

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЦИТОКИНОВОЙ ТЕРАПИИ
ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА**

Специальность: 3220.01 – “Педиатрия”

Отрасль науки: Медицинские науки

Соискатель: **Гюнай Зелабин гызы Саламзаде**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баки – 2026

Диссертационная работа выполнена на кафедре Детских болезней II Азербайджанского медицинского университета

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор
Сурхай Новруз оглы Мусаев

доктор медицинских наук,
профессор
Гусейн Гасан оглы Габулов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, доцент
Бейлярров Рауф Орудж оглы

доктор медицинских наук,
Мамедова Раксана Юсиф гызы

доктор философии по медицине,
доцент
Насирова Севиндж Рамиз гызы

Диссертационный совет FD 2.27 высшей аттестационной комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, Действующий на базе Азербайджанского медицинского университета

Председатель диссертационного совета:

Доктор медицинских наук, профессор
Султанова Наиля Гасан гызы

Ученый секретарь диссертационного совета:

Доктор философии по медицине,
доцент

Садыгова Тора Акиф гызы

Председатель научного семинара:

Заслуженный деятель науки, доктор
медицинских наук, профессор
Исаев Ибрагим Иса оглы



İMZANI TƏSDİQ EDİRƏM

Azərbaycan Tibb Universitetinin
ELMI KATIBI

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Rəşad Şəmsəddin oğlu Talışinskiy

R. Talışinskiy 01.05.2026

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Одной из актуальных проблем педиатрической ревматологии являются хронические воспалительные заболевания суставов у детей. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – полигенное, мультифакториальное заболевание с очень сложным иммуноагрессивным патогенезом. Согласно современным представлениям ЮИА представляют собой гетерогенную группу заболеваний, включающую различные нозологические формы, имеющие сложный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, разный характер течения, неоднозначный прогноз и исход патологического процесса^{1,2}.

Клинические проявления и воспалительные механизмы при ЮИА имеют определенные различия от таковых при ревматоидном артрите у взрослых. Для ювенильных артритов характерна задержка роста, которая впервые была описана Джорджем Фредериком Стиллом в 1897г. Замедление роста детей с этой болезнью характеризуются снижением темпов роста, нанизмом, а также местными нарушениями развития вовлеченных в патологический процесс суставов. Задержка роста, наблюдающаяся у больных ЮИА, в особенности у получающих гормональную терапию, имеет важное социальное значение и в итоге становится причиной развития психо-социальной дезадаптации.

Термином ЮИА обозначается ряд хронических артритов, возникающих у детей и имеющих некоторые сходные характеристики. Согласно современной классификации, предложенной Международной лигой ревматологических ассоциаций ILAR (International League of Associations for Rheumatology, 2007), категории заболевания определяются на основании клинических и лабораторных данных. Некоторые из категорий подразделяются

¹ Həsənova N.S. Pediatrik praktikada yuvenil idiopatik artritlərin diaqnostikasında çətinliklər və səhvlər / Hidayətova L.Ə., Məmmədova F.M., Səfərova İ.A., Mircavadlı R.M. // Azərbaycan Allergologiya və Klinik İmmunologiya jurnalı, 12; №1, 2024., 21-23 s.

² Sur, L.M. Different chronic disorders that fall within the term juvenile idiopathic arthritis / L.M. Sur, R. Gaga, E. Duca [et al.] // Life (Basel). 2021; 11(5):398. doi: 10.3390/life11050398.

на различные формы³. В зависимости от количества пораженных суставов, наличия внесуставных проявлений, системных симптомов, серологических и генетических факторов, ЮИА подразделяется на олигоартикулярный, полиартикулярный, системный, псориатический, энтезитный и недифференцированный артрит⁴.

Эти заболевания объединяет тенденция к хроническому прогрессирующему течению, оказывающему значительное влияние на качество жизни ребенка и высокую вероятность ранней инвалидизации⁵. Также, Международной Организацией Клинических Исследований по Детской Ревматологии PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) были описаны первые шаги процесса, направленного на разработку новой классификации ЮИА⁶.

Частота встречаемости ЮИА в мире колеблется в пределах 2-16-ти человек на сто тысяч детского населения. В различных странах мира распространенность ювенильного идиопатического артрита колеблется в пределах 0,05-0,6%. Заболевание встречается во всех возрастных группах, регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, поражает все расовые и этнические группы. Чаще артритом болеют девочки. Смертность - в пределах 0,5-1%⁷.

К наиболее значимым эндогенным факторам относится генетическая предрасположенность, проявляющаяся в экспрессии определенных антигенов комплекса гистосовместимости.

³ Martini, A. Juvenile idiopathic arthritis / A. Martini, D.J. Lovell, S. Albani [et al.] // Nat Rev Dis Primers. 2022; 8(1): 5. doi: 10.1038/s41572-021-00332-8

⁴ Zaripova, L.N. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches / L.N. Zaripova, A. Midgley, S.E. Christmas [et al.] // Pediatric Rheumatology (2021) 19:135. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00629-8>.

⁵ Мөммədova, Z.U. Yuvenil artritlər və həyat keyfiyyəti anlayışı // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, №4, 2019, 92-95.

⁶ Martini, A. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, pediatric rheumatology international trials organization (PRINTO) international consensus / A. Martini, A. Ravelli, T. Avcin [et al.] // J Rheumatol. 2019; 46(2):190-197. DOI:<https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>

⁷ Саламзаде, Г.З. Влияние тоцилизумаба на клинико-лабораторные показатели при ювенильном ревматоидном артрите / Г.З.Саламзаде, С.Н.Мусаев // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri (Bakı), 2016, №2, səh.303-305.

Патогенетическая картина ЮИА опирается на сложную совокупность наследственно детерминированных и приобретенных нарушений иммунорегуляторных механизмов, которые в ответ на различные патогенные стимулы активируют иммунную систему⁸. Так называемый сбой в работе иммунной системы ведет к выработке антител против тканей сустава, прежде всего, против синовиальной оболочки, что в свою очередь вызывает аутоиммунное воспаление.

Одним из подтипов ЮИА, согласно классификации ILAR, является ювенильный артрит с системным началом (сЮА). Это хроническое заболевание детского возраста, которое характеризуется наличием фебрильной лихорадки, сохраняющейся в течение минимум двух недель, артрита, сыпи, серозитов, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии. сЮА является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии с полигенным типом наследования с аутовоспалительной составляющей. Тяжесть заболевания обуславливается развитием серьезных осложнений, серозитами наряду со стойким полиартритом с тяжелыми функциональными нарушениями. Около 5-15% всех случаев ЮИА в настоящее время приходится на сЮА⁹.

Целью терапии сЮА является достижение контроля воспалительной активности, а также предотвращение осложнений, обусловленных самим заболеванием и агрессивной терапией, таких как задержка роста, деструктивные изменения суставов, функциональные нарушения. У многих детей с сЮА на фоне терапии персистируют системные проявления болезни и воспалительные изменения в суставах, что приводит к высокому риску развития деструкции суставов и нанизму¹⁰. К сожалению, успехи, достигнутые в лечении ЮИА, не позволяют замедлить прогрессирование заболевания у

⁸ Rezus, E. From Pathogenesis to Treatment-New Perspectives in Rheumatology / E. Rezus, C. Codreanu // *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 26;24(21):15590. doi: 10.3390/ijms242115590.

⁹ Young, D. K. Differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis / D. K. Young, V. J. Alan, C. Woojin // *J. Rheum. Dis.* 2017; 24 (3): 131-137. DOI: 10.4078/jrd.2017.24.3.131. <https://doi.org/10.4078/jrd.2017.24.3.131>

¹⁰ Vastert, S.J. Editorial: toward Personalized Treatment for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis / S.J. Vastert, P.A. Nigrovic // *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (8): 1172–1174. doi: 10.1002/art.40501.

большинства пациентов. В то же время, в последние годы отмечается тенденция к увеличению числа случаев, характеризующихся прогрессирующим поражением суставов, приводящим к инвалидности и снижению качества жизни¹¹.

