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children // *Rheumatology*. 2021. № 1 (60). С. 231–238.
63. Monteagudo L. A., Boothby A., Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome // *ACR Open Rheumatology*. 2020. № 5 (2). С. 276–282.

64. Morrissette K. [и др.]. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Emergency Department: Recognizing and Evaluating a Hidden Threat // *The Journal of Emergency Medicine*. 2021. № 6 (60). С. 743–751.
65. National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation [и др.]. Treatment of secondary hemophagocytic syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study // *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2022. № 5 (17). С. 7–19.
66. National Medical Research Center of Children’s Health, Moscow, Russian Federation [и др.]. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: prognostic model and early markers in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study // *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2022. № 6 (17). С. 17–24.
67. Nushag C. [и др.]. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in an adult kidney transplant recipient successfully treated by plasmapheresis: A case report and review of the literature // *Medicine*. 2017. № 50 (96). С. e9283.
68. Pal P. [и др.]. Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center // *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020. № 10 (23). С. 1412–1416.
69. Petty R. E. [и др.]. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // *The Journal of Rheumatology*. 2004. № 2 (31). С. 390–392.
70. Petty R. E. [и др.]. *Textbook of pediatric rheumatology* / R. E. Petty, R. M. Laxer, C. B. Lindsley, L. R. Wedderburn, E. Mellins, [и др.], 8-е изд., Philadelphia: Elsevier, Inc, 2020.
71. Prader S. [и др.]. Life-Threatening Primary Varicella Zoster Virus Infection With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Disease in GATA2

Haploinsufficiency Accompanied by Expansion of Double Negative T-Lymphocytes // *Frontiers in Immunology*. 2018. (9). С. 2766.

72. Rajajee S. [и др.]. Profile of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy // *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014. № 12 (81). С. 1337–1341.

73. Rajasekaran S. [и др.]. Therapeutic Role of Anakinra, an Interleukin-1 Receptor Antagonist, in the Management of Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Sepsis/Multiple Organ Dysfunction/Macrophage Activating Syndrome in Critically Ill Children*: // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014. № 5 (15). С. 401–408.

74. Ravelli A. [и др.]. Macrophage Activation Syndrome // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2015. № 5 (29). С. 927–941.

75. Ravelli A. [и др.]. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016. № 3 (75). С. 481–489.

76. Ruscitti P. [и др.]. Macrophage Activation Syndrome in Patients Affected by Adult-onset Still Disease: Analysis of Survival Rates and Predictive Factors in the Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale Cohort // *The Journal of Rheumatology*. 2018. № 6 (45). С. 864–872.

77. Ruscitti P. [и др.]. Cytokine profile, ferritin and multi-visceral involvement characterize macrophage activation syndrome during adult-onset Still's disease // *Rheumatology*. 2022. № 1 (62). С. 321–329.

78. Sag E. [и др.]. Performances of the “MS-score” And “HScore” in the diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis patients // *Rheumatology International*. 2021. № 1 (41). С. 87–93.
79. Schulert G. S. [и др.]. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis Care & Research*. 2018. № 3 (70). С. 409–419.
80. Schulert G. S., Cron R. Q. The genetics of macrophage activation syndrome // *Genes & Immunity*. 2020. № 3 (21). С. 169–181.
81. Schulert G. S., Grom A. A. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine- Directed Therapies // *Annual Review of Medicine*. 2015. № 1 (66). С. 145–159.
82. Scientific Centre of Children’s Health, Moscow, Russian Federation [и др.]. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology Practice // *Current pediatrics (Voprosy sovremennoi pediatrii)*. 2015. № 2 (14). С. 219–223.
83. Shakoory B. [и др.]. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial* // *Critical Care Medicine*. 2016. № 2 (44). С. 275–281.
84. Shi J., Gao W., Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death // *Trends in Biochemical Sciences*. 2017. № 4 (42). С. 245–254.
85. Shimizu M. [и др.]. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *Pediatric Rheumatology*. 2020. № 1 (18). С. 2.

86. Shimizu M., Nakagishi Y., Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles // *Cytokine*. 2013. № 2 (61). С. 345–348.
87. Si S. J. [и др.]. Diagnostic Challenges in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Journal of Clinical Immunology*. 2021. № 6 (41). С. 1213–1218.
88. Tang S. [и др.]. Understanding of cytokines and targeted therapy in macrophage activation syndrome // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021. № 1 (51). С. 198–210.
89. Trottestam H. [и др.]. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol // *Blood*. 2011. № 17 (118). С. 4577–4584.
90. Valade S. [и др.]. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Medicine*. 2015. № 40 (94). С. e1692.
91. Valade S., Mariotte E., Azoulay E. Coagulation Disorders in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome // *Critical Care Clinics*. 2020. № 2 (36). С. 415–426.
92. Vandenhoute J., Wouters C. H., Matthys P. Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: A Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome // *Frontiers in Immunology*. 2020. (10). С. 3089.
93. Wohlfarth P. [и др.]. Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Journal of Intensive Care Medicine*. 2019. № 9 (34). С. 723–731.

94. Yang X.-P. [и др.]. Predictive factors and prognosis of macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019. № 6 (37 Suppl 121). С. 83–88.
95. Yokota S. [и др.]. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial // *The Lancet*. 2008. № 9617 (371). С. 998–1006.
96. Yokoyama T. [и др.]. A case of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated with sepsis -Usefulness of cytokine profile for the differentiation between macrophage activation syndrome and sepsis- // *Japanese Journal of Clinical Immunology*. 2011. № 2 (34). С. 105–111.
97. Zhang K. [и др.]. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH // *Blood*. 2011. № 22 (118). С. 5794–5798.
98. Zhang K. [и др.]. Synergistic defects of different molecules in the cytotoxic pathway lead to clinical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood*. 2014. № 8 (124). С. 1331–1334.
99. Zhang M. [и др.]. A Heterozygous *RAB27A* Mutation Associated with Delayed Cytolytic Granule Polarization and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *The Journal of Immunology*. 2016. № 6 (196). С. 2492–2503.
100. Clinical and laboratory characteristics of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study // *Voprosy praktičeskoj pediatrii*. 2022. № 2 (17). С. 7–15.
101. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. 2014 год // Электронный ресурс.