

СИСТЕМНЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И ЕГО БИОМАРКЕРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хальчицкий С.Е.¹, Грачева Ю.А.¹, Печальнова С.А.¹, Буслов К.Г.¹, Виссарионов С.В.¹,
Батоцыренова Е.Г.², Комов Ю.В.², Крецер Т.Ю.², Кашуро В.А.^{2,3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

³ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И.Герцена», г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, РФ

Резюме. Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) и его осложнение, синдром активации макрофагов (сЮИА-MAS), являются редкими, но иногда очень серьезными или даже критическими заболеваниями детского возраста, которые иногда могут характеризоваться неспецифическими клиническими признаками и симптомами в начале заболевания, такими как непрекращающаяся лихорадка, головная боль, сыпь или артралгия – что сопровождается повышенным уровнем реагентов острой фазы. Для правильного утвердительного диагноза необходимо исключить бактериальные или вирусные инфекции, новообразования и другие иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Задержка в постановке диагноза приводит к позднему началу таргетной терапии. Набор биомаркеров полезен для того, чтобы отличить сЮИА или сЮИА-MAS от аналогичных клинических состояний, особенно при отсутствии артрита. Анализ биомаркеров должен быть доступен для пациентов, иметь приемлемые цены производства и приобретения для медицинских лабораторий, а также быть достаточно простым в определении, иметь высокую чувствительность и специфичность и коррелировать с патофизиологическими путями развития болезни. В настоящее время назрела необходимость определить наиболее значимые биомаркеры и их синергетическое взаимодействие для простого и точного распознавания сЮИА и сЮИА-MAS, чтобы немедленно ориентировать клиницистов в направлении правильной постановки диагноза, в прогнозировании исходов заболевания, реакции на лечение, и риска рецидивов. Биомаркеры сЮИА представляют собой в настоящее время захватывающую область исследований, особенно из-за гетерогенной природы синдромов цитокинового шторма (CSS) в эпоху COVID. Они должны быть выбраны с особой тщательностью – факт, поддерживаемый все более совершенным генетическим и

патофизиологическим пониманием сЮИА, а также CSS – так, чтобы вскоре могли быть разработаны новые системы классификации для правильной дифференцировки сходных групп пациентов, но имеющих заболевания разного генеза. В обзоре представлены сведения о последних достижениях в разработке и применении биомаркеров при системном ювенильном идиопатическом артрите. Выполнялся поиск статей в PubMed, сочетающий заранее определенные ключевые слова, относящиеся к биомаркерам системного ЮИА, его осложнениям и сопутствующим заболеваниям.

Ключевые слова: ювенильный артрит, синдром активации макрофагов, биомаркеры, цитокины, хемокины, предикторы, ремиссия, рецидив, реакция на лечение

SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND ITS BIOMARKERS (LITERATURE REVIEW)

Khalchitsky S.E.¹, Gracheva Yu. A.¹, Pechal`nova S.A.¹, Buslov K.G.¹, Vissarionov S.V.¹,

Batotsyrenova E.G.², Komov Yu.V.², Kretser T.Yu.², Kashuro V.A.^{2,3,4}

¹*H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery*

²*St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia*

³*Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia*

⁴*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

Abstract. Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its complication, macrophage activation syndrome (sJIA-MAS), are rare but sometimes very serious or even critical diseases of childhood that can sometimes be characterized by non-specific clinical signs and symptoms at onset, such as persistent fever, headache, rash or arthralgia - accompanied by elevated levels of acute phase reagents. For a correct affirmative diagnosis, bacterial or viral infections, neoplasms, and other immune-mediated inflammatory diseases must be excluded. Delay in diagnosis results in late initiation of targeted therapy. A set of biomarkers is useful in distinguishing sJIA or sJIA-MAS from similar clinical conditions, especially in the absence of arthritis. Biomarker analysis should be accessible to patients, have acceptable production and acquisition costs for medical laboratories, and also be fairly easy to determine, have high sensitivity and specificity, and correlate with pathophysiological pathways of the disease. At present, there is a need to identify the most significant biomarkers and their synergistic interaction for simple and accurate recognition of sJIA and sJIA-MAS in order to immediately guide clinicians in the direction of correct diagnosis, predicting disease outcomes, response to treatment, and risk of relapse. sJIA biomarkers represent

an exciting area of research at present, especially due to the heterogeneous nature of cytokine storm syndromes (CSS) in the COVID era. They must be chosen with great care - a fact supported by the increasingly improved genetic and pathophysiological understanding of sJIA as well as CSS - so that new classification systems can soon be developed to correctly differentiate similar groups of patients with diseases of different origins. The review provides information on the latest advances in the development and use of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis. PubMed articles were searched combining predefined keywords related to systemic JIA biomarkers, its complications, and comorbidities.

Keywords: juvenile arthritis, macrophage activation syndrome, biomarkers, cytokines, chemokines, predictors, remission, relapse, treatment response

Введение. Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) характеризуется ассоциацией артрита с высокой пиковой лихорадкой продолжительностью не менее двух недель, исчезающей кожной сыпью, гепатоспленомегалией, генерализованной лимфаденопатией и серозитом [1, 2]. Несмотря на то, что сЮИА классифицируется как подтип ЮИА, считается, что он представляет собой отдельную нозологическую форму, более похожую на моногенные аутовоспалительные заболевания, чем на типичные аутоиммунные процессы [3]. Эта гипотеза подтверждается общими клиническими признаками синдромов периодической лихорадки, отсутствием связи со специфическими аутоантителами или популяциями аутореактивных лимфоцитов, выраженным патогенетическим участием врожденной иммунной системы [4] и ключевой ролью IL-1 [5], что подчеркивается эффективным ответом на IL-1 блокирующую терапию [6-8].

