

DOI 10.29254/2077-4214-2022-1-163-50-61

УДК 616.72-002-021.3-053.2-092-07-08-048.445

^{1,2}Конюшевська А. А., ²Вайзер Н. В., ^{1,2}Таран І. Д.**ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ З СИСТЕМНИМ ПОЧАТКОМ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ. СУЧАСНІ АСПЕКТИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**¹Донецький національний медичний університет (м. Маріуполь, Україна)²КНП «Маріупольське територіальне медичне об'єднання здоров'я дитини та жінки» (м. Маріуполь, Україна)

konyshevskaya63@gmail.com

Ювенільний ідіопатичний артрит з системним початком є складним для діагностики та лікування захворюванням. Ювенільний ідіопатичний артрит з системним початком належить до найтяжчих варіантів ювенільного ідіопатичного артриту та характеризується вираженою тяжкістю загальної запальної відповіді, яскравою полісиндромністю, наявністю позасуглобових проявів, тяжкою функціональною недостатністю у гострий період хвороби, високим ризиком розвитку життєзагрозних станів та ризиком формування деформуючого артриту з ранньою інвалідизацією дитини. Його клінічні дебюти та прояви з накопиченням знань представлені різноманітною палітрою. Раннє розпізнавання хвороби дозволяє застосувати раннє агресивне лікування, що запобігає розвитку, перш за все, життєзагрозних станів, таких як синдром активації макрофагів.

Огляд літератури останніх даних щодо клініки, перебігу, варіантів захворювання, ускладнень, поглиблення уявлень про патогенез ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком, дозволяє розширити уявлення про прояви захворювання та запідозрити їх на більш ранній стадії. Обговорені критерії діагностики сприяють мінімізації помилок у постановці цього складного захворювання. Ювенільний ідіопатичний артрит з системним початком є складним автозапальним захворюванням, має суттєві відмінності від інших варіантів ювенільного ідіопатичного артриту в патогенезі, клінічній картині, відповіді на протиревматичну терапію, прогнозі та ускладненнях.

Вкрай важливі адекватні та сучасні підходи до лікування. Для лікування використовується широкий спектр медикаментів: нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикостероїди, імунодепресанти та найсучасніші засоби терапії, такі як генно-інженерні біологічні препарати – тоцилізумаб, анакінра, канакімумаб, ритуксімаб. Наведено перспективи нових терапевтичних підходів – використання інгібіторів Jak у пацієнтів з рефрактерним ювенільним ідіопатичним артритом з системним початком.

Максимально рання діагностика хвороби, варіантів її перебігу сприяє цілеспрямованому вибору препаратів, деякі з яких краще допомагають при переважанні системних проявів хвороби, інші – при переважанні ураження суглобів. Розширення знань як про клініку, так і про таргетні підходи до лікування різних варіантів перебігу ювенільного ідіопатичного артриту сприяє покращенню діагностики та тактики ведення пацієнтів.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит з системним початком, діти, клініка, діагностика, лікування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетична значущість системних і локальних метаболічних порушень при ревматичних захворюваннях: роль коморбідної патології та розробка оптимальних методів лікування», номер держреєстрації 0119U001448.

Вступ.

Визначення. Ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) – системне запальне захворювання сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в опорно-руховому апараті, в основі якого лежить дисфункція імунної системи, виражена аутоагресія, що веде до розвитку патологічних імунних реакцій, має хронічний, тяжкий прогресуючий перебіг, та, як правило, несприятливий прогноз. ЮІА – це артрит невідомої етіології, що починається у віці до досягнення 16 років і триває понад 6 тижнів за умови виключення іншої патології суглобів [1-5].

Неоднорідність ЮІА підкреслює його класифікація ILAR (International League of Associations for Rheumatology), прийнята в м. Дурбан (Durban, 1997), з наступними змінами (Edmonton, 2001), відповідно до якої замість термінів ювенільний хронічний артрит (ЮХА) введено термін ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) та виділено 7 клінічних варіантів ЮІА: системний, поліартикулярний серопозитивний за ревматоїдним фактором (РФ+), поліартикулярний серонегативний (РФ–), олігоартикулярний (персистуючий та поширений), ентезит-асоційований, псоріатичний артрит [2, 3, 6-9]. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. (2018) пропонують переглянути класифікацію ЮІА на основі генетичних маркерів та об'єднати дорослі та дитячі форми хвороби [3, 10]. Серед різноманітних варіантів перебігу ЮІА варіант із системним початком (сЮІА) відрізняється вираженою тяжкістю загальної запальної відповіді, яскравою полісиндромністю, наявністю позасуглобових проявів, тяжкою функціональною недостатністю у гострий період хвороби, високим ризиком розвитку життєзагрозних станів та ризиком формування деформуючого артриту з ранньою інвалідизацією, що потребує негайного контролю перебігу хвороби та своєчасної адекватної терапії [6, 11-15].

У 1897 р. англійський вчений Стілл і французький вчений Шаффар майже одночасно вперше описали особливу хворобу дитячого віку, що відрізняється від ревматоїдного артриту у дорослих, яка характеризу-

валася високою лихоманкою, ураженням суглобів, збільшенням лімфатичних вузлів, печінки та селезінки [7, 9, 16-19].

Актуальність вивчення проблеми сЮІА також визначається складністю ранньої діагностики цієї патології у дітей. Так, діагностичні помилки за рік спостереження становлять чверть випадків захворювання [20]. Діагноз сЮІА у більшості дітей встановлюється в пізні терміни. Протягом перших 2-х тижнів після дебюту сЮІА запідозрено лише в одній третині дітей. Також діагноз сЮІА верифікований у однієї третини хворих на 1-му році хвороби, у 14% – через рік від початку хвороби. У 70% пацієнтів спочатку встановлено помилкові діагнози, у т.ч. 63% інфекційні. Більшість пацієнтів з сЮІА (85%) госпіталізуються до непрофільних відділень, і лише 15% – до кардіоревматологічних. До встановлення діагнозу 99% хворих отримували антибактеріальну терапію, 70% – глюкокортикостероїди (ГКС), 20% – внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) [13].

Мета дослідження. Проаналізувати сучасний стан проблеми сЮІА.

Епідеміологія. сЮІА входить до найтяжчих варіантів хвороби і зустрічається у 5-20% дітей з ЮІА [6, 13, 21-24]. Захворюваність і поширеність як ЮІА, так і сЮІА суттєво відрізняється серед географічно різних популяцій у всьому світі. Частка сЮІА у структурі ЮІА коливається від 5 до 15% у Північній Америці та Європі, у Швеції становить 2,7%, у Саудівській Аравії – 23-36%, в Індії – 25%, а у Японії становить 50% [3, 13, 21, 25-28]. У Європі поширеність сЮІА становить 0,3–0,8 на 100 тис. дітей віком до 16 років [6, 13, 25, 26]. Захворюваність на сЮІА становить 6,6–15 на 100 тис. дітей [29].

ЮІА з системним початком може розвиватися у будь-якому віці, але пік захворюваності припадає на вік 2-5 років [3, 13, 20, 21, 25]. За даними Ломакіної О.Л. (2017) 70% дітей захворіли на сЮІА у віці до 5 років; з них 25% – з 1 до 2-х років. Хлопчики та дівчатка хворіють із однаковою частотою [1, 3, 13, 20, 25]. Для сЮІА відсутній зв'язок з головним комплексом гістосумісності [1, 25]. Але, недавні дослідження сЮІА виявили зв'язок з HLA-DRB1*11 та генетичні відмінності в локусах, пов'язаних з сЮІА, порівняно з полі- та олігоартикулярним варіантами хвороби [3, 10, 30, 31]. Описані сімейні випадки сЮІА [3, 21].

Етіологія та патогенез. Незважаючи на значні досягнення у питаннях діагностики та лікування ЮІА, етіологія та патогенез цього захворювання багато в чому залишаються неясними [3, 5, 8].

В основі патогенезу різних форм ЮІА, мабуть, лежать різні механізми. В даний час сЮІА розглядається переважно не як аутоімунне, а як автозапальне захворювання, тому що є суттєві відмінності в патогенезі, клінічній картині, відповіді на протиревматичну терапію, прогнозі та ускладненнях [2, 3, 16, 21, 22, 26]. У патогенезі сЮІА провідну роль грають активація вродженого імунітету; продукція прозапальних цитокінів активованими Т-лімфоцитами та макрофагами, розвиток хронічного запалення [1, 3, 6, 8, 11]. При всіх варіантах ЮІА, в т.ч. і при сЮІА, розвивається тривалий дисбаланс між продукцією про- та проти-запальних цитокінів з переважанням перших. До теперішнього часу встановлено, що багато клінічних та лабораторних проявів хвороби обумовлені високим

рівнем інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) як у сироватці крові, так і в синовіальній рідині внаслідок активації механізму вродженого імунітету [3, 4, 32-34].

