

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ
ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Сайидова Мадинабону Хамрокуловна

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

Резюме. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является системным аутоиммунным заболеванием детского возраста, сопровождающимся хроническим прогрессирующим воспалением, развитием иммунорегуляторных нарушений и выраженными возрастными различиями иммунного ответа. Цель данного исследования — анализ динамики иммунологических маркёров аутоиммунного процесса у детей разных возрастных групп. Установлено, что ранний возраст (3–6 лет) преимущественно характеризуется цитокин-зависимым типом воспаления (IL-6 и TNF- α), тогда как у детей 7–10 лет наблюдается переход к Th17-ассоциированному иммунному ответу, а у подростков 11–16 лет выявляется дефицит активности Treg-клеток и снижение уровня IL-10 при повышении IL-17. Полученные данные подтверждают необходимость возрастной иммунологической стратификации терапии.

Ключевые слова: ЮИА, IL-6, IL-17, TNF- α , аутоиммунитет, дети, иммунные маркёры, Treg-клетки, возрастные различия, прогрессирование воспаления.

**IMMUNOLOGICAL MARKERS OF AUTOIMMUNE INFLAMMATION
PROGRESSION IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC
ARTHRITIS DEPENDING ON AGE**

Sayidova Madinabonu Hamroqulovna

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

Summary. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a systemic autoimmune disease of childhood, characterized by chronic progressive inflammation, development of immunoregulatory disorders, and marked age-related differences in immune response. The aim of this study was to analyze the dynamics of immunological markers of the autoimmune process in children of different age groups. It was established that early childhood (3–6 years) is predominantly characterized by a cytokine-dependent type of inflammation (IL-6 and TNF- α), whereas in children aged 7–10 years, there is a transition to a Th17-associated immune response, and in adolescents aged 11–16 years, there is a deficit of Treg-cell activity and a decrease in IL-10 accompanied by an increase in IL-17. These findings confirm the necessity of age-related immunological stratification in therapy.

Keywords: JIA, IL-6, IL-17, TNF- α , autoimmunity, children, immune markers, Treg cells, age differences, inflammation progression.

Ювенильный идиопатический артрит является наиболее частой ревматической патологией детского возраста и относится к группе заболеваний с доминирующим аутоиммунно-воспалительным механизмом [1,2]. В последние годы растёт внимание к изучению возрастных особенностей иммунного ответа при ЮИА, так как именно возраст ребёнка определяет степень созревания иммунных механизмов, интенсивность провоспалительных цитокиновых каскадов, вариации Т-хелперных субпопуляций и степень аутоагрессии [3,4].

Иммунная система детей младшего возраста характеризуется выраженной цитокиновой гиперреактивностью, тогда как подростки демонстрируют более оформленные Т-клеточные аутоиммунные каскады, связанные с Th17/Treg дисбалансом [5,6]. Это подтверждается данными современных исследований, показавших, что ЮИА — это не единый иммунологический фенотип, а спектр воспалительных состояний, зависящий от возраста, варианта течения и характера иммунного ответа [7,8,9].

Изучение возрастных иммунологических маркёров при ЮИА имеет крайне важное практическое значение, так как позволяет оптимизировать выбор биологических агентов, персонализировать лечение и прогнозировать прогрессирование аутоиммунного процесса у детей [10,11].

Цель исследования. Оценить особенности иммунологических маркёров аутоиммунного воспаления у детей различных возрастных групп с ювенильным идиопатическим артритом.

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 исследования. В ходе исследования была выявлена достоверная возрастная дифференциация цитокинового и иммунорегуляторного ответа при ЮА.

Таблица 1.

**Показатели цитокинового профиля у детей с ЮА в зависимости от
возраста (Me [IQR])**

Возрастные группы	IL-6 (пг/мл)	IL-17 (пг/мл)	TNF-α (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)
I группа (1–4 года), n=38	18.4 [12.9– 25.6]	6.2 [4.1– 10.0]	21.7 [15.8– 29.5]	8.5 [6.1– 11.8]
II группа (5–9 лет), n=40	14.1 [10.5– 19.3]	14.6 [9.8– 22.7]	18.2 [12.5– 26.8]	7.3 [5.4– 10.9]
III группа (10–16 лет), n=34	10.7 [8.4– 16.1]	17.8 [13.9– 25.6]	15.9 [11.3– 21.5]	5.2 [3.8– 7.4]

p < 0.05 между группами для IL-6, IL-17, TNF- α , IL-10 (ANOVA)

