

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.72-002.772

**БИОМАРКЕРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА  
И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ НЕСИСТЕМНОМ  
ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ**

**Хальчицкий С.Е., Грачева Ю.А., Печальнова С.А., Буслов К.Г., Виссарионов С.В.**  
*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии  
и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Пушкин, e-mail: s\_khalchitski@mail.ru*

Поиск биомаркеров ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) является многообещающей и быстро расширяющейся областью исследований. Выявленные биомаркеры могут помочь в анализе клинической гетерогенности заболевания, измерить параметры активности болезни, предсказать клиническую ремиссию, рецидив, реакцию на лекарства, течение во времени, осложнения, предотвратить обострения болезни. Современная генерация молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантитела, острофазовые белки воспаления, цитокины, хемокины, маркеры активации сосудистого эндотелия, иммуноглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, продукты метаболизма костной и хрящевой ткани, внутриклеточные сигнальные молекулы, протеазы, генетические, эпигенетические, транскриптомные маркеры) является важным инструментом для профилактики, ранней диагностики, оценки активности, скорости прогрессирования, клинико-лабораторных субтипов ЮИА, прогнозирования эффективности терапии и риска развития нежелательных реакций на фоне лечения. Расшировка ключевых патогенетических механизмов ЮИА позволила идентифицировать молекулярные и клеточные биомаркеры, которые могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней. Включение достоверных и надежных биомаркеров в стандартную клиническую помощь может помочь разрабатывать более эффективные схемы лечения, адаптированные для конкретных пациентов, и улучшать терапевтические стратегии. Установление биомаркеров, которые предсказывают риск обострения заболевания, может привести к определению оптимальных способов прекращения лечения после достижения клинической ремиссии.

**Ключевые слова:** ювенильный артрит, биомаркеры, предикторы, ремиссия, рецидив, реакция на лечение

**BIOMARKERS OF THERAPEUTIC RESPONSE AND DISEASE PROGNOSIS  
IN NON-SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

**Khalchitskiy S.E., Gracheva Yu.A., Pechalnova S.A., Buslov K.G., Vissarionov S.V.**  
*G. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery of Ministry  
of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Pushkin, e-mail: s\_khalchitski@mail.ru*

The search for biomarkers of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a promising and rapidly expanding area of research. The identified biomarkers can help analyze the clinical heterogeneity of the disease, measure disease activity parameters, predict clinical remission, relapse, drug response, time course, complications, and prevent disease exacerbations. Modern generation of molecular and cellular biomarkers (autoantibodies, acute phase inflammatory proteins, cytokines, chemokines, vascular endothelial activation markers, immunoglobulins, components of the complement system, lymphocyte subpopulations, metabolic products of bone and cartilage tissue, intracellular signaling molecules, proteases, genetic, epigenetic, transcriptome markers) is an important tool for prevention, early diagnosis, assessment of activity, progression rate, clinical and laboratory subtypes of JIA, predicting the effectiveness of therapy and the risk of developing adverse reactions during treatment. Deciphering the key pathogenetic mechanisms of JIA has made it possible to identify molecular and cellular biomarkers that can be used as therapeutic targets. Incorporating valid and reliable biomarkers into standard clinical care can help develop more effective patient-tailored treatment regimens and improve therapeutic strategies. Establishing biomarkers that predict the risk of exacerbation of the disease may lead to the determination of the optimal ways to stop treatment after achieving clinical remission.

**Keywords:** juvenile arthritis, biomarkers, predictors, remission, relapse, treatment response

Термин «ювенильный идиопатический артрит» (ЮИА) охватывает все формы артрита, которые начинаются в возрасте до 16 лет, персистируют на протяжении более 6 недель и имеют неизвестную причину [1–3]. Это наиболее распространенное ревматическое заболевание в детском возрасте и одна из основных причин детской инвалидности. ЮИА относится к гетерогенной группе заболеваний с различными клиническими фенотипами, течением и исходом,

имеющей в своей основе возможную генетическую предрасположенность и соответствующие патофизиологические процессы. Классификация Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) выделяет семь категорий заболеваний, определяемых на основе клинических и лабораторных признаков, присутствующих в первые 6 месяцев болезни [1]. Однако эта классификация неоднократно подвергалась критике, и выдвигались предложения о ее пересмотре [4].