З гіперпродукцією ІЛ-6 пов'язують розвиток таких позасуглобових проявів, як лихоманка, ранкова скутість, тромбоцитоз, гіпохромна анемія. ІЛ-6 стимулює продукцію гепатоцитами гострофазних білків запалення (С-реактивного білка (СРБ) та амілоїду А, гаптоглобіну, фібриногену). ІЛ-6 підвищує секрецію гепатоцитами гепсидину, який зменшує всмоктування заліза в кишечнику та інгібує його вивільнення з макрофагів, що є причиною розвитку анемії [4, 15, 26, 33, 35, 36]. У підвищених концентраціях ІЛ-6 блокує вироблення адренкортикотропного гормону, кортизолу та гормону росту, що призводить до розвитку втоми, сонливості, депресії, когнітивних розладів та відставання у зростанні дітей з сЮІА. Ранкова скутість корелює з добовим ритмом секреції ІЛ-6 [15, 32-36]. Також ІЛ-6 стимулює остеокластогенез, відіграє провідну роль у розвитку генералізованого остеопорозу та ерозивних змін у суглобах [4, 35-38]. ІЛ-6 стимулює вироблення гормону лептину, що може призвести до розвитку анорексії [35]. З активністю цього цитокіну також асоціюється розвиток амілоїдозу, небезпечного ускладнення ЮІА [23, 24, 26, 36, 39, 40]. Ключова роль ІЛ-6 у патогенезі сЮІА підтверджується численними клінічними дослідженнями ефективності інгібітору ІЛ-6 тоцилізумабу (ТЦЗ) при лікуванні дітей з сЮІА [4, 24, 33, 39, 40].

ЮІА з системним початком вважають ІЛ-6-залежною хворобою. Але, у частини пацієнтів розвиток захворювання пов'язаний із гіперпродукцією ІЛ-1.

Біологічна роль ІЛ-1 β в організмі характеризується активацією ферментів (колагеназа) хондроцитами, що призводить до деструкції хряща суглобів; зниженням синтезу протеоглікану та утворення колагену; стимуляцією диференціювання остеокластів, що викликає кісткову резорбцію. Також ІЛ-1 β індукує лихоманку, спричиняє втрату апетиту, депресію, нездужання, призводить до локального та системного запалення [15, 35, 36, 41]. Дія ІЛ-1 β на гепатоцити призводить до збільшення продукції білків «гострої фази». ІЛ-1 β пригнічує еритропоез. ІЛ-1 β стимулює синтез ІЛ-6, ІЛ-18 [32, 34-36, 41, 42].

ІЛ-1 β може індукувати гіпералгезію через стимуляцію синтезу простагландинів та тромбоксанів. ІЛ-1 β бере участь у регуляції функцій ендотелію та системи згортання крові, індукуючи прокоагулянтну активність, викликає вазодилатацію, може призвести до розвитку дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. ІЛ-1 β регулює температуру тіла, має пірогенний ефект [32, 34, 41].

Є припущення, що ІЛ-1 β є центральним у патогенезі сЮІА, стимулюючи синтез ІЛ-6, призводить до локального та системного запалення [16, 42].

Аналізуючи літературу, слід зазначити, що при сЮІА має місце максимальне підвищення рівня ІЛ-6, висока кореляція рівня ІЛ-6 з клінічною активністю захворювання та кількістю запалених суглобів, також виявлено максимальне підвищення рівня ІЛ-6 у синовіальній рідині [3, 16, 36]. Але щодо ІЛ-1 β є численні протиріччя. У більшості дослідників при сЮІА рівень ІЛ-1 β у плазмі крові не визначався; а якщо він навіть визначався, то не було його кореляції з показ-

никами тяжкості захворювання [36]. Хоча непрямим доказом ролі ІЛ-1 β у розвитку сЮІА є дані про високу ефективність інгібіторів ІЛ-1 β при сЮІА, особливо у хворих, рефрактерних до лікування ГКС, метотрексатом (МТХ), інгібітором ІЛ-6 – ТЦЗ. Інгібітори ІЛ-1 β мають найбільший вплив на системні прояви хвороби, проте не мають істотного впливу на симптоми поліартриту [36, 41, 43-45].

До цитокінів сімейства ІЛ-1 відносять ІЛ-18. ІЛ-18 корелює з активністю сЮІА і розвитком синдрому активації макрофагів (Macrophage Activation Syndrome, SAM), прогнозує терапевтичну відповідь на біологічну терапію [3, 42].

Класифікація. ЮІА з системним початком неоднорідний. Виділяють варіант сЮІА з переважанням позасуглобових проявів (раніше відповідно до східноєвропейської класифікації його називали як алергосептичний варіант) та сЮІА з активним суглобовим синдромом (синдром Стілла) [5, 8]. Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology, ACR, 2013) виділяє сЮІА з активними системними проявами та різним ступенем активнос-

ті артриту, сЮІА без активних системних проявів та різним ступенем активності артриту, сЮІА з ознаками гемофагоцитарного синдрому (СМ) [21, 25-27, 39].

Клінічна картина. При сЮІА вражаються не лише суглоби, а й багато органів та систем [3-6, 8, 24]. Відповідно до сучасної класифікації ІLAR до сЮІА відносять артрит, що супроводжується або з попередньою документованою лихоманкою протягом мінімум 2-х тижнів у поєднанні з двома або більше нижчепереліченими ознаками: переміжний еритематозний висип; серозити (перикардит, плеврит, перитоніт), генералізована лімфаденопатія, гепатомегалія та/або спленомегалія [3, 6, 19, 22, 24, 25]. Маніфестація симптомів сЮІА, як правило, у всіх дітей гостра. Фебрильна лихоманка спостерігається майже у всіх хворих (75-100%), гепатоспленомегалія виявляється у кожного другого хворого (49,5-59%), спленомегалія – у 25,0%, лімфаденопатія – у 33,4-87% пацієнтів; висип – у 39-52%, серозити діагностовані лише у 15% пацієнтів із сЮІА [11, 13-15]. Активний артрит у дебюті захворювання розвивається у 45,5-64%

хворих із сЮІА. У 55,5% хворих на ЮІА спостерігаються артралгії, а артрит у них маніфестує через 6 місяців і більше після дебюту системних проявів захворювання [13, 15]. Описано виникнення артриту через 5 років від дебюту сЮІА [3]. Найскладнішою є діагностика алергосептичного синдрому, коли суглобовий синдром відсутній або відстрочений у часі, або слабо виражений, або можуть бути артралгії, а в клінічній картині домінують гектична лихоманка, висип та ураження внутрішніх органів, хоча надалі можуть уражатися великі суглоби, кульшові суглоби [22]. Але, для синдрому Стілла характерно гострий початок з помірною лихоманкою, виражений поліартрит з ураженням дрібних суглобів, також може уражатися шийний відділ хребта, верхньощелепні суглоби [5, 6, 18, 19].

У пацієнтів із сЮІА, у яких артрит відсутній або виявляється досить пізно, поставити діагноз (згідно з критеріями ІLAR) дуже складно. Так, за даними німецьких вчених, у 50% пацієнтів критерії діагнозу сЮІА не відповідають критеріям класифікації ІLAR через відсутність хронічного артриту [46]. У зв'язку з цим, ймовірно, необхідні деякі зміни критеріїв ІLAR для сЮІА. Можливе застосування критеріїв Ямагуті, які не розглядають наявність артриту обов'язковим для діагностики та лікування сЮІА, що робить критерії більш чутливими, сприяє ранній та своєчасній діагностиці сЮІА та більш ранньому лікуванню [2, 3, 21, 47, 48] (табл. 1).

Таблиця 1 – Порівняння характеристик критеріїв ІLAR і Ямагуті

Критерії ІLAR [2, 3, 6]	Критерії Ямагуті [2, 3, 47]
Артрит із/або попередньо задокументованою гарячкою тривалістю понад 2 тижні з однією і більше ознаками:	Великі критерії:
1. Блідий короткотривалий, нефіксований еритематозний висип,	1) Лихоманка 39°C і вища, протягом 1 тиждень або довше
2. Генералізоване збільшення лімфатичних вузлів,	2) Артралгія тривалістю 2 тижні та більше
3. Гепатомегалія та/або спленомегалія,	3) Типовий висип (несверблячий макулярний або макулопапулярний висип рожевого кольору на тілі та кінцівках під час епізодів гарячки)
4. Серозити	4) Лейкоцитоз (10000/мм ³ або більше), включаючи 80% або більше гранулоцитів (нейтрофілів)
	Малі критерії:
	1) Біль у горлі
	2) Лімфаденопатія та/або спленомегалія
	3) Порушення функції печінки
	4) Негативний тест на ревматоїдний фактор (РФ) та на антинуклеарні антитіла (ANA).
	Діагноз достовірний за наявності 5 або більше критеріїв, що включають як мінімум 2 великих критерії
Виключення:	Виключення:
a. Псоріаз або наявність псоріазу у родичів 1-го ступеня спорідненості	1) Інфекції
b. Артрит у HLA B27-позитивних хлопчиків із початком захворювання у віці понад 6 років	2) Злоякісні новоутворення
c. Анкілозуючий спондиліт, артрит із ентезитом, сакроілеїт при запальних захворюваннях кишечника, синдром Рейтера або гострий увеїт у родичів 1-го ступеня спорідненості	3) Ревматичні захворювання
d. Наявність ревматоїдного фактора РФ- IgM, принаймні дворазове, упродовж 3-х місяців.	
e. Наявність у пацієнта системного артриту.	

