

Клинико-лабораторная характеристика вторичного гемофагоцитарного синдрома как осложнения ювенильного идиопатического артрита с системным началом. Результаты когортного ретроспективного исследования

И.А.Криулин^{1,2}, Е.И.Алексеева^{1,2,3}, Т.М.Дворяковская^{1,2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

³Ассоциация детских ревматологов, Москва, Российская Федерация

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) – гиперовоспалительный ответ, развивающийся на фоне системного ювенильного идиопатического артрита (син.: юношеский артрит с системным началом, сЮИА, сЮА), своевременная диагностика которого позволяет многократно уменьшить летальность и улучшить исход заболевания.

Цель. Изучить клинические и лабораторные особенности вГФС у пациентов с сЮИА.

Пациенты и методы. В исследование включены 400 пациентов с сЮИА, проходивших обследование и лечение на базе ревматологического отделения «НМИЦ здоровья детей» (Москва) в период с августа 2010 г. по май 2021 г. Все пациенты соответствовали критериям установления диагноза сЮИА и вГФС.

Результаты. вГФС был диагностирован у 100 (25%) из 400 пациентов с сЮИА, включенных в анализ, в 84 (74%) из 114 случаев вГФС пациенты были «биологически наивные» (не получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)), в 30 (26%) случаях вГФС развивался на фоне терапии ГИБП (20 случаев (17%) – канакинумабом, 7 (6%) – тоцилизумабом, 2 (2%) – этанерцептом, 1 (1%) – адалимумабом). Клинические проявления вГФС включали лихорадку выше 38,5°C (97% случаев), увеличение печени (74%), увеличение селезенки (66%), сыпь (60%), лимфаденопатию (49%), миалгии (32%), поражение сердечно-сосудистой системы (28%), легких (23%), центральной нервной системы (7%), почек (6%). Лабораторные – повышение концентрации ферритина (min 702,38 нг/мл, max 130149,2 нг/мл, Me 11864,2 нг/мл), триглицеридов (min 0,77 ммоль/л, max 7,35 ммоль/л, Me 3 ммоль/л), активности аспартатамино-трансферазы (min 43 Ед/л, max 1519 Ед/л, Me 145 Ед/л), аланинаминотрансферазы (min 40 Ед/л, max 2697 Ед/л, Me 120 Ед/л) и лактатдегидрогеназы (min 10,6 Ед/л, max 2148,57 Ед/л, Me 580 Ед/л) сыворотки крови, тромбоцитопению (min 4 тыс./мкл, max 523 тыс./мкл, Me 105,2 тыс./мкл). Клинико-лабораторные особенности течения вГФС у пациентов, получавших ГИБП, по сравнению с «биологически наивными» пациентами включали: меньшую частоту развития сыпи, лимфаденопатии и миалгий; более высокий уровень гемоглобина, более редкое развитие эритроцитопении, более выраженную тромбоцитопению, менее выраженную гипоальбуминемию, более низкие показатели скорости оседания эритроцитов, концентрации С-реактивного белка и ферритина и более высокую активность лактатдегидрогеназы сыворотки крови.

Заключение. вГФС может развиваться как у «биологически наивных» пациентов с сЮИА, так и у пациентов, получающих ГИБП. Универсальными маркерами вГФС у всех пациентов с сЮИА являются фебрильная лихорадка и повышение сывороточной концентрации ферритина. У пациентов, получающих ГИБП, вГФС характеризуется менее выраженными клиническими проявлениями и такими лабораторными показателями, как скорость оседания эритроцитов, уровень гемоглобина, ферритина, С-реактивного белка, альбумина сыворотки крови.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, системный ювенильный идиопатический артрит, клинико-лабораторная диагностика, ревматология, дети

Для цитирования: Криулин И.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Клинико-лабораторная характеристика вторичного гемофагоцитарного синдрома как осложнения ювенильного идиопатического артрита с системным началом. Результаты когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 7–15. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-7-15

Для корреспонденции:

Криулин Иван Алексеевич, аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1
Телефон: (499) 134-1494
E-mail: 79671819676@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-2370-3182

Статья поступила 04.04.2022 г., принята к печати 29.04.2022 г.

© Издательство «Династия», 2022
Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru, www.phdynasty.ru

For correspondence:

Ivan A. Kriulin, postgraduate student of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Address: 2/1 Lomonosovsky ave., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 134-1494
E-mail: 79671819676@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-2370-3182

The article was received 04.04.2022, accepted for publication 29.04.2022

Clinical and laboratory characteristics of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study

I.A.Kriulin^{1,2}, E.I.Alexeeva^{1,2,3}, T.M.Dvoryakovskaya^{1,2,3}

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

³Russian Association of Pediatric Rheumatologists, Moscow, Russian Federation

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) is a hyperinflammatory condition developing in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). Timely diagnosis of sHLH significantly reduces mortality and improves outcomes. Objective. To analyze clinical and laboratory characteristics of sHLH in sJIA patients.

Patients and methods. This study included 400 sJIA patients examined and treated at the Department of Rheumatology, National Medical Research Center of Children's Health between August 2010 and May 2021. All patients met the criteria for sJIA and sHLH.

