

УДК 616.72-002.77-08-039.57

DOI 10.34014/2227-1848-2022-4-38-48

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ

О.А. Сизова, Н.В. Ефремова, З.С. Румянцева

Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

Согласно современным данным ювенильный артрит с системным началом (сЮА) представляет собой аутовоспалительное заболевание, которое отличается выраженными системными проявлениями и жизненно опасными осложнениями. В данной статье рассматриваются предикторы развития, патогенетические особенности течения и клинко-рентгенологические признаки данного заболевания. Особое внимание уделено генно-инженерной биологической терапии.

В настоящее время известны многочисленные осложнения со стороны легких у детей с сЮА, включая интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП), легочную гипертензию (ЛГ) и липоидную пневмонию. Возрастает уровень летальности пациентов с сЮА на фоне развития синдрома активации макрофагов (САМ) и ЛГ, возникающей при активации пролиферации клеток эндотелия, мышечной ткани и фибробластов в сосудах легких. Более тяжелое течение заболевания характерно для детей с генетическими дефектами: у данных пациентов чаще наблюдаются рецидивы САМ и ЛАП. Благодаря инструментальным методам диагностики выделены 5 субтипов, обуславливающих характер поражения легочной ткани при сЮА. На основании компьютерной томографии (КТ) выявлены основные признаки поражения легких на фоне сЮА: симптомы «матового стекла», «бульжной мостовой», утолщение бронхиальной стенки, междолевой перегородки, плевры, периферическая консолидация, лимфаденопатия. В связи с высоким уровнем активности сЮА детям показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Необходима своевременная коррекция терапии для исключения возникновения жизнеугрожающих нежелательных реакций. В условиях динамического наблюдения возможна ранняя диагностика поражения легких для достижения контроля над данной патологией у детей. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени данных о предикторах развития, патогенетических особенностях течения, клинко-рентгенологических признаках сЮА, а также о генно-инженерной биологической терапии как методе его лечения.

Ключевые слова: ювенильный артрит с системным началом, синдром активации макрофагов, легочная гипертензия, интерстициальное заболевание легких, легочный альвеолярный протеиноз, поражение легких, генно-инженерные биологические препараты.

В соответствии с действующей классификацией ILAR (International League of Associations for Rheumatology) ювенильный артрит с системным началом (сЮА) является подтипом ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и составляет около 10–20 % всех случаев этой болезни [1].

По статистике в Российской Федерации заболеваемость сЮА охватывает 5,6 % детей, пик ее приходится на возраст 1–5 лет.

Ювенильный артрит с системным началом – это мультифакториальное заболевание, связанное с развитием артрита одного или более суставов, диагностическим критерием которого является перемежающаяся лихорадка длительностью не менее трех дней в течение ми-

нимум двух недель [1–7]. Данное заболевание сочетается с одним или несколькими признаками: летучей эритематозной сыпью, генерализованной лимфаденопатией, гепатомегалией, спленомегалией, серозитом (плевритом, перикардитом, перитонитом) [3]. Наиболее высокий риск летального исхода связан с развитием синдрома активации макрофагов (САМ) [2].

В настоящее время успехи в понимании патогенеза сЮА, выявление ключевой роли блокировки цитокинов IL-1 и IL-6 привели к улучшению прогноза для многих пациентов с данным заболеванием. Однако разработка эффективной терапии в отношении детей с САМ, в т.ч. получающих генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), продолжается [2, 4].

В последнее время возрастает численность детей с сЮА и сопутствующим поражением легких, связанным, вероятно, с дисбалансом цитокинов IL-1 и IL-6 [5]. При сравнительном анализе цитокинового профиля у пациентов с поражением легких выявлен более высокий уровень IL-18, чем у больных без данного осложнения, что позволило выделить IL-18-зависимый субтип сЮА, приводящий к САМ. R. Davies в своей работе отмечает изменение цитокинового баланса в сторону повышения уровней IFN- γ , IL-6 и IL-18 в активную фазу как гемофагоцитоза, так и сЮА [6]. Отличительным признаком является рост отношения IL-18/IFN- γ при сЮА, причем уровень цитокина IFN- γ преобладает при гемофагоцитозе. Длительная активность сЮА является предиктором формирования патологии легких. Многие авторы уточняют, что у детей с преобладающим числом системных проявлений терапевтический ответ на ГИБП развивается медленнее [1, 7].

Кроме того, актуальным является изучение таких проявлений сЮА, как плевриты, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП), легочная гипертензия (ЛГ) и липоидная пневмония [8]. По данным многочисленных работ, ИЗЛ как осложнениям сЮА подвержены дети в любом возрасте, но согласно исследованию М.М. Костика более половины (58,9 %) случаев данной патологии приходится на первые годы жизни [9].