При сЮІА можуть розвинутих ускладнення: серцево-легенева недостатність, амілоїдоз, затримка росту, інфекційні ускладнення, САМ [3, 42, 49]. Самим небезпечним ускладненням сЮІА є САМ, який виявляється у 10-13% хворих, викликаний надмірною активацією та проліферацією Т-лімфоцитів та макрофагів, що призводить до високих рівнів прозапальних цитокінів, розвитку «цитокінового шторму» та гемофагоцитозу. Частота ускладнень САМ у пацієнтів із сЮІА становить 1,8–6,4 на 100 пацієнтів. Субклінічні варіанти САМ виявляються у 1/3 хворих з активним сЮІА (30-40%) [3, 42, 49]. Діагностичні критерії САМ розроблені групою професора А. Ravelli [21, 25, 42, 50-52] (табл. 2).

Для САМ характерні: різке погіршення стану хворого, фебрильна або гектична лихоманка, що погано купується; наростання розмірів печінки, селезінки, периферичних лімфатичних вузлів; геморагічний висип; кровотеча із слизових оболонок; у тяжких випадках – поліорганна недостатність, порушення свідомості, кома. У клінічному аналізі крові – тромбоцитопенія, лейкопенія, зниження кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну, зниження показника ШОЕ. У біохімічному аналізі крові – підвищення концентрації феритину, тригліцеридів, трансаміназ [3, 26, 42, 51].

Згідно літературним даним ТЦЗ змінює та маскує клінічні та лабораторні характеристики САМ. Пацієнти, які отримували ТЦЗ, не відповідали критеріям САМ (2016) через відсутність лихоманки або недостатнє підвищення феритину та СРБ. Однак тромбоцитопенія та гіпофібриногенемія стають більш вираженими при лікуванні ТЦЗ [3, 42, 49, 53]. Деякі біомаркери (ІЛ-18, неоптерин) можуть бути корисними для прогнозування розвитку САМ та діагностики переходу від активної фази сЮІА до САМ. Так, високі рівні вільного ІЛ-18 збільшують ризик розвитку САМ. При САМ у тисячі разів підвищуються рівні циркулюючого ІЛ-18, понад 100 000 пг/мл [49, 54]. Однак рівні вільного ІЛ-18 також дуже сильно корелюють з активністю сЮІА і знижуються у розвитку ремісії, тобто підвищені рівні ІЛ-18 не є строго специфічними для САМ [42, 54]. Смертність від САМ становить 8-30% [1, 4, 5, 25].

У 2013 році вперше було повідомлено про розвиток життєвонебезпечного ураження легень у хворих на сЮІА (легенева альвеолярна гіпертензія, інтерстиціальне легенева захворювання та легеневий альвеолярний протеїноз), смертність при цьому склала понад 68%. Серед механізмів розвитку ураження легень ймовірно порушення функції альвеолярних макрофагів запальним процесом на тлі сЮІА. Це ускладнення виникає у дітей з рефрактерним перебігом сЮІА. Слід також вказати, що розвиток ураження легень збігався у часі з введенням інгібіторів ІЛ-1, ІЛ-6. Ці спостереження потребують подальшого дослідження [3].

Діагностика ЮІА із системним початком. Діагноз встановлюється виходячи з критеріїв ІLAR (1997). За

Таблиця 2 – Діагностичні критерії САМ у пацієнтів з сЮІА (2016)

Criteria for the classification of macrophage activation syndrome in systemic (MAS) juvenile idiopathic arthritis	Класифікаційні критерії синдрому активації макрофагів (САМ) у пацієнтів з сЮІА
A febrile patient with known or suspected systemic juvenile idiopathic arthritis is classified as having macrophage activation syndrome if the following criteria are met: Ferritin > 684 ng/ml and any 2 of the following: Platelet count ≤ 181 x 10 ⁹ /liter Aspartate aminotransferase > 48 units/liter Triglycerides > 156 mg/dl Fibrinogen ≤ 360 mg/dl	У пацієнта, який лихоманить, з підтвердженням або підозрюваним сЮІА, САМ діагностується, якщо є наступні критерії: Ферритин >684 нг/мл та будь-які 2 з наступних: Кількість тромбоцитів ≤ 181 x 10 ⁹ /л АсАТ >48 од/л Тригліцериди >156 мг/дл Фібриноген ≤ 360 мг/дл
Критерії САМ у пацієнтів з сЮІА схвалені та затверджені EULAR/ACR	

міжнародними критеріями, діагноз сЮІА має бути встановлений протягом 2 тижнів від маніфестації його проявів [6, 25, 27]. Проте, немає жодного симптому, ні лабораторного тесту, які здатні однозначно і швидко підтвердити діагноз сЮІА [6, 14]. У той же час відсутність суглобового синдрому, наявність позасуглобових проявів та подібність у дебюті клінічної симптоматики сЮІА з цілою низкою захворювань (онкогематологічна патологія, сепсис, бактеріальний ендокардит, гостра ревматична лихоманка, інфекційні захворювання – ієрсиніоз, сальмонельоз, хвороба Лайма, бореліоз; запальні захворювання кишечника – неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона; дифузні захворювання сполучної тканини такі, як системний червоний вовчак, дерматополіміозит, вузликовий поліартеріїт, хвороба Кавасакі, системні васкуліти; токсико-алергічні реакції на лікарські препарати та ін.) ускладнюють своєчасну діагностику, що впливає на термін призначення терапії і, відповідно, на терапевтичну ефективність та можливість запобігання ряду життєзагрозливих станів [3, 14, 21, 26, 55].

Дітям з підозрою на сЮІА проводять комплекс діагностичних заходів відповідно до Наказу МОЗ України від 22.10.2012р. № 832 «Про затвердження уніфікованого протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» [56].

За даними Валієвої С.І. (2014) у хворих на сЮІА спостерігалися підвищення СРБ та ШОЕ (100%), лейкоцитоз (у 80%), анемія (75%), тромбоцитоз (75%), підвищення сироваткового феритину (20%), що є лабораторними маркерами активності запального процесу. Для сЮІА діагностично важливим є підвищення ІЛ-6, ІЛ-1, ІЛ-18 у сироватці крові [3, 15].

Визначення рівня кальпротектину крові може сприяти ранній діагностиці сЮІА. У дослідженнях Бойко Я.Є. (2016, 2019) проведено порівняння рівнів кальпротектину крові у хворих із різними варіантами ЮІА в активному періоді захворювання, а також у порівнянні із клінічними та лабораторними маркерами активності ЮІА. Найвищий рівень кальпротектину крові у хворих з сЮІА. Результати проведених досліджень показують, що визначення рівня кальпротектину крові допомагає підтвердити діагноз вперше діагностованого сЮІА, також визначення рівня каль-

протектину можна використовувати для контролю за активністю та ефективністю терапії сЮІА [3, 29].

Діагноз сЮІА не може бути встановлений за наявності псоріазу у пацієнта або у його родичів 1-ої лінії спорідненості; артриту, асоційованого з В27 антигеном (HLA-B27); анкілозуючого спондиліту; артриту, асоційованого з ентезитом, сакроіліїту у поєднанні із запальними захворюваннями кишечника, синдрому Рейтера; гострого переднього увеїту, позитивного РФ класу імуноглобулінів М (IgM) мінімум у 2-х пробах, взятих з інтервалом не менше ніж 3 місяці [27, 56].

Лікування [3, 21, 25, 27, 56-58]. Лікування ЮІА залишається однією з найскладніших та найактуальніших проблем дитячої ревматології. Основною метою лікування дітей із ЮІА є досягнення клінічної ремісії або, як альтернатива, досягнення мінімальної (низької) активності захворювання. Поліпшення стану пацієнта з ЮІА щонайменше на 50% треба досягти протягом 3-х місяців, регрес гарячки за 1 тиждень лікування, а досягнення мети лікування – за 6 місяців (Педіатрична Ревматологічна Європейська Асоціація, PRES). Для лікування сЮІА використовується широкий спектр медикаментів: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ГКС, імунодепресанти. Але слід зазначити, що ні НПЗП, ні ГКС не контролюють перебіг захворювання і не запобігають прогресуванню кістково-хрящової деструкції. Тривале застосування ГКС для перорального прийому призводить до розвитку тяжких небажаних явищ, а зниження дози ГКС нерідко призводить до загострення хвороби. Часто розвивається стероїдорезистентність або стероїдозалежність. Традиційні імунодепресанти можуть бути неефективними.

Поява та використання генно-інженерних біологічних препаратів (ГІБП) змінило прогноз ЮІА. Головною перевагою ГІБП є їхня висока специфічність, яка забезпечує селективний вплив на певні ланки патогенезу імуно-запальних захворювань, при цьому мінімально торкаючись механізмів нормального функціонування імунної системи [35, 37]. Вибір ГІБП здійснюється згідно з алгоритмом призначення ГІБП, запропонованим Американським коледжем ревматологів (ACR) у 2011 р., з урахуванням варіанту ЮІА, а при сЮІА з урахуванням переважання системних або суглобових проявів захворювання [3, 27, 57, 58].

