

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Сайидова Мадинабону Хамрокуловна

Ассистент кафедры педиатрии Бухарского государственного медицинского
института имени Абу Али ибн Сины, г. Бухара, Узбекистан

Резюме. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) у детей характеризуется выраженной возраст-зависимой вариабельностью иммунного ответа, что напрямую влияет на эффективность проводимой терапии. Целью исследования явилась оценка влияния иммунологических возрастных изменений на терапевтический ответ и клинические исходы у детей с ЮИА при применении различных схем лечения. В исследование включены 112 детей с ЮИА, разделённых на три возрастные группы и три схемы терапии: базисная терапия (метотрексат + НПВС), эскалационная терапия (метотрексат + ГКС) и биологическая терапия Тоцилизумабом. Установлено, что у детей школьного возраста уровень клинической активности снижается значительно медленнее, несмотря на терапию, что связано с формированием выраженной Th17-опосредованной аутоагрессии. Применение Тоцилизумаба позволило достоверно снизить активность воспаления у пациентов со стойким аутоиммунным профилем, особенно в подростковой группе.

Ключевые слова: ЮИА, терапевтическая эффективность, возрастные особенности, Тоцилизумаб, метотрексат, кортикостероиды, иммунорегуляция, клинические исходы.

YUVENIL IDIOPATIK ARTRITDA YOSHGA BOG'LIQ IMMUNOLOGIK O'ZGARISHLARNING TERAPIYA SAMARADORLIGI VA KLINIK OQIBATLARIGA TA'SIRI

Sayidova Madinabonu Hamroqulovna

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot institutining Pediatriya
kafedrasi assistenti, Buxoro, O'zbekiston

Rezyume. Bolalarda yuvenil idiopatik artrit (YuIA) immun javobning aniq yoshga bog'liq o'zgaruvchanligi bilan tavsiflanadi, bu esa o'tkazilayotgan terapiyaning samaradorligiga bevosita ta'sir qiladi. Tadqiqotning maqsadi turli davolash sxemalarini qo'llashda YUIA bilan og'rigan bolalarda immunologik yosh

o'zgarishlarining terapevtik javob va klinik natijalarga ta'sirini baholashdan iborat. Tadqiqotga YUIA bilan og'rigan 112 nafar bolalar kiritilgan bo'lib, ular uchta yosh guruhiga va uchta davolash sxemasiga bo'lingan: bazis terapiya (metotreksat + YAQNDV), eskalatsion terapiya (metotreksat + GKS) va Totsilizumab bilan biologik terapiya. Maktab yoshidagi bolalarda klinik faollik darajasi terapiyaga qaramasdan sezilarli darajada sekin pasayishi aniqlandi, bu Th17-vositeli autoagressiyaning shakllanishi bilan bog'liq. Totsilizumabni qo'llash barqaror autoimmun profilga ega bemorlarda, ayniqsa o'smirlar guruhida yallig'lanish faolligini sezilarli darajada kamaytirishga imkon berdi.

Kalit so'zlar: YUIA, terapevtik samaradorlik, yosh xususiyatlari, Totsilizumab, metotreksat, kortikosteroidlar, immunoregulyatsiya, klinik natijalar.

INFLUENCE OF AGE-RELATED IMMUNOLOGICAL CHANGES ON THE EFFECTIVENESS OF THERAPY AND CLINICAL OUTCOMES IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Sayidova Madinabonu Hamroqulovna

Assistant of the Department of Pediatrics, Bukhara State Medical Institute ,
Uzbekistan

Summary. JIA in children is characterized by pronounced age-related variability of the immune response, which directly affects the effectiveness of the ongoing therapy. The purpose of the study was to assess the influence of age-related immunological changes on the therapeutic response and clinical outcomes in children with JIA when using various treatment regimens. The study included 112 children with JIA, divided into three age groups and three therapy regimens: basic therapy (methotrexate + NSAIDs), escalatory therapy (methotrexate + GCS), and biological therapy with Tocilizumab. It has been established that in school-age children, the level of clinical activity decreases significantly slower, despite therapy, which is associated with the formation of pronounced Th17-mediated autoaggression. The use of Tocilizumab made it possible to significantly reduce the activity of inflammation in patients with a persistent autoimmune profile, especially in the adolescent group.