Results. One hundred out of 400 sJIA patients were diagnosed with sHLH; 84 out of 114 patients (74%) were biologic-naïve, while the remaining 30 patients (26%) received biologicals (canakinumab, $n = 20$, 17%; tocilizumab, $n = 7$, 6%; etanercept, $n = 2$, 2%; and adalimumab $n = 1$, 1%). Clinical manifestations of sHLH included fever $> 38.5^{\circ}\text{C}$ (97%), hepatomegaly (74%), splenomegaly (66%), rash (60%), lymphadenopathy (49%), myalgia (32%), cardiovascular disorders (28%), pulmonary disorders (23%), central nervous system (CNS) disorders (7%), and kidney disorders (6%). Laboratory manifestations included elevated ferritin (min 702.38 ng/mL; max 130,149.2 ng/mL; Me 11,864.2 ng/mL), triglycerides (min 0.77 mmol/L; max 7.35 mmol/L; Me 3 mmol/L), AST (min 43 Units/L; max 1,519 Units/L; Me 145 Units/L), ALT (min 40 Units/L; max 2,697 Units/L; Me 120 Units/L), LDH (min 10.6 Units/L; max 2,148.57 Units/L, Me 580 Units/L), thrombocytopenia (min $4 \times 10^9/\mu\text{L}$; max $523 \times 10^9/\mu\text{L}$; Me $105.2 \times 10^9/\mu\text{L}$). Patients with sHLH receiving biologicals were less likely to develop rash, lymphadenopathy, myalgia, and erythrocytopenia than biologic-naïve patients. They also had higher hemoglobin level, more pronounced thrombocytopenia, less pronounced hypoalbuminemia, lower ESR, CRP, and ferritin levels, as well as higher serum LDH compared to those not receiving biologicals.

Conclusion. Both biologic-naïve sJIA patients and those receiving biologicals can develop sHLH. The universal markers of sHLH in all sJIA patients included high-grade fever and elevated serum ferritin. Individuals receiving biologicals presented with less severe clinical manifestations and lower ESR, hemoglobin, ferritin, CRP, and albumin than biologic-naïve patients.

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic juvenile idiopathic arthritis, clinical and laboratory diagnostics, rheumatology, children

For citation: Kriulin I.A., Alexeeva E.I., Dvoryakovskaya T.M. Clinical and laboratory characteristics of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(2): 7–15. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-7-15

Системный ювенильный идиопатический артрит (син.: юношеский артрит с системным началом, сЮИА, сЮА) – самый редкий вариант ювенильного идиопатического артрита, включающий в свой патогенез аутовоспалительный и аутоиммунный компоненты. Согласно классификации ILAR, сЮИА характеризуется артритом одного и более суставов, который сопровождается (или которому предшествует) подтвержденной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение минимум 2 нед. в сочетании с одним или более из перечисленных признаков: кратковременная (летучая) эритематозная сыпь, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия, серозит [1]. Одним из осложнений системного варианта ЮИА является вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) [2].

Вторичный гемофагоцитарный синдром (син.: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов) – жизнеугрожающее осложнение сЮИА, который является следствием гипervоспалительного ответа с патологической активностью макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, характеризующееся лихорадкой, гепатоспленоме-

галией, лимфаденопатией, коагулопатией и стремительным развитием полиорганной недостаточности [3]. Частота развития вГФС у пациентов с сЮИА, по данным мировой литературы, составляет 10% [4].

У 40% пациентов с сЮИА вГФС протекает латентно и может быть спровоцирован активностью основного заболевания и/или воздействием триггерных факторов, таких как вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы гриппа и парагриппа, парвовирус В19, иерсиниоз, сальмонеллез, сепсис [4].

Механизм развития вГФС связан с неконтролируемой экспансией Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне сниженной цитолитической активности CD8^+ Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (далее NK-клетки) [5]. Ключевыми цитокинами развития вГФС являются интерлейкины ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, интерферон- γ (ИФН- γ), которые индуцируют патологическую экспрессию перфорина и снижение цитотоксической активности NK-клеток и CD8^+ Т-лимфоцитов. Неспособность цитолитических клеток индуцировать апоптоз целевых и антигенпрезентирующих клеток приводит к длительному взаимодействию механизмов врожденного

и адаптивного иммунитета на клеточном уровне, персистенции активированных Т-лимфоцитов и макрофагов, продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33) и развитию активации макрофагов [5].

В настоящее время в мире проводятся когортные исследования по изучению клинических и лабораторных проявлений вГФС, развивающихся на фоне сЮИА. Все больше данных появляется о развитии вГФС у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [3]. Особенности течения вГФС, развивающегося у пациентов с сЮИА на фоне терапии ГИБП, мало изучены.

Цель исследования: изучить клинические и лабораторные особенности вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Пациенты и методы

Проведено когортное ретроспективное исследование с отслеживанием клинических и лабораторных проявлений вГФС у пациентов с сЮИА.

Критерии включения

1. Возраст от 2 до 18 лет.
2. Наличие артрита одного и более суставов, сопровождающегося (или с предшествующей) документированной перемежающейся лихорадкой продолжительностью не менее 3 дней в течение минимум 2 нед. 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 вГФС по критериям диагностики Организации по проведению международных исследований в области детской ревматологии (PRINTO) [7]: 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 крови от 684 нг/мл более 2 раз в сочетании как минимум с двумя критериями из перечисленных ниже:

- снижение уровня тромбоцитов в крови <181 тыс./мкл,
- повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови >48 Ед/л,
- повышение уровня триглицеридов в крови >156 мг/дл,
- снижение уровня фибриногена в крови <360 мг/дл.

Критерии невключения пациентов в исследование

1. Возраст младше 2 лет.
2. Подтвержденный диагноз первичного наследственного вГФС.
3. Развитие вГФС 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 вос-

палительными 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 пробах, взятых с интервалом не менее 3 мес.

8. Беременность.