Немаловажную роль в развитии сЮА имеет наследственный фактор, что говорит о присутствии хромосомных мутаций. Было установлено, что у 10,1 % детей с трисомией по 21-й хромосоме (синдром Дауна) диагностирован сЮА. Возрастающая заболеваемость ЛАП была зафиксирована у пациентов с сопутствующим гемобластозом и синдромом Дауна [10–13]. Но в связи с тем, что при синдроме Дауна возникают аномалии формирования альвеол на фоне общего нарушения созревания легкого, можно полагать, что у детей возможен преморбидный фон, который располагает к поражению легких при сЮА [6]. При синдроме Дауна на фоне нарушения развития легочной ткани возникают дисрегуляторные изменения иммунной системы, выра-

жающиеся потреблением комплемента и возрастанием концентраций цитокинов [8, 10]. На основании этих данных предполагают более тяжелое течение сЮА у детей с генетическими дефектами. В одном из исследований при полноэкзомном секвенировании у 13 из 58 пациентов были обнаружены унаследованные от родителей мутации в гетерозиготном состоянии в генах syntaxin-binding protein 2 (STXBP2), lysosomal trafficking regulator (LYST), unc-13 homolog D (UNC13D) и NLR family, CARD domain containing 4 (NLRC4) [11]. Согласно клиническому наблюдению N. Kitamura у пациентки с ранним дебютом сЮА была обнаружена мутация UNC13D, многочисленные рецидивы САМ. По результатам диагностических мероприятий через 3,6 года у исследуемой было установлено поражение легких со снижением диффузионной способности до 32,2 % и возникновением ЛАП [14].

Системность проявлений сЮА у детей заключается в возникновении жизнеугрожающего САМ. В исследовании S. Ozdel описывается, что на момент верификации поражения легких у 64,3 % пациентов был обнаружен САМ, причем эпизоды данного синдрома присутствовали в анамнезе у 81,4 % детей [15]. Результаты многочисленных работ показывают, что частота САМ у лиц с патологией легких в 2,1 раза выше, чем у детей только с сЮА. V.E. Saper было отмечено появление САМ совместно с сЮА у 30,4 % пациентов, причем у 34,9 % САМ ранее возникал эпизодически [16].

Известно, что сЮА дебютирует как у мальчиков, так и у девочек в одинаковой степени. Но в результате анализа когорты исследуемых с сЮА V.E. Saper et al. было установлено преобладание лиц женского пола с поражением легких (67,3 %) [7, 16].

Активно изучается вопрос продолжительности сЮА на фоне легочных осложнений [17–20]. Так, в одной из работ средняя длительность сЮА в момент регистрации поражения легких составляла 50,5 мес., тогда как минимальная – 7 мес. По результатам исследования G.M. Murray у детей период сЮА с данными осложнениями был больше, чем без них: 7,5 года с поражением легких и 5,2 года без такового [21].

Известно, что при сЮА легочные осложнения могут быть весьма разнообразными, что объясняется неконтролируемой активностью и системностью процесса, а также нарушенной регуляцией цитокиновой системы на фоне приема ГИБП. В исследовании G.M. Murray установлено, что в большинстве случаев преобладает ЛГ – 62,9 % пациентов, 25,6 % пациентов имеют ИЗЛ, а 19,7 % – ЛАП. В структуре клинических проявлений преобладает одышка – 63,4 % пациентов, кашель – 38,8 % [21]. Но данные симптомы непостоянны. В исследовании V.E. Saper они были выражены незначительно, причем у детей преобладал кашель – 40,1 % случаев, тогда как одышка отмечена в 35,7 %. Практически в половине случаев (49,8 %) у пациентов была верифицирована гипоксия. По результатам эхокардиограммы или катетеризации сердца у 27,6 % пациентов встречались признаки ЛГ, реже всего отмечалась картина плеврального выпота (5,1 %) [16]. Стоит отметить, что диагностическими критериями поздней стадии ИЗЛ являются изменения пальцев кистей по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол». В структуре клинических проявлений они встречаются в 62,3 % случаев. У 33,1 % детей отмечалась гиперемия с отеком дистальных фаланг пальцев кистей и стоп. Более нетипичными в клинике легочных поражений при сЮА являются боль в животе (11,6 %) и стойкая зудящая сыпь (55,9 %). При сохранении нормального уровня сатурации осложнения были представлены нарушением дыхания с явлениями хронического кашля с эпизодами лихорадки и сыпи. Расширение легочной артерии было диагностировано у 20,9 % детей [22–25].

Одной из причин, приводящей к летальному исходу при сЮА, является легочная гипертензия (ЛГ), возникающая в результате поражения сосудов легких. В основе патологии легочной ткани лежит повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, которые активируют в стенках легочных артерий патологическое разрастание эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и фибробластов [22]. При сравнении сывороточного уровня цитокинов IL-1 и IL-6 у детей с тяжелым течением первичной ЛГ и пациентов с наличием в анамнезе ЛГ

на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) было установлено преобладание их у исследуемых первой группы (IL-1 – 115 ± 33 пг/мл, IL-6 – 62 ± 19 пг/мл) [4, 5].