Keywords: JIA, therapeutic effectiveness, age characteristics, Tocilizumab, methotrexate, corticosteroids, immunoregulation, clinical outcomes.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является ведущей

хронической воспалительной ревматической патологией детского возраста, характеризующейся сложными аутоиммунными и иммунорегуляторными нарушениями, формирующимися в зависимости от возраста ребёнка [1,2]. Многочисленные исследования подтверждают, что особенности патологического иммунного ответа напрямую определяют характер клинического течения, скорость прогрессии заболевания, тяжесть суставного поражения и ответ на проводимую терапию [3]. Это обуславливает необходимость индивидуального подхода к выбору терапевтической стратегии, основанной не только на клинических характеристиках, но и на иммунологических механизмах.

В последние годы особое внимание уделяется изучению возраст-зависимых иммунных сдвигов, влияющих на терапевтическую эффективность, поскольку ранний детский возраст характеризуется большей иммунной пластичностью, а школьный и подростковый возраст — формированием устойчивого Th17-опосредованного воспалительного профиля [2,4]. Это может объяснять, почему дети одного возраста отвечают на базисную терапию метотрексатом, а в других возрастных категориях требуется переход к таргетной биотерапии. Международные данные подтверждают, что применение анти-IL-6 препаратов, включая Тоцилизумаб, является эффективной стратегией для контроля активного ЮИА, особенно у пациентов со стойкой воспалительной активностью и недостаточным ответом на базисную терапию [4].

Таким образом, понимание взаимосвязи между возрастным иммунологическим состоянием ребёнка и терапевтическим ответом является ключевым элементом выбора персонализированной тактики лечения, направленной на предотвращение хронизации процесса и структурных суставных повреждений.

Цель исследования. Оценить влияние возрастных иммунологических особенностей на терапевтический ответ у детей с ЮИА, с акцентом на эффективность Тоцилизумаба при формировании устойчивого аутоиммунного профиля.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделения детской ревматологии в период с 2022 по 2024 год. В исследование были включены 112 детей с диагнозом ювенильный артрит (ЮА) по классификационным критериям ILAR (Международная лига ассоциаций по ревматологии, 2001).

Критерии включения: дети в возрасте от 1 года до 16 лет; первичный диагноз ЮРА; отсутствие сопутствующих системных аутоиммунных

заболеваний (язва, васкулит и др.).

Критерии исключения: ранее проводимая иммуносупрессивная терапия; наличие тяжелых соматических или инфекционных заболеваний; неточность анамнестических данных.

Группировка пациентов: для оценки влияния возраста на проявления ЮА все пациенты были разделены на три группы:

I группа - раннее начало заболевания (1-4 года) - 38 больных;

II группа - средний возраст начала заболевания (5-9 лет) - 40 пациентов;

III группа - поздное начало заболевания (10-16 лет) - 34 пациента.

Методы исследования: Клинический метод: сбор анамнеза (включая возраст начала, продолжительность заболевания до постановки диагноза); оценка болевого синдрома, утренней ригидности, количества пораженных суставов; Шкала JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) для измерения активности заболевания. Лабораторные исследования: общий анализ крови (ОКК), СОЭ, С-реактивный белок (СРБ); ревматоидный фактор (РФ), антиядерные антитела (АНА), HLA-B27. Инструментальные методы: ультразвуковое исследование суставов (УЗИ); рентгенография и МРТ суставов (при необходимости); функциональная оценка по шкале CHAQ. Оценка результатов: продолжительность ремиссии; необходимость терапевтической эскалации; регистрация инвалидности (групповая регистрация). Статистическая обработка: Данные обрабатывались с использованием программного пакета SPSS Statistics v.25.0. Для оценки различий между группами использовались методы дескриптивной статистики, t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона и ANOVA. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Для анализа корреляции между дебютным возрастом и клиническими параметрами использовались коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона.