Критерии исключения пациентов из исследования: 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.

Участники исследования

В исследование включены 400 пациентов с сЮИА, проходивших обследование и лечение с августа 2010 г. по май 2021 г. в ревматологическом отделении Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (до 30 ноября 2016 г. – Научный центр здоровья детей, затем – до 12 июля 2017 г. – Национальный научно-практический центр здоровья детей).

Условия проведения

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, А.П.Фисенко), в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Е.И.Алексеева).

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» пациентов с сЮИА и получавших ГИБП:

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

3.2. Лабораторные проявления: уровень гемоглобина, абсолютное число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), АСТ, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрация креатинина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, триглицеридов, прокальцитонина (ПКТ), общего белка и альбумина сыворотки крови, электролитный состав крови (натрий, калий, хлориды, железо), свертывающая способность крови (протромбин по Квику, тромбиновое время, протромбиновое время, меж-

дународное нормализованное отношение (МНО), частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-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-го и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа в крови методом полимеразной цепной реакции.

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 ГФС [8]. В этой шкале каждый признак ГФС оценивается в баллах от 0 до 337. Значение HScore от 162 баллов и выше соответствует 93%-й чувствительности и 86%-й специфичности для установки диагноза реактивного ГФС.

Источники данных

Анализ лабораторных показателей активности болезни проведен на базе клиничко-диагностической лаборатории «НМИЦ здоровья детей». Медицинские данные аккумулировали в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). После выгрузки базы данных исследования (таблиц с данными всех участников исследования) была выполнена проверка внешних сведений для исключения ошибок ввода.

Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол №17-21 от 07.10.2021). При поступлении родители всех пациентов и пациенты в возрасте ≥ 15 лет предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи компьютерной программы IBM SPSS, версии 22.0.

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) и максимальные и минимальные значения (Min ; Max).

Для парных межгрупповых сравнений количественных переменных при отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна–Уитни.

Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ретроспективный анализ были включены данные 400 пациентов с сЮИА; вГФС был диагностирован у 100 (25%) из 400 пациентов, включенных в анализ, из них 49 (49%) мальчиков и 51 (51%) девочка.

В анализируемой когорте пациентов ($n = 100$) зарегистрировано 114 случаев вГФС, 100 первичных и 14 повторных. В 84 (73%) случаях вГФС развился у «биологически наивных» пациентов, в 30 (26%) случаях – на фоне терапии ГИБП, из них 20 (17%) случаев – канакинумабом, 7 (6%) – тоцилизумабом, 2 (2%) – этанерцептом, 1 (1%) – адалимумабом.

У 70 (83%) из 84 «биологически наивных» пациентов вГФС развивался в дебюте сЮИА. На момент развития ГФС средний возраст пациентов составил 8,99 (min 0,5; max 17,97) года, средняя продолжительность ГФС – 31,3 (min 2; max 168) дня.

Все случаи вГФС в обеих группах пациентов («биологически наивных» и получавших ГИБП) проанализированы по критериям диагностики Организации по проведению международных исследований в области детской ревматологии (PRINTO) от 2016 г. и с помощью валидированной шкалы реактивного гемофагоцитарного синдрома HScore (Hemophagocytic Syndrome score) с подсчетом суммарного балла и вычислением процента вероятности ГФС. В результате 100% случаев соответствовали критериям вГФС PRINTO и только 37 (32%) случаев из 114 набрали более 80% вероятности ГФС и 66 (58%) случаев из 114 – более 162 баллов из 337 возможных по шкале HScore, что говорит о низкой релевантности данного диагностического метода.

Провоцирующие факторы развития вГФС

Инфекционные триггерные факторы вГФС были выявлены в 48 (42%) из 114 случаев, из них генерализованная бактериальная инфекция (сепсис) – в 7 (6%) (рисунок), Эпштейна–Барр вирусная инфекция – в 14 (12%), цитомегаловирусная инфекция – в 13 (11%), вирус герпеса 6-го типа – в 11 (10%), вирус герпеса 1-го и 2-го типа – в 3 (3%) случаях. Среди бактериальных триггеров по данным микробиологи-

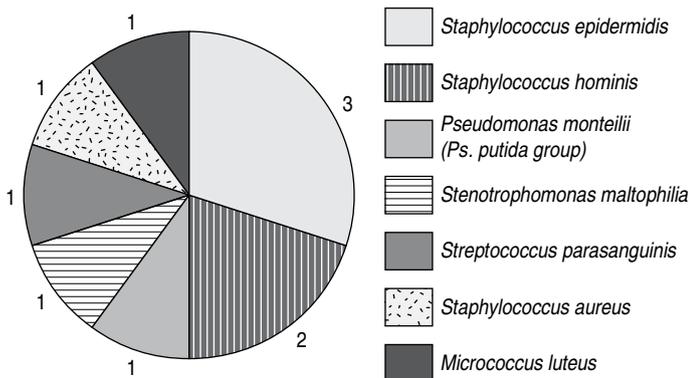


Рис. 1. Микробиологический пейзаж посевов крови у пациентов с вГФС ($n = 114$).

Fig. 1. Bacteria isolated from blood in sHLH patients ($n = 114$).