За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в методах лечения ЮИА, что включает в себя разработку новых терапевтических агентов и стратегий комбинированного лечения [5]. В целом эти новшества привели к достижению стойкой ремиссии или минимальному уровню активности болезни, что является реальной перспективой для большинства детей с ЮИА [6].

Несмотря на эти достижения, остается несколько нерешенных проблем, которые включают, помимо прочего, невозможность предсказать течение и исход заболевания на ранних стадиях, отсутствие надежных показателей ответа на лечение и риск обострения заболевания после прекращения терапии, а также невозможность прогнозирования связанных с ЮИА осложнений, таких как увеит или синдром активации макрофагов (MAS).

Современные представления о том, что генетические, биологические, биохимические или молекулярные биомаркеры могут быть использованы для распознавания и мониторинга нормального или аномального биологического процесса имеют диагностическое или прогностическое значение при различных заболеваниях, вызвали растущий интерес к их использованию в случае ЮИА для прогнозирования клинических фенотипов, тяжести заболевания, ответа на лечение, течения болезни во времени и осложнений, связанных с болезнью.

Цель данного исследования заключается в анализе имеющегося опыта, накопленного за последние годы, при разработке и применении биомаркеров с целью прогнозирования исходов при ЮИА.

#### *Классификация категорий ЮИА*

Согласно критериям ILAR, следующие шесть категорий входят в группу несистемного ЮИА: олигоартрит, в зависимости от наличия ревматоидного фактора (RF) – RF-положительный полиартрит, RF-отрицательный полиартрит, энтезит-ассоциированный артрит (ERA), псориатический артрит и недифференцированный артрит. Олигоартрит подразделяется на персистирующую и расширенную формы в зависимости от того, остается ли артрит ограниченным четырьмя или менее суставами на протяжении всего течения болезни или распространяется на пять или более суставов после первых шести месяцев течения болезни. Некоторые лабораторные биомаркеры используются для идентификации конкретных категорий заболеваний. К ним относятся RF, наличие или отсутствие которого определяет RF-положительный

или RF-отрицательный полиартрит, соответственно, и человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)-B27, представляющий собой генетический показатель, тесно связанный со спондилоартропатиями и являющийся одним из критериев ERA.

Наличие RF связано с более высоким риском агрессивного течения, развития структурного поражения суставов и инвалидизации [7]. Несмотря на то, что антинуклеарные антитела (ANA) не включены в текущую классификацию, было обнаружено, что их присутствие позволяет идентифицировать однородную популяцию пациентов, которые в настоящее время отнесены к различным категориям заболеваний по критериям ILAR. Это наблюдение привело к предположению, что ANA-положительные пациенты должны быть выделены в отдельную категорию в классификации ЮИА [8]. Примечательно, что недавнее предложение о новых критериях классификации определило новую категорию раннего ANA-позитивного ЮИА [4]. Было предложено определение положительности ANA: как минимум два положительных результата с интервалом не менее трех месяцев при непрямой иммунофлюоресценции (IF) с титром  $\geq 1:160$  [8].

#### *Патогенез ЮИА*

Фактор некроза опухоли (TNF) $\alpha$  играет важную роль в иммунопатогенезе ЮИА, являясь одним из первичных стимуляторов продукции IL-1 в культурах синовиальных клеток. Неудивительно, что применение ингибиторов TNF, препаратов, которые эффективно связывают и нейтрализуют растворимый TNF $\alpha$ , привело к заметному улучшению терапевтического эффекта и долгосрочного прогноза у пациентов с ЮИА. Rooney et al. наблюдали более высокие уровни синовиального TNF $\alpha$  у пациентов с полиартрикулярным заболеванием, чем у пациентов с олигоартритом [9].

Недавно Maggi et al. проанализировали роль различных субпопуляций эффекторных клеток Т-хелперов (Th) в патогенезе олигоартрикулярного ЮИА. В частности, было показано, что особо важными в этом процессе являются клетки Th17 и Th1: лимфоциты Th1 за счет продукции провоспалительных цитокинов интерферона (IFN) $\gamma$  и TNF $\alpha$ ; Th17-лимфоциты благодаря трансформации в сторону неклассического Th1-фенотипа. Фактически, в присутствии местных воспалительных цитокинов, таких как IL-12 и TNF $\alpha$ , клетки Th17 приобретают способность продуцировать IFN $\gamma$  как клетки Th17/Th1, быстро теряя секрецию IL-17 подобно неклассическим Th1 [10]. Подмножества Th1-клеток осуществляют