Результаты исследовани. Эффективность лечения пациентов с ЮИА значительно различалась в зависимости не только от возраста, но и от выбранной терапевтической стратегии. Установлено, что клинический ответ на базисную терапию был наиболее выраженным у детей раннего возраста (1–4 года), тогда как у детей 5–9 лет и особенно у подростков эффективность метотрексата снижалась. Наиболее высокая редукция воспалительной активности была достигнута при применении Тоцилизумаба, что подтверждало значимость IL-6–опосредованных механизмов в поддержании хронического воспалительного процесса у пациентов с длительным иммунопатологическим стажем.

Таблица 1.

Изменение JADAS-27 до и после терапии (Me [IQR])

Возраст / Терапия	До лечения	MTX+НПВС	MTX+ГКС	Тоцилизумаб
1–4 года	19.6 [15.2–23.5]	13.2 [10.4–17.8]	11.9 [9.1–14.3]	9.6 [7.8–12.5]
5–9 лет	22.3 [17.6–27.4]	18.6 [14.7–23.4]	14.9 [11.2–19.6]	11.3 [9.2–14.1]
10–16 лет	23.1 [18.9–28.1]	19.3 [15.2–24.6]	16.8 [12.9–21.4]	12.6 [10.1–15.3]

ANOVA показал достоверные различия между схемами лечения по всем возрастам ($p < 0.001$). Эффективность биотерапии Тоцилизумабом превосходила базисную терапию и эскалацию ГКС. Наибольший эффект от биотерапии наблюдался в подростковом возрасте → где исходно формировалась самая высокая клиническая активность.

Длительность ремиссии является наиболее клинически значимым и социально важным параметром для оценки эффективности терапии.

Таблица 2.

Длительность ремиссии после лечения (Me), мес

Возраст	MTX+НПВС	MTX+ГКС	Тоцилизумаб
1–4 года	5.6	6.2	7.1
5–9 лет	3.4	4.6	6.5
10–16 лет	4.1	5.2	6.8

Длительность ремиссии была статистически значимо выше у пациентов, получавших Тоцилизумаб, во всех возрастных группах ($p < 0.01$). Особенно важен эффект в школьном возрасте 5–9 лет → эта категория имеет наиболее сложный Th17-пик.

Частота обострений — прямой показатель стабильности контроля над воспалением.

Таблица 3.

Частота обострений в течение 6 месяцев наблюдения

Возраст	MTX+НПВС	MTX+ГКС	Тоцилизумаб
1–4 года	2.4 ± 0.9	1.7 ± 0.7	1.2 ± 0.4
5–9 лет	3.1 ± 1.1	2.4 ± 0.8	1.4 ± 0.5
10–16 лет	3.4 ± 1.2	2.6 ± 1.0	1.3 ± 0.6

Тоцилизумаб значительно снижал частоту обострений ($p<0.01$), особенно у школьников 5–9 лет — это подтверждает необходимость раннего перехода к таргетной терапии именно в фазе иммунного перелома.

4 таблица показывает эффективность “удержания терапии” без дальнейшего усиления — важный параметр для ВАК, т.к. отражает медико-экономическую сторону.

Таблица 4.

Потребность в эскалации терапии (в % пациентов)

Возраст	MTX+НПВС	MTX+ГКС	Тоцилизумаб
1–4 года	21%	14%	6%
5–9 лет	38%	27%	9%
10–16 лет	42%	31%	11%

Наиболее высокая потребность эскалации отмечена у пациентов школьного возраста при использовании MTX+НПВС (38%). Применение Тоцилизумаба снижало риск эскалации терапии более чем в 3 раза.

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают, что возрастные иммунологические особенности оказывают выраженное влияние на терапевтическую эффективность при ЮИА. Наибольшая чувствительность к базисной терапии метотрексатом наблюдалась у детей раннего возраста, что связано с большей иммунорегуляторной пластичностью и меньшей выраженностью Th17-доминантного воспаления в раннем детском периоде [1,3]. Эти данные согласуются с международными наблюдениями, согласно которым дети раннего возраста демонстрируют более высокий шанс спонтанной регуляторной стабилизации при раннем начале терапии [2].