Другим грозным осложнением сЮА является ЛАП, развивающийся в результате расстройства выведения и/или выработки сурфактанта, что опосредует неконтролируемое его накопление в альвеолах и терминальных бронхиолах и является результатом гипоксемической формы дыхательной недостаточности [26]. В основе патогенетического механизма ЛАП лежит нарушение передачи импульсов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и снижение барьерной функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в связи с дисфункцией выработки сурфактанта [27]. Выделяют первичный ЛАП, являющийся результатом дисфункционального состояния GM-CSF, что может быть обусловлено наследственностью (нарушение выработки данного цитокина) и аутоиммунным механизмом (блокада повышенной активностью антител), и вторичный. Наиболее частой причиной вторичного ЛАП является миелодиспластический синдром, реже – осложнения после трансплантации и инфекционной патологии [2, 28]. При сЮА у детей на фоне повышенной выработки IL-1 в легочной ткани наблюдается рост кумуляции сурфактанта, что приводит к возникновению ЛАП через регуляцию уровня GM-CSF и нарушению функции макрофагов [23]. Однако в работе G.S. Schulert по результатам биопсии легкого морфологически была диагностирована сочетающаяся с сосудистыми аномалиями картина ЛАП. Обращает на себя внимание тот факт, что по данным генетического анализа связь с первичным ЛАП не была обнаружена в связи с отсутствием генов methionyl-tRNA synthetase (MARS), surfactant protein B (SFTPB), ATP-binding cassette 4 (ABCA3), cytokine receptor common subunit beta (CSF2RB) и снижением уровня GM-CSF [29].

По мнению исследователей, длительность инкубационного периода сЮА определяет вялотекущее воспаление, которое демонстрируют результаты лабораторных анализов. Так, было выявлено, что у группы исследуемых с сЮА за год до выявления поражения легких

значения средней концентрации ферритина были сопоставимы и не отличались от значений пациентов с сЮА в регистре CARRA, но показатели у больных из данного реестра значительно возросли в течение 12 мес. исследования [30–32]. Лабораторная диагностика при абсолютном количестве лимфоцитов менее 60 % от нижней границы нормы по возрасту демонстрировала выраженную лимфопению и эозинофилию, не являющиеся результатом САМ. Отличительной чертой было их выявление до регистрации патологии легких (от 1 до 6 мес.) [9, 33].

Кроме того, детям с сЮА рекомендовано выполнение компьютерной томографии (КТ), так как на основании результатов рентгенологического исследования нельзя исключить ИЗЛ [34, 35]. В работе V.E. Saper были выявлены пять субтипов, объясняющих характер поражений легких при сЮА. При первом субтипе диагностируется утолщение септ, которое охватывает периферию долей в их нижних отделах, в области передней верхней доли, парамедиастинальной области. Данные изменения были характерны для 61,1 % детей. Их необходимо дифференцировать с осложнениями легких при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Существенное отличие заключается в том, что при сЮА отсутствуют такие рентгенологические признаки фиброза, как «сотовое легкое» и ателектазы. Второй субтип был установлен у 20,9 % пациентов, у которых были выявлены изменения по типу «бульжной мостовой». Для третьего субтипа характерна периферическая консолидация, выявленная у 21,2 % пациентов. Перибронхиальная консолидация – четвертый субтип – обнаружена у 15,9 % исследуемых. Феномен «матового стекла» характерен для пятого субтипа и установлен у 11,1 % пациентов.

Исследователи выделяют самые значимые признаки поражения легких при сЮА на основании КТ: симптомы «матового стекла», «бульжной мостовой», утолщение бронхиальной стенки, междолевой перегородки, плевры, периферическую консолидацию, лимфаденопатию. Данные симптомы могут комбинироваться между собой [16].

У многих ученых вызывает интерес патоморфологическое исследование пораженных

легких с учетом биопсии или аутопсии. В одном из исследований было выявлено, что наиболее частым признаком является общее поражение плевры, дыхательных путей, альвеол и сосудов. Воспалительные изменения сочетались с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией [4, 22]. Отмечено преобладание характерных изменений легочной ткани в виде развития ЛАП с симптомом «бульжной мостовой» (62,2 %). В материале присутствовали очаги фиброза (23,1 %), васкулопатии (39,9 %). V.E. Saper в своем исследовании отмечает, что при изменениях на КТ, позволяющих диагностировать первый субтип поражения легких, гистологическая картина при аутоиммунном воспалительном факторе всего в 3,4 % случаев включала признаки неспецифической интерстициальной пневмонии в рамках ЛАП, нехарактерного для данного типа воспаления [9, 16].