В даний час препаратом вибору при лікуванні хворих на сЮІА є ТЦЗ (Актемра). ТЦЗ – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6. ТЦЗ селективно зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6 (sIL-6R та mIL-6R). У численних клінічних дослідженнях описано ефективність та безпеку застосування у пацієнтів з сЮІА ТЦЗ як у монотерапії, так і в комбінації з МТХ або базисними протизапальними препаратами (БПЗП) [4, 23, 39, 59-61].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – це засоби симптоматичної, протизапальної та антипіретичної дії (диклофенак, ібупрофен, мелоксикам, індометацин, піроксикам та ін.). Вони пригнічують синтез простагландинів [8]. НПЗП призначаються всім пацієнтам на етапах обстеження та встановлення діагнозу, а також на будь-якому етапі хвороби за наявності показань, тривалістю не більше 1 місяця [1, 3, 25].

Глюкокортикостероїди. ГКС є найбільш ефективними із протизапальних препаратів. Перевагою ГКС є те, що їх можна застосовувати при життєзагрозних станах, гемофагоцитарному синдромі, а також як «проміжне» лікування у гострий період захворювання та/або в період очікування ефекту від прийому препаратів другої лінії. Застосування ГКС для перорального та/або внутрішньовенного (в/в) та/або внутрішньосуглобового введення суворо рекомендується лише після проведення диференціальної діагностики та встановлення діагнозу ЮІА [1, 3, 25, 56]. Системне застосування ГКС (пульс-терапія мегадозами 15-30 мг/кг/сут метилпреднізолону протягом 3-5 днів, пероральний прийом у дозі від 1 до 2 мг/кг маси тіла) проводиться тільки при життєзагрозних системних проявах (стійка фебрильна гарячка, кардит, серозит, САМ) [1, 3, 15, 25, 56]. Незважаючи на високу терапевтичну ефективність, монотерапія ГКС проводиться не більше 2-4-х тижнів, оскільки їх тривале застосування супроводжується розвитком серйозних побічних явищ [15, 25, 62]. Але до цього часу при сЮІА неможливо відмовитися від застосування ГКС [8].

Імунодепресанти. Серед препаратів другої лінії, що застосовуються для лікування дітей з ЮІА, у всьому світі перевага надається МТХ [8, 26]. У ряді досліджень була доведена його ефективність при ЮІА, а також вивчений профіль безпеки препарату протягом кількох років застосування [3, 8, 26, 63, 64]. Клінічна ефективність МТХ характеризується чіткою дозозалежністю, але зі збільшенням дози збільшуються побічні ефекти [8]. В даний час визначено максимальну ефективну дозу МТХ для лікування ЮІА – 15 мг/м² площі поверхні тіла на тиждень. МТХ застосовується перорально або вводиться парентерально (підшкірно (п/ш), внутрішньом'язово (в/м)). За даними досліджень Ferrara G. та ін. (2018) при п/ш введенні МТХ розвивається більш виражений ефект і спостерігається менше небажаних реакцій, ніж при застосуванні препарату у таблетованій формі [63]. Також описано використання МТХ в/в у дозі 50 мг/м² на тиждень для проведення пульс-терапії [26, 64]. При сЮІА МТХ недостатньо ефективний щодо системних проявів та не є препаратом вибору у хворих на фоні активних системних проявів без артриту. МТХ застосовується в дітей із активним артритом разом із іншими препаратами, зокрема ГІБП [1, 3, 8, 25, 63, 64]. Інші імунодепресанти (циклофосфамід, сульфасалазин) для лікування сЮІА використовуються вкрай рідко, вони не включені до клінічних рекомендацій [1, 25, 26, 56, 64]. Циклоспорин А (ЦсА) у дозі 3-5 мг/кг/на добу показаний при САМ [1, 14, 25, 26, 64]. Лефлуномід має обмежене застосування, його найчастіше назначають при непереносимості МТХ. Лефлуномід використовується при сЮІА з активним артритом без системних проявів у дозі від 10 до 20 мг перорально щодня або через день залежно від ваги дитини [1, 3, 25, 64, 65]. У хворих із сЮІА краща відповідь при лікуванні МТХ ніж лефлуномідом [3].

Генноінженерні біологічні препарати. Відповідно до рекомендацій ACR (2013) блокада цитокінів є першою або другою лінією терапії ЮІА [11, 21, 25, 27, 57, 66]. Протягом останніх років відкрилися нові перспективи застосування ГІБП при ЮІА. На відміну від МТХ або інших імунодепресантів мішенями для

ГІБП є прозапальні цитокіни (ФНП-а, ІЛ-1, ІЛ-6), їх рецептори, CD (Cluster designation) або молекули, що костимулюють. ГІБП є потужним засобом блокування запального процесу, властивого для сЮІА. В даний час зареєстровано цілий ряд ГІБП, і майже всі вони схвалені для застосування у дітей з сЮІА [8, 26, 62, 64].

Для лікування дітей з сЮІА з віку 2 років використовують два ГІБП – людські моноклональні антитіла до рецептора ІЛ-6 (ТЦЗ) та до ІЛ-1 (канакінумаб). Ефективність обох препаратів доведена в клінічних дослідженнях: частота досягнення поліпшення за критеріями ACRpedi 70 та 90 при застосуванні ТЦЗ у пацієнтів з сЮІА склала 89 та 65%, канакінумабу – 67 та 47%, частота досягнення стадії неактивної хвороби – 65 та 60% [25, 43, 45]. Однак існує уявлення про те, що ІЛ-1 відіграє лише пускову роль у патогенезі захворювання, у зв'язку з чим передбачається, що біологічні агенти, що інгібують ІЛ-1, можуть бути ефективні лише в обмежений проміжок часу, тобто при ранньому призначенні [27]. Тоді як використання ТЦЗ не обмежено тривалістю захворювання, що визначає його переваги в лікуванні сЮІА [4, 23, 39, 59-61]. Разом з тим, відповідно до рекомендацій ACR, ГІБП першого вибору при сЮІА є інгібітор ІЛ-1 анакінра, яка дотепер офіційно не зареєстрована для лікування пацієнтів дитячого віку. Численні дані з 2004р. свідчать про значну клінічну ефективність анакінри при сЮІА та при ускладненні сЮІА САМ [67-69]. У нідерландському реєстрі дітей із сЮІА більшість пацієнтів (65%) отримували анакінру і лише 5% ТЦЗ [64, 70]. У японському реєстрі всі діти з сЮІА отримували ТЦЗ [28, 64]. ТЦЗ є першим біологічним препаратом, схваленим у Японії для лікування дітей з сЮІА окремо або з МТХ. Але, ТЦЗ і канакінумаб повинні застосовуватися як препарати 2-ї або 3-ї лінії вибору у разі неефективності анакінри [15, 27, 57, 66, 67].

На сьогоднішній день немає чітких даних переваг блокаторів ІЛ-1 перед блокаторами ІЛ-6. Також немає чітких рекомендацій, у яких випадках потрібне застосування ТЦЗ при сЮІА: тільки у тих пацієнтів, хто не відповідає на лікування МТХ та ГКС, або краще використовувати ТЦЗ як першу лінію терапії. Тому в роботах Костик М.М. та ін. (2017), Ісупова Є.А. (2019) вказується на необхідність визначення місця ТЦЗ при лікуванні сЮІА та пропонується використовувати його якомога раніше. Також автори вказують, що найбільший ризик розвитку загострень був у хворих з високою активністю сЮІА, а також за пропуском інфузій ТЦЗ. У той же час, скасування ГКС, МТХ не підвищували ризик розвитку загострень. Ступінь зниження лейкоцитів і нейтрофілів у хворих з сЮІА після першої інфузії ТЦЗ може розглядатися як маркер біологічної сприйнятливості до блокаторів ІЛ-6 [11, 14].

ТЦЗ або канакінумаб як монотерапія (без МТХ) у поєднанні з НПЗП та/або ГКС застосовуються при сЮІА з активними системними проявами без активного артрита. ТЦЗ вводиться в/в краплинно 1 раз на 2 тижні, у дозі 8 мг/кг (при вазі дитини більше 30 кг) або 12 мг/кг (при вазі дитини менше 30 кг) [1, 3, 4, 14, 25, 56]. На початковому етапі терапії сЮІА необхідно дотримуватися двотижневого інтервалу між інфузіями ТЦЗ до досягнення неактивної стадії хвороби з подальшим поступовим збільшенням інтервалу до 4 тижнів, а потім до 5-6 тижнів і до вирішення питання про повне скасування ТЦЗ [59]. З'явилася нова форма

ТЦЗ для п/ш введення. ТЦЗ для п/ш введення можна порівняти за ефективністю з ТЦЗ для в/в введення [25, 71]. ТЦЗ або канакінумаб призначаються з 2-річного віку. Для п/ш введення ТЦЗ використовується з 1 року, при вазі дитини менше 30 кг призначають 162 мг 1 раз на 2 тижні, і при вазі більше 30 кг – 162 мг 1 раз на тиждень [25].