Таблица 1. Клинические проявления вГФС у пациентов с сЮИА
 Table 1. Clinical manifestations of sHLH in sJIA patients

	Случаи вГФС / sHLH cases n = 114 (100%)	Случаи вГФС (ГИБП-наивные) / sHLH cases among biologic-naïve patients n = 84 (74%)	Случаи вГФС (на фоне терапии ГИБП) / sHLH cases among patients receiving biologicals n = 30 (26%)	p
Лихорадка выше 38,5°C / Fever > 38.5°C	111 (97%)	83 (99%)	28 (93%)	0,134
Сыпь / Rash	68 (60%)	56 (66%)	12 (40%)	<0,05
Гепатомегалия / Hepatomegaly	84 (74%)	65 (77%)	19 (63%)	0,226
Спленомегалия / Splenomegaly	75 (66%)	58 (69%)	17 (56%)	0,372
Лимфаденопатия / Lymphadenopathy	56 (49%)	48 (57%)	8 (26%)	<0,05
Миалгии / Myalgia	32 (28%)	29 (35%)	3 (10%)	<0,05
Поражение ЦНС / CNS disorders	8 (7%)	7 (8%)	1 (3%)	0,314
Геморрагический синдром / Hemorrhagic syndrome	4 (4%)	4 (5%)	0	0,207
Поражение ССС / Cardiovascular disorders	32 (28%)	26 (31%)	6 (20%)	0,169
Поражение легких / Pulmonary disorders	26 (23%)	16 (19%)	10 (33%)	0,183
Поражение почек / Kidney disorders	7 (6%)	6 (7%)	1 (3%)	0,407
HScore, кол-во баллов / HScore	174 [min 53; max 302]	171 [min 53; max 287]	182 [min 93; max 302]	0,324

ЦНС – центральная нервная система; ССС – сердечно-сосудистая система; HScore – Hemophagocytic Syndrome score.
 CNS – central nervous system; HScore – Hemophagocytic Syndrome score.

ческого исследования крови был получен рост следующих бактерий: *Staphylococcus epidermidis* (3/7), *Staphylococcus hominis* (2/7), *Pseudomonas monteilii* (1/7), *Streptococcus parva-sanguinis* (1/7), *Stenotrophomonas maltophilia* (1/7), *Staphylococcus aureus* (1/7), *Micrococcus luteus* (1/7) (рисунок).

Клинические проявления вГФС у пациентов с сЮИА

Клинические проявления вГФС у пациентов с сЮИА представлены в табл. 1.

Наиболее частыми проявлениями вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА являлись фебрильная лихорадка выше 38,5°C (97% случаев), увеличение печени (74%), увеличение селезенки (66%), сыпь (60%); реже наблюдались лимфаденопатия (49%), миалгии (28%), поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) (28%), легких (23%), ЦНС (7%), поражение почек (6%), геморрагический синдром (4%).

Поражение ЦНС проявлялось судорогами, парестезиями, периферической нейропатией; почек – нарушением фильтрации азотистых оснований и нарастанием азотемии; легких – плевральным выпотом, легочными инфильтрациями и

геморрагическим альвеолитом; ССС – миокардитом, перикардитом, эндокардитом, сердечной недостаточностью. вГФС также проявлялся нарушением в системе гемостаза с развитием геморрагического синдрома (табл. 1).

Сравнительный анализ клинических проявлений вГФС у «биологически наивных» пациентов и пациентов, получавших ГИБП, показал, что у первых достоверно чаще наблюдались сыпь, лимфаденопатия, миалгии, с одинаковой частотой регистрировались лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, поражение ССС, почек, ЦНС; реже – поражение легких (табл. 1).

Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА

Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА представлены в табл. 2.

Во всех случаях вГФС отмечался высокий уровень ферритина сыворотки крови (min 702,38 нг/мл, max 130 149,2 нг/мл, Me 11864,2 нг/мл), также наблюдались следующие лабораторные проявления: тромбоцитопения (84%), лейкопения (62%), эритроцитопения (24%), повышение концентрации триглицеридов сыворотки крови (86%); гипонатрие-

Таблица 2. Лабораторные проявления вГФС у пациентов с сЮИА
 Table 2. Laboratory manifestations of sHLH in sJIA patients

Показатель / Parameter	Референсные значения / Reference range	Медиана / Median [25%; 75%] (min; max)		Критерий Манна–Уитни (p) / Mann–Whitney U test (p)
		Случаи вГФС «биологически наивные» / sHLH cases among biologic-naïve patients (n = 84)	Случаи вГФС на фоне терапии ГИБП / sHLH cases among patients receiving biologicals (n = 30)	
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	120–145	96,5 [84; 106] (61; 145)	104,5 [94,25; 123,25] (67; 163)	0,008*
Эритроциты, млн/мкл / Red blood cells, ×10 ⁶ /μL	4,5–5,3	3,78 [3,34; 4,12] (2,13; 5,01)	4,17 [3,77; 4,86] (3,10; 6,15)	0,0003*
Тромбоциты, тыс/мкл / Platelets, ×10 ³ /μL	150–440	149 [102; 392] (41; 523)	101,5 [26,1; 212] (4; 362)	0,025*
Лейкоциты, тыс/мкл / White blood cells, ×10 ³ /μL	4,5–11,5	4,42 [1,25; 11,67] (0,69; 25,84)	3,22 [2,04; 4,36] (0,70; 15,58)	0,074
Нейтрофилы, тыс/мкл / Neutrophils, ×10 ³ /μL	1,1–5,8	1,45 [0,86; 9,01] (0,01; 12,45)	1,20 [0,56; 4,14] (0,01; 11,49)	0,123
Лимфоциты, тыс/мкл / Lymphocytes, ×10 ³ /μL	1,5–6,5	1,21 [0,85; 2,7] (0,09; 4,30)	1,21 [0,73; 2,2] (0,22; 5,63)	0,451
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	2–20	45 [21,75; 61] (2; 111)	17,5 [5,25; 46,5] (2; 98)	0,001*
АЛТ, Ед/л / ALT, Units/L	5–40	127 [69,2; 417] (32,7; 2697)	135,91 [77,2; 520,42] (46,09; 1272,30)	0,137
АСТ, Ед/л / AST, Units/L	5–42	143,65 [89,1; 512,3] (43; 1519)	171,64 [102,4; 515,8] (57; 767,7)	0,110
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	27–62	37,33 [23,85; 48,45] (3,07; 91)	33,24 [24,4; 52] (16; 72)	0,932
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	1,8–6,4	4,80 [3,59; 5,93] (1,77; 56,00)	4,45 [2,53; 6,07] (2,27; 13,82)	0,314
ГГТ, Ед/л / GGT, Units/L	3–30	27,59 [12,98; 94,88] (5; 629)	21,60 [10,95; 40,03] (5; 377)	0,116
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	0–5	111,56 [71,17; 192,72] (7,54; 368,31)	55,77 [9,92; 164,88] (1,86; 407,12)	0,006*