В связи с высокой активностью сЮА и сочетанным поражением легких детям показано назначение ГИБП. В исследовании J. De Groot пациентам был назначен тоцилизумаб и/или ритуксимаб. Было замечено, что у детей с более ранним дебютом сЮА чаще было зарегистрировано развитие нежелательных реакций, в частности анафилактических (5,7 %). Поэтому данным пациентам рекомендовано назначение препаратов, блокирующих IL-1 [5, 11, 36–41]. Однако, по мнению исследователей, в результате блокировки цитокинов IL-1 и IL-6 может возникнуть дисбаланс некоторых других цитокинов как результат гиперпродукции их альвеолярными макрофагами. В результате данных процессов вероятны нарушения гомеостаза в легочной ткани и барьерных механизмов. Значительную проблему составляет возможность субклинического течения САМ при условии приема ГИБП, что необходимо учитывать как добавочный фактор развития патологии легких. Опасность назначения блокаторов IL-1 и IL-6 заключается в формировании синдрома лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DReSS) [31, 42–45]. Так, в одном из исследований указано на развитие стойкой эозинофилии у 36,2 % пациентов с сЮА и поражением легких (в среднем 1799 кл./мкл; 5,9–45,1 % от общего числа лейкоцитов), зудящей

сыпи на лице с ангионевротическим отеком на фоне приема глюкокортикостероидов. Отмечается, что данной группе детей были назначены блокаторы IL-1 и IL-6. У 3,1 % пациентов был зарегистрирован летальный исход, у остальных детей терапия данной группой препаратов была прекращена [38, 46–49]. В исследовании G.S. Schulert у 29,9 % детей установлена положительная динамика на фоне терапии ГИБП при сЮА с поражением легких, что позволило достичь неактивной стадии данного заболевания [29]. По данным работы М.М. Костика, на фоне комплексной терапии у пациентки с анафилактической реакцией на тоцилизумаб, ранним дебютом сЮА, развивающимися рецидивами САМ удалось добиться повышения диффузионной способности легких до 68,9 % [9].

Таким образом, поражение легких при сЮА является осложнением, развивающимся

при персистенции и системной активности воспалительного процесса на фоне генетического дефекта. Необходимо акцентировать внимание на факторах повышенного риска развития сЮА: раннем возрасте дебюта заболевания, рецидивах САМ по анамнестическим данным, лимфопении и эозинофилии с неконтролируемой гиперферритинемией. При более ранней диагностике легочного поражения в условиях динамического наблюдения возможно достижение контроля над данной патологией. При назначении медикаментозного лечения необходимо помнить о возможных нежелательных реакциях на ГИБП, соблюдать условия своевременной коррекции терапии. Кроме того, в связи с недостаточной изученностью сЮА необходимо более детально оценивать риски развития поражений легочной ткани с выполнением скринингов у детей с повышенным риском.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Raghum J., Gornale V.K., Rao A.P.* Outcome of Patients With Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis With Macrophage Activation Syndrome at Onset. *Indian Pediatr.* 2021; 58 (1): 87.
2. *Sag E., Uzungöglu B., Bal F., Sonmez H.E., Demir S., Bilginer Y., Ozen S.* Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *Turk J. Pediatr.* 2019; 61 (6): 852–858.
3. *Каледа М.И., Никитина И.П., Родионовская С.Р., Николаева Е.В.* Поражение легких при ювенильном артрите с системным началом: современное состояние проблемы. *Вопросы современной педиатрии.* 2021; 20 (1): 31–37.
4. *Sahin S., Acari C., Sonmez H.E.* Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in turkey: a retrospective study, Jupiter. *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19 (1): 134.
5. *Аламзаде Г.З.К.* Значение ингибции интерлейкина 6 при ювенильном ревматоидном артрите. *Вестник современной клинической медицины.* 2020; 13 (1): 41–46.
6. *Davies R., Southwood T., Kearsley-Fleet L.* Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102 (2): 206–207.
7. *Kharisova I.I.* Aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Science and World.* 2019; 7 (71): 68–69.
8. *Сорокина Л.С., Аврусин И.С., Раунов Р.К.* Артрит тазобедренного сустава, как прогностический маркер тяжести и исходов ювенильного идиопатического артрита. *Лечение и профилактика.* 2021; 11 (2): 5–12.
9. *Костик М.М., Исупова Е.А., Румянцева М.В.* Интерстициальное поражение легких у пациентов с юношеским артритом с системным началом: описание серии клинических случаев и обзор литературных данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 125–136.
10. *Bruck N., Schnabel A., Hedrich C.M.* Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol.* 2015; 159 (1): 72–83.
11. *Абдулхакова Р.М., Ефименко О.В., Сотволдиева М.Ш.* Роль семейной предрасположенности в развитии ювенильного ревматоидного артрита у детей. *NovaInfo.Ru.* 2018; 1 (93): 198–201.
12. *Черняева М.А.* Анализ генетических маркеров в развитии ювенильного ревматоидного артрита. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета.* 2021; 1 (46): 21–22.
13. *Яцкив А.А., Савина Н.В., Никитченко Н.В.* Генетическая предрасположенность к ювенильному идиопатическому артриту в белорусской популяции: анализ межгенных взаимодействий. *Экологическая генетика.* 2019; 17 (4): 65–76.