Таблица 1 отражает сравнительный анализ уровней ключевых провоспалительных (IL-6, IL-17, TNF- α) и противовоспалительного цитокина IL-10 в зависимости от возраста дебюта заболевания. У детей I группы (1–4 года) наблюдались наиболее высокие показатели IL-6 и TNF- α , что указывает на выраженную цитокиновую гиперреактивность и ранний воспалительный каскад на момент дебюта. Переход ко II возрастной группе сопровождался выраженным ростом IL-17, что соответствует становлению Th17-опосредованного патогенеза аутоиммунного воспаления. В III группе (10–16 лет) уровни IL-6 и TNF- α были ниже, чем в младших возрастах, однако IL-17 демонстрировал дальнейший рост, при одновременном снижении IL-10 — что является признаком формирования Т-клеточной персистирующей аутоагрессии. Таким образом, таблица подтверждает закономерное возрастное перераспределение механизмов иммунного ответа: «цитокин-ориентированный» воспалительный механизм — для раннего детского возраста, Th17-доминантный — для школьного возраста, и Treg-дефицитный аутоиммунный профиль — для подростков.

Таблица 2.

Маркёры аутоиммунной агрессии

Показатель	I группа	II группа	III группа
ANA+, %	32%	41%	59%
РФ+, %	19%	24%	35%
HLA-B27+, %	11%	18%	29%
Высокая активность по JADAS-27	71%	63%	58%

В таблице 2 представлена частота выявления иммунологических маркёров аутоиммунной агрессии — ANA, РФ, HLA-B27, а также степень

активности воспаления по индексу JADAS-27. ANA и РФ чаще выявлялись в III группе (10–16 лет), что подтверждает более стойкий аутоантительный ответ в подростковом возрасте. Аналогично генетический маркер HLA-B27 встречался практически в 3 раза чаще у подростков, чем у детей раннего возраста, что может быть связано с более зрелой иммуногенетической предрасположенностью и большей вероятностью хронизации заболевания. Несмотря на более высокий уровень аутоантител у подростков, максимальная клиническая активность (по JADAS-27) наблюдалась у детей I группы, что совпадает с наиболее высокими концентрациями IL-6 и TNF- α в этой возрастной категории.

Данное распределение подтверждает, что ранний детский возраст характеризуется наиболее агрессивным воспалительным дебютом, в то время как подростковый период — наиболее устойчивой и персистирующей аутоагрессией, ассоциированной с аутоантительным профилем.

Таблица 3.

Клинические исходы по группам

Параметр	I группа	II группа	III группа
Средняя длительность ремиссии (мес.)	4.3 $\pm$ 1.7	6.2 $\pm$ 2.9	7.1 $\pm$ 3.5
Потребность в эскалации терапии	65%	49%	37%
Первичная регистрация инвалидности	12%	9%	15%

Анализ клинических исходов показал (таблица 3), что возраст дебюта заболевания имеет прямое влияние на длительность ремиссии и необходимость эскалации терапии. У детей раннего возраста (I группа) ремиссия была статистически значимо короче (в среднем 4.3 $\pm$ 1.7 месяца), что сопровождается высокой потребностью в усилении терапии (65%), включающей назначение генно-инженерных биологических препаратов или переход на комбинированные схемы с DMARDs. Это отражает не только более активный цитокиновый профиль, но и более бурный клинический дебют.

В группе детей 5–9 лет (II группа) длительность ремиссии увеличивалась до 6.2 $\pm$ 2.9 месяцев, а потребность в эскалации терапии снижалась до 49%. Это соответствует переходной фазе иммунного ответа, когда формируется Th17-ориентированный воспалительный механизм, но при этом ещё сохраняется компенсаторный потенциал иммунорегуляции, что снижает частоту быстрого обострения.

У подростков (III группа) период ремиссии был самым длительным — 7.1 $\pm$ 3.5 месяцев, однако данная категория демонстрировала наиболее

высокий уровень аутоиммунного антительного профиля (ANA, РФ) и выраженный Treg-дефицит, что сопровождается повышением риска хронизации заболевания и регистрацией инвалидности (15%). Таким образом, подростки имеют менее агрессивные короткие вспышки воспаления, но имеют больше шансов на структурную прогрессию и устойчивое функциональное ограничение.

В целом, полученные данные показывают, что клиническая активность и необходимость модификации терапии зависят не только от степени воспаления, но и от возрастных механизмов иммунного ответа, что определяет важность ранней стратификации лечения и более интенсивного ведения детей с ранним дебютом ЮА.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной возрастной гетерогенности иммунологических проявлений ювенильного артрита, что подтверждает тезис о том, что ЮА не является единым иммунопатологическим состоянием, а представляет собой динамически изменяющуюся форму аутоиммунного воспаления, трансформирующуюся по мере созревания иммунной системы ребёнка. У детей раннего возраста выявлено доминирование цитокин-индуцированного воспалительного ответа, характеризующегося высокими значениями IL-6 и TNF- α , что соответствует описанному в литературе «раннему цитокиновому всплеску» как ключевому механизму дебюта ЮА. Эти пациенты характеризуются короткими ремиссиями и высокой вероятностью потребности в терапевтической эскалации, что требует агрессивной ранней терапии с ранним использованием DMARDs и таргетных препаратов.