Предмет и объект исследования. Объектом исследования были 80 пациентов с диагнозом ювенильный идиопатический артрит. В качестве предмета исследования у этих пациентов изучались клинико-диагностические особенности, качество жизни и эффективность антицитокиновой терапии.

Цель исследования. Изучение клинико-диагностических особенностей ювенильного идиопатического артрита и оценка эффективности антицитокиновой терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить степень активности заболевания у детей с ювенильным идиопатическим артритом с помощью индекса DAS28.
2. Изучить клинико-диагностическое значение интерлейкина-6 у детей с ювенильным идиопатическим артритом.
3. Оценить эффективность ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба и его влияние на клинико-лабораторные показатели в лечении больных ювенильным идиопатическим артритом.
4. Исследовать влияние тоцилизумаба на качество жизни больных ювенильным идиопатическим артритом с применением опросников CHAQ, PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module.
5. Определить взаимосвязи между различными клинико-лабораторными показателями у детей с ювенильным идиопатическим артритом.

Методы исследования состоят из клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Высокие уровни ИЛ-6, IgA, IgM и IgG у пациентов ЮИА свидетельствуют о тяжести суставного синдрома.

¹¹ Məmmədova, S.N. Yuvenil revmatoid artritli uşaqlarda mədə-bağırsaq simptomları və onların həyat keyfiyyəti ilə əlaqəsi / S.N. Məmmədova, L.Ə. Hidayətova, Z.U. Mamedova // Azərbaycan Pediatriya jurnalı, 1, №3, 2023.

2. Применение ингибитора IL-6 тоцилизумаба приводит к значимой нормализации состояния суставов в сравнении со стандартной базисной терапией у больных ЮИА.

3. Тоцилизумаб существенно снижает лабораторные показатели активности процесса в сравнении со стандартной базисной терапией у больных ЮИА.

4. У больных ЮИА терапия тоцилизумабом положительно влияет на внесуставные осложнения заболевания.

5. Применение препарата тоцилизумаб повышает качество жизни больных ЮИА.

Научная новизна:

Проведена системная оценка эффективности ингибитора IL-6 препарата тоцилизумаб при различных формах ювенильного идиопатического артрита, в частности его влияние на суставной синдром, лабораторные показатели активности процесса, внесуставные осложнения и качество жизни больных ЮИА на основе опросников CHAQ, PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module.

Проведен анализ взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями, установлены чувствительность и специфичность лабораторных показателей как диагностических маркеров при ювенильном идиопатическом артрите.

Практическая значимость.

Применение препарата тоцилизумаб позволит расширить возможности терапии и повысить качество жизни больных ювенильным идиопатическим артритом, в частности у пациентов рефрактерных к стандартной базисной терапии.

Селективность действия антицитокиновой терапии позволяет нивелировать нежелательные побочные действия гормональных и цитостатических препаратов.

Оценка качества жизни больных ЮИА на основании специализированных опросников является важным компонентом клинического мониторинга и имеет высокую практическую значимость в определении эффективности проводимой терапии.

Апробация диссертации:

Результаты научной работы были представлены 22-23 ноября 2018 года на XXII Республиканской научной конференции докторантов и молодых ученых, 6-8 мая 2024 года на Международном Научно-практическом конгрессе “Актуальные проблемы медицины”, 6-8 мая 2025 года на Медицинском фестивале, посвященном 102-му дню рождения общенационального лидера Гейдара Алиева и 95-ти летию Азербайджанского медицинского университета, 6-8 мая 2026 года на конференции «Саммит здравоохранения и технологий», посвящённой Году Градостроительства и Архитектуры.

Внедрение результатов исследования:

Результаты исследования используются при обследовании и лечении детей с ювенильным идиопатическим артритом в Учебно-терапевтической клинике Азербайджанского Медицинского университета, а также внедрены в научно-исследовательский и учебный план кафедры II Детских болезней II Азербайджанского Медицинского университета.

Организация, где была выполнена диссертационная работа: Диссертационная работа была выполнена в Учебно-терапевтической клинике Азербайджанского Медицинского Университета, Научно-исследовательской иммунологической лаборатории Азербайджанского Медицинского Университета.

Опубликованные работы:

По теме научной диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 10 статей в журналах, соответствующих требованиям ВАК АР для диссертации на соискание ученой степени доктора философии по медицине, 16 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на русском языке, на 183 страницах (201 910 знаков), состоит из введения (11 200 знаков), литературного обзора (56 550 знаков), материалов и методов исследования (13 200 знаков), III главы (29 270 знаков), IV главы (20 150 знаков), V главы (37 360 знаков), заключения (32 020 знаков), выводов (1 720 знаков), практических рекомендаций (440 знаков), списка литературы и условных сокращений. Научная работа иллюстрирована 32 таблицами и 33 графиками. Библиография включает 220 источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре «II Детских болезней» в Учебно-терапевтической клинике Азербайджанского Медицинского Университета, Научно-исследовательской иммунологической лаборатории Азербайджанского Медицинского Университета в соответствии с поставленными целями и задачами. Для выполнения поставленных целей и задач к обследованию было привлечено 100 детей в возрасте от 2-х до 18-ти лет. 80 из них (39 мальчиков (48,8%), 41 девочка (51,2%)) – дети с установленным диагнозом ЮИА. 20 практически здоровых детей (5 мальчиков (25,0%), 15 девочек (75,0%)) составили контрольную группу.

Критериями включения в исследование были:

- Установленный диагноз ЮИА (согласно классификационным критериям ILAR 2007);
- Возраст от 2-х до 18-ти лет;
- Больные с активной фазой ЮИА ($DAS28 > 2,6$);
- Отсутствие патологий со стороны различных систем органов, сопровождающихся нарушениями их функций.

Критериями исключения из исследования были:

- Недостоверный диагноз ЮИА;
- Другие заболевания, сопровождающиеся суставным синдромом
- Наличие заболеваний, являющихся противопоказанием к назначению иммуносупрессивной терапии

Состояние суставов оценивалось по трем показателям: болезненность, припухлость и ограничение движения. Болезненность суставов определялась по индексу Ричи (Ritche): 0 – болезненность отсутствует, 1 – больной указывает на болезненность при пальпации, 2 – больной морщится, 3 – больной отдергивает конечность от рук врача. Определение наличия припухлости суставов проводилось следующим образом: 0 – припухлость отсутствует, 1 – припухлость имеется (визуальная либо пальпируемая).

Для оценки состояния организма всем детям проводился общий анализ крови на аппарате ХТ-4000 фирмы SYSMEX

производства РФ, с использованием реактивов Stromatolyser – 4DS, FFS – 800A. Скорость оседания эритроцитов определяли по Вестергрену. Всем больным проводился биохимический анализ крови. С целью выявления нарушений метаболизма костной ткани определяли содержание ионизированного кальция в крови (Ca^{++}) на аппарате Beckman Coulter (США). Сывороточное железо (Fe) определяли набором фирмы «Avsat» (США). Для оценки функционального состояния печени определяли уровни печеночных трансаминаз ALT, AST. Также определяли уровень С-реактивного белка (CRP). Для клинической диагностики заболевания определяли ревматоидный фактор (RF).

Проводились также иммунологические исследования. Методом непрямой иммунофлюоресценции определяли антинуклеарные антитела (ANA). В сыворотке крови определяли антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (ACCP). Анализ проводился методом ИФА с помощью анализатора Cobas E 170 фирмы Rosh (Франция). Также определяли антитела, реагирующие с двуспиральной ДНК (Anti-ds-DNA) и односпиральной ДНК (Anti-ss-DNA). Иммунологические исследования также включали определение в сыворотке крови интерлейкина-6 (IL-6), иммуноглобулинов класса A, M, G. Сывороточные антитела – IgA, IgG, IgM определяли с использованием реактивов производства компании «Хема-Медика» методом иммуноферментного анализа на приборе «Medispec 6000 (RT-6000, Microplate Reader)». Уровень IL-6 в сыворотке крови также определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате Medispec-6000 (R6T-6000, Microplate Reader) с использованием реактивов производства фирмы INVITROGEN. В исследовании использовался твердофазный иммуноферментный анализ «сэндвич»-типа. Уровень IL-6 определяли посредством реакции антиген-антитело, а также с помощью ферментативного процесса. Интенсивность окраски, регистрируемую в ходе реакции, оценивали прямо пропорционально количеству IL-6 в сыворотке.