Таблица 2. Окончание
Table 2. End

Показатель / Parameter	Референсные значения / Reference range	Медиана / Median [25%; 75%] (min; max)		Критерий Манна–Уитни (p) / Mann–Whitney U test (p)
		Случаи вГФС «биологически наивные» / sHLH cases among biologic-naive patients (n = 84)	Случаи вГФС на фоне терапии ГИБП / sHLH cases among patients receiving biologicals (n = 30)	
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	14–124	4195,21 [1979,2; 11569,37] (702,38; 130149,20)	2319,59 [1167,75; 4727] (773,90; 121396,00)	0,022*
ЛДГ, Ед/л / LDG, Unit/L	91–295	413,5 [288,75; 670,75] (162; 5245)	600 [366,13; 894,5] (10,6; 2148,57)	0,059*
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	0,34–1,6	2,55 [1,96; 3,17] (0,77; 7,35)	3,02 [2,02; 4,01] (0,86; 10,98)	0,083
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	38–54	29 [25,38; 34] (16,1; 63)	32,8 [29,36; 35,85] (20,3; 51,9)	0,001*
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	65–75	67 [61; 74,12] (23; 84,57)	67 [64,67; 72,93] (50,52; 81,52)	0,636
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/L	134–145	136 [133; 138] (128; 144)	135,69 [133,81; 137,34] (130,60; 142,01)	0,840
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	3,4–5	4,49 [4,22; 5] (3,13; 6,38)	4,33 [4,04; 4,52] (3,51; 6,91)	0,047*
Хлориды, ммоль/л / Chlorides, mmol/L	96–110	101,15 [99; 103] (89,6; 115)	103,48 [99,33; 104,8] (96; 109)	0,020*
Железо мкмоль/л / Iron, mmol/L	9,3–23,6	5,05 [2,64; 8,98] (1,20; 47,01)	4,93 [2,4; 8,7] (1,10; 33,40)	0,399
ПКТ, нг/мл / PCT, ng/mL	0–0,05	0,43 [0,16; 0,88] (0; 16,19)	0,28 [0,14; 0,64] (0,03; 7,97)	0,374
Протромбин по Квику, % (n = 75 для «биологически наивных» n = 29 для получавших ГИБП) / Quick's prothrombin time, % (n = 75 biologic-naive patients n = 29 patients receiving biologicals)	70–120	81 [69; 92] (17; 120)	83 [65; 103] (48; 122)	0,564
Тромбиновое время, сек (n = 75 для «биологически наивных» n = 29 для получавших ГИБП) / Thrombin time, s (n = 75 biologic-naive patients n = 29 patients receiving biologicals)	14–21	16,9 [15,7; 19] (12,8; 26,3)	17,5 [15,25; 20,05] (12,8; 40,7)	0,744
Протромбиновое время, сек (n = 75 для «биологически наивных» n = 29 для получавших ГИБП) / Prothrombin time, s (n = 75 biologic-naive patients n = 29 patients receiving biologicals)	14–16	15 [15,7; 19] (11,5; 51,9)	15,1 [13,45; 17,5] (12,4; 21,3)	0,908
МНО (n = 75 для «биологически наивных» n = 29 для получавших ГИБП) / INR (n = 75 biologic-naive patients n = 29 patients receiving biologicals)	0,97–1,3	1,12 [1,05; 1,24] (0,91; 3,54)	1,10 [0,99; 1,28] (0,91; 1,53)	0,758
АЧТВ, сек (n = 75 для «биологически наивных» n = 29 для получавших ГИБП) / aPTT, s (n = 75 biologic-naive patients n = 29 patients receiving biologicals)	29,8–35,3	31 [27,4; 38,4] (22,5; 78,8)	31,2 [26,2; 38,75] (20,7; 48,8)	0,462
D-димер, мкг/мл (n = 59 для «биологически наивных» n = 22 для получавших ГИБП) / D-dimer, µg/mL (n = 75 biologic-naive patients n = 29 patients receiving biologicals)	0,1–0,56	2,84 [1,54; 4] (0,12; 20)	2,81 [0,57; 4,32] (0,22; 18,88)	0,454
Фибриноген, г/л (n = 75 для «биологически наивных» n = 29 для получавших ГИБП) / Fibrinogen, g/L (n = 75 biologic-naive patients n = 29 patients receiving biologicals)	2,12–4,33	5,05 [2,9; 6,44] (0,85; 9,9)	3,04 [2,02; 5,79] (0,60; 11,97)	0,071
Фибрин-мономер, мкг/мл (n = 13 для «биологически наивных» n = 9 для получавших ГИБП) / Fibrin monomer, µg/mL (n = 13 biologic-naive patients n = 9 patients receiving biologicals)	1,06–5,65	6,3 [5,08; 43,99] (4,00; 67,43)	5,08 [5; 6,3] (2,86; 31,57)	0,1
Фактор Виллебранда, % (n = 20 для «биологически наивных» n = 8 для получавших ГИБП) / Willebrand Factor, % (n = 20 biologic-naive patients n = 8 patients receiving biologicals)	50–160	299 [243,75; 413,75] (102; 420)	346,5 [203; 413,75] (161; 420)	0,939
Протеин С, % (n = 14 для «биологически наивных» n = 5 для получавших ГИБП) / Protein C, % (n = 14 biologic-naive patients n = 5 patients receiving biologicals)	64–125	93,5 [73,75; 136,25] (53; 157)	62 [51,5; 200] (50; 200)	0,610
Протеин S, % (n = 7 для «биологически наивных» n = 0 для получавших ГИБП) / Protein S, % (n = 7 biologic-naive patients n = 0 patients receiving biologicals)	83–123	109 [64; 138] (61; 170)	0	0,275