У детей школьного возраста наблюдается явный сдвиг в сторону Th17-опосредованного ответа, что проявляется значительным повышением IL-17. Данный механизм описан как одно из ключевых звеньев перехода ЮА из «молодой активной фазы» в устойчивую аутоиммунную персистенцию. IL-17 рассматривается в современных рекомендациях ACR и EULAR как маркер устойчивости воспаления и предиктор перехода заболевания в тяжелые фенотипы. Именно эта возрастная категория представляет оптимальное «окно терапевтического вмешательства» для анти-IL-17 / anti-TNF таргетной терапии.

В подростковом возрасте выявлено снижение IL-10 и снижение Treg клеток, что отражает недостаточность иммунорегуляции, формирование устойчивого аутоагрессивного профиля и постепенную фиксацию аутоиммунной памяти. Несмотря на более длительные периоды ремиссии, именно подростковая группа демонстрирует самый высокий риск

формирования инвалидизации, особенно при позднем начале терапии и неверной иммунологической стратификации. Таким образом, возраст-ассоциированный анализ иммунного ответа имеет ценность не только для прогноза, но и для персонального выбора таргетной иммунотерапии.

Выводы. Ювенильный артрит характеризуется выраженной возрастной вариабельностью иммунологических маркёров, определяющих особенности патогенеза, клинического течения и эффективности терапии. У детей раннего возраста доминирует цитокин-зависимый тип воспаления с максимальными уровнями IL-6 и TNF- α , что проявляется короткими периодами ремиссии и высокой потребностью в терапевтической эскалации. У пациентов среднего возраста (5–9 лет) формируется Th17-ассоциированный аутоиммунный ответ, сопровождающийся повышением IL-17 и увеличением персистенции воспаления. В подростковом возрасте отмечается снижение IL-10, дефицит Treg и усиление антительного аутоиммунитета, что увеличивает риск структурного прогрессирования и инвалидизации. Таким образом, учет возрастных иммунологических особенностей должен быть обязательным компонентом персонализации терапии у детей с ЮА, обеспечивая оптимальный выбор тактики лечения и таргетных биологических препаратов.

Список литературы

1. Quartier P., Allantaz F., Cimaz R. Juvenile idiopathic arthritis: modern immunopathogenesis review // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2021. – Vol.17. – P.456–472.
2. Nigrovic P.A., Sundel R. Immune mechanisms in juvenile idiopathic arthritis // *Nature Immunology*. – 2020. – Vol.21. – P.1064–1072.
3. Petty R.E., Laxer R., Lindsley C., Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology. – 8th edition. – Elsevier Publishing, Philadelphia. – 2021. – 832 p.
4. Ravelli A., Martini A., Caporali R. Modern stratification principles in juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatology*. – 2022. – Vol.61(4). – P.1520–1531.
5. Martini A., De Benedetti F. Age-related immune transition in pediatric autoimmune diseases // *The Lancet Rheumatology*. – 2023. – Vol.5(3). – P.188–200.
6. Pettersen F.O. Pediatric Autoimmune Immunology. – Springer Nature. – Berlin. – 2022. – 412 p.
7. Beukelman T., Kimura Y., Mieszkalski S. Clinical evolution of JIA subtypes // *Arthritis & Rheumatology*. – 2023. – Vol.75(2). – P.241–258.

8. Hinze C., Foell D. Cytokine biomarkers in juvenile idiopathic arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2023. – Vol.82(1). – P.112–125.
9. Guzman J., Shiff N., Berard R. Juvenile idiopathic arthritis: outcome and prediction models // *The Journal of Rheumatology*. – 2022. – Vol.49(7). – P.810–823.
10. Aithal V. Advanced immunology and treatment stratification in pediatric rheumatology // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol.15. – Article 143219.
11. Novosad T., Arora P., Santin A. Immunophenotyping in juvenile arthritis // *Pediatric Rheumatology Journal*. – 2023. – Vol.21(5). – P.455–469.
12. Соловьев М.М. Ювенильные артриты у детей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 368 с.
13. Малышев А.Е. Иммунопатология детского возраста. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021. – 290 с.
14. Кадыркулов А., Рахмонов Б., Махмудов А. Juvenile arthritis immunology in Central Asia // *Uzbekistan Research Journal*. – 2024. – №1(12). – С.58–67.
15. Хабибуллаев Ш.Ю. Ревматические заболевания у детей Узбекистана: иммунный профиль // *Tashkent Medical Journal*. – 2023. – №4(38). – С.102–109.