У 10% пацієнтів існує проблема резистентності до ТЦЗ, що потребує призначення блокаторів ІЛ-1 [61, 72, 73]. Канакінумаб вводиться п/ш 2-4 мг/кг (максимально 300 мг) 1 раз на 4 тижні. Як зазначалося, застосування канакінумаба припустимо лише на ранніх етапах розвитку сЮІА [25, 43, 74]. При порівнянні ефективності та безпеки біологічних агентів у пацієнтів з сЮІА Song GG, Lee YH. (2021) вказують, що канакінумаб мав найбільшу ймовірність виявитися найкращим за швидкістю відповіді на терапію ACRpedi 30 [75].

ТЦЗ і канакінумаб зазвичай відмінюють шляхом поступового збільшення інтервалу між дозами на період від 2 до 6 місяців, а не шляхом зменшення дози [72, 76, 77]. Скасування анакінри здійснюється з допомогою режиму чергування днів, тобто використання її через день протягом місяця та більше, а потім припинення її використання, якщо зберігається клінічна та лабораторна ремісія [69, 76, 77].

На сьогоднішній день блокатори ІЛ-1 (анакінра, канакінумаб) не зареєстровані в Україні [8, 62]. Проводяться міжнародні дослідження третього інгібітору ІЛ-1 – рилонацепту [62, 68].

За наявності артриту ГІБП застосовують у поєднанні з МТХ [1, 3, 25, 43, 56]. При неефективності НПЗП, ГКС, ТЦЗ та канакінумабу у пацієнтів з рецидивуючими системними проявами використовують ритуксімаб – химерні моноклональні антитіла до CD20+ (В лімфоцити) [1, 25, 26, 64]. Однак, ритуксімаб до протокола лікування пацієнтів з сЮІА не включений, хоча його використовують для лікування хворих з сЮІА з 2006 р. [15, 26, 62, 64]. За даними Валієвої С.І. (2014) застосування ГІБП (моноклональних антитіл до CD 20+ В-лімфоцитів, рецептору ІЛ-6, інгібіторів ФНП-а) та пульс-терапії МТХ у дозі 50 мг/м² нед ефективні у найважчого контингенту пацієнтів із сЮІА, резистентного до ГКС та іншим протиревматичним препаратам. Вираженість та швидкість розвитку лікувального ефекту ГІБП (ритуксімабу та ТЦЗ) та МТХ у дозі 50 мг/м² нед у пацієнтів з сЮІА не рівнозначні. Найшвидше ефект розвивається при застосуванні ТЦЗ. При неефективності ТЦЗ протягом 3 місяців показано введення ритуксімабу 375 мг/м², в/в 1 раз на тиждень протягом 4 послідовних тижнів у поєднанні з МТХ; повторний курс ритуксімабу проводиться через 22-24 тижні за збереження або рецидиву системних проявів, суглобового синдрому, високих лабораторних показників активності хвороби. Оптимальним є проведення 2-х курсів ритуксімабу [15, 78].

У разі часткової неефективності ТЦЗ, канакінумабу та ритуксімабу, при ремісії системних проявів та рецидивуючому артриті, застосовуються інгібітори ФНП-а (етанерцепт, при поєднанні ураження суглобів з увеїтом – адалімумаб) у комбінації з МТХ [3, 15, 26].

При гемофагоцитарному синдромі, що розвинувся при сЮІА, рекомендовано призначення пульс-

терапії ГКС, ЦСА, зміна інгібіторів ІЛ-6 на інгібітори ІЛ-1 [3, 14, 26]. Швидкий та позитивний ефект при САМ спостерігається при призначенні високих доз анакінри [42, 79, 80]. Але, і в даний час основним засобом терапії САМ є високі дози ГКС, які нерідко використовуються як ефективне лікування першої лінії [3, 42]. Для лікування САМ також використовують етопозид, але він гепато- та нефротоксичен, викликає кістково-мозкову супресію. В останні роки вивчається ефективність та безпека використання блокаторів IFN- γ (емапалумаб, 2019 р.) та ІЛ-18 при лікуванні САМ [3].

За літературними даними існують цілком протилежні думки необхідності поєднання базисної терапії з ГБП. Ряд авторів вважає таку комбінацію більш ефективною [27], інші дослідники вважають, що МТХ не впливає на ефективність терапії сЮІА [11, 28]. Але за даними Каледи М.І., Нікішиної І.П. (2015, 2019) загострення при сЮІА у пацієнтів із тривалою терапією ГБП були обумовлені скасуванням МТХ, хоча необхідно враховувати, що всі пацієнти мали активні артрити [33, 59]. Також активно обговорюється питання доцільності застосування ГКС в сучасних умовах з урахуванням появи ГБП. На сьогодні ще стійко збе-

рігається роль ГКС в терапії сЮІА [8]. На фоні застосування ГБП вдається знизити дозу пероральних ГКС з можливим їх повним скасуванням [27].

Німецькі ревматологи починають лікування сЮІА з ГКС та анакінри. Якщо відповідь на анакінру неадекватна, рекомендується перехід на ТЦЗ або канакінумаб. Передбачається, що за 4 тижні артрит зникне на 50%, що є показником ефективності терапії. Лікування препаратами третьої лінії інгібіторами ФНП-а, такими як етанерцепт або адалімумаб, абатацепт, а також використання МТХ, може бути додано, якщо лікування препаратами першої та другої ліній не ефективно, та сЮІА протікає з перевагою артрити. Поєднання біопрепаратів не рекомендується [81].

Ревматологи Англії, ACR, CARRA рекомендують пацієнтам із сЮІА призначати ТЦЗ або анакінру як першу лінію біологічної терапії особливо у пацієнтів з сЮІА при більш короткій тривалості захворювання, у молодшому віці і з більш вираженим запальним статусом після неефективності традиційної терапії [57, 82, 83].

Це відповідає гіпотезі Nigrovic PA. (2014) «вікна можливостей», що передбачає, що блокада ІЛ-6 та ІЛ-1 може бути більш ефективною на ранніх стадіях

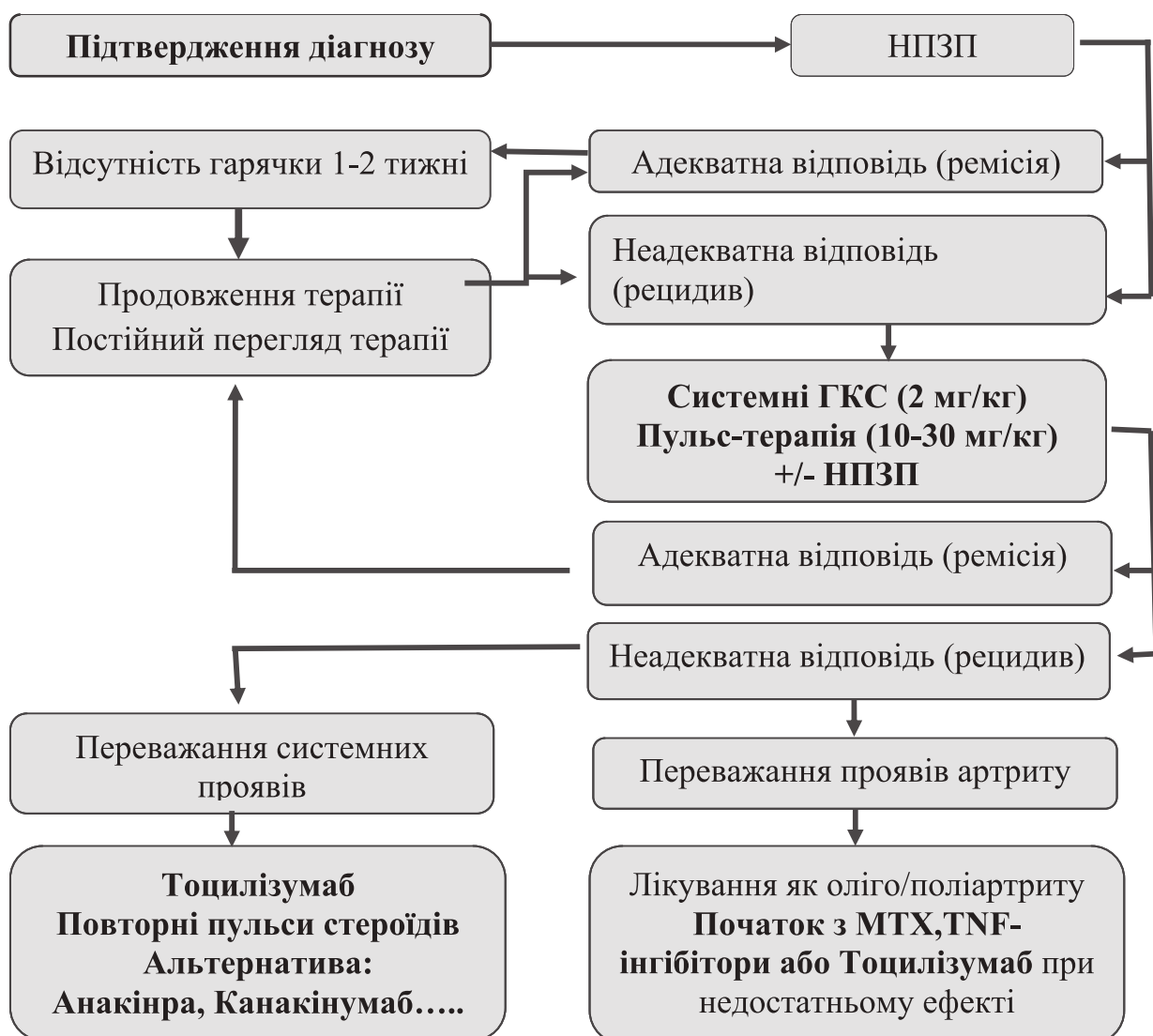


Рисунок – Алгоритм терапії сЮІА.