свою функцию, индуцируя экспрессию сиалогликопротеина CD106 на синовиальных фибробластах, который способствует адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток и сигналингу и чья активация имеет решающее значение для удержания лейкоцитов в воспаленной синовиальной оболочке [11]. Примечательно, что ингибиторы TNF препятствуют как трансформации клеток Th17 в клетки Th1, так и опосредованной TNF $\alpha$  активации CD106 на синовиальных фибробластах [10]. Кроме того, все эти подмножества CD4<sup>+</sup> Т-клеток экспрессируют CHI3LI, хитиназоподобный белок, не имеющий ферментативной активности, который является хорошо известным маркером воспаления при некоторых иммуноопосредованных расстройствах. Уровни CHI3LI повышены в синовиальной жидкости у детей с олигоарткулярным ЮИА и положительно коррелируют с другими воспалительными параметрами [12].

Что касается полиартикулярного ЮИА, Throm et al. исследовали аномалии передачи сигналов в иммунных клетках пациентов, ранее не получавших терапию, с помощью масс-цитометрии. Авторам удалось идентифицировать аномально высокий сигналинг IFN- $\gamma$  в CD4<sup>+</sup> Т-клетках и моноцитах этих пациентов, это обеспечило стимул к исследованию препаратов, которые препятствуют сигналингу IFN- $\gamma$  при этом заболевании, лечение которого часто представляет собой сложную задачу [13].

Недавно Nagy et al. исследовали влияние различных видов терапии ЮИА (метотрексатилиметотрексат + адалимумаб) на субпопуляции лейкоцитов у пациентов с олиго- или полиартикулярным течением. Также была обследована контрольная группа здоровых sibсов. Авторы обнаружили, что абсолютное количество CD3<sup>+</sup> Т-клеток было значительно выше нормы, в то время как количество CD56<sup>+</sup> естественных клеточных киллеров было значительно ниже у пациентов, получавших биологическую терапию, по сравнению со здоровым контролем. Значительная разница также была продемонстрирована между двумя группами терапии в отношении CD19<sup>+</sup> В-клеток. Авторы предположили, что количественные изменения, обнаруженные в группе метотрексат + адалимумаб, могут быть результатом более агрессивного течения заболевания, а не просто следствием терапии против TNF $\alpha$  [14].

#### *Прогнозирование течения и исхода заболевания*

Поскольку ЮИА является воспалительным заболеванием, непосредственное клиническое представление об активности

и тяжести заболевания в рутинных клинических условиях дают анализы традиционных реагентов острой фазы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Было обнаружено, что при олигоартрите первичная СОЭ выше 100 мм/ч связана с наиболее неблагоприятным исходом [15–17], тогда как повышенный СРБ предполагал полиартикулярное осложнение [18].

Изучая дифференциальную экспрессию микроРНК (miRNA) плазмы, Ma et al. обнаружили, что miR-16 и miR-146a в плазме могут служить маркерами активности заболевания, поскольку их концентрации коррелируют с количеством пораженных суставов и оценкой магнитно-резонансной томографии при ювенильном артрите (JAMRIS) [19].

Был предложен ряд клинических предикторов распространения заболевания при олигоартрите, включая раннее наличие заболевания голеностопного сустава и/или запястья, поражение более одного сустава, артрит по крайней мере одной верхней конечности и симметричное поражение суставов [15–17]. Кроме того, у детей с персистирующим или прогрессирующим течением были обнаружены значительно отличающиеся иммунологические характеристики в синовиальном инфильтрате с заметно большим обогащением Т-клетками, продуцирующими интерлейкин (IL)-17, в суставах детей с затяжным фенотипом [20].