15. *Kitamura N., Ohkouchi S., Tazawa R.* Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res.* 2019; 5 (1): 00190–02018.
16. *Ozdel S., Baglan E., Cakıcı E.K., Yazılıtas F., Yücel H., Senel S., Bulbul M.* Clinical features in 305 patients with juvenile idiopathic arthritis: A single center Turkish Study. *Pediatr Int.* 2021; 63 (6): 636–642.
17. *Saper V., Mellins E., Kwong B.* Drug reaction and high fatality lung disease in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (2): AB95.
18. *Ошлянская Е.А., Меланчук Н.А.* Особенности современного течения ювенильных артритов у детей. *Перинатология и педиатрия.* 2019; 1 (77): 42–51.
19. *Шестак В.П., Скударнов Е.В., Шорина И.А.* Клинико-лабораторная характеристика ювенильных артритов у детей Алтайского края. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65 (4): 362–363.
20. *Махкамова Ю.Ш., Садикова Р.Р.* Клинические и иммунологические аспекты дебюта ювенильного ревматоидного артрита. *Colloquium-Journal.* 2020; 2–4 (54): 7–9.
21. *Алиева П.П., Машиорупова Р.Т.* Особенности течения ювенильного ревматоидного артрита в регионе Аральского моря у детей. *Авиценна.* 2020; 59: 4–5.
22. *Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V.* Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59 (11): 3124–3126.
23. *Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V.* Clinical course of juvenile rheumatoid arthritis and its treatment optimization. *New Day in Medicine.* 2020; 4 (32): 155–157.
24. *Торопыгина Т.А., Смирнова Г.П., Смородина Ю.В.* Системный ювенильный идиопатический артрит: особенности течения. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета.* 2018; 2 (41): 103–105.
25. *Амосова Е.А., Плахотникова С.В., Санталова Г.В.* Анализ структуры и течения ювенильного идиопатического артрита у детей самарского региона. *Врач.* 2021; 32 (3): 56–60.
26. *Ибрагимова Д.Т.* Клинические особенности ювенильного ревматоидного артрита. *Молодой ученый.* 2019; 22 (260): 221–223.
27. *Ong M.S., Mullen M.P., Austin E.D.* Learning a Comorbidity Driven Taxonomy of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Res.* 2017; 121 (4): 341–353.
28. *Ефименко О.В., Княжева Е.Д., Нишанова З.Х.* Клиническая характеристика детей с ювенильным ревматоидным артритом. *NovaInfo.Ru.* 2017; 1 (62): 351–354.
29. *Sullivan K.D., Evans D., Pandey A.* Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 14818.
30. *Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J.* Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70 (3): 409–419.
31. *Гармаш О.И., Сколотенко Т.С., Витринская О.Е., Гордиенко П.В.* Особенности клинико-лабораторных показателей при ювенильных идиопатических артритах в настоящее время. *Вестник физиотерапии и курортологии.* 2020; 26 (2): 94–95.
32. *Соцков А.Ю., Федосеев Д.А., Сивакова Л.В.* Современные аспекты патогенеза ювенильного ревматоидного артрита. *Научное обозрение. Педагогические науки.* 2019; 5-3: 119–121.
33. *Eraso R., Benitez C.P., Jaramillo S., Acosta-Reyes J., Aristizabal B.H., Quevedo A.* Ferritin levels in children with juvenile idiopathic arthritis of systemic onset and children with other causes of fever of unknown origin: A multicenter study of diagnostic tests. *Biomedica.* 2021; 41 (4): 787–802.
34. *Schulert G.S., Yasin S., Carey B.* Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (11): 1943–1954.
35. *Санталова Г.В., Плахотникова С.В., Амосова Е.А., Давыдова М.А.* Диагностика и лечение ювенильного (юношеского) ревматоидного артрита. *Медицинская сестра.* 2021; 23 (2): 27–30.
36. *Yao H., Wang Y., Wang Z., Zhao J., Deng X., Zhang Z., Zhao Y., Zhang Y., Shu Q., Jia Y., Li Z.G.* The performance of the diagnostic scoring system or criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis for adult-onset Still's disease. A multicentre case-control study in China. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 132 (5): 129–134.
37. *De Groot J., Vastert B., Giancane G.* Interstitial lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in the Pharmachild registry. *Pediatric Rheumatology.* 2018; 16 (52): P004.

38. Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V. Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (11): 3124–3126.
39. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol.* 2018; 92 (4): 1349–1361.
40. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (3): 409–419.
41. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol.* 2018; 92 (4): 1349–1361.
42. Menon N.V.B., Peethambaran G., Puthiyapurayil A.T., Nambudakath C., Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018; 21 (4): 871–879.
43. Martini A. Are there new targets for juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3S): S11–S13.
44. Swart J.F., de Rooock S., Prakken B.J. 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.
45. Xu L.Y., Zhang W.M., Xia M., Cao L.F. Potential Effects of Interleukins on the Pathogenesis of Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr. Neonatol.* 2016; 57 (5): 396–401.
46. Севостьянов В.К., Лотоцкая П.С., Бабич Н.В. Анализ выживаемости генно-инженерной биологической терапии при ювенильном идиопатическом артрите. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (4): 55–63.
47. Чижевская И., Беляева Л. Терапия ювенильного идиопатического артрита тоцилизумабом. *Наука и инновации*. 2019; 2 (192): 76–81.
48. Севостьянов В.К., Бабич Н.В., Какорина Е.П., Жолобова Е.С. Результаты клинико-экономического анализа применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии ювенильного идиопатического артрита. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17 (1): 53–61.
49. Аксенов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (3): 70–72.
50. Валиева С.И., Глазырина А.А., Кулешов Н.Н. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? *Современная ревматология*. 2019; 13 (3): 45–50.