Признание того, что многие дети с типичными внесуставными проявлениями сЮИА не имеют признаков артрита в начале заболевания, и у некоторых пациентов артрит может не развиваться на протяжении всего течения болезни, привело к предложению новых критериев классификации, которые созданы по образцу признаков, используемых для взрослых – начало болезни Стилла (AOSD). Последняя считается аналогом сЮИА у взрослых больных и в клинической картине не требует наличия признаков артрита для диагностики заболевания [9]. Однако у пациентов без артрита диагностика сЮИА может быть затруднена, так как болезнь может проявляться как недифференцированное лихорадочное заболевание и требует широкой дифференциальной диагностики, которая должна включать системные инфекции, другие аутоиммунные/аутовоспалительные состояния и злокачественные новообразования. В этих случаях надежные и легкодоступные биомаркеры могут помочь в постановке

правильного диагноза [10-12]. На сегодняшний день отсутствуют биомаркеры, применимые в рутинном лечении, однако, было установлено несколько возможных кандидатов.

В данном обзоре представлены сведения о последних достижениях в разработке и применении биомаркеров при системном ювенильном идиопатическом артрите. Выполнялся поиск статей в PubMed, сочетающий заранее определенные ключевые слова, относящиеся к биомаркерам системного ЮИА, его осложнениям и сопутствующим заболеваниям.

Биомаркеры врожденного иммунитета

Интерлейкины

IL-18, член суперсемейства цитокинов IL-1, играет ключевую роль в патогенезе сЮИА и является одним из наиболее важных потенциальных биомаркеров для определения диагноза, активности заболевания и его прогноза. Уровни IL-18 в сыворотке крови примерно в 30 раз выше при сЮИА, чем при олигоартикулярном и полиартикулярном ЮИА. Таким образом, они позволяют идентифицировать пациентов с активным сЮИА с точностью до 93% [13]. Уровни IL-18 в сыворотке крови резко повышены у пациентов с активным сЮИА и значительно снижаются во время ремиссии заболевания, хотя они могут оставаться выше, чем у здоровых людей или у пациентов с другими ревматическими состояниями, включая олигоартикулярный и полиартикулярный ЮИА. Концентрации IL-18 хорошо коррелируют с лабораторными тестами, используемыми для оценки активности заболевания, такими как СРБ, СОЭ, гемоглобин, количество тромбоцитов и α 2-глобулин [14]. Важнейшая роль этого цитокина в диагностике и мониторинге активности заболевания как при сЮИА, так и при AOSD побудила некоторых авторов предложить включение определения IL-18 в новый набор критериев классификации сЮИА и AOSD [15].

IL-6 является важнейшим медиатором в патофизиологии сЮИА, что продемонстрировано для терапевтической эффективности тоцилизумаба [16]. Уровень сывороточного IL-6 имеет важное прогностическое значение достижения клинической ремиссии сЮИА: действительно, снижение уровня концентрации IL-6 более чем на 50% через 3 месяца после начала лечения и нормализация в течение 6 месяцев связаны с клинической ремиссией в течение двух лет [17]. Важно, чтобы исходные уровни IL-6 существенно не отличались у пациентов со снижением уровня IL-6 $>50\%$ или $\leq 50\%$, и указывают на то, что лонгитюдные измерения могут быть более точными, как предикторы долгосрочного ответа, чем однократные измерения.

Уровни сывороточных IL-6 и рецептора IL-6 (IL-6 R) недавно были исследованы у пациентов с сЮИА, получавших лечение тоцилизумабом или без него. В обеих группах достоверно выявлены два разных подтипа сЮИА: один отличался преобладанием системных

признаков и более высоким уровнем IL-6, в другом – стойкий артрит и повышенная концентрация IL-6 R. Уровни IL-6 коррелировали лучше с параметрами активности заболевания, чем IL-6 R, JADAS27 и СОЭ. У пациентов при лечении тоцилизумабом, измерение концентрации IL-6 оказалось более точным маркером в мониторинге активности болезни, чем реагенты острой фазы [18].

Shimizu et al. показали, что уровни IL-6 и IL-18 в сыворотке крови могут определять два клинически различных подтипа сЮИА: доминантный IL-6 и доминантный IL-18. Первая подгруппа характеризовалась более тяжелым полиартритом и более высокой концентрацией MMP-3 в сыворотке, тогда как подгруппа с преобладанием IL-18 была более склонна к развитию MAS [19].

В последнее время роль IL-10 как биомаркера для диагностики и степени активности заболевания при сЮИА исследовали Peng et al. [20]. Авторы обнаружили, что уровни IL-10 были заметно выше при сЮИА по сравнению с больными с другими лихорадочными заболеваниями, такими как ювенильная системная красная волчанка (jSLE), болезнь Кавасаки (KD), острый лимфобластный лейкоз и тяжелые инфекции. Кроме того, IL-10 оказался способным прогнозировать течение заболевания, так как его уровни при постановке диагноза были значительно выше у больных сЮИА с полициклическим или персистирующим течением заболевания, чем у пациентов с моноциклическим течением.

Продукты активации фагоцитов

Ферритин представляет собой железосодержащий внутриклеточный белок, который синтезируется и высвобождается активированными макрофагами, продукция которых регулируется не только железом, но также цитокинами, липополисахаридами и ростовыми факторами. Сывороточный ферритин является хорошо известным реагентом острой фазы заболевания и повышается при каждом воспалительном состоянии. Его уровень значительно повышен в активной фазе сЮИА. Он представляет собой полезный инструмент для дифференциации сЮИА и KD, чьи клинические и лабораторные признаки, как правило, совпадают с таковыми при сЮИА [21]. Концентрации ферритина также могут быть полезны для прогнозирования ответа на лечение. В недавнем исследовании наличие более высокого уровня ферритина было единственным биомаркером значимо связанным с более благоприятным терапевтическим ответом на анакинру – ингибитор IL-1 [22]. Этот вывод был подтвержден и другими исследованиями [23,24]. Белки S100 также обладают хорошо известной диагностической и прогностической значимостью при сЮИА.

Белок S100 является тканеспецифичным белком, способным связывать кальций. Он присутствует в высоких концентрациях в клетках ЦНС, печени, почек, соединительной ткани и является перспективным маркером поражения этих тканей [25, 26]. Сывороточный S100A8/9 полезен для выявления сЮИА у пациентов с лихорадкой неясного генеза, так как его концентрация значительно выше при активном сЮИА по сравнению с системными инфекциями, лейкозами, неонатальным мультисистемным воспалительным заболеванием и здоровыми людьми [27]. Более того, сывороточный S100A8/A9 отражает активность заболевания, так как он значительно выше при активной форме сЮИА и снижается при успешном терапевтическом ответе. Кроме того, он может быть предиктором рецидива после достижения клинической ремиссии. Роль S100A8/A9 как индикатора активности заболевания подтверждается корреляциями между его уровнем и общей оценкой врачом активности болезни в соответствии с анкетой (Childhood Health Assessment Questionnaire), числом пораженных суставов, СРБ и СОЭ [28].