*Статически значимое различие между группами наблюдения при $p < 0,05$. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамиламинотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ПКТ – прокальцитонин; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
*Significant differences between the groups at $p < 0.05$. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT – gamma-glutamylaminotransferase; CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase; PCT – procalcitonin; INR – international normalized ratio; aPTT – activated partial thromboplastin time.

Таблица 3. Клинические и лабораторные проявления вГФС у пациентов, получавших тоцилизумаб и канакинумаб
Table 3. Clinical and laboratory manifestations of sHLH in patients receiving tocilizumab and canakinumab

Показатель / Parameter	Случаи вГФС на фоне терапии канакинумабом / sHLH cases among patients receiving canakinumab	Случаи вГФС на фоне терапии тоцилизумабом / sHLH cases among patients receiving tocilizumab
	(n = 20)	(n = 7)
	Медиана (min; max) / Median (min; max)	
Лихорадка выше 38,5°C / Fever >38.5°C	20 (100%)	5 (71%)
Сыпь / Rash	8 (40%)	0 (0%)
Гепатомегалия / Hepatomegaly	12 (60%)	3 (43%)
Спленомегалия / Splenomegaly	12 (60%)	4 (57%)
Ламфаденопатия / Lymphadenopathy	4 (20%)	4 (57%)
Тромбоциты, тыс./мкл / Platelets, $\times 10^3/\text{mL}$	103 (20; 153)	140 (102; 330)
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	12600,7 (773,9; 121396)	2621,5 (1110,92; 4863,47)
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	76,8 (1,86; 309)	91,57 (4,67; 169,6)
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	3,4 (0,86; 8,96)	2,8 (1,79; 4,01)
АЛТ, Ед/л / ALT, Units/L	126 (6,15; 617)	90,9 (10; 280,38)
АСТ, Ед/л / AST, Units/L	134 (19; 710)	71,4 (17; 166,3)
ГГТ, Ед/л / GGT, Units/L	44 (8,6; 377)	33,4 (5; 92)
ЛДГ, Ед/л / LDG, Unit/L	792,8 (10,6; 2148,57)	446,7 (207; 909)

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамиламинотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.
ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT – gamma-glutamylaminotransferase; CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase.

мия (15%), гипопроотеинемия (17%) за счет альбумина (91%), явления гепатита – повышение активности АСТ (55%), АЛТ (42%), ГГТ (42%) и ЛДГ (78%) и низкий уровень сывороточного железа (76%). Коагулограмма определялась в 104/114 случаях вГФС, в 72/104 (69%) наблюдалась гиперкоагуляция. Об этом свидетельствовали укорочение АЧТВ, повышение уровня D-димера в крови, гиперфибриногемия, повышение уровня фибрин-мономерных комплексов. Случаев тромбозов в нашей когорте не зарегистрировано, что связано с проведением профилактической антикоагулянтной терапии. В 15 (14%) из 104 случаев наблюдалась коагулопатия потребления со снижением уровня фибриногена крови. В 26 (23%) случаях коагулопатия сопровождалась поражением микроциркуляторного русла, что подтверждалось повышением содержания фактора фон Виллебранда в крови и снижением естественных антикоагулянтов – протеина С (11%) и протеина S (4%).

Для сравнения лабораторных маркеров вГФС у «биологически наивных» пациентов и пациентов, получавших ГИБП, был проведен анализ данных с определением критерия Манна–Уитни (табл. 2). 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. 2).

Достоверной разницы по таким показателям как абсолютное число лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, активность АЛТ, АСТ, ГГТ, концентрация мочевины, креатинина, хлоридов сыворотки крови и ПКТ в крови между анализируемыми группами не выявлено (табл. 2).

В группе пациентов, получавших ГИБП, были проанализированы клинические и лабораторные особенности вГФС, развившегося на фоне терапии канакинумабом и тоцилизумабом (табл. 3). У пациентов, лечившихся канакинумабом, было зарегистрировано 20 (из 30) случаев вГФС, у пациентов, получавших тоцилизумаб, – 7 (из 30) случаев. При сравнительном анализе вышеуказанных групп пациентов стати-

стически достоверной разницы не выявлено. Однако эмпирически в группе пациентов, получавших канакинумаб, лихорадка регистрировалась чаще, а сывороточная концентрация ферритина была выше, чем у пациентов, лечившихся тоцилизумабом.