сЮІА, коли захворювання характеризується більш вираженими системними проявами та менш тяжким ураженням суглобів [3, 82, 84].

Є повідомлення про використання інгібіторів Як у пацієнтів з рефрактерним сЮІА. Клінічні випробування з вивчення ефективності та безпеки тофацинібу, такролімусу при лікуванні сЮІА продовжуються [3, 85-87].

З кожним роком зростає потреба у використанні ГІБП, але через високу їх вартість вони залишаються недоступними для великої частини хворих. На фармакологічному ринку з'явилися біосиміляри, затверджені в ЄС до застосування, дешевші на 20%. Хоча біосиміляри вважаються копіями оригінальних ГІБП, але вони не є хімічно ідентичними, тому не можуть бути автоматичними заміниками ГІБП та потребують подальших клінічних випробувань. В Україні використовують біосиміляр інфліксімабу – фламмеріс, біосиміляр адаліумаба – хайрімос, які не продемонстрували істотних відмінностей у терапевтичній ефективності та безпеці [3].

Алгоритм терапії сЮІА представлений на **рисунку** [3].

Прогноз. ЮІА з системним початком займає особливе становище серед усіх варіантів ЮІА. Факторами несприятливого прогнозу (ACR, 2011, 2013) сЮІА без активного суглобового синдрому є активні системні прояви хвороби протягом 6 місяців (гарячка, високі лабораторні показники), необхідність використання системних ГКС; при сЮІА з активним суглобовим синдромом без активних системних проявів – ураження кульшових суглобів та (або) деструкція суглобів за даними радіологічного дослідження (ерозії суглобових поверхонь, звуження міжсуглобових щілин) [1, 25, 27, 56].

За даними різних авторів, сЮІА в 11–42% випадків може протікати моноциклічно та закінчуватися одужанням, у 1/3 хворих (34%) відзначається поліциклічний перебіг, чередування періодів активного та неактивного захворювання [1, 3, 6, 19, 25, 26].

У 25-55% пацієнтів розвивається тяжкий деструктивний артрит, безперервно-рецидивуючий перебіг, рання інвалідизація дитини. Є діти, які ніколи не досягають ремісії [1, 3, 6, 13].

Загальна смертність при сЮІА становить від 1% до 4%, що відповідає 2/3 всіх випадків смерті серед дітей з ЮІА [1, 5, 6, 19, 25]. Petty, Cassidy JT. та співавт. зазначають, що цей показник нині у Європі

становить 1%, у Північній Америці – менше 0,5% [6, 13, 19, 25]. сЮІА характеризується найвищим серед усіх ЮІА ризиком розвитку життєзагрозливих станів. САМ, як і раніше, залишається серйозним і потенційно фатальним ускладненням сЮІА [1, 14, 25, 42, 52]. Крім цього, тривалий неконтрольований перебіг сЮІА може призвести до розвитку амілоїдозу (20%) [1, 3, 5, 6, 25].

Висновки:

1. Діагностика сЮІА є дуже складною, особливо коли суглобовий синдром відсутній або відстрочений у часі, або слабо виражений, або є тільки артралгії, а в клінічній картині домінують гектична лихоманка, висип та ураження внутрішніх органів.

2. Диференціальну діагностику сЮІА треба проводити з цілою низкою захворювань (онкогематологічна патологія, сепсис, бактеріальний ендокардит, гостра ревматична лихоманка, інфекційні захворювання – ієрсиніоз, сальмонельоз, хвороба Лайма, бореліоз; запальні захворювання кишечника – неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона; дифузні захворювання сполучної тканини такі, як системний червоний вовчак, дерматополіміозит, вузликовий поліартеріїт, хвороба Кавасакі, системні васкуліти та інш.).

3. Для діагностики сЮІА треба використати критерії ІLAR і Ямагуті. Критерії Ямагуті не розглядають наявність артриту обов'язковим для діагностики та лікування сЮІА, що робить ці критерії більш чутливими, сприяє ранній та своєчасній діагностиці захворювання та своєчасному лікуванню.

4. Доцільне призначення агресивної терапії на ранніх етапах розвитку сЮІА може запобігти розвитку ускладнень, попередити прогресування патологічного процесу та формування деформуючого артриту з ранньою інвалідизацією дитини.

5. Знання сучасного стану проблеми сЮІА допоможуть лікарям педіатрам, дитячим ревматологам у ранній діагностиці та своєчасному призначенню адекватної протиревматичної терапії, що призведе до більш ранньої стабілізації процесу та ремісії хвороби.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи, що сЮІА є тяжкою патологією у дітей, планується подальше поглиблене вивчення цієї проблеми, оптимізація алгоритму діагностики та індивідуального підходу до лікування.

Література

1. Baranov AA, Alekseeva EI, redaktery. Klinicheskie rekomendacii dlja pediatrov. Detskaja revmatologija. Revmaticheskie bolezni u detej. Moskva: Pediatr; 2016. 144 s. [in Russian].
2. Bojko YaЄ. Nomenklatura ta klasifikacija yuvenil'nogo idiopaticnogo artritu. Ukraїns'kij revmatologichnij zhurnal. 2017;1(67):52-5. [in Ukrainian].
3. Bojko YaЄ, redaktor. Yuvenil'nij idiopaticnij artrit. L'viv: Svit; 2019. 223 s. [in Ukrainian].
4. Berezhnij VV, Marushko TV, German OB, Marushko ЄYu. Tocilizumab u likuvanni yuvenil'nogo revmatoidnogo artritu. Zdorov'e rebenka. 2015;61(2):151-57. [in Ukrainian].
5. Geppе NA, Podchernyaeva NS, Lyskina GA, redaktery. Rukovodstvo po detskoj revmatologii. Moskva: GEOTAR-Media; 2011. 720 s. [in Russian].
6. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2016. 746 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-00349-3>.
7. Rejtmaer MJ. Yuvenil'nij revmatoidnij artrit: suchasni terminologichni, klasifikacijni ta diagnostichni rozbizhnosti. Arhiv klinichnoї medicini. 2012;2:91-4. [in Ukrainian].
8. Bogmat LF, Shevchenko NS. Sistemnyj variant yuvenil'nogo idiopaticheskogo (revmatoidnogo) artrita u detej i podrostkov: novoe v lechenii (obzor literatury i sobstvennye nablyudeniya). Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(4):505-13. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107633. [in Ukrainian].
9. Volosyanko AB, Rejtmaer MJ, Ivanishin LYA. Istoriya terminu «yuvenil'nij revmatoidnij artrit», jogo evolyuciya ta suchasne traktuvannya. Suchasna pediatriya. 2020;2(106):83-8. DOI: 10.15574/SP.2020.106.83. [in Ukrainian].