S100A12 также имеет заметную сверхэкспрессию при сЮИА [29], и его уровни в сыворотке крови позволяют дифференцировать сЮИА и системные инфекции, лейкемии и другие воспалительные заболевания, за исключением семейной средиземноморской лихорадки (FMF) [30]. Тем не менее, совокупное измерение S100A12 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), одного из возможных биомаркеров активности заболевания при ЮИА [31], способно дифференцировать пациентов с сЮИА от пациентов с FMF и синдромом Блау [32].

Использование белков S100 в качестве вспомогательного диагностического инструмента и маркера активности заболевания в клинических условиях было недавно изучено в кросс-секционном исследовании, которое выявило, что S100A8/A9 и S100A12 заметно повышены у пациентов с сЮИА по сравнению с другими аутовоспалительными и лихорадочными состояниями и при активном и неактивном сЮИА [33].

Роль протеинов S100 и IL-18 в оценке ответа на терапию была исследована Vastert et al. [34]. В этом исследовании 20 пациентов с сЮИА лечили препаратом анакинра, в качестве терапии первой линии, в течение трех месяцев. Пациенты, у которых лечение было успешно, имели более низкие уровни IL-18, S100A8/A9 и S100A12 до снижения дозы, чем пациенты, у которых дозировка анакинры не могла быть безболезненно снижена. Эти данные свидетельствуют о том, что уровни белка IL-18 и/или S100 могут информировать клиницистов о возможности снижении дозы анакинры, поскольку нецелесообразность прекращения этой терапии можно предсказать по постоянно повышенным уровням IL-18, S100A8/A9 и S100A12 в первые месяцы после начала лечения.

Другие биомаркеры

Сывороточный богатый лейцином $\alpha 2$ -гликопротеин, реагент острой фазы, главным образом индуцируемый IL-1, IL-6 и TNF α при некоторых воспалительных состояниях, был исследован в качестве маркера активности заболевания при сЮИА. Его уровень в сыворотке крови был значительно повышен во время активной фазы и у пациентов, у которых развился MAS и нормализовался в неактивной фазе, с положительной корреляцией с уровнями СРБ и ферритина [35].

В исследовании, в котором изучались клинические и рентгенологические исходы у пациентов с сЮИА, получавших тоцилизумаб, уровни MMP-3 были выше у пациентов с ухудшением рентгенологических показателей, чем у пациентов с рентгенологическим улучшением или отсутствием рентгенологических изменений [36]. Авторы пришли к выводу, что высокая концентрация MMP-3 в сыворотке крови является маркером повреждения суставов.

Фоллистатин-подобный белок 1 (FSTL-1), индуцируемый врожденными иммунными сигналами, включая IL-1, является основным провоспалительным медиатором артрита. Wilson et al. предположили, что FSTL-1 представляет собой ценный биомаркер для дифференциальной диагностики и активности заболевания при сЮИА, основываясь на наблюдении, что FSTL-1 сверхэкспрессируется как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с сЮИА и хорошо коррелирует с маркерами активности заболевания (например, СОЭ и тромбоцитами). Подобные результаты не наблюдались при несистемном ЮИА [37].

Гемоксигеназа-1 (HO-1) представляет собой белок теплового шока с цитопротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, который участвует в подавлении воспалительной реакции, связанной с рядом состояний, включая аутоиммунные заболевания. Takahashi et al. показали, что HO-1 является ценным инструментом для дифференциальной диагностики ревматических состояний у детей, поскольку его уровни были значительно выше у пациентов с сЮИА, чем у пациентов с полиартикулярным ЮИА, KD, jSLE или смешанным заболеванием соединительной ткани [38]. Уровни HO-1 потенциально могут служить маркером активности заболевания, поскольку они были заметно повышены при активном сЮИА по сравнению с неактивным.

Прочие биомаркеры

Недавно Lee et al. оценили аденозиндезаминазу 2 (ADA2), белок с неизвестной функцией, в основном секретируемый моноцитами и макрофагами, в качестве нового биомаркера MAS. Установив нормальный диапазон ADA2 у здоровых детей и взрослых, они

продemonстрировали, что активность ADA2 выше верхней границы нормы отличает MAS при сЮИА с чувствительностью 86%, специфичностью 94% и площадью под ROC-кривой 0,939 [39]. Активность ADA2 не только значимо коррелировала с биомаркерами MAS (включая ферритин, IL-18 и CXCL9), но также соответствовала активности заболевания [39].

Ангиопоэтины (Ang)-1 и -2 являются ключевыми регуляторами функции эндотелиальных клеток. В 2016 году Tasaki et al. продемонстрировали, что уровни Ang-1 в сыворотке были значительно снижены, а соотношение Ang-2/ Ang-1 в сыворотке было значительно повышено во время MAS, осложняющего сЮИА, по сравнению с активной и неактивной фазами сЮИА без MAS [40]. Авторы пришли к выводу, что гомеостаз эндотелиальной функции, контролируемый Ang-1 и Ang-2, нарушается по мере развития MAS с последующим повреждением эндотелиальных клеток сосудов и коагулопатией. Кроме того, они предположили, что уровни Ang-1 в сыворотке и соотношение Ang-2/1 представляют собой многообещающие индикаторы активности заболевания для MAS [40].