Рентгенологическая стадия артрита определялась по классификации Штейнброекера. Исследование проводилось на аппарате Plexa Vision фирмы Hiladzu (Япония).

Обследуемым детям оценивали степень активности ЮИА, по шкале DAS28 (Disease Activity Score 28), рекомендуемой Американской коллегией ревматологов (ACR), которая является наиболее часто используемой в повседневной клинической практике. Оценка по шкале DAS28 осуществлялась по состоянию 28 периферических суставов по 4-м исходным показателям: число болезненных суставов, число припухших суставов, общая оценка здоровья больным по визуально аналоговой шкале, скорость оседания эритроцитов.

Больным ЮИА проводили оценку качества жизни с помощью опросников CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Generic Core Scale и специального опросника Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Rheumatology Module.

Оценка состояния здоровья проводилась с помощью специального опросника CHAQ, включающая 30 вопросов по следующим 8 шкалам: «одевание», «подъем», «еда», «ходьба», «гигиена», «достать что-либо», «сила сжатия», «активность». Каждый вопрос содержит 4 варианта ответов: без затруднений, умеренные затруднения, серьезные трудности, невозможность выполнения. Значение индекса функциональной недостаточности варьирует от 0 до 3. Чем выше значение, тем хуже функциональная способность. Индекс CHAQ $<1,5$ соответствует минимальным и умеренным нарушениям, индекс CHAQ $>1,5$ – выраженным.

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module.

PedsQL Generic Core Scale - валидированный общий опросник для оценки качества жизни. Он состоит из 23 вопросов по 4 следующим шкалам: шкала физического функционирования, шкала эмоционального функционирования, шкала социального функционирования, шкала ролевого функционирования.

Специализированный опросник для оценки качества жизни ребенка с ревматическими заболеваниями PedsQL Rheumatology Module состоит из 22 вопросов, которые объединены в 5 шкал: шкала боли/утренней скованности, шкала оценки ежедневных действий, шкала переносимости лечения, шкала беспокойства, шкала общения.

Бальная оценка обоих опросников в диапазоне от 0 до 4 (0 - никогда, 1 - почти никогда, 2 - иногда, 3 - часто, 4 - почти всегда) производится на основе полученного ответа. Процесс перекодировки обоих опросников представляет собой перевод ответов по шкале Лайкерта в баллы, составляющие количественную оценку качества жизни по 100 – бальной шкале. Чем выше итоговая величина, тем выше качество жизни ребенка.

Исследование классифицируется: по объему – выборочное; по методу – наблюдательное; по материалу – проспективное; по месту – клиническое; по дизайну – аналитическое; по виду – научное; по времени – поперечное и продольное исследование.

Все полученные данные были загружены в специальную статистическую карту, приведенную в единую систему измерений количественных и с цифровым кодированием качественных данных. Для статистической обработки применялись методы вариационного, дисперсионного, дискриминантного, корреляционного и ROC-анализов. Для сравнения поперечных количественных данных применены методы вариационной статистики: параметрический критерий t-Стьюдента-Бонферрони, непараметрические – ранговый U-тест Mann-Whitney, медианный H-тест Kruskal-Wallis, а также ранговый W-тест Wilcoxon в продольных исследованиях. Качественные признаки сравнивали χ^2 -тестом Pearson Chi-Square. Тест ANOVA применялся в дисперсионном анализе, со статистической оценкой результатов по критерию F-Fisher-a. Для оценки диагностической ценности статистически значимых факторов проведен ROC-анализ. Зависимость между качественными и количественными показателями определена с помощью непараметрического корреляционного анализа ρ (Rho)-Spearman. Во всех случаях «0»-ю гипотезу отвергали при $p < 0,050$. Вычисления проводились в статистическом пакете SPSS-26.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Нами было обследовано 100 детей из которых 20 составили контрольную группу (мальчики - 25%, девочки – 75%), 80 – больные с достоверным диагнозом ЮИА (мальчики – 51,2%, девочки

– 48,8%). Средний возраст детей контрольной группы составлял $9,1 \pm 0,8$ лет, больных ЮИА – $9,6 \pm 0,5$ лет.

Затем, в зависимости от варианта течения заболевания, всех пациентов с ЮИА мы разделили на больных с суставным синдромом без выраженных системных проявлений (87,5%) и больных с системным вариантом течения (12,5%). Среди обследованных нами детей с суставной формой мальчики (50%) и девочки (50%) были в одинаковом количестве. Среди детей с системной формой преобладали девочки – 60%, а мальчики составили 40%. Средний возраст больных с суставной формой составил $9,7 \pm 0,5$ лет, больных с системным вариантом течения – $9,2 \pm 1,3$ лет.

По методу лечения мы разделили больных на две группы: I группу составили пациенты, получавшие стандартную базисную терапию, II группу – пациенты, получавшие препарат тоцилизумаб. Среди больных I группы – мальчики составили 53,0%, девочки – 47,0%, II группы – мальчики – 28,6%, девочки – 71,4%. Средний возраст больных I группы составлял $9,4 \pm 0,5$ лет, II группы $10,6 \pm 1,1$ лет.

Всем детям мы проводили общий, биохимический, иммунологический анализы крови.

Сравнивая острофазовые показатели у обследуемых детей получили следующую картину. Средние значения скорости оседания эритроцитов (ESR) у детей контрольной группы ($8,9 \pm 0,9$ mm/hr) и в группе ЮИА ($44,3 \pm 3,5$ mm/hr) показали статистически достоверную разницу ($p_u < 0,001^*$). У детей с суставной формой течения также была получена значимая разница ($p_u = 0,031^*$). Средние значения С-реактивного белка (CRP) в контрольной группе ($3,5 \pm 0,2$ mg/l) и в группе ЮИА ($43,7 \pm 5,4$ mg/l) заметно различались ($p_u < 0,001^*$). При сравнении среднеструктурных значений у больных с суставной и системной формой мы видим более высокие уровни CRP у детей с системной формой болезни, несмотря на отсутствие достоверной разницы ($p_u = 0,363$).

Одним из частых осложнений ревматических заболеваний является анемия. В данном случае речь идет об анемии хронических заболеваний (АХЗ). Сравнивая число эритроцитов и уровень гемоглобина в контрольной группе (RBC – $4,7 \pm 0,0 \times 10^{12}$ /l; HGB – $12,6 \pm 0,1$ g/dl) и группе ЮИА (RBC – $4,4 \pm 0,1 \times 10^{12}$ /l; HGB –

11,7±0,9g/dl) мы получили достоверную разницу в отношении обоих показателей (RBC $p_u=0,004^*$; HGB $p_u<0,001^*$). В группах с суставной и системной формы HGB мы получили достоверные межгрупповые различия в отношении HGB ($p_u=0,011^*$), RBC не показало достоверной разницы ($p_u=0,057$). Уровень сывороточного железа (Fe) в контрольной группе в среднем достигал 36,4±7,0 $\mu\text{g/dl}$, в группе ЮИА его уровень в среднем составил 32,7±4,3 $\mu\text{g/dl}$ ($p_u=0,484$). При АХЗ Fe, как правило, снижен или в норме. Развивается функциональный дефицит железа. Этим объясняется отсутствие эффекта от приема препаратов железа.