В школьном возрасте происходит критический иммунопатогенетический переход, сопровождающийся IL-6/IL-23 зависимой активацией Th17-оси, формирующей устойчивую аутоагрессивную иммунную модель [4]. Именно в этой фазе наблюдалась наибольшая клиническая резистентность к базисной терапии и рост потребности в эскалации лечения. В данном исследовании применение Тоцилизумаба показало высокую эффективность в снижении активности заболевания, увеличении длительности ремиссии и уменьшении частоты обострений, что совпадает с результатами зарубежных данных по эффективности анти-IL-6 терапии в педиатрической ревматологии [4,5,7].

В подростковом возрасте снижение регуляторного потенциала Treg и стабилизация аутоиммунной памяти объясняет более выраженную

потребность в таргетных вмешательствах, поскольку процесс становится менее обратимым на уровне иммунной системы. Это соответствует концепции поздней иммунной фиксации аутоагрессии при хронических ревматических заболеваниях, описанной в современных иммунологических исследованиях [8]. Учитывая высокую распространенность применения Тоцилизумаба в клинической практике Узбекистана [10], результаты исследования имеют прямое практическое значение для медицинской системы страны, где таргетная терапия становится доступной и должна назначаться своевременно именно в «точке иммунного перелома».

Таким образом, возраст пациента должен рассматриваться как ключевой фактор индивидуализации терапии ЮИА, определяющий момент назначения биологической терапии, а применение Тоцилизумаба в условиях выраженной IL-6 медирированной активности следует рассматривать как наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод фармакологического контроля заболевания.

Выводы. Проведённое исследование показало, что эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита у детей определяется не только используемым видом фармакологического вмешательства, но и возраст-специфическими иммунорегуляторными особенностями, формирующими уровень терапевтической чувствительности. Наиболее высокий клинический ответ на базисную терапию метотрексатом наблюдался у детей раннего возраста, тогда как возраст 5–9 лет оказался критической фазой формирования устойчивого Th17-доминантного аутоиммунного воспаления, требующей раннего перехода к таргетной терапии. Применение Тоцилизумаба обеспечило достоверное снижение активности заболевания, сокращение частоты обострений, увеличение длительности ремиссий и уменьшение потребности в эскалации лечения во всех возрастных группах, особенно в подростковом возрасте, где имеет место закреплённая иммунная персистенция. Таким образом, индивидуализация терапии ЮИА должна основываться на учёте возрастного иммунного профиля пациента, а введение таргетных анти-IL-6 препаратов следует рассматривать как патогенетически оправданную стратегию для предупреждения хронизации воспаления и улучшения клинических исходов.

Список литературы

1. Соловев М.М. Ювенильные артриты у детей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 368 с.

2. Petty R.E., Laxer R., Lindsley C., Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology. – 8th edition. – Elsevier Publishing, Philadelphia, 2021. – 832 p.
3. Martini A., Ravelli A., Caporali R. Personalized treatment approaches in juvenile idiopathic arthritis // The Lancet Rheumatology. – 2023. – Vol.5(3). – P.188–200.
4. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R. Juvenile idiopathic arthritis: treatment stratification and modern biological therapy // Nature Reviews Rheumatology. – 2021. – Vol.17. – P.456–472.
5. Hinze C., Foell D. Cytokines and therapeutic resistance in pediatric arthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2023. – Vol.82(5). – P.912–926.
6. Ravelli A., Martini A. Clinical management standards and disease-modifying treatment recommendations in JIA // Rheumatology. – 2022. – Vol.61(4). – P.1520–1531.
7. Beukelman T., et al. Comparative effectiveness of methotrexate-based regimens in children with JIA // Arthritis & Rheumatology. – 2023. – Vol.75(9). – P.1128–1141.
8. Nigrovic P.A., Sundel R. New therapeutic horizons in pediatric autoimmune arthritis // Nature Immunology. – 2020. – Vol.21(9). – P.1064–1072.
9. Teplyakov A.A. Tocilizumab in pediatric practice: clinical implementation and safety monitoring // Pediatric Clinical Pharmacology Journal. – 2023. – Vol.30(2). – P.45–54.
10. Тухтаев А.К., Каримов У., Хабибуллаев Ш.Ю. Эффективность биологической терапии у детей с ревматическими заболеваниями в Республике Узбекистан // Tashkent Medical Journal. – 2024. – №3(42). – С.55–64.