Биомаркеры адаптивного иммунитета

Программируемая клеточная смерть 1 (PD-1) и ее лиганд - сигнальный путь PD-L1, негативный регулятор активации Т-клеток и продукции IFN- γ и TNF α , вовлечены в несколько аутоиммунных заболеваний. Shenoi et al. представили первое доказательство PD-L1 как многообещающего биомаркера для диагностики сЮИА, основанное на обнаружении сниженной экспрессии PD-L1 в моноцитарных клетках пациентов с сЮИА по сравнению с пациентами с несистемным ЮИА [29]. Совсем недавно роль этого пути была подтверждена наблюдением за снижением сигнала PD-1/PD-L1 и снижением количества CD4⁺ Т-лимфоцитов у пациентов с сЮИА по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы и пациентами с активным полиартритом и ERA. Обнаружение отрицательной корреляции PD-1 на CD4⁺ Т-лимфоцитах и PD-L1 на миелоидных дендритных клетках (mDC) с JADAS27 предполагает потенциальное использование этих параметров в качестве маркеров активности заболевания при сЮИА. Кроме того, тот факт, что PD-1 на CD4⁺ Т-клетках был отрицательно связан с количеством активных суставов, а PD-L1 на mDC был ниже у пациентов с лихорадкой, подчеркивает способность этих биомаркеров разделять пациентов на подгруппы с различными клиническими проявлениями [41].

Генетические и транскрипционные биомаркеры

Генетические сигнатуры и профили транскрипции представляют собой активную область изучения их потенциальной роли в качестве биомаркеров и новых факторов патогенеза заболевания и индивидуальной терапии сЮИА [42, 43].

Ombrello et al. в ходе крупномасштабного полногеномного ассоциативного исследования, включающего когорту из 770 детей с сЮИА и 6947 здоровых детей, идентифицировали два локуса восприимчивости, связанных с сЮИА, локус главного комплекса гистосовместимости (МНС) и HDAC9. Используя комбинацию генетического и статистического подходов, не было обнаружено доказательств общей генетической архитектуры между сЮИА и другими подтипами ЮИА, что подтверждает гипотезу о том, что сЮИА является уникальным патологическим процессом, и подчеркивает необходимость пересмотра существующей классификации ЮИА [44].

Несмотря на неочевидное участие антигенспецифических Т-лимфоцитов и их взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками в патогенезе сЮИА и широко распространенное мнение, что сЮИА имеет аутовоспалительную природу, Ombrello et al. обнаружили значимую генетическую ассоциацию сЮИА со специфичным для МНСII класса аллелем HLA-DRB1*11 [45]. Это открытие свидетельствует об участии адаптивного иммунитета в патофизиологии сЮИА, как это наблюдается при классических аутоиммунных заболеваниях [46].

В другом исследовании та же группа авторов изучила 26 SNP из 11 ранее описанных локусов предрасположенности к сЮИА и обнаружила, что только локус IL1RN, кодирующий антагонист рецептора IL-1 (IL1RA), в значительной степени связан с риском развития сЮИА [47]. Низкая экспрессия IL1RN и, как следствие, малая продукция IL-1RA коррелировали с более высоким риском заболевания, тогда как высокая экспрессия IL1RN оказывала протективное действие. Была обнаружена ассоциация между гомозиготностью по высокой экспрессии аллелей IL1RN и отсутствием ответа на блокаду IL-1 анакинрой. Эта корреляция не наблюдалась у пациентов, получавших тоцилизумаб. Это открытие предполагает, что высокий уровень IL1RN может представлять собой генетический предиктор низкой чувствительности к анакинре, что может предложить клиницистам инструмент для выбора более подходящей таргетной терапии. Однако в последнее время влияние SNPIL1RN на предсказание ответа на блокаду IL-1 не было подтверждено [48].

Инновационное направление исследований в последнее время сосредоточено на микроРНК, некодирующих РНК, функционирующих как посттранскрипционные регуляторы экспрессии генов, дисфункция которых вовлечена в патогенез рака и аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Эти молекулы представляют собой привлекательных кандидатов в качестве биомаркеров из-за их специфичности, доступности и стабильности в биологических жидкостях организма. Sun et al. обнаружили, что сывороточная miR-26a имела специфическую и высокую экспрессию в активной фазе сЮИА

по сравнению со здоровым контролем, несистемным ЮИА и другими ревматическими заболеваниями [49]. Другое исследование выявило значительную активацию miR-125a-5p в моноцитах нелеченых пациентов с впервые выявленным сЮИА и пациентов с персистирующим активным заболеванием, несмотря на лечение [50]. Кроме того, уровни miR-125a-5p коррелировали с системными клиническими признаками и лабораторными маркерами воспаления (сывороточный ферритин, количество лейкоцитов в периферической крови, количество тромбоцитов). Kamiya et al. провели количественный анализ нескольких miRNAs в сыворотке пациентов с сЮИА, несистемным ЮИА и здоровых людей и идентифицировали miR-223 как потенциальный маркер активности заболевания при сЮИА [51]. Уровни miR-223 были значительно выше у пациентов с активным заболеванием, чем у пациентов с неактивным заболеванием и в контроле, и коррелировали с СОЭ.

Биомаркеры синдрома активации макрофагов

Синдром активации макрофагов (MAS) является потенциально опасным для жизни осложнением сЮИА, вызванным неконтролируемым иммунным ответом с чрезмерной активацией и экспансией Т-клеток и гемофагоцитарных макрофагов, что приводит к массивной гиперцитокинемии [52]. MAS явно проявляется примерно у 10% пациентов с сЮИА, но считается, что субклинические формы могут развиваться еще у 30–40% пациентов [52, 53]. Актуальная диагностика имеет решающее значение для своевременного начала соответствующего лечения. Тем не менее, диагностика может быть сложной, поскольку MAS не имеет патогномоничных проявлений, а его признаки могут быть имитированы другими состояниями с перекрывающимися признаками, такими как обострение сЮИА, сепсис или другие формы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (HLH).

В соответствии с классификационными критериями 2016 года для MAS, осложняющего сЮИА, у лихорадящего пациента с известным или подозреваемым сЮИА может быть диагностирован MAS, если у него/нее уровень ферритина >684 нг/мл плюс любые 2 из следующих показателей: количество тромбоцитов $\leq 181 \cdot 10^9/\text{л}$, аспартатаминотрансфераза >48 единиц/л, триглицериды >56 мг/дл или фибриноген ≤ 360 мг/дл [54]. Эти критерии показали хорошие диагностические свойства в оригинальном исследовании, но было доказано, что они менее эффективны у пациентов, получающих биологическую терапию сЮИА [55], у которых некоторые из типичных лабораторных аномалий MAS могут быть размыты, а лихорадка может отсутствовать из-за ингибирования провоспалительных цитокинов. В частности, было обнаружено, что тоцилизумаб модифицирует и маскирует клинические симптомы и лабораторные признаки MAS при сЮИА [55–57]. Чтобы повысить эффективность критериев MAS во время лечения, в 2019 г.