В 45 из 114 случаев вГФС проведено иммунофенотипирование лимфоцитов в периферической крови. В 27 (60%) из 45 случаев 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)) и 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). Достоверной разницы между «биологически наивными» пациентами и пациентами, получавшими ГИБП, не получено.

Исходы вГФС в исследуемой когорте пациентов включали: полное купирование ГФС в 107 (93%) случаях, персистенция активности – в 4 (4%), летальный исход – в 3 (3%) случаях из 114.

вГФС является формой цитокинового шторма, который осложняет течение сЮИА. По данным разных авторов, частота развития вГФС у пациентов с сЮИА составляет от 10 до 25% [4, 6]. В настоящем исследовании, которое было проведено в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», на крупнейшей когорте пациентов с сЮИА (n = 400) вГФС был диагностирован у 25% пациентов, что совпадает с результатами исследования A.Ravelli et al. (2016), в котором частота вГФС у пациентов с сЮИА составила 24,3% [6].

вГФС может активироваться на фоне активности основного заболевания и/или при воздействии триггерных факторов, которыми являются вирусы герпетической группы, гриппа, парагриппа, бактерии из рода *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* [4].

Grant S. Schulert et al. (2018) в коллаборации с PRINTO опубликовали систематический обзор, в котором у 99 (34%) из 299 пациентов с сЮИА вГФС развился на фоне вторичного инфицирования бактериальными или вирусными агента-

ми [8]. В нашем исследовании инфекционный триггерный фактор был выявлен в 48 (42%) из 114 случаев вГФС, развившегося у пациентов с сЮИА. Наиболее частым триггером вГФС, по нашим данным, была вирусная инфекция из группы *Herpesviridae*: Эпштейна–Барр вирусная инфекция – в 14 (12%), цитомегаловирусная инфекция – в 13 (11%), вирус герпеса 6-го типа – в 11 (10%), вирус герпеса 1-го и 2-го типа – в 3 (3%) случаях. На фоне сепсиса вГФС развивался в 7 (6%) случаях.

вГФС характеризуется многообразными клиническими проявлениями. Они включают лихорадку, сыпь, поражение почек, легких, ЦНС, ССС. В своем исследовании A.Ravelli et al. (2016) отмечают, что наиболее частыми клиническими проявлениями вГФС были лихорадка (93 из 94 пациентов), гепатомегалия (68 из 94 пациентов) и спленомегалия (53 из 94 пациентов) [6]. 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 значительно не отличается от данных A.Ravelli et al. (2016).

Увеличение концентрации цитокинов в крови и гиперактивация макрофагов приводят к различным лабораторным проявлениям вГФС – цитопении разной степени выраженности вплоть до аплазии гемопозза, повышению концентрации ферритина, триглицеридов, активности ЛДГ и печеночных трансаминаз, а также повышению концентрации ПКТ сыворотки крови при отсутствии инфекции. Ферритин является одним из основных маркеров развития вГФС у пациентов с сЮИА. В исследовании Priyankar Pal et al. (2020), 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 [9].

Все 114 случаев вГФС у 100 больных полностью соответствовали критериям диагностики вГФС PRINTO с чувствительностью 99% [6].

Сравнительный анализ клинических и лабораторных проявлений вГФС у «биологически наивных» пациентов и пациентов, получавших ГИБП, показал, что у детей, лечившихся ГИБП, реже наблюдались сыпь, лимфаденопатия, миалгии, при этом фебрильная лихорадка отмечалась с такой же частотой, как и у «биологически наивных» пациентов. У пациентов, получавших ГИБП, по сравнению с «биологически наивными» пациентами достоверно выше был уровень гемоглобина крови, число эритроцитов и активность ЛДГ сыворотки крови, менее выражена гипоальбуминемия, значительно ниже показатель СОЭ, концентрация СРБ и ферритина сыворотки крови, более выражены тромбоцитопения и гипокалиемия и менее выражена гипонатриемия. Наши данные совпадают с результатами многоцентрового ретроспективного когортного исследования, в котором Masaki Shimizu et al. (2020) анализировали влияние тоцилизумаба на клинические и лабораторные проявления вГФС у 30 детей с сЮИА и вГФС: 18 «биологически наивных» и 12 лечившихся ГИБП [10]. Результаты анализа показали, что у пациентов, получавших тоцилизумаб, достоверно

реже отмечалась лихорадка (50%) по сравнению с «биологически наивными» пациентами (94,4%), а также значительно ниже были число тромбоцитов крови (117 тыс./мкл против 189 тыс./мкл), концентрация ферритина (664 нг/мл против 9235 нг/мл), СРБ (0,3 мг/л против 76 мг/л) и выше – активность АСТ (161 Ед/л против 89 Ед/л) сыворотки крови, что совпадает с нашими результатами. Авторами также описана достоверная разница более низкой концентрации триглицеридов (1,3 ммоль/л против 2,4 ммоль/л) у пациентов, получавших тоцилизумаб, что не совпадает с полученными нами результатами [10].