Поступила в редакцию 04.09.2022; принята 19.10.2022.

Авторский коллектив

Сизова Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: sizoao782@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7139>.

Ефремова Наталия Владимировна – студентка, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>.

Румянцева Зоя Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: zojarum@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

Образец цитирования

Сизова О.А., Ефремова Н.В., Румянцева З.С. Поражение легких как осложнение ювенильного артрита с системным началом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 4: 38–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-38-48.

LUNG DAMAGE AS A COMPLICATION OF SYSTEMIC JUVENILE ARTHRITIS

O.A. Sizova, N.V. Efremova, Z.S. Romyantseva

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

According to modern science, systemic juvenile arthritis (sJA) is an autoinflammatory disease characterized by severe systemic manifestations and life-threatening complications. This article discusses the developmental predictors, clinical and radiological manifestations and pathogenetic features of the disease. Particular attention is paid to genetically engineered biological therapy.

Numerous pulmonary complications are now known in sJA children, including interstitial lung disease (ILD), pulmonary alveolar proteinosis (PAP), pulmonary hypertension (PH), and lipoid pneumonia. Fatality rate in sJA patients increases against the macrophage activation syndrome (MAS) development and pulmonary hypertension, which occurs with proliferation of endothelial cells, muscle tissue and fibroblasts in the lungs vessels. A more severe disease progression is typical for children with genetic defects. SAM and PAP relapses are observed more often in such patients. Instrumental diagnostic methods helped to identify, 5 subtypes determining the lung tissue damage in sJA. Computer tomography (CT) revealed the main signs of lung damage in sJA patients: ground-glass opacity, crazy-paving sign, thickening of the bronchial wall, interlobar septum, pleura, peripheral consolidation, and lymphadenopathy. Due to the high level of sJA activity, children were prescribed genetically engineered biological drugs (GEBP). Timely therapeutic correction is necessary to exclude life-threatening adverse reactions. Under dynamic observation, it is possible to diagnose lung damage in children at the early stage and to control the pathology.

The purpose of this review is to systematize the existing data on developmental predictors, pathogenetic features of the disease, sJA clinical and radiological manifestations, and genetically engineered biological therapy as a method of sJA treatment.

Key words: systemic juvenile arthritis, macrophage activation syndrome, pulmonary hypertension, interstitial lung disease, pulmonary alveolar proteinosis, lung injury, genetically engineered biological drugs.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Raghuram J., Gornale V.K., Rao A.P. Outcome of Patients With Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis With Macrophage Activation Syndrome at Onset. *Indian Pediatr.* 2021; 58 (1): 87.
2. Sag E., Uzungölu B., Bal F., Sonmez H.E., Demir S., Bilginer Y., Ozen S. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a single center experience. *Turk J. Pediatr.* 2019; 61 (6): 852–858.
3. Kaleda M.I., Nikishina I.P., Rodionovskaya S.R., Nikolaeva E.V. Porazhenie legkikh pri yuvenil'nom artrite s sistemnym nachalom: sovremennoe sostoyanie problemy [Lung damage in systemic juvenile arthritis: Current state of the problem]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2021; 20 (1): 31–37 (in Russian).
4. Sahin S., Acari C., Sonmez H.E. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in turkey: a retrospective study, Jupiter. *Pediatric Rheumatology.* 2021; 19 (1): 134.
5. Alamzade G.Z.K. Znachenie ingibitsii interleykina 6 pri yuvenil'nom revmatoidnom artrite [Significance of interleukin 6 in juvenile rheumatoid arthritis]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2020; 13 (1): 41–46 (in Russian).
6. Davies R., Southwood T., Kearsley-Fleet L. Mortality rates are increased in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arch. Dis. Child.* 2017; 102 (2): 206–207.
7. Kharisova I.I. Aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Science and World.* 2019; 7 (71): 68–69.
8. Sorokina L.S., Avrusin I.S., Raupov R.K. Artrit tazobedrennogo sustava, kak prognosticheskiy marker tyazhesti i iskhodov yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita [Hip joint arthritis as a prognostic marker of the severity and outcomes of juvenile idiopathic arthritis]. *Lechenie i profilaktika.* 2021; 11 (2): 5–12 (in Russian).