Minoia et al. разработали и валидировали взвешенную систему оценки MAS/сЮИА (MS) с пороговым значением $\geq -2,1$, обеспечивающим чувствительность 85% и специфичность 95% при дискриминации MAS от вспышки сЮИА [58].

MAS имеет близкое клиническое сходство с семейным HLH (fHLH). Кроме того, у пациентов с MAS была обнаружена повышенная распространенность (до 40%) гетерозиготных мутаций в известных генах, связанных с fHLH, что приводило к дефектному перфорин-опосредованному цитолитическому пути в NK- и CD8-T-клетках или измененной функции клеток врожденного иммунитета, таких как макрофаги и дендритные клетки [59, 60].

В последние несколько лет было предложено несколько биомаркеров для диагностики и прогнозирования риска MAS у пациентов с сЮИА. Однако ни один из предложенных биомаркеров пока еще не был включен в стандартную клиническую практику.

Поскольку CD163 является эксклюзивным маркером клеток линии моноцитов/макрофагов, было предложено использовать растворимый CD163 (sCD163) в качестве диагностического параметра активации макрофагов [61]. В 2018 году Sakumura et al. сообщили о повышенном уровне sCD163 у пациентов с сЮИА, осложненным MAS, по сравнению с пациентами с активным и неактивным сЮИА без признаков MAS ($p < 0,0001$ каждый) [62]. Кроме того, не было обнаружено различий в уровнях sCD163 на каждой стадии сЮИА между пациентами, получавшими и не получавшими тоцилизумаб [62], что позволяет предположить возможную роль этого биомаркера также в условиях терапии тоцилизумабом.

Маркеры системного воспаления

Недавние исследования привели к предположению о возможной провоспалительной роли ферритина, который может быть вовлечен в порочный провоспалительный круг, ведущий к гиперцитокинемии и гиперактивации макрофагов [63, 64]. В 2019 году Eloiseily et al. показали, что отношение ферритина сыворотки к СОЭ, равное 21,5, было на 82% чувствительным и 78% специфичным для диагностики MAS, осложняющего сЮИА, по сравнению с активным сЮИА, и предложили соотношение ферритин:СОЭ в качестве практического инструмента для своевременной диагностики MAS при сЮИА [65]. Они также продемонстрировали, что сывороточный ферритин сам по себе может служить скрининговым инструментом для выявления MAS среди госпитализированных детей с лихорадкой (пороговое значение ≥ 627 нг/мл, чувствительность 95%, специфичность 89,3%) [65].

Провоспалительные цитокины и хемокины

Как упоминалось ранее, провоспалительные цитокины врожденной иммунной системы, особенно IL-1, IL-6 и IL-18, играют важную роль в патогенезе сЮИА [66, 67]. Однако при возникновении MAS доминирующими цитокинами становятся IFN- γ и TNF α [68, 69]. Перепроизводство IL-18 и IL-6 может привести к развитию MAS из-за дисфункции NK-клеток, что приводит к неспособности остановить иммунный ответ с последующим стойким воспалением [70-72]. Следовательно, серийный мониторинг уровней этих цитокинов в сыворотке может быть полезен для обнаружения MAS.

Хотя роль IFN- γ в патогенезе MAS остается неясной, недавнее исследование показало, что уровни IFN- γ и IFN- γ -индуцированных хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CXCL11) заметно повышены во время активного MAS, коррелируют с активностью заболевания и значительно выше у пациентов с MAS, осложняющим сЮИА, чем в активной фазе сЮИА [68]. Напротив, у пациентов, исследованных во время MAS, уровни IL-6 и IL-1 β не повышены и не связаны с лабораторными параметрами MAS, что позволяет предположить, что эти цитокины, хотя и участвуют в патогенезе сЮИА, могут не иметь решающего значения в индукции MAS [68]. Недавнее исследование эффективности анти IFN- γ антител при терапии эмапалумабом у шести пациентов с MAS, осложняющим сЮИА [73], породило большие надежды на эффективность этого терапевтического подхода [74]. Использование ингибиторов янус-киназы (JAK) было предложено на основании экспериментов на животных моделях HLH из-за их способности подавлять IFN- γ и другие провоспалительные цитокины [75, 76]. Благодаря способности данных ингибиторов одновременно воздействовать на различные провоспалительные цитокины, возможно, что ингибиторы JAK войдут в терапевтический арсенал и для MAS [64].

Механизмы, приводящие к выраженной активации продукции IFN- γ при MAS на фоне активного сЮИА, остаются неясными. Хорошо известно, что IL-18 является цитокином, индуцирующим IFN- γ . В 2015 году Shimizu et al. сообщили, что уровни IL-18 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с активным сЮИА, у которых позднее развился MAS, чем у тех, у кого MAS не развился [77]. Совсем недавно Yasin et al. определяли общий IL-18 у 40 пациентов с сЮИА: уровень IL-18 был повышен в большинстве случаев, а более высокие уровни были связаны с активным заболеванием и MAS в анамнезе [78]. Авторы пришли к выводу, что изменение уровня IL-18 может отражать усиление активности заболевания или являться предвестником MAS [78].

Синдром тяжелого/рецидивирующего MAS, инфантильный энтероколит и повышенный уровень IL-18 недавно были связаны с мутациями и усилением функции в

инфламмасоме NLRC4 (NLRC4-MAS) [79]. В 2018 году Weiss et al. продемонстрировали, что избыток IL-18 у мышей с усилением функций NLRC4 происходит из кишечного эпителия, а свободный IL-18 способствует экспериментальному MAS [80]. Авторы описали уникальную связь между риском MAS и хроническим повышением уровня свободного IL-18, определили эпителиальную воспалительную гиперактивность как потенциальный источник IL-18 и продемонстрировали патогенность свободного IL-18 [90]. Кроме того, они предположили, что IL-18 может помочь определить восприимчивость к MAS среди гиперферритинемических и аутовоспалительных заболеваний, предполагая, что IL-18 может представлять собой подходящую терапевтическую мишень при MAS [80].