В биохимическом анализе крови уровень ионизированного кальция (Ca^{++}) у детей контрольной группы в среднем достигал 1,2±0,0mm/l, у больных ЮИА он составлял 1,0±0,0mm/l ($p_u<0,001^*$). Концентрация Ca^{++} является одним из ценных маркеров метаболизма костной ткани. Его снижение наблюдается при костной резорбции, к развитию которой может приводить медикаментозное лечение, в частности прием глюкокортикостероидов. Сравнивая средние значения уровня Ca^{++} при суставной и системной формах болезни, достоверная межгрупповая разница получена не была ($p_u=0,749$).

В иммунологическом анализе крови антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АССР) у детей контрольной группы в среднем составили 9,6±0,5U/l, у пациентов с ЮИА средние значения данного показателя равнялись 36,2±17,2U/l ($p_u=0,001^*$). В детской практике большое значение имеет раннее появление данных антител, что в отсутствие полного набора критериев ЮИА, служит важным диагностическим показателем. Концентрация АССР также позволяет оценить тяжесть заболевания и прогноз, так как наличие этих антител является одним из факторов прогрессирования болезни. У детей с суставной (39,9U/l) и системной (6,0U/l) формах, при статистическом анализе среднеструктурных значений значимой разницы получено не было ($p_u=0,366$).

Также мы определяли уровень IL-6. Сравнивая его средние значения в контрольной (1,4±0,2pg/ml) и группе ЮИА (6,2±1,4pg/ml), мы получили значимую разницу ($p_u=0,025^*$). При сравнении групп с суставными и системными формами не имели статистически значимых различий ($p_u=0,647$).

Исследуя показатели иммунного статуса, мы определяли уровни иммуоглобулинов класса А, М, G. В контрольной и ЮИА группах средние значения IgA ($p_u=0,021^*$), IgM ($p_u<0,001^*$) имели достоверные межгрупповые различия, чего нельзя сказать об IgG ($p_u=0,175$). При сравнении средних значений иммуоглобулинов у больных с суставным и системным вариантом течения болезни достоверная разница получена не была (IgA $p_u=0,475$; IgM $p_u=0,760$; IgG $p_u=0,476$).

Как было отмечено во II главе, у всех больных ЮИА оценивалось состояние суставов по клиническим показателям, проводилось рентгенологическое обследование пораженных суставов с целью выявления артрита, а также установления его стадий.

Таким образом, при рентгенологическом обследовании суставов кисти I стадия была диагностирована у 12,5% пациентов, II стадия – у 3,8%, III стадия – у 2,5% больных. В отношении лучезапястных суставов были получены следующие результаты: I стадия была диагностирована у 13,8% пациентов, II стадия – у 2,5%. Артрит локтевых суставов на I стадии отмечался у 8,8% , на II стадии – у 1,3% пациентов. При исследовании плечевых суставов лишь у 6,3% больных был обнаружен артрит I стадии. Чаще всего артрит диагностировался в коленных суставах. I стадия отмечалась у 32,5%, II стадия – у 7,5% пациентов. В голеностопных суставах также была отмечена более высокая частота артрита в сравнении с другими суставами. I стадия отмечалась у 18,8% , II стадия – у 6,3% пациентов. Реже всего артрит отмечался в височно-нижнечелюстных суставах. Лишь у 1,3% был артрит на I стадии. Артрит тазобедренных суставов на I стадии отмечался у 10%, у 2,5% отмечалась III стадия артрита.

Стадии артрита пораженных суставов у больных ЮИА отражены на графике.1.

Далее, оценивая степень активности заболевания по индексу DAS28 у пациентов с ЮИА мы получили следующие результаты: среднее значение составило $4,55\pm 0,10$, низкая степень была установлена у 7,5% больных, средняя степень – у 68,8%, высокая степень – у 23,8% пациентов. Индекс DAS28 в группе больных с суставной формой в среднем составлял

4,55±0,11, в группе пациентов с системной формой – 4,53±0,29. Достоверной межгрупповой разницы не было ($p_u=0,988$).

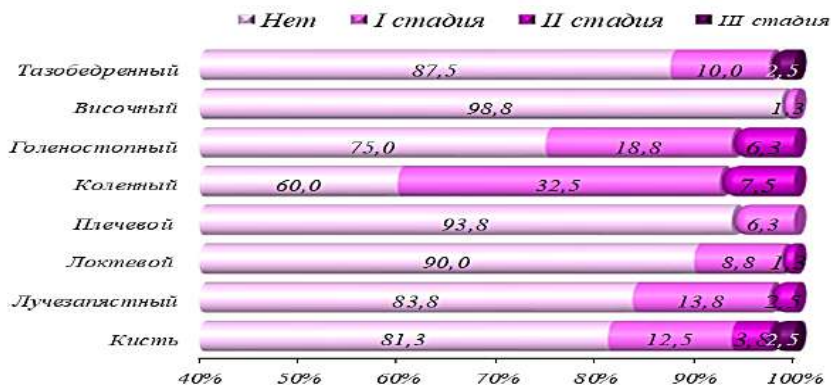


График 1. Стадии артрита у больных ЮИА

Затем мы оценивали качество жизни больных по трем опросникам. Состояние здоровья оценивалось по опроснику СНАQ, где значения всех восьми шкал и общее значение ($p_u<0,001^*$) данного опросника имели достоверные межгрупповые различия до лечения (таб.1).

Таблица 1. Состояние здоровья по опроснику СНАQ

	Лечение								p_u
	Базис				Тоцилизумаб				
	М	Ме	Q1	Q3	М	Ме	Q1	Q3	
СНАQ (общ. значение)	1.33	1.20	1.20	1.50	1.81	1.80	1.50	2.10	<0,001*
1. Одевание и уход	1.67	1.50	1.30	1.80	2.43	2.40	2.00	2.80	<0,001*
2. Подъем	1.13	1.00	1.00	1.00	1.57	1.50	1.00	2.00	0,030*
3. Еда	1.56	1.30	1.30	2.00	2.04	1.85	1.70	2.30	0,003*
4. Ходьба	0.83	0.50	0.50	1.50	1.57	1.50	1.50	2.00	0,001*
5. Гигиена	0.98	1.00	0.80	1.00	1.38	1.50	1.00	1.50	0,014*
6. Умение достать что-либо	1.42	1.30	1.30	1.50	1.83	1.80	1.50	2.00	0,011*
7. Сила сжатия кулака	1.08	1.00	0.80	1.20	1.49	1.40	1.20	1.60	0,002*
8. Активности	2.03	2.00	1.80	2.20	2.26	2.20	2.20	2.40	0,020*

Примечание: p_u - статистическая достоверность различий показателей групп оценивалась с помощью критерия U Манна–Уитни. * -«0»-я гипотеза отвергается

Так, состояние здоровья детей, которым назначался препарат тоцилизумаб, до начала лечения имело более низкие значения по всем показателям опросника СНАQ.

Качество жизни пациентов оценивали по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module (таб.2).

Таблица 2.

Качество жизни по опросникам PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module

	Лечение								p _и
	Базис				Тоцилизумаб				
	М	Me	Q1	Q3	М	Me	Q1	Q3	
PedsQL Generic Core Scale	40.7	40.3	36.4	46.3	34.3	34.3	32.7	37.3	0.012*
1. Физическая активность	16.7	15.6	9.4	25.0	10.9	11.0	9.4	15.6	0.114
2. Эмоциональная активность	66.3	70.0	60.0	75.0	60.4	62.5	50.0	70.0	0.111
3. Социальная активность	54.3	65.0	50.0	65.0	41.8	40.0	40.0	50.0	0.016*
4. Рольевая активность	25.3	20.0	15.0	30.0	23.9	25.0	20.0	30.0	0.894
PedsQL Rheumatology Module	66.2	65.9	64.7	70.9	60.8	61.0	59.3	66.8	0.060
1. Боль/скованность движений	28.8	31.3	25.0	31.3	24.6	25.0	18.8	25.0	0.026*
2. Ежедневные действия	70.0	70.0	65.0	75.0	62.1	60.0	55.0	70.0	0.018*
3. Лечение	67.2	66.7	62.5	70.8	54.2	52.1	45.8	62.5	<0.001*
4. Беспокойство	83.4	91.7	66.7	91.7	75.6	91.7	66.7	91.7	0.375
5. Общение	81.7	75.0	75.0	100.0	87.5	100.0	75.0	100.0	0.185

Примечание: p_и - статистическая достоверность различий показателей групп оценивалась с помощью критерия U Манна–Уитни. * -«0»-я гипотеза отвергается

Общее значение по опроснику PedsQL Generic Core Scale (p_и=0,012*) до лечения имело достоверное межгрупповое различие и было ниже у детей, которым назначалась антицитокиновая терапия. В отношении общего значения по опроснику PedsQL Rheumatology Module достоверного различия получено не было (p_и=0,060). Однако, показатели по шкалам боль/скованность движений (p_и=0,026*), ежедневные действия (p_и=0,018*) и лечение (p_и<0,001*) имели достоверную разницу и были ниже у детей, которым в последствии была назначена антицитокиновая терапия.