9. Kostik M.M., Isupova E.A., Rummyantseva M.V. Interstitial'noe porazhenie legkikh u patsientov s yunosheskim artritom s sistemnym nachalom: opisaniye serii klinicheskikh sluchayev i obzor literaturnykh dannyyh [Interstitial lung disease in patients with systemic juvenile arthritis: Case study and literature review]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (2): 125–136 (in Russian).
10. Bruck N., Schnabel A., Hedrich C.M. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol*. 2015; 159 (1): 72–83.
11. Abdulkhakova R.M., Efimenko O.V., Sotvoldieva M.Sh. Rol' semeynoy predispozitsionnosti v razvitiye yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita u detey [The role of family predisposition in the development of juvenile rheumatoid arthritis]. *NovaInfo.Ru*. 2018; 1 (93): 198–201 (in Russian).
12. Chernyaeva M.A. Analiz geneticheskikh markerov v razvitiye yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Analysis of genetic markers in the development of juvenile rheumatoid arthritis]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 1 (46): 21–22 (in Russian).
13. Yatskiv A.A., Savina N.V., Nikitchenko N.V. Geneticheskaya predispozitsionnost' k yuvenil'nomu idiopaticheskomu artritu v belorusskoy populyatsii: analiz mezhhgennykh vzaimodeystviy [Genetic predisposition to juvenile idiopathic arthritis in the Belarusians: Analysis of intergenic interactions]. *Ekologicheskaya genetika*. 2019; 17 (4): 65–76 (in Russian).
14. Kitamura N., Ohkouchi S., Tazawa R. Incidence of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis estimated using Poisson distribution. *ERJ Open Res*. 2019; 5 (1): 00190–02018.
15. Ozdel S., Baglan E., Cakıcı E.K., Yazılıtas F., Yücel H., Senel S., Bulbul M. Clinical features in 305 patients with juvenile idiopathic arthritis: A single center Turkish Study. *Pediatr Int*. 2021; 63 (6): 636–642.
16. Saper V., Mellins E., Kwong B. Drug reaction and high fatality lung disease in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 145 (2): AB95.
17. Oshlyanskaya E.A., Melanchuk N.A. Osobennosti sovremennogo techeniya yuvenil'nykh artritov u detey [Current features of the juvenile arthritis progression]. *Perinatologiya i pediatriya*. 2019; 1 (77): 42–51 (in Russian).
18. Shestak V.P., Skudarnov E.V., Shorina I.A. Kliniko-laboratornaya kharakteristika yuvenil'nykh artritov u detey Altayskogo kraya [Clinical and laboratory characteristics of juvenile arthritis in Altai Territory]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020; 65 (4): 362–363 (in Russian).
19. Makhkamova Yu.Sh., Sadikova R.R. Klinicheskie i immunologicheskie aspekty debyuta yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Clinical and immunological aspects of the juvenile rheumatoid arthritis onset]. *Colloquium-Journal*. 2020; 2–4 (54): 7–9 (in Russian).
20. Alieva P.R., Mashoripova R.T. Osobennosti techeniya yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita v regione Aral'skogo morya u detey [Features of the juvenile rheumatoid arthritis progression in the Aral Sea region]. *Avitsenna*. 2020; 59: 4–5 (in Russian).
21. Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V. Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (11): 3124–3126.
22. Mallaev Sh.Sh., Alimov A.V. Clinical course of juvenile rheumatoid arthritis and its treatment optimization. *New Day in Medicine*. 2020; 4 (32): 155–157.
23. Toropygina T.A., Smirnova G.P., Smorodina Yu.V. Sistemnyy yuvenil'nyy idiopaticheskiy artrit: osobennosti techeniya [Systemic juvenile idiopathic arthritis: Clinical features of disease]. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 2 (41): 103–105 (in Russian).
24. Amosova E.A., Plakhotnikova S.V., Santalova G.V. Analiz struktury i techeniya yuvenil'nogo idiopaticheskogo artrita u detey samarskogo regiona [Analysis of the juvenile idiopathic arthritis structure and progression in Samara region]. *Vrach*. 2021; 32 (3): 56–60 (in Russian).
25. Ibragimova D.T. Klinicheskie osobennosti yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Clinical features of juvenile rheumatoid arthritis]. *Molodoy uchenyy*. 2019; 22 (260): 221–223 (in Russian).
26. Ong M.S., Mullen M.P., Austin E.D. Learning a Comorbidity Driven Taxonomy of Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2017; 121 (4): 341–353.
27. Efimenko O.V., Knyazheva E.D., Nishanova Z.Kh. Klinicheskaya kharakteristika detey s yuvenil'nym revmatoidnym artritom [Clinical characteristics of children with juvenile rheumatoid arthritis]. *NovaInfo.Ru*. 2017; 1 (62): 351–354 (in Russian).
28. Sullivan K.D., Evans D., Pandey A. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 14818.

29. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (3): 409–419.
30. Garmash O.I., Skolotenko T.S., Vitrinskaya O.E., Gordienko P.V. Osobennosti kliniko-laboratornykh pokazateley pri yuvenil'nykh idiopaticeskikh artritakh v nastoyashchee vremya [Modern clinical and laboratory parameters in juvenile idiopathic arthritis]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2020; 26 (2): 94–95 (in Russian).
31. Sotskov A.Yu., Fedoseev D.A., Sivakova L.V. Sovremennye aspekty patogeneza yuvenil'nogo revmatoidnogo artrita [Modern aspects of the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis]. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2019; 5-3: 119–121 (in Russian).
32. Eraso R., Benítez C.P., Jaramillo S., Acosta-Reyes J., Aristizabal B.H., Quevedo A. Ferritin levels in children with juvenile idiopathic arthritis of systemic onset and children with other causes of fever of unknown origin: A multicenter study of diagnostic tests. *Biomedica*. 2021; 41 (4): 787–802.
33. Schulert G.S., Yasin S., Carey B. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Associated Lung Disease: Characterization and Risk Factors. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (11): 1943–1954.
34. Santalova G.V., Plakhotnikova S.V., Amosova E.A., Davydova M.A. Diagnostika i lechenie yuvenil'nogo (yunosheskogo) revmatoidnogo artrita [Diagnosis and treatment of juvenile rheumatoid arthritis]. *Meditsinskaya sestra*. 2021; 23 (2): 27–30 (in Russian).
35. Yao H., Wang Y., Wang Z., Zhao J., Deng X., Zhang Z., Zhao Y., Zhang Y., Shu Q., Jia Y., Li Z.G. The performance of the diagnostic scoring system or criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis for adult-onset Still's disease. A multicentre case-control study in China. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2021; 132 (5): 129–134.
36. De Groot J., Vastert B., Giancane G. Interstitial lung disease in systemic juvenile idiopathic arthritis patients in the Pharmachild registry. *Pediatric Rheumatology*. 2018; 16 (52): P004.
37. Murray G.M., Vastert S.J., Ramanan A.V. Aiming high: quantifying inflammation in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA), a multi-faceted and complex inflammatory disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (11): 3124–3126.
38. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol*. 2018; 92 (4): 1349–1361.
39. Schulert G.S., Minoia F., Bohnsack J. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70 (3): 409–419.
40. Huaux F., De Gussem V., Lebrun A. New interplay between interstitial and alveolar macrophages explains pulmonary alveolar proteinosis (PAP) induced by indium tin oxide particles. *Arch. Toxicol*. 2018; 92 (4): 1349–1361.
41. Menon N.V.B., Peethambaran G., Puthiyapurayil A.T., Nambudakath C., Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *Int. J. Rheum. Dis*. 2018; 21 (4): 871–879.
42. Martini A. Are there new targets for juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (3S): S11–S13.
43. Swart J.F., de Roock S., Prakken B.J. 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.
44. Xu L.Y., Zhang W.M., Xia M., Cao L.F. Potential Effects of Interleukins on the Pathogenesis of Systemic Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr. Neonatol*. 2016; 57 (5): 396–401.
45. Sevost'yanov V.K., Lototskaya P.S., Babich N.V. Analiz vyzhivaemosti genno-inzhenernoy biologicheskoy terapii pri yuvenil'nom idiopaticeskom artrite [Survival analysis of genetically engineered biological therapy in juvenile idiopathic arthritis]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2022; 101 (4): 55–63 (in Russian).
46. Chizhevskaya I., Belyaeva L. Terapiya yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita tosilizumabom [Tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis]. *Nauka i innovatsii*. 2019; 2 (192): 76–81 (in Russian).
47. Sevost'yanov V.K., Babich N.V., Kakorina E.P., Zholobova E.S. Rezul'taty kliniko-ekonomicheskogo analiza primeneniya genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov v terapii yuvenil'nogo idiopatiche-

- eskogo artrita [Results of clinical and economic analysis of genetically engineered biological agents in the treatment of juvenile idiopathic arthritis]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022; 17 (1): 53–61 (in Russian).
48. Aksenov A.V., Ivanovskaya E.A. Opyt uspehnogo primeneniya totsilizumaba u rebenka s sistemnym variantom yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita [Successful use of tocilizumab in a child with a systemic juvenile idiopathic arthritis]. *Doktor.Ru*. 2021; 20 (3): 70–72 (in Russian).
49. Valieva S.I., Glazyrina A.A., Kuleshov N.N. Vozmozhna li remissiya pri yuvenil'nom idiopaticeskom artrite bez primeneniya genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov [Is remission possible in juvenile idiopathic arthritis without the use of genetically engineered biological drugs]? *Sovremennaya revmatologiya*. 2019; 13 (3): 45–50 (in Russian).

Received 04 September 2022; accepted 19 October 2022.

Information about the authors

Sizova Ol'ga Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Pediatrics with a Course in Children's Infectious Diseases, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: sizoa0782@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6410-7139>.

Efremova Nataliya Vladimirovna, student, Medical Academy named after S. I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0494-9358>.

Rumyantseva Zoya Sergeevna, Candidate of Sciences (Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Simferopol, Lenin blvd., 5/7; e-mail: zoyarum@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-0210>.

For citation

Sizova O.A., Efremova N.V., Rumyantseva Z.S. Porazhenie legkikh kak oslozhnenie yuvenil'nogo artrita s sistemnym nachalom [Lung damage as a complication of systemic juvenile arthritis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 4: 38–48. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-38-48 (in Russian).