Провоспалительная активность IL-18 тонко регулируется *in vivo* ингибирующим действием растворимого IL-18-связывающего белка (IL-18BP). В 2019 году Prencipe et al. описали исследования на пациентах и животных моделях, в которых указали на дисбаланс уровней IL-18/IL-18BP как на причину повышенных системных уровней свободного биоактивного IL-18 и как предрасполагающий фактор для MAS [81]. Не наблюдалось существенной разницы в уровнях сывороточного IL-18 у пациентов с сЮИА-ассоциированным MAS, измеренным ни до, ни во время MAS. Таким образом, хотя уровни IL-18 в сыворотке могут предсказывать развитие MAS во время острой фазы сЮИА, они могут не отражать переход от активного сЮИА к MAS [82].

В 2019 г. Takakura et al. сравнили точность сывороточных биомаркеров, включая молекулы, родственные IFN- γ , неоптерин, CXCL9 и IL-18, молекулы, родственные TNF α , растворимые рецепторы TNF I и II типа (sTNFR-I и sTNFR-II) и ферритин у 78 пациентов с сЮИА, в том числе у 21 с MAS. Авторы обнаружили, что уровни неоптерина-катаболита гуанозинтрифосфата, синтезируемого макрофагами при стимуляции IFN- γ , имели наибольшую площадь под значением кривой рабочей характеристики приемника или кривой ошибок (ROC), что указывает на то, что неоптерин был наиболее точным биомаркером для диагностики MAS, осложняющего сЮИА [83]. Уровни сывороточного неоптерина были значительно повышены у пациентов с MAS и положительно коррелировали с уровнем активности заболевания [82].

В 2019 г. Mizuta et al. использовали набор антител, способных одновременно измерять 174 цитокина, чтобы лучше определить профиль цитокинов, участвующих в MAS, осложняющем сЮИА, и идентифицировать потенциальные диагностические биомаркеры. В исследование было включено 15 пациентов с сЮИА-ассоциированным MAS, 5 из которых получали тоцилизумаб, и 4 здоровых человека из контрольной группы. Уровни пяти цитокинов (т. е. CXCL9, MIP-1d, Axl, sTNFR-II и sTNFR-I) были значительно выше в

активной стадии фазы MAS, чем во время активного сЮИА без MAS [83]. CXCL9, цитокин, специфически и исключительно индуцируемый IFN- γ [84], показал наиболее значительное увеличение после развития MAS, при этом уровни в сыворотке крови положительно коррелировали с активностью заболевания. Авторы пришли к выводу, что мониторинг CXCL9 в сыворотке крови может быть полезен для оценки активности заболевания при MAS, связанным с сЮИА [83]. Уровни CXCL9 в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов, получавших тоцилизумаб, но, тем не менее, отражали активность течения MAS в обеих группах пациентов [83].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что комбинированный мониторинг уровней IL-18 и IFN- γ или родственных IFN- γ молекул может помочь в своевременной диагностике MAS и в дифференциации MAS от обострений сЮИА [82].

sTNFR-I и sTNFR-II играют важную роль в качестве модуляторов биологической функции TNF α . Измерение уровней sTNFR-I и II имеет некоторые преимущества по сравнению с измерением TNF α , поскольку TNF α быстро выводится из кровотока и часто не обнаруживается. Кроме того, было показано, что сывороточные уровни sTNFR-I и sTNFR-II хорошо коррелируют с уровнями TNF α . В 2017 году Shimizu et al. исследовали клиническую значимость отношения sTNFR-II/I при MAS, в сочетании с сЮИА, и обнаружили, что это соотношение заметно увеличивалось по мере развития MAS и положительно коррелировало с активностью процесса [69]. Авторы пришли к выводу, что соотношение sTNFR-II/I может представлять собой многообещающий индикатор активности заболевания для MAS и может служить маркером для прогнозирования перехода к MAS из острой стадии сЮИА [69].

Недавно Mizuta et al. сравнили цитокины, участвующие в развитии MAS при различных ревматических заболеваниях у детей, включая 179 пациентов с сЮИА, у 43 из которых был MAS. Авторы подтвердили, что уровни сывороточного неоптерина, IL-18, sTNFR-I и sTNFR-II были значительно выше при MAS, чем при активном сЮИА без MAS [85]. Кроме того, они предположили, что уровень sTNFR-II в сыворотке может быть полезным диагностическим маркером для выявления перехода от активного сЮИА к MAS. Они также продемонстрировали, что уровни sTNFR-II в сыворотке положительно коррелируют с уровнями ферритина в сыворотке у пациентов с сЮИА ($r = 0,6032$, $P < 0,0001$) [85].

В 2020 году Irabu et al. доказали, что концентрации неоптерина, IL-18, CXCL9, sTNFR-I и sTNFR-II при диагностике MAS при сЮИА были значительно ниже у пациентов, получавших тоцилизумаб, чем в группе, не получавшей тоцилизумаб [86]. Напротив, соотношение sTNFR-II/I в сыворотке при диагностике MAS было сопоставимо между двумя

группами [86]. Авторы пришли к выводу, что соотношение sTNFR-II/I в сыворотке может быть многообещающим инструментом для выявления перехода от активного сЮИА к MAS даже у пациентов, получавших тоцилизумаб [86].

Заключение

Включение валидированных биомаркеров для прогнозирования исхода заболевания, осложнений и ответа на лечение в рутинном лечении отдельных пациентов с ЮИА может способствовать принятию стратифицированного подхода к диагностике и терапии, что, в конечном итоге, может сказаться на рациональном и эффективном лечении. Кроме того, биомаркеры могут облегчить направление исследований, направленных на разработку конкретных целевых методов лечения и персонализированных терапевтических вмешательств.

Включение биомаркеров в стандартную клиническую помощь может не только помочь в разработке более эффективных схем лечения, адаптированных к потребностям пациента, но и улучшить терапевтические стратегии. Биомаркеры, которые точно определяют состояние заболевания в период ремиссии, предсказывают риск обострения заболевания, несомненно имеют основополагающее значение для определения оптимальных способов прекращения лечения после достижения клинической ремиссии.