Затем для сравнения эффективности препарата тоцилизумаб со стандартной базисной терапией, мы проводили оценку клиничко-лабораторных показателей на фоне лечения. В этой связи, как было указано выше, пациенты, в зависимости от метода лечения, были разделены на I (базисная терапия) и II (тоцилизумаб) группы.

Вначале мы сравнивали состояние суставов в динамике по наличию болезненности при пальпации, наличию припухлости и состоянию функциональной активности.

Так, болезненность в области кисти у 27-ми больных I группы после лечения у 6-ти отсутствовала ($p_w=0,003^*$). Во II группе болезненность прошла у 11-ти из 12-ти больных с этим симптомом ($p_w=0,001^*$) ($p_u=0,061$). Припухлость в области кисти у 27 больных I группы после лечения у 7-и отсутствовала ($p_w=0,008^*$). Во II группе припухлость прошла у всех 11-ти больных с этим симптомом ($p_w=0,001^*$) ($p_u=0,018^*$). Ограничение движения в суставах кисти больных I группы после лечения значительно уменьшилась у 1-го из 14 больных с функциональными нарушениями данного сустава ($p_w=0,083$), во II группе объем движения был почти полностью восстановлен у 5-ти из 8-ми больных с ограничением движения ($p_w=0,011^*$) ($p_u=0,906$).

Далее оценивали состояние лучезястных суставов. Болезненность в области лучезапястных суставов у 24-х больных I группы после лечения у 7-ми отсутствовала ($p_w=0,002^*$), во II группе болезненность прошла у 6-ти из 7-ми больных с этим симптомом ($p_w=0,020^*$) ($p_u=0,131$). Припухлость в лучезапястных суставах из 24-х больных I группы после лечения прошла у 3-х ($p_w=0,083$), во II группе припухлость прошла у 7-ми из 8-ми больных с данным симптомом ($p_w=0,008^*$) ($p_u=0,062$). Ограничение движения в лучезапястных суставах у 10 больных I группы после лечения восстановилось у 1-го ($p_w=0,157$), во II группе объем движения был почти полностью восстановлен у всех 5-ти больных с ограничением движения ($p_w=0,034^*$) ($p_u=0,145$).

Динамика состояния локтевых суставов на фоне лечения была представлена следующим образом. Болезненность в области локтевых суставов у 20 больных I группы, после лечения у 3-х отсутствовала ($p_w=0,046^*$), во II группе болезненность прошла у 6-ти из 7-ми больных с этим симптомом ($p_w=0,002^*$) ($p_u=0,033^*$). Припухлость в области локтевых суставов, наблюдавшаяся у 21 больного I группы, после лечения у 5-ти отсутствовала ($p_w=0,025^*$), во II группе припухлость прошла у 6-ти из 7-ми больных с этим симптомом ($p_w=0,014^*$) ($p_u=0,158$). Ограничение

движения в локтевых суставах, наблюдавшееся у 7-ми больных I группы после лечения осталось неизменным ($p_w=1,000$), во II группе объем движения был почти полностью восстановлен у 3-х из 4-х больных, имеющих ограничение движения ($p_w=0,059$) ($p_u=0,679$).

Далее мы оценивали динамику состояния плечевых суставов на фоне лечения. Болезненность в области плечевых суставов у 12-ти больных I группы после лечения у 5-ти отсутствовала ($p_w=0,025^*$), во II группе болезненность прошла у всех 3-х больных с этим симптомом ($p_w=0,083$) ($p_u=0,205$). Припухлость в области плечевых суставов из 21-го больного в I группе после лечения у 4-х отсутствовала ($p_w=0,046^*$), во II группе припухлость прошла у 5-ти из 6-ти больных ($p_w=0,025^*$) ($p_u=0,132$). Ограничение движения в плечевых суставах у 2-х больных I группы с этим симптомом после лечения осталось неизменным ($p_w=1,000$), во II группе объем движения был почти полностью восстановлен у обоих больных с нарушением движения ($p_w=0,157$) ($p_u=0,512$).

Динамика состояния тазобедренных суставов на фоне лечения представлялась следующим образом. Болезненность в области тазобедренных суставов, которая наблюдалась до лечения у 15-ти больных I группы, после лечения у 2-х отсутствовала, у остальных осталась без изменений ($p_w=0,157$), во II группе болезненность, которая наблюдалась у 1-го больного, после лечения полностью прошла ($p_w=0,317$) ($p_u=0,183$). Объем движений в тазобедренных суставах, нарушенный у 14-ти больных I группы после лечения полностью был восстановлен лишь у 2-х ($p_w=0,157$), во II группе объем движения был почти полностью восстановлен у единственного больного из 14-ти, имеющего до лечения тяжело выраженное ограничение движения ($p_w=0,317$) ($p_u=0,264$).

Динамика состояния височно-нижнечелюстных суставов на фоне лечения была приведена ниже. Болезненность височно-нижнечелюстных суставов которая наблюдалась лишь у 3-х больных I группы, после лечения не уменьшилась ($p_w=1,000$), во II группе болезненности данного сустава не наблюдалось ни у одного из 14-ти больных ($p_w=1,000$) ($p_u=0,419$). Нарушенный

объем движений височно-нижнечелюстных суставов у 1-го больного I группы после лечения остался без изменений ($p_w=1,000$), во II группе объем движения до лечения не был нарушен ни у одного больного ($p_w=1,000$) ($p_u=0,545$).

Динамика состояния коленных суставов на фоне лечения была представлена следующим образом. Болезненность в области коленных суставов, выявленная у 55-ти больных I группы, после лечения у 12-ти отсутствовала ($p_w=0,001^*$), во II группе болезненность, наблюдавшаяся у 12-ти, после лечения прошла у 9-ти ($p_w=0,005^*$) ($p_u<0,001^*$). Припухлость в области коленных суставов, отмечавшаяся у 54-х I группы, после лечения у 3-х отсутствовала ($p_w=0,083$), во II группе припухлость прошла у 8-и из 11-ти пациентов с данным симптомом ($p_w=0,005^*$) ($p_u<0,001^*$). Объем движений в коленных суставах, нарушенный у 34 больных I группы после лечения почти полностью восстановился у 3-х ($p_w=0,083$), во II группе объем движения, нарушенный у 8-ми больных, был восстановлен у 5-ти ($p_w=0,020^*$) ($p_u=0,040^*$).

Динамика состояния голеностопных суставов на фоне лечения была представлена следующим образом. Болезненность в области голеностопных суставов, которая наблюдалась у 40-а I группы, после лечения у 11-ти отсутствовала, у остальных она уменьшилась в незначительной степени или осталась неизменной ($p_w=0,001^*$), во II группе болезненность, которая отмечалась у 9-ти больных, полностью была устранена у 8-ми ($p_w=0,004^*$) ($p_u=0,001^*$). Припухлость в области голеностопных суставов, имеющаяся до лечения у 38-и больных I группы, у 3-х после лечения отсутствовала ($p_w=0,083$), во II группе припухлость, которая была отмечена у 10-ти больных, после лечения у 9-ти отсутствовала ($p_w=0,003^*$) ($p_u=0,002^*$). Объем движений в голеностопных суставах, который до лечения был нарушен у 22-х больных I группы после лечения восстановился лишь у 1-го ($p_w=0,317$), во II группе объем движения, ограниченный у 8-ми больных, после лечения восстановился у 7-и ($p_w=0,008^*$) ($p_u=0,169$).