Вполне возможно, что иммунные регуляторные механизмы играют важную роль в относительно доброкачественном, часто саморазрешающемся или даже самокупирующемся течении персистирующего олигоартicularного ЮИА. Одним из основных механизмов регуляции могут быть CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> регуляторные Т-клетки (Tregs). Чтобы понять роль этих лимфоцитов в контроле аутоиммунного процесса при персистирующем олигоартрите, de Kleer et al. оценили уровни FoxP3, специфического маркера активных CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Tregs клеток в периферической крови пациентов с олигоартicularным ЮИА. У пациентов с персистирующим олигоартicularным течением обнаруживались более высокие уровни матричной РНК (мРНК) FoxP3, чем у пациентов с прогрессирующим заболеванием, что подтверждает потенциальную роль пути Tregs во влиянии на тяжесть течения ЮИА с олигоартicularным началом [21]. В соответствии с этими наблюдениями Ruprecht et al. обнаружили более низкую долю CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> Tregs клеток, экспрессирующих большое количество FoxP3, у пациентов с полиартритом, чем у пациентов с олигоартритом [22]. Разработка терапев-

тических агентов, ингибирующих специфические цитокины, такие как IL-7 и IL-15, которые ограничивают супрессорную функцию Tregs, может быть потенциально подходящей для восстановления функции этих клеток.

Анализ подтипов Т-клеток в синовиальной жидкости может представлять собой еще один полезный метод для дифференциации пациентов с олигоарткулярным или полиарткулярным течением. Профилируя протеом синовиальной жидкости 22 детей с ЮИА, Gibson et al. обнаружили, что отдельные белки и их посттрансляционная модификация различались у детей, чье заболевание оставалось олигоарткулярным, и у детей с последующим полиарткулярным поражением [23]. Сосредоточив внимание на соотношении CD4<sup>+</sup>:CD8<sup>+</sup> Т-клеток, они обнаружили, что CD8<sup>+</sup> преобладают в группе, склонной к полиарткулярному развитию заболевания. Более того, в той же группе были выше уровни С-С хемокинового лиганда 5 (CCL5), хемокина, влияющего на миграцию CD8<sup>+</sup> Т-клеток [21].

#### *Прогнозирование терапевтического ответа*

В ряде исследований оценивалась роль биомаркеров в прогнозировании терапевтического ответа или в руководстве терапевтическим вмешательством при несистемном ЮИА. Было выявлено, что более высокий исходный уровень СОЭ связан с хорошим ответом на метотрексат (МТ), что позволяет предположить, что дети с более выраженным системным воспалением могут быть более склонны к положительному эффекту от терапевтических вмешательств [24, 25]. Также наличие ANA коррелирует с лучшим ответом на метотрексат, но не с частотой ремиссии [26].

Cattalini et al. исследовали биомаркерный состав синовиальной жидкости, полученной во время внутрисуставного введения кортикостероидов [27]. Их цель состояла в том, чтобы определить факторы, прогнозирующие продолжительность терапевтического эффекта. Уровни матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3), ИЛ-6 и ИЛ-10 коррелировали с исходом через 6 и 12 месяцев. В частности, более высокие уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 предсказывали более короткое время до рецидива синовиального воспаления и большую продолжительность эффекта кортикостероидов.

Kahn et al. обнаружили, что циркулирующие уровни TNF $\alpha$  увеличивались у детей с ЮИА после начала лечения этанерцептом, первым доступным ингибитором TNF [28]. Это, казалось бы, парадоксальное увеличе-

ние можно было бы объяснить образованием комплексов между TNF $\alpha$  и ингибитором TNF, что способствовало пролонгированному сохранению препарата в кровотоке. Было обнаружено, что увеличение этих комплексов через шесть недель после начала лечения прогнозирует долгосрочную эффективность этанерцепта. Авторы предположили, что корреляция между повышением уровня TNF $\alpha$  и сохранением препарата в организме может идентифицировать подгруппу пациентов с патологическим процессом, в большей степени обусловленным TNF $\alpha$ .

Кальгранулины являются наиболее известными белками S100 и известны как миелоидные белки (MRP). К ним относятся S100A8, S100A9 и S100A12; первые два могут димеризоваться в гетерокомплекс S100A8/A9, также известный как MRP8/14 или кальпротектин. S100A8 и S100A9 представляют собой цитоплазматические белки, экспрессируемые фагоцитами, которые индуцируют секрецию нескольких провоспалительных цитокинов, включая IL-6, TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ; S100A12 представляет собой провоспалительный белок, преимущественно секретлируемый гранулоцитами, который способствует врожденным иммунным реакциям, включая хемотаксическую активность и активацию внутриклеточных сигнальных каскадов, ведущих к продуцированию цитокинов и индукции окислительного стресса. Считается, что маркер активации нейтрофилов S100A12 и маркер активации фагоцитов MRP8/14 вместе с высокочувствительным СРБ (hsСРБ) указывают на субклиническое воспаление на молекулярном уровне. В проспективном исследовании со всеми представленными типами ЮИА Moncrieffe et al. продемонстрировали, что пациенты с более высокими уровнями MRP8/14 до начала лечения с большей вероятностью имели лучший ответ на лечение через 6 месяцев наблюдения [25]. Такая же корреляция между исходными уровнями MRP-8/14 и ответом на лечение наблюдалась Anink et al., которые проанализировали данные из трех национальных регистров, включая пациентов, которые получали этанерцепт или адалимумаб в качестве первого биологического лечения [29].