10. Nigrovic PA, Raychaudhuri S, Thompson SD. Review: genetics and the classification of arthritis in adults and children. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jan;70(1):7-17. DOI: 10.1002/art.40350.
11. Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, Dubko MF, Masalova VV, Snegireva LS, et al. Ocenka effektivnosti i bezopasnosti terapii tocilizumabom pacientov s sistemnoj formoj yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita: rezul'taty retrospektivnogo nablyudeniya. *Sovremennaya revmatologiya.* 2017;11(4):30-9. [in Russian].
12. Nikishina IP, Kaleda MI. Sovremennaya farmakoterapiya sistemnogo yuvenil'nogo artrita. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2015;53(1):84-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-84-93>. [in Russian].
13. Lomakina OL. Obscherossijskij registr pacientov s sistemnym yuvenil'nym idiopaticeskim artritom- effektivnyj instrument monitoringa zabolevaniya i medicinskoj pomoshchi [avtoreferat]. Moskva: Nacional'nyj nauchno-prakticheskij centr zdorov'ya detej; 2017. 24 s. [in Russian].
14. Isupova EA. Yuvenilnij artrit s sistemnim nachalom: differencialnaya diagnostika jizneugrojayuschih sostoyanii i individualizaciya programm blokirovki interleikina-6 [dysertatsiya]. Sankt-Peterburg: Sankt Peterburgskii gos. ped. med. un-t; 2019. 147 s. [in Russian].
15. Valieva SI. Novye tekhnologii v lechenii sistemnogo yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita. *Pediatricheskaya farmakologiya [Internet].* 2015;12(6):672-6. Dostupno: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1371/737>. DOI: 10.15690/pf.v.12i6.1491. [in Russian].
16. Spivakovskiy YM, Chernenkov YV, Spivakovskaya AY, Skupova OV, Shulgina EN. Klinicheskoye nablyudeniye primeneniya tosilizumaba u patsiyenta s sistemnym variantom yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita. *Pediatricheskaya farmakologiya [Internet].* 2015;12(6):672-6. Dostupno: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/1371/737>. DOI: 10.15690/pf.v.12i6.1491. [in Russian].
17. Salugina SO. Nozologicheskaya diagnostika yuvenil'nogo artrita na raznyh etapah nablyudeniya. *Sovremennaya revmatologiya.* 2010;3:22-8. [in Russian].
18. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Oct;(259):4-10.
19. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12:56-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.022.
20. Vinnic'kij nacional'nij medicnij universitet im. M.I. Pirogova. Metodichni vkazivki dlya samostijnoj roboti studentiv pri pidgotovci do praktichnogo (seminars'kogo) zanyattya «Diferencijna diagnostika suglobovogo sindromu u ditej. Yuvenil'nij revmatoidnij artrit, reaktivni artriti». Vinnytsya: Vinnic'kij nacional'nij medicnij universitet im. M.I. Pirogova; 2014. 50 s. [in Ukrainian].
21. Albaker A. Current Review of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: What Do Paediatricians Need to Know? *Open Journal of Pediatrics.* 2020 Dec;10(4):769-801. DOI: 10.4236/ojped.2020.104078.
22. Torosyan GG, Zholobova ES, Glazyrina AA, Koltunov IE. Slozhnosti diagnostiki sistemnogo yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita. *Pediatriya.* 2016;95(5):162-5. [in Russian].
23. Kaleda MI, Nikishina IP. Effektivnost' i bezopasnost' tocilizumaba u detej s sistemnym variantom yuvenil'nogo artrita v klinicheskoy praktike. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Internet].* 2015;53(2):204-13. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-204-213>. [in Russian].
24. Lomakina OL, Alekseyeva Yel, Valieva SI, Bzarova TM, Denisova RV, Sleptsova TV. Klinicheskij sluchaj primeneniya tocilizumaba u pacientki s rannim debyutom sistemnogo yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2014;13(5):100-3. [in Russian].
25. Ministerstvo zdoravokhraneniya Rossijskoj Federatsii. Klinicheskie rekomendacii Yunosheskij artrit s sistemnym nachalom M08.2. Moskva: Ministerstvo zdoravokhraneniya Rossijskoj Federatsii; 2021. 230 s. [in Russian].
26. Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, Bzarova TM. Obzor mezhdunarodnyh registrov pacientov s sistemnym yuvenil'nym idiopaticeskim artritom. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2017;16(1):18-23. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1690>. [in Russian].
27. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):465-82. DOI: 10.1002/acr.20460.
28. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016 Sep;75(9):1654-60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207818.
29. Bojko YaC. Kal'protektin krovi (MRP-8/MRP-14) – chutlivij biomarker diagnostiki sistemnogo yuvenil'nogo idiopaticeskogo artritu. *Ukrains'kij revmatologichnij zhurnal.* 2016;3(65):11-13. [in Ukrainian].
30. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, Grom A, Foell D, Haas JP, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:15970-5. DOI: 10.1073/pnas.1520779112.
31. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, Hinks A, Tachmazidou I, Grom AA, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):906-13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210324.
32. Stashkevich DS, Filippova YuYu, Burmistrova AL. Aktual'nye voprosy immunologii: sistema citokinov, biologicheskoe znachenie, geneticheskij polimorfizm, metody opredeleniya. Chelyabinsk: Cicero; 2016. 82 s. [in Russian].
33. Kaleda MI, Nikishina IP. Lechenie sistemnogo varianta yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita s primeneniem genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov v klinicheskoy praktike. *Pediatriya.* 2015;94(2):116-24. [in Russian].
34. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. *MOJ Immunol.* 2016;4(2):00121. DOI: 10.15406/moji.2016.04.00121.
35. Nasonov EL. Dostizheniya revmatologii v XXI v. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014;52(2):133-40. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-133-140>. [in Russian].
36. Fedorov ES, Salugina SO, Kuz'mina NN. Rol' citokinovoj seti v regulyacii vospaleniya pri razlichnyh variantah yuvenil'nogo artrita. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009;47(3):74-89. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1316>. [in Russian].
37. Nasonov EL, redactor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moskva: IMA-PRESS; 2013. 522 s. [in Russian].
38. Jager de W. Cytokines in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(2):16-17.
39. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. For the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367:2385-95.
40. De Benedetti F. Tocilizumab for systemic juvenile idiopathic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(13):1256-57. DOI: 10.1056/NEJMc1301017.
41. Nasonov EL. Rol' interlejkina 1 v razvitii zabolevanij cheloveka. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56:19-27. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-19-27>. [in Russian].
42. Ohotnikova EN, Ponochevnaya EV. Sindrom aktivacii makrofagov pri sistemnom variante yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita: patogenez i novye perspektivy terapii (obzor literatury). *Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* 2018;6(4):613-32. [in Ukrainian].
43. Salugina SO, Kaleda MI, Fyodorov ES, Nikishina IP. Primenenie ingibitora interlejkina 1 kanakinumaba u detej s autovospalitel'nymi zabolevaniyami i sistemnym yuvenil'nym artritom: opisanie serii sluchaev. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2016;15(1):87-94. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1504>. [in Russian].
44. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantini T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *New Engl J Med.* 2012;367(25):2396-406.
45. Tarp S, Amarilio G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Apr;55(4):669-79. DOI: 10.1093/rheumatology/kev382.
46. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, Haas JP, Speth F, Kallinich T, et al. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatric Rheumatology.* 2018;16(1):7. DOI: 10.1186/s12969-018-0224-2.

47. Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of «suspected» systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Ped Rheumatol*. 2012;10:40. DOI: 10.1186/1546-0096-10-40.
48. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps. *Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus*. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-7. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
49. 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.
50. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Carin 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;75(3):481-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982.
51. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, Snegireva LS, Kornishina TL, Chikova IA, et al. Identification of the best cutoff points and clinical signs specific for early recognition of macrophage activation syndrome in active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):417-22. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.004.
52. Guo L, Lu MP, Dong GJ, Teng LP, Xu YP, Zou LX, et al. Clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017;19(2):188-92. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.02.012.
53. 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*. 2018;70(3):409-19. DOI: 10.1002/acr.23277.
54. Krei JM, Møller HJ, Larsen JB. The role of interleukin-18 in the diagnosis and monitoring of hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome – a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2021 Feb;203(2):174-82. DOI: 10.1111/cei.13543.
55. Boyko YaE. Dyferentsial'na diahnozyka artrytiv u ditey. *Suchasna pediatriya*. *Ukrayina*. 2019;5(101):112-22. DOI: 10.15574/SP.2019.101.112. [in Ukrainian].
56. MOZ Ukraini. Nakaz MOZ Ukraini vid 22.10.2012 roku № 832 Pro zatverdzhennya unifikovanogo protokolu medichnoï dopomogi dityam, hvorim na yuvenil'nij artrit. *Sovremennaya pediatriya*. 2012;6(46):1-19. [in Ukrainian].
57. Ringold S, Weiss FP, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499-512. DOI: 10.1002/art.38092.
58. Zholobova ES, Ignatova AK, Sejlanova NG, Golubeva AP, Shpironkova OV, Afonina EYu, et al. Vybór i pereklyuchenie gennoinzhenernykh biologicheskikh preparatov v lechenii yuvenil'nogo artrita. *Pediatriya*. 2018;97(3):52-61. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-52-61. [in Russian].
59. Kaleda MI, Nikishina IP, Kostareva OM. Optimizaciya skhem lecheniya sistemnogo varianta yuvenil'nogo artrita s korekciej rezhimov vnutrivennogo vvedeniya tocilizumaba po dannym nablyudatel'nogo retrospektivnogo issledovaniya. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):229-34. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-229-234. [in Russian].
60. Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab – the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. *Biol Ther*. 2012 Jan;2(1):1. DOI: 10.1007/s13554-012-0001-6.
61. Mukusheva ZS, Asylbekova MK. Opyt primeneniya tocilizumaba v terapii idyopaticheskogo artrita v Respublike Kazahstan. *Medicina (Almaty)*. 2018;3(189):115-20.
62. Oshlyanskaya EA. Osobennosti monitoringa detej s yuvenil'nymi artritami, poluchayushchih genno-inzhenernyuyu biologicheskuyu terapiyu. *Pediatriya*. *Vostochnaya Evropa*. 2018;6(4):666-85. [in Ukrainian].
63. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Jul 11;16(1):46. DOI: 10.1186/s12969-018-0255-8.
64. Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, Bzarova TM, Nikishina IP, Zholobova ES, et al. Osobennosti lekarstvennoj terapii detej s sistemnym yuvenil'nym idyopaticheskim artritom: rezul'taty analiza Obshcherossijskogo registra Soyuza pediatrov Rossii. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016;15(1):59-67. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1500. [in Russian].
65. Jahan A, Dewan V, Yadav TP. Leflunomide in systemic onset Juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2012;49:750-2. DOI: 10.1007/s13312-012-0139-9.
66. Kimura Y, Grevich S, Beukelman T, Morgan E, Nigrovic PA, Mieszkalski K, et al. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol*. 2017;23:15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0157-1>.
67. Sota J, Rigante D, Ruscitti P, Insalaco A, Sfriso P, de Vita S, et al. Anakinra Drug Retention Rate and Predictive Factors of Long-Term Response in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult Onset Still Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:918. DOI: 10.3389/fphar.2019.00918.
68. Toplak N, Blazina Š, Avcin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 8;12:1633-43. DOI: 10.2147/DDDT.S114532.
69. Nienke M ter H, Pieter van Dijkhuizen EH, Swart JF, Royen-Kerkhof A, Idrissi A, Arjen P, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 March 08;71:1163-73. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40865>.
70. Marieke H, Anink J, Prince FHM, Twilt M, Vastert SJ, ten Cate R, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1379-86. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204641.
71. Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):103-14. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1127159
72. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Active Systemic Features: Results from the 5-Year Long-Term Extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1710-19. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213150>.
73. Malievskij VA, Zhukov SS, Pervushina EP, Nuriyahmetova AZh, Nurgalieva LR, Shakir'yanova ED, et al. Primenenie kanakinumaba u pacienta s sistemnym variantom yuvenil'nogo idyopaticheskogo artrita s neperenosimost'yu tocilizumaba (klinicheskij sluchaj). *Prakticheskaya medicina*. 2019;17(5):228-30. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-228-230. [in Russian].
74. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1034-43.
75. Song GG, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021 Mar;59(3):239-46. DOI: 10.5414/CP203791.
76. Shenoi S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr*. 2016;177:19-26. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.06.056.
77. Shenoi S, Nanda K, Schulert GS, Bohnsack JF, Cooper AM, Edgill B, et al. Physician Practices for Withdrawal of Medications in Inactive Systemic Juvenile Arthritis, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Survey. *Pediatric Rheumatology*. 2019 July 22;48:17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0342-5>.