Итак, в группе больных, получавших тоцилизумаб, мы получили более выраженную нормализацию показателей состоя-

ния практически всех суставов. Наиболее отчетливо положительная динамика отслеживалась в отношении состояния коленных и голеностопных суставов.

Далее мы оценивали динамику лабораторных показателей на фоне лечения. В отношении острофазовых показателей были получены следующие результаты ESR после лечения в I группе была $29,0 \pm 3,1 \text{ mm/hr}$, у пациентов II группы $12,5 \pm 2,3 \text{ mm/hr}$ ($p_u=0,005^*$)

Уровень CRP в I группе после лечения в среднем достигал $32,5 \pm 6,9 \text{ mg/l}$, у пациентов II группы он в среднем составлял $11,0 \pm 4,6 \text{ mg/l}$ ($p_u=0,037^*$)

С целью оценки анемического синдрома на фоне лечения изучали динамику уровня HGB. Уровень HGB после лечения в I группе достигал $11,2 \pm 0,2 \text{ g/dl}$, во II группе - $12,4 \pm 0,3 \text{ g/dl}$ ($p_u=0,007^*$)

Уровень Ca^{++} после лечения в I группе равнялся $0,98 \pm 0,02 \text{ mm/l}$. Во II группе - $1,01 \pm 0,04 \text{ mm/l}$. Несмотря на то, что статистически значимая разница не была получена ($p_u=0,532$), во II группе мы видим более выраженное повышение уровня Ca^{++} на фоне лечения

Далее мы оценивали динамику индекса DAS28 на фоне лечения. Так, степень активности после лечения у больных I группы в среднем равнялась $3,90 \pm 0,12$ (95% CI 3,66; 4,13), у больных II группы - $2,89 \pm 0,17$ (95% CI 2,53; 3,25). Была получена достоверная разница ($p_u < 0,001^*$). В итоге, после лечения базисными препаратами неактивная фаза была достигнута у 3%, низкая степень - у 24%, средняя степень - у 65% больных, а у 7,6% - сохранялась высокая степень активности. У пациентов, получающих тоцилизумаб, неактивная фаза была получена у 35%, низкая степень - у 42%, средняя степень - у 21% больных.

Это говорит о значительном снижении индекса DAS28 после лечения в группе антицитокиновой терапия (граф.2)

В ходе нашей научной работы была проведена оценка качества жизни больных ЮИА после лечения. В отношении всех шкал опросника SNAQ была получена достоверная положительная динамика. Однако, межгрупповая разница общего значения опросника SNAQ на фоне лечения не была получена ($p_u=0,249$) и

отмечалась лишь в отношении отдельных шкал “гигиена” ($p_u=0,045^*$) и “умение достать что-либо” ($p_u=0,040^*$) и была более выражена в группе тоцилизумаба.

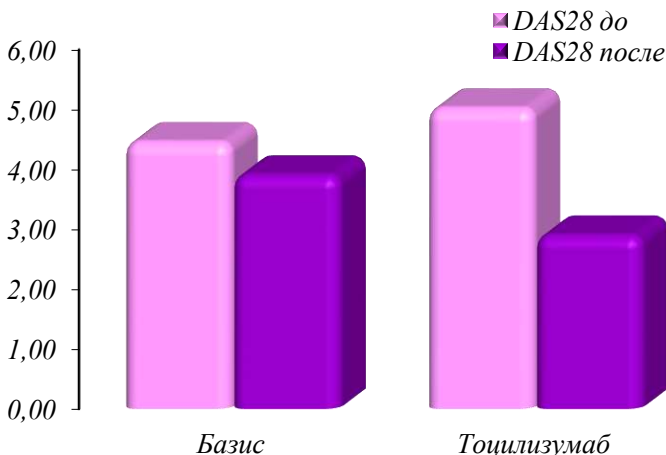


График 2. Динамика индекса DAS28 в обеих группах на фоне лечения

В отношении всех шкал опросника PedsQL Rheumatology Module динамика качества жизни на фоне лечения имела достоверные различия. Межгрупповые различия в отношении общего значения ($p_u<0,001^*$) и всех показателей (кроме шкалы “беспокойство”) по данному опроснику имели значимые различия и были более выражены в группе тоцилизумаба.

Динамика качества жизни на фоне лечения по всем шкалам опросника PedsQL Generic Core Scale имела достоверные различия в обеих группах. Межгрупповые различия в отношении общего значения ($p_u=0,007^*$) и всех показателей качества жизни (кроме шкалы “социальное функционирование”) по этому опроснику имели значимую разницу и были более выражены в группе антицитокиновой терапии.

На очередном этапе нашего исследования мы изучали корреляционные связи между клинико-лабораторными показателями у детей с ЮИА. В результате мы получили достоверные

положительные и отрицательные корреляционные связи между различными показателями, среди которых хотелось бы выделить следующие. Уровень HGB находился в обратной корреляции с показателями, отражающими остроту процесса: CRP ($\rho=-0,387$, $p=0,001^*$), ESR ($\rho=-0,505$, $p=0,000^*$), DAS28 ($\rho=-0,471$, $p=0,000$); а также с артритом плечевых суставов ($\rho=-0,238$, $p=0,034$). Полученные взаимосвязи отражают зависимость степени тяжести АХЗ, характерной для аутоиммунных заболеваний, от остроты и активности процесса.

Уровень Ca^{++} имел достоверную отрицательную корреляцию с: CRP ($\rho=-0,301$, $p=0,040$), IgG ($\rho=-0,421$, $p=0,009$), IL-6 ($\rho=-0,334$, $p=0,043$), артритом голеностопных суставов ($\rho=-0,315$, $p=0,031$) и суставов кисти ($\rho=-0,360$, $p=0,013$). Достоверная отрицательная корреляция Ca^{++} с показателями, отражающими остроту и активность процесса, позволяет нам утверждать, что причиной процессов костной резорбции при ЮИА помимо приема стероидов, является также высокая активность процесса, связанная с активацией IL-6 продукции и дифференцировки остеокластов.

В ходе статистического анализа мы получили достоверную прямую корреляцию между IgA и артритами суставов: кисти ($\rho=+0,397$, $p=0,002$), локтевых ($\rho=+0,299$, $p=0,020$), плечевых ($\rho=+0,331$, $p=0,010$), коленных ($\rho=+0,366$, $p=0,004$). С IgM и IgG мы увидели схожую картину. Была установлена прямая корреляция между повышением концентрации IgM и болезненностью локтевого сустава ($\rho=+0,301$, $p=0,020$); между повышением концентрации IgG и поражениями суставов: кисти (артрит $\rho=+0,317$, $p=0,014$), плечевыми (ограничение движения $\rho=+0,294$, $p=0,023$, артрит $\rho=+0,291$, $p=0,024$), височно-нижнечелюстными (болезненность $\rho=+0,276$, $p=0,033$) Полученные результаты говорят о том, что высокие уровни IgA, IgM и IgG коррелируют с тяжестью суставного синдрома.

И, наконец, была получена положительная корреляция между IL-6 и артритами коленных ($\rho=+0,314$, $p=0,015$) и голеностопных суставов ($\rho=+0,334$, $p=0,009$), поражение которых чаще всего встречалось среди наших больных. Этим объясняется высокая эффективность ингибитора IL-6 тоцилизумаба у наших пациентов (граф.3).

На следующем этапе нашей работы мы оценивали диагностическую ценность некоторых показателей определяя их чувствительность и специфичность с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). Результаты для оценки диагностической ценности IL-6 при ЮИА представлены на графике (граф.4.)