Marrasco et al. исследовали, коррелируют ли аномалии субпопуляций В-клеток у пациентов с олиго- и полиарткулярным ЮИА с клиническими особенностями и реакцией на терапию. Было продемонстрировано, что переключаемые В-клетки памяти умножаются в процессе заболевания быстрее, чем у здоровых людей, и что это умножение более заметно у пациентов с ранним началом ЮИА. Интересно, что ингибито-

ры TNF способны блокировать это умножение у пациентов со стойкой ремиссией, но не у пациентов с персистентно активным заболеванием [30].

Недавно Mo et al. разработали модель с хорошей воспроизводимостью для раннего прогнозирования эффективности этанерцепта при лечении ЮИА с использованием передовых алгоритмов машинного обучения. В окончательную модель были включены такие параметры, как количество пораженных суставов, временной интервал, процентное содержание лимфоцитов и масса тела. Авторы предложили использовать этот простой инструмент для раннего прогнозирования реакции на этанерцепт и предотвращения неэффективности лечения или побочных эффектов [31].

При проведении молекулярно-генетических исследований несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) оказались связаны с ответом на лечение при ЮИА, причем ABCB1 и ABCG3 коррелировали с хорошим ответом на метотрексат по многим категориям ЮИА (ILAR) [32]. С другой стороны, SNP в области SLC19A1 были связаны с более слабым ответом на метотрексат [32].

#### *Прогнозирование рецидива заболевания*

Было выявлено, что уровни кальгранулинов и hsCRP, измеренные в период отмены лечения, могут предсказать возникновение обострений. В частности, S100A12 и MRP-8/14 показали себя вполне достоверно в прогнозировании ранних обострений в течение 3 месяцев после прекращения лечения. Напротив, hsCRP может добавить некоторую информацию для прогнозирования более поздних вспышек. На основании этих результатов было высказано предположение, что анализы этих биомаркеров могут использоваться в клинической практике для стратификации с учетом риска при принятии решений о прекращении или продолжении терапии после достижения ремиссии заболевания [33, 34].

Отсутствие рекомендаций по отмене ингибиторов TNF является нерешенной проблемой, поскольку у многих пациентов после прекращения терапии возникает обострение, несмотря на отсутствие клинической активности во время лечения. Leong et al. идентифицировали уникальную дискриминационную иммуно-транскриптомную сигнатуру, связанную с рецидивом через 8 месяцев после прекращения биологической терапии. В частности, пациенты с рецидивом были обогащены воспалительной подгруппой памяти CD4 (CD4+CD45RA-TNFα+), заметно дефицитной

по иммунным контрольным точкам (PD1-CD152-) [35]. Идентификация этих подмножеств памяти CD4 с нарушенной регуляцией может помочь в определении клинического предопределения еще до отмены терапии. Более того, понимание этих механизмов может стать целью будущих терапевтических вмешательств.

Повторное введение биологических агентов часто является высокоиммуногенным и может вызвать образование нежелательных антилекарственных антител (ADA), что частично может купироваться одновременным введением метотрексата [36]. Формирование ADA задокументировано для всех лицензированных биологических препаратов при ЮИА, но их эффекты варьируются для разных препаратов. В частности, только ADA при применении адалимумаба (рекомбинантные человеческие моноклональные антитела против TNFα) и инфликсимаба (химерные человеческо-мышинные моноклональные антитела против TNFα) связаны со снижением сквозных уровней и потерей эффективности [36–39]. Таким образом, существует потенциальная клиническая важность мониторинга ADA и сквозных концентраций, особенно у пациентов, получающих монотерапию адалимумабом и инфликсимабом.

Критически важный вопрос, который часто задают родители, а также врачи, заключается в том, когда и можно ли детям в состоянии ремиссии уменьшить или прекратить фармакотерапию. Полное понимание того, что