78. Kearsley-Fleet L, Sampath S, McCann LJ, Baidam E, Beresford MW, Davies R, et al. Use and effectiveness of rituximab in children and young people with juvenile idiopathic arthritis in a cohort study in the United Kingdom. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58(2):331-5. DOI: 10.1093/rheumatology/key306.
79. Meneghel A, Martini G, Amigoni A, Pettenazzo A, Padalino M, Zulian F. Life-threatening macrophage activation syndrome with fulminant myocarditis successfully rescued by high dose intravenous Anakinra. *Front Pediatr*. 2021 Jan 18;8:635080. DOI: 10.3389/fped.2020.635080.
80. Pal P, Bathia J, Giri PP, Roy M. Macrophage activation syndrome: 12 years data from an Indian center. *Int J Rheum Dis*. 2020 Oct;23(10):1412-16. DOI: 10.1111/1756-185X.13915.
81. Hinze CH, Holzinger D, Lainka E, Haas JP, Speth F, Kallinich T, et al. Practice and Consensus-Based Strategies in Diagnosing and Managing Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Germany. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16:7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0224-2>.
82. Nada DW, Moghazy A, Allam AE-S, Alunno A, Ibrahim AM. Short-Term Outcomes and Predictors of Effectiveness of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Front Med*. 2021;8:665028. DOI: 10.3389/fmed.2021.665028.
83. Bullement A, Knowles E, Langenfeld M, Reynolds DG, Nazir Ja, Eriksson D. An economic comparison of treatment strategies with anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2021;13:257-66. DOI: <https://doi.org/10.2147/oarr.s325400>.
84. Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1405-13. DOI: 10.1002/art.38615.
85. Zhao Z, Ye C, Dong, L. The Off-Label Uses Profile of Tofacitinib in Systemic Rheumatic Diseases. *International Immunopharmacology*. 2020;83:106480. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106480>.
86. Huang ZX, Lee PY, Yao XY, Zheng SL, Li TW. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics*. 2019;143(5):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2845>.
87. Wang DD, Chen X, Li ZP. Treatment of Patients with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis with Tacrolimus. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17:2305-9. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7174>.

ЮВЕНІЛЬНИЙ ІДІОПАТИЧНИЙ АРТРИТ З СИСТЕМНИМ ПОЧАТКОМ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАСИФІКАЦІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ. СУЧАСНІ АСПЕКТИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Конюшевська А. А., Вайзер Н. В., Таран І. Д.

Резюме. Стаття присвячена сучасному стану проблеми ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком. Зроблено історичний екскурс в уявлення про захворювання та його дефініції. Представлено літературний огляд сучасного уявлення про епідеміологію, етіологію, патогенез, класифікацію, перебіг, клініку ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком. Підкреслено, що найскладнішою є діагностика ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком, особливо коли суглобовий синдром відсутній або відстрочений у часі, або слабо виражений, або можуть бути артралгії, а в клінічній картині домінують гектична лихоманка, висип та ураження внутрішніх органів. Представлені сучасні критерії діагностики ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком.

Проведена порівняльна характеристика критеріїв ILAR і Ямагучі. Критерії Ямагучі не розглядають наявність артриту обов'язковим для діагностики та лікування ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком, що робить ці критерії більш чутливими, сприяє ранній та своєчасній діагностиці захворювання та своєчасному лікуванню.

Докладно висвітлено останні дані щодо можливості лікування захворювання: глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати, імунодепресанти, генно-інженерні біологічні препарати. Особливу увагу приділено міжнародному досвіду використання генно-інженерних біологічних препаратів у лікуванні ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком: інгібітору ІЛ-6 – тоцилізумабу, інгібіторам ІЛ-1 – анакінри, канакімамабу, а при неефективності інгібіторів ІЛ-1, ІЛ-6, глюкокортикостероїдів – ритуксімабу – химерні моноклональні антитіла до CD20+ (В лімфоцити). Обговорено перспективи використання інгібіторів Як у пацієнтів з рефрактерним ювенільним ідіопатичним артритом з системним початком.

Доцільне призначення агресивної терапії на ранніх етапах розвитку ювенільного ідіопатичного артриту з системним початком може запобігти розвитку ускладнень, попередити прогресування патологічного процесу та формування деформуючого артриту з ранньою інвалідизацією дитини.

Зроблені висновки, що ювенільний ідіопатичний артрит з системним початком є тяжкою патологією, та потребує подальшого поглибленого вивчення цієї проблеми, оптимізації алгоритму діагностики та індивідуального підходу до лікування.

Ключові слова: ювенільний ідіопатичний артрит з системним початком, діти, клініка, діагностика, лікування.

SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLASSIFICATION, CLINICS, DIAGNOSIS, TREATMENT. MODERN ASPECTS. LITERATURE REVIEW

Koniushevska A. A., Vaizer N. V., Taran I. D.

Abstract. The article is devoted to the current state of the problem of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. A historical insight into the concept of the disease and its definitions is made. The literature review of the modern concept of epidemiology, etiology, pathogenesis, classification, course, clinic of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis is presented.

It is emphasized that the diagnosis of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis is the most difficult, especially when the joint syndrome is absent or delayed, or mild, or may have arthralgia, and the clinical picture is dominated by hectic fever, rash and internal organ damage.

The modern criteria for the diagnosis of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis are presented. A comparative characterization of the ILAR and Yamaguchi criteria was performed. Yamaguchi's criteria do not make arthritis mandatory for the diagnosis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, which makes these criteria more sensitive, facilitates early and timely diagnosis and timely treatment.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

The latest data on the possibility of treating the disease are highlighted in detail: glucocorticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, immunosuppressants, genetically engineered biological drugs. Particular attention is paid to international experience in the use of genetically engineered biological drugs in the treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: IL-6 inhibitor – tocilizumab, IL-1 inhibitors – anakinra, canakinumab, and in case of ineffectiveness of IL-6, IL-1, – rituximab – chimeric monoclonal antibodies to CD20 + (B lymphocytes). The prospects for the use of Jak inhibitors in patients with refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis are discussed.

The appropriate appointment of aggressive therapy in the early stages of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis can prevent complications, prevent the progression of the pathological process and the formation of deforming arthritis with early disability of the child.

It is concluded that Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis is a severe serious pathology in children and requires further in-depth study of this problem, optimization of the diagnostic algorithm and individual approach to treatment.

Key words: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, children, clinic, diagnosis, treatment.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Koniushvska A. A.: 0000-0002-1056-7137^{ABD}

Vaizer N. V.: 0000-0002-3896-6260^{BEF}

Taran I.D.: 0000-0003-4518-0052^{BEF}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Адреса для кореспонденції

Конюшевська Алла Анатоліївна

Донецький національний медичний університет

Адреса: Україна, 87539, м. Маріуполь, бульвар Шевченка 80

Тел.: +38(096)5664385; +38(066)1353631

E-mail: konyshevskaya63@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Рецензент – проф. Скрипник І. М.
Стаття надійшла 15.08.2021 року
Стаття прийнята до друку 22.01.2022 року*