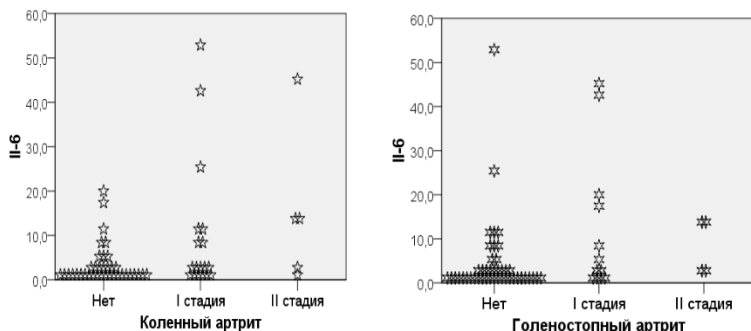
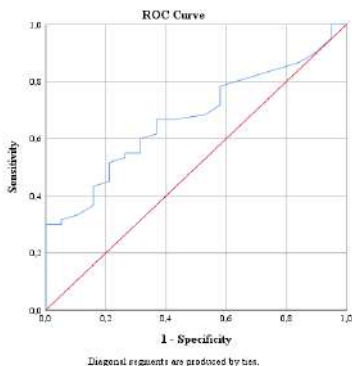


График 3. Графическое изображение взаимосвязей между IL-6 и артритом коленного и голеностопного суставов



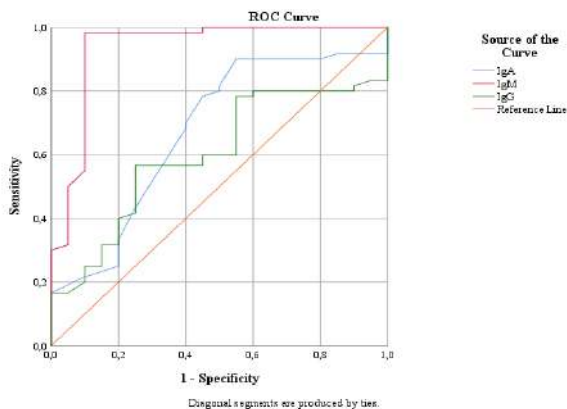
Площадь	Станд. откл.	Р-дост.	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,671	0,063	0,025	0,547	0,795

График 4. Специфичность и чувствительность IL-6 при ЮИА

Принимая во внимание полученные результаты, по которым площадь ROC-кривой IL-6 составляет $0,671 \pm 0,063$; 95% ДИ –

0,547-0,795, $p=0,025$, можно оценивать IL-6 как статистически достоверный диагностический критерий тяжести заболевания.

Затем мы определяли чувствительность и специфичность иммуноглобулинов А, М, G (граф.5.)



Показатель	Пло Щадь	Станд. откл.	Р-дост.	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
IgA	0,673	0,071	0,021	0,533	0,813
IgM	0,936	0,041	0,000	0,856	1,000
IgG	0,602	0,067	0,175	0,470	0,733

График 5. Специфичность и чувствительность IgA, IgM, IgG при ЮИА

Итак, для показателя IgA площадь ROC-кривой составила $0,673 \pm 0,071$; 95% ДИ – 0,533-0,813, $p=0,021$; для показателя IgM $S=0,602 \pm 0,067$; 95% ДИ – 0,856-1,000, $p=0,000$; для показателя IgG $S=0,936 \pm 0,041$; 95% ДИ – 0,470-0,733, $p=0,175$.

Так, по результатам ROC-анализа можно сделать следующие выводы: иммуноглобулины IgA, IgM являются статистически значимыми диагностическими критериями тяжести течения. Лишь IgG не имел значимую диагностическую ценность.

Таким образом, проведенное нами исследование показало диагностическое значение IL-6, IgA, IgM, IgG при оценке

тяжести суставного синдрома при ЮИА. Лечение препаратом тоцилизумаб оказало более выраженное в сравнении с базисной терапией влияние на клинику, лабораторные показатели и качество жизни пациентов при ЮИА.

ВЫВОДЫ

1. У детей с ЮИА при оценке степени активности заболевания по индексу DAS28 у 7,5% больных была установленна низкая степень, у 68,8% – средняя степень, у 23,8% – высокая степень активности [12].

2. В результате ROC-анализа (специфичность (Sp) = 78,9±9,4%) была установлена диагностическая ценность IL-6 ($p_u=0,025^*$) как критерия тяжести течения заболевания [24].

3. На фоне лечения тоцилизумабом в сравнении с исключительно базисной терапией наблюдались более выраженные: нормализация состояния суставов, снижение показателей остроты и активности процесса (DAS28: 43% – неактивная фаза, 21% - низкая активность, 36% – средняя активность; ESR у 85%, CRP у 64% – достигло нормальных значений), повышение уровня гемоглобина: у 79% достигло нормы; повышение уровня Ca^{++} у всех пациентов [10].

4. На фоне лечения тоцилизумабом наблюдалось более выраженное, в сравнении с базисным лечением, повышение качества жизни больных ЮИА по опросникам PedsQL Generic Core Scale ($p_u=0,007^*$) и PedsQL Rheumatology Module ($p_u<0,001^*$) с достоверной межгрупповой разницей. Общее значение по опроснику CHAQ не имело достоверной межгрупповой разницы ($p_u=0,249$) [25, 26].

5. В результате изучения взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями было установлено следующее: уровень IL-6 коррелировал с артритами суставов нижних конечностей (коленных $\rho=+0,314$, $p=0,015$; голеностопных $\rho=+0,334$, $p=0,009$) и уровнем Ca^{++} ($\rho=-0,334$, $p=0,043$); IgA коррелировал с артритами суставов (кисти $\rho=+0,397$, $p=0,015$; локтевых $\rho=+0,299$, $p=0,020$; плечевых $\rho=+0,331$, $p=0,010$; коленных $\rho=+0,366$, $p=0,004$); IgG коррелировал с артритами суставов (кисти $\rho=+0,317$, $p=0,014$; плечевых $\rho=+0,291$, $p=0,024$); Ca^{++} отрицательно коррелировал с

артритами суставов (кисти $\rho=-0,315$, $p=0,031$; голеностопа $\rho=-0,362$, $p=0,001$) и показателями высокой активности процесса (CRP $\rho=-0,301$, $p=0,040$; IgG $\rho=-0,421$, $p=0,009$; IL-6 $\rho=-0,334$, $p=0,043$); уровень гемоглобина отрицательно коррелировал с показателями высокой активности процесса и др. [21].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести суставного синдрома у детей с ЮИА целесообразно определение в сыворотке крови концентраций IL-6, IgA, IgM, IgG.

2. Использование индекса DAS28 для мониторинга степени активности течения ЮИА позволяет контролировать эффективность терапии Тоцилизумабом.

3. Рекомендуется назначение Тоцилизумаба в комплексной терапии ЮИА с целью достижения высокой терапевтической эффективности при внесуставных осложнениях и повышения качества жизни этих пациентов.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде. Современные подходы к лечению ювенильного ревматоидного артрита // “Sağlamlıq” jurnalı, Bakı, 2015, №2, səh.21-27.

2. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде. Влияние антицитокиновой терапии при ювенильном ревматоидном артрите на показатели эритропоэза / Təbabətin aktual problemləri-2015 elmi-praktik konfransın materialları (Bakı), səh.135.

3. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде. Клиническая эффективность ингибитора интерлейкина-6 тоцилизумаба при ювенильном ревматоидном артрите / Azərbaycan pərinatologiya və pediatriya jurnalı, Bakı, 2015, №4, səh.111.

4. Г.З. Саламзаде, С.Н. Мусаев. Влияние тоцилизумаба на клинико-лабораторные показатели при ювенильном ревматоидном артрите // “Azərbaycan Təbabətinin Müasir nailiyyətləri” (Bakı), 2016, №2, səh.303-305.

5. Г.З. Саламзаде, С.Н. Мусаев. Опыт применения тоцилизумаба у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом // “Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri” (Bakı), 2016, №4, səh.175-177.

6. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде. Сравнение снижения уровня ИЛ-6 и связанных с ним внесуставных проявлений при лечении препаратом Актемра и стандартной противоревматической терапии у детей с ЮРА / Allergologiya, İmmunologiya və İmmunoreabilitasiya üzrə V Azərbaycan Milli Kongresi materialları. Bakı, 2016, səh.79-80.

7. С.Н. Мусаев, С.Н. Мамедова, Г.З. Саламзаде, Л.А. Гидаятова. Некоторые показатели иммунологических исследований в ранней диагностике ювенильного ревматоидного артрита / Azərbaycanda anatomiya məktəbinin banisi əməkdar elm xadimi, professor Kamil Əbdül-Salam oğlu Balakışiyevin anadan olmasının 110 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi Konfrans. Bakı-2016., səh. 144-145.

8. Г.З. Саламзаде, С.Н. Мусаев. Особенности лабораторных показателей у больных ювенильным ревматоидным артритом при разной степени активности заболевания // "Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı" (Bakı), 2017, Cild 2, №2, səh.66-69.

9. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде. Сравнение частоты и тяжести нежелательных инфекционных явлений при лечении препаратом Актемра и стандартной противоревматической терапии у детей с ЮРА / Əziz Əliyevin anadan olmasının 120 illik yubileyi münasibətilə ATU-da keçirilən elmi-praktik konfransın materialları. Bakı-2017, səh.278-279.

10. Г.З. Саламзаде. Сравнение эффективности лечения тоцилизумабом с традиционной противоревматической терапией при ювенильном ревматоидном артрите // Журнал "Медицинские новости", 2018, №10., С. 65-69.

11. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде. Ингибция интерлейкина-6 в лечении системного ювенильного ревматоидного артрита / Əməkdar Elm Xadimi, Professor Abbas Əhməd oğlu Axunbəylinin anadan olmasının 80 illik yubileyinə həsr olunmuş Elmi Konfransın materialları Bakı-2018.,səh. 263.

12. Г.З. Саламзаде, С.Н. Мусаев. Оценка активности болезни при лечении тоцилизумабом ювенильного ревматоидного артрита / Azərbaycan Xalq Cümhuriyyətinin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş Elmi Praktiki Konfransın materialları, Təbabətin Aktual Problemləri Bakı-2018.,səh. 139.

13. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде. Эффективность тоцилизумаба при ювенильном ревматоидном артрите / "Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием" г.Пенза-2018, С. 218.

14. G.Z. Salamzadə, S.N.Musayev, Z.U.Məmmədova. Yüvenil revmatoid artritli xəstələrin tosilizumabla uzun müddətli müalicə fonunda həyat keyfiyyəti / XIV Ümumdünya Böyrək Gününə həsr olunmuş "Müasir Nefrologiyanın Aktual Problemləri" adlı elmi-praktik konfrans. Bakı-2019.,səh. 73-74.

15. С.Н. Мусаев, Г.З. Саламзаде, З.У. Мамедова. Метотрексат в лечении ювенильного ревматоидного артрита. Оценка

активности болезни / Tibbin Görən Gözü. Şüa diaqnostikasının aktual problemlərinə həsr edilmiş beynəlxalq elmi praktiki konfransın materialları, Bakı-2019.,səh. 254.

16. Г.З. Саламзаде. Значение ингибиции интерлейкина-6 при ювенильном ревматоидном артрите // Журнал "Вестник современной клинической медицины". Том 13, выпуск 1, 2020, С. 41–46.

17. Г.З. Саламзаде, Г.Г. Кабулов. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ювенильного идиопатического артрита // "Azərbaycan Allergologiya və klinik İmmunologiya Jurnalı", Cild 12, №1, 2024.

18. S.N. Məmmədova, G.Z. Salamzadə, Z.U.Məmmədova. Gen mühəndisliyi ilə alınan preparatlar - yuvenil artritin kompleks müalicəsində / Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi praktiki konfransın məcmuası. Bakı-2024.,səh 517-518.

19. Г.З. Саламзаде, Р.М.Мирджавадлы. Роль интерлейкина-6 в развитии анемического синдрома при ювенильном идиопатическом артрите / Тəbabətin Aktual Problemləri Beynəlxalq Elmi-praktik konqres, Bakı-2024., səh.184-185.

20. Г.Г. Габулов, Г.З. Саламзаде, Р.М.Мирджавадлы. Уровень тромбоцитов у больных ювенильным идиопатическим артритом при разной степени активности заболевания / Azərbaycan-Türkiyə allergoloq və İmmunoloqlarının 1-ci Beynəlxalq Konfransının materialları, Bakı-2024.,səh 79.

21. G.Z. Salamzade, N.H. Sultanova, I.A. Gafarov. Associations between joints status and immunological parameters in children with juvenile idiopathic arthritis // Modern pediatrics. № 1(145) 2025 p. 64-69. doi: [https://doi.org/10.15574/SP.2025.1\(145\).6469](https://doi.org/10.15574/SP.2025.1(145).6469)

22. Г.З.Саламзаде, С.Н.Мамедова, Р.М.Мирджавадлы, З.У. Мамедова. Изучение взаимосвязей между лабораторными показателями у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Ümummillî lider Heydər Əliyevin 102 illiyinə və ATU-nun 95 illiyinə həsr olunmuş Tibb Festivalı tezlər toplusu, Bakı-2025.,səh 312.

23. Г.З.Саламзаде, Г.Г.Кабулов. Корреляционные связи между лабораторными показателями у детей с ювенильным

идиопатическим артритом // Azərbaycan Tibb Jurnalı. №2, səh.97-101.2025. doi: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.2.016>

24. Г.З.Саламзаде, Г.Г.Габулов, И.А.Гафаров. Информативность лабораторных показателей как маркеров тяжести течения заболевания при ювенильном идиопатическом артрите // Журнал” Лечение и профилактика”. Том 15, №1, 2025. Стр. 33-39.

25. Г.З.Саламзаде, Р.М.Мирджавадлы, А.А.Сулейманлы, З.У.Мамедова. Качество жизни больных ювенильным идиопатическим артритом по опроснику PedsQL Generic Core Scale на фоне лечения / “Əczaçılığın müasir problemləri” Azərbaycan Əczaçılar Assosiasiyasının VI Beynəlxalq Elmi Konqresi, Bakı-2025., səh 361-364.

26. Г.З.Саламзаде. Оценка качества жизни больных ювенильным идиопатическим артритом с помощью опросника СНАQ / “Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования“ сборник статей по материалам CI-CII международной научно-практической конференции, Москва-2025, с.63-66.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACR	– American College of Rheumatology (американская коллегия ревматологов)
AX3	– анемия хронических заболеваний
ACCP (anti-cyclic citrullinated peptide)	– антитела к цитруллинированным пептидам
DAS28	– Disease Activity Score (индекс активности заболевания)
EULAR	– The European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейский альянс ревматологических ассоциаций)
ESR (erythrocyte sedimentation rate)	– скорость оседания эритроцитов
CRP (C-reactive protein)	– С-реактивный белок
сЮА	– Ювенильный артрит с системным началом
HGB (hemoglobin)	– гемоглобин
ILAR	– International League of Associations for Rheumatology (Международная лига ревматологических ассоциаций)
PRINTO	– Paediatric Rheumatology International Trials Organization (международная организация исследований по детской ревматологии)
ЮИА	– Ювенильный идиопатический артрит



Защита диссертации состоится “29” “июня” 2026 года в 14⁰⁰ на заседании Диссертационного совета FD 2.27 действующей при Азербайджанском медицинском университете;

Адрес: г. Баку, ул. Энвера Гасымзаде 14, AZ 1022.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета.

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского медицинского университета (www.amu.edu.az).

Автореферат разослан по соответствующим адресам “21” “мая” 2026 года.

Подписано в печать: 13.05.2026
Формат бумаги: 60x84 1/16
Объем: 37 450 символов
Заказ: 294
Тираж: 70
Типография «Тебиб»