В систематическом обзоре Grant S. Schulert et al. (2018) также представлен анализ особенностей течения вГФС на фоне терапии канакинумабом и тоцилизумабом [8]. По данным этих авторов, вГФС чаще развивался на фоне терапии тоцилизумабом, чем канакинумабом. Авторами также отмечена более стертая картина течения вГФС у пациентов, получавших ГИБП, что также совпадает с нашими данными. Авторы сравнили вГФС у пациентов, получавших ГИБП (35 пациентов получали канакинумаб, 49 пациентов – тоцилизумаб), с когортой «биологически наивных» пациентов, описанных в исследовании A.Ravelli et al. (2016). Лихорадка была у 100 и 74,3% пациентов, получавших канакинумаб и тоцилизумаб, соответственно (96,1% у «биологически наивных» пациентов), среднее число тромбоцитов – 125 и 95 тыс./мкл, активность АСТ – 131 и 224 Ед/л, ЛДГ – 760 и 844 Ед/л, концентрация ферритина – 2954 и 988 нг/мл, триглицеридов сыворотки крови – 2,07 и 2,7 ммоль/л соответственно. В нашей когорте лихорадка регистрировалась чаще, а сывороточная концентрация ферритина была выше, чем у пациентов, лечившихся тоцилизумабом. Однако из-за малочисленности группы пациентов, получавших тоцилизумаб, разница была недостоверной. В исследовании Grant S. Schulert et al. (2017) у пациентов, лечившихся тоцилизумабом наблюдались более выраженная тромбоцитопения, активность АСТ, ЛДГ и более высокая концентрация триглицеридов [8].

Летальность у пациентов с вГФС в нашем исследовании составила 3%, что значительно отличается от данных большинства исследований, в которых летальность составила от 8 до 20% [3, 4, 6].

Ограничения исследования

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Анализ клинической и лабораторной картины в 11 (10%) из 114 случаев вГФС проводился на фоне терапии глюкокортикостероидами, инициированной по месту жительства до госпитализации пациента в клинику, что можно объяснить ранней диагностикой и началом иммуносупрессивной терапии. Из лабораторных исследований нашим пациентам не был выполнен цитокиновый профиль (растворимые рецепторы ИЛ-2, ИЛ-18, ИФН- γ).

Заключение

Вторичный гемофагоцитарный синдром является опасным для жизни осложнением сЮИА. Он имеет широкий спектр клинических и лабораторных проявлений, что может

привести к поздней диагностики и развитию полиорганной недостаточности. Повышение уровня ферритина в крови в сочетании с лихорадкой у пациента с установленным диагнозом сЮИА является оптимальным клинико-диагностическим комплексом для подозрения на вГФС, особенно у пациентов, получающих ГИБП, у которых он характеризуется менее выраженными клиническими и лабораторными проявлениями, чем у «биологически наивных» пациентов.

Выражение признательности

Благодарим за сотрудничество российских детских ревматологов, пациентов и их родителей.

Acknowledgements

We thank Russian pediatric rheumatologists, patients, and their parents for cooperation.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет средств бюджетного финансирования.

Funding

Budget funding was used to conduct this study.

Конфликт интересов

И.А.Криулин – спикер при бюро Novartis.

Е.И.Алексеева получила гранты на исследования от Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Sanofi, Amgen and Novartis, спикер при бюро Roche, AbbVie, Bristol-Myers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

Т.М.Дворяковская получила гранты на исследования от Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Amgen and Novartis, спикер при бюро Roche, AbbVie, Bristol-Myers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

Conflict of interests

I.A.Kriulin is an official speaker of Novartis.

E.I.Alekseeva received grants from Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Sanofi, Amgen and Novartis; she is an official speaker of Roche, AbbVie, Bristol-Myers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

T.M.Dvoryakovskaya received grants from Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Amgen and Novartis; she is an official speaker of Roche, AbbVie, Bristol-Myers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература / References

1. Ross E Petty; Ronald M Laxer; Carol B Lindsley; Lucy Wedderburn; James T Cassidy Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier, 2016.
2. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Jan 17;15(1):5. DOI: 10.1186/s12969-016-0130-4

3. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019 Feb 1;10:119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119
4. Cron RQ, Davi S, Minoia F, Ravelli A. Clinical features and correct diagnosis of macrophage activation syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(9):1043-53. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1058159
5. Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, Goldberg BR, Forbes LR, Nicholas SK, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2018 Jul 5;132(1):89-100. DOI: 10.1182/blood-2017-11-814244
6. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):481-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
7. Sag E, Keskin A, Atalay E, Demir S, Cuceoglu MK, Akca UK, et al. Performances of the "MS-score" And "HScore" in the diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):87-93. DOI: 10.1007/s00296-020-04750-x
8. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, KonÉ-Paut I, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Mar;70(3):409-419. DOI: 10.1002/acr.23277
9. Pal P, Bathia J, Giri PP, Roy M, Nandi A. Macrophage activation syndrome in pediatrics: 10 years data from an Indian center. *Int J Rheum Dis.* 2020 Oct;23(10):1412-1416. DOI: 10.1111/1756-185X.13915
10. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, Yasumi T, Iwata N, Umabayashi H, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020 Jan 10;18(1):2. DOI: 10.1186/s12969-020-0399-1

Информация о соавторах:

Алексеева Екатерина Иосифовна, член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, директор Клинического института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии Клинического института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова Сеченовского Университета
E-mail: alekatya@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3874-4721

Дворяковская Татьяна Маратовна, доктор медицинских наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Научного центра здоровья детей; профессор кафедры педиатрии и детской Клинического института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: tbzarova@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8165-6401

Information about co-authors:

Ekaterina I. Alexeeva, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Rheumatology Department, National Medical Research Center of Children's Health, director of N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
E-mail: alekatya@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3874-4721

Tatyana M. Dvoryakovskaya, MD, PhD, DSc, rheumatologist of the rheumatology department of the National Medical Research Center of Children's Health; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
E-mail: tbzarova@mail.ru
ORCID: 0000-0002-8165-6401