За последние несколько лет был предложен ряд новых биомаркеров для решения вышеупомянутых проблем. Однако до сих пор ни один из них не оказался достаточно надежным, чтобы заслуживать включения в повседневную клиническую практику или клинические испытания. Кроме того, многообещающая роль некоторых биомаркеров не подтверждена исследованиями или является спорной. Таким образом, существует необходимость в дальнейших исследованиях, направленных на тщательную проверку достоверности предложенных биомаркеров в максимально расширенной популяции пациентов и в различных клинических и исследовательских условиях. Кроме того, следует продолжать поиск новых биомаркеров, используя преимущества последних научных достижений и наличие современных продвинутых методологий для генетических и иммунологических исследований.

В Таблице суммарно представлены основные биомаркеры системного ЮИА, обсуждаемые в данной статье.

Таблица. Основные биомаркеры для прогнозирования исхода и терапевтического ответа при системном ЮИА

Биомаркер	Направление тренда	Клиническое значение
IL-6	Повышается	Коррелирует с активностью заболевания. Прогнозирует клиническую ремиссию, когда снижается более чем на 50% через 3 месяца и нормализуется в течение 6 месяцев после начала лечения
IL-10	Повышается	Помогает в выявлении сЮИА у пациентов с лимфатическим лимфаденитом. Коррелирует с клиническим исходом
IL-18	Повышается	Коррелирует с активностью заболевания. Прогнозирует неэффективность отмены анакинры, если биомаркер постоянно повышен в первые месяцы после начала лечения
Ферритин	Повышается	Помогает дифференцировать сЮИА от KD. Коррелирует с активностью заболевания. Прогнозирует терапевтический ответ на анакинру
S100A8, S100A9	Повышается	Помогает в выявлении сЮИА у пациентов с FUO. Коррелирует с активностью заболевания. Прогнозирует неэффективность отмены анакинры, если сохраняется повышенный уровень бимаркеров в первые месяцы после начала лечения
S100A12	Повышается	Помогает в выявлении сЮИА у пациентов с FUO. Коррелирует с активностью заболевания. Прогнозирует неэффективность отмены анакинры, если сохраняется повышенный уровень биомаркера в первые месяцы после начала лечения
S100A12 + VEGF	Повышается	Помощь в дифференциации сЮИА от FMF и синдрома Блау
LRG	Повышается	Коррелирует с активностью заболевания
MMP-3	Повышается	Коррелирует с прогрессированием структурного повреждения сустава
FSTL-1	Повышается	Коррелирует с активностью заболевания
HO-1	Повышается	Помогает дифференцировать сЮИА от других

		ревматических заболеваний у детей. Коррелирует с активностью заболевания
PD-1	Понижается	Помогает отличить сЮИА от других состояний. Коррелирует с активностью заболевания
miR-26a	Повышается	Коррелирует с активностью заболевания
miR-125a-5p	Повышается	Коррелирует с активностью заболевания
miR-223	Повышается	Коррелирует с активностью заболевания

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1): 56–59.
2. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(9): 931–934.
3. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23(5): 655–664.
4. Mellins ED, Mac Aubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7(7) 416–426.
5. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005; 201(9): 1479–1486.
6. Giancane G, Minoia F, Davì S, et al. IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Frontiers Pharmacol.* 2016; 7: 467.
7. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, 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): 1710–1719.
8. Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, 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 Rheumatol.* 2019; 71(7): 1163–1173.
9. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(9): 1437–1439.
10. Consolaro A, Varnier GC, Martini A, et al. Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(5): 265–275.
11. Gohar F, Kessel C, Lavric M, et al. Review of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: helpful tools or just playing tricks? *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1): 1.

12. Swart JF, De Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: how immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur J Immunol.* 2016; 46 (9): 2068–2077.
13. De Jager W, Hoppenreijns EPAH, Wulffraat NM, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (5): 589–598.
14. Jelušić M, Lukić K, Tambić-Bukovac L, et al. Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(8): 1332–1334.
15. Kudela H, Drynda S, Lux A, et al. Comparative study of Interleukin- 18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. *BMC Rheumatol.* 2019; 3(1): 1.
16. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2385–2395. .
17. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Early reduction of serum interleukin-6 levels as a predictor of clinical remission in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2019; 37(2): 116–122.
18. Vilaiyuk S, Lerkvaleekul B, Soponkanaporn S, et al. Correlations between serum interleukin 6, serum soluble interleukin 6 receptor, and disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with or without tocilizumab. *Cent Eur J Immunol.* 2019; 44 (2): 150–158.
19. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine.* 2013; 61(2): 345–348.
20. Peng Y, Liu X, Duan Z, et al. The Association of Serum IL-10 Levels with the Disease Activity in Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021: 1–7.
21. Mizuta M, Shimizu M, Inoue N, et al. Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease. *Mod Rheumatol.* 2016; 26 (6): 929–932.
22. Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F, et al., Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2019; 46(4): 416–421.
23. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(2): 545–555.
24. Pardeo M, Marafon DP, Insalaco A, et al. Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis: a single-center experience. *J Rheumatol.* 2015; 42(8): 1523–1527.

25. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Елаева Н.Л. и др. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс. Казанский медицинский журнал. 2013; 94 (5): 695-699.
26. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Иванов М.Б. и др. Изучение нейротрофических маркеров при острых тяжелых отравлениях этанолом. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78.(S): С. 31.
27. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1 β form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(3): 883–891.
28. Holzinger D, Frosch M, Kastrup A, et al. The toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(6): 974–980.
29. Shenoi S, Ou JN, Ni C, et al. Comparison of biomarkers for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res.* 2015; 78(5): 554–559.
30. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(12): 3924–3931.
31. Vignola S, Picco P, Falcini F, et al. Serum and synovial fluid concentration of vascular endothelial growth factor in juvenile idiopathic arthritides. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(6) 691–696.
32. Yamasaki Y, Takei S, Imanaka H, et al. S100A12 and vascular endothelial growth factor can differentiate Blau syndrome and familial Mediterranean fever from systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(3): 835–840.
33. Aljaberi N, Tronconi E, Schulert G, et al. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: a retrospective analysis. *Pediatr Rheumatol.* 2020; 18(1): 1.
34. Vastert SJ, De Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(4): 1034–1043.
35. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, et al. Serum leucine-rich α 2-glycoprotein as a biomarker for monitoring disease activity in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 3140204.

36. Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014; 41(6): 1171–1177.
37. Wilson DC, Marinov AD, Blair HC, et al. Follistatin-like protein 1 is a mesenchyme-derived inflammatory protein and may represent a biomarker for systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8): 2510–2516.
38. Takahashi A, Mori M, Naruto T, et al. The role of heme oxygenase-1 in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(3): 302–308.
39. Lee PY, Schulert GS, Canna SW, et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 79(2): 225–231.
40. Tasaki Y, Shimizu M, Inoue N, et al. Disruption of vascular endothelial homeostasis in systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the dynamic roles of angiopoietin-1 and -2. *Cytokine.* 2016; 80: 1–6.
41. Cai L, Zhang C, Wu J, et al. Decreased PD-1 expression on circulating CD4⁺T cell and PD-L1 expression on myeloid dendritic cell correlate with clinical manifestations in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Jt Bone Spine.* 2019; 86(1): 61–68.
42. Nigrovic PA, Martínez-Bonet M, Thompson SD. Implications of juvenile idiopathic arthritis genetic risk variants for disease pathogenesis and classification. *Current Opin Rheumatol.* 2019; 31(5): 401–410.
43. Vastert SJ, Nigrovic PA. Editorial: toward Personalized Treatment for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (8): 1172–1174.
44. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, 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): 906–913.
45. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, 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 U S A.* 2015; 112 (52): 15970–15975.
46. Kessel C, Hedrich CM, Foell D. Innately Adaptive or Truly Autoimmune: is There Something Unique About Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(2): 210–219.
47. Arthur VL, Shuldiner E, Remmers EF, et al. IL1RN Variation Influences Both Disease Susceptibility and Response to Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(8): 1319–1330.

48. Hinze C, Fuehner S, Kessel C, et al. Impact of IL1RN Variants on Response to Interleukin-1 Blocking Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(3): 499–505.
49. Sun J, Feng M, Wu F, et al. Plasma miR-26a as a diagnostic biomarker regulates cytokine expression in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1607–1614.
50. Schulert GS, Fall N, Harley JB, et al. Monocyte MicroRNA Expression in Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Implicates MicroRNA-125a-5p in Polarized Monocyte Phenotypes. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(9): 2300–2313.
51. Kamiya Y, Kawada J, Kawano Y, et al. Serum microRNAs as Potential Biomarkers of Juvenile Idiopathic Arthritis. *ClinRheumatol.* 2015; 34 (10): 1705–1712.
52. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun.* 2012; 13(4): 289–298.
53. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34(5): 1133–1138.
54. Ravelli A, Minoia F, Davì S, 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 Collaborat. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3): 566–576.
55. Schulert G, Minoia F, Bohnsack J, 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):409–419.
56. Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine.* 2012; 58(2): 287–294.
57. Shimizu M, Mizuta M, Okamoto N, et al. Tocilizumab modifies clinical and laboratory features of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2020; 18(1): 1–7.
58. Minoia F, Bovis F, Davì S, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(10): 1357–1362.
59. Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg. *Eur J Rheumatol.* 2020; 7 (1): 13–20.

60. Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol*. 2018; 30(5): 195–203.
61. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol*. 2019; 10:119.
62. Sakumura N, Shimizu M, Mizuta M, et al. Soluble CD163, a unique biomarker to evaluate the disease activity, exhibits macrophage activation in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine*. 2018; 110: 459–465.
63. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. H-ferritin and proinflammatory cytokines are increased in the bone marrow of patients affected by macrophage activation syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2018; 191(2): 220–228.
64. Ruscitti P, Cipriani P, Di Benedetto P, et al. Advances in immunopathogenesis of macrophage activation syndrome during rheumatic inflammatory diseases: toward new therapeutic targets? *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(11): 1041–1047.
65. Elloseily EMA, Minoia F, Crayne CB, et al. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019; 1(6): 345–349.
66. Mellins E, Macaubas C, Grom A. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(7): 416–426.
67. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: new insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017; 31(4): 505–516.
68. Bracaglia C, De Graaf K, Marafon DP, et al., Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterize patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 166–172.
69. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, et al. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : i ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2018; 191(3): 349–355.
70. Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (11): 3037–3046.
71. De Jager W, Vastert SJ, Beekman JM, et al. Defective phosphorylation of interleukin-18 receptor β causes impaired natural killer cell function in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(9): 2782–2793.

72. Vandenhoute J, Wouters CH, Matthys P. Natural Killer Cells in Systemic Autoinflammatory Diseases: a Focus on Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2020; 10: 1–14.
73. De Benedetti F, Brogan P, Grom A, et al. Emapalumab, an interferon gamma-blocking monoclonal antibody, in patients with macrophage activation syndrome (MAS) complicating systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). In: *Proceedings of the EULAR Meeting Madrid.* 2019.
74. Martini A. Are there new targets for juvenile idiopathic arthritis? *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49(3): S11–3.
75. Maschalidi S, Sepulveda FE, Garrigue A, et al. Therapeutic effect of JAK1/2 blockade on the manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood.* 2016; 128(1): 60–71.
76. Das R, Guan P, Sprague L, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2016; 127(13): 1666–1675.
77. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, et al., Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2015; 160(2): 277–281.
78. Yasin S, Fall N, Brown RA, et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Rheumatol (United Kingdom).* 2020; 59(2): 361–366.
79. Canna SW, De JAA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet* 2014; 46(10): 1140–1146.
80. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood.* 2018; 131 (13): 1442–1455.
81. Prencipe G, Bracaglia C, De Benedetti F. Interleukin-18 in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31(5): 421–427.
82. Takakura M, Shimizu M, Irabu H, et al. Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2019; 208: 108252.
83. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, et al. Clinical significance of serum CXCL9 levels as a biomarker for systemic juvenile idiopathic arthritis associated macrophage activation syndrome. *Cytokine.* 2019; 13(1): 182–187.

84. Groom J, Luster A. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol Cell Biol.* 2011; 89(2): 207–215.
85. Mizuta M, Shimizu M, Irabu H, et al. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 60(1): 231–238.
86. Irabu H, Shimizu M, Kaneko S, et al., Comparison of serum biomarkers for the diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis during tocilizumab therapy. *Pediatr Res.* 2020; 88(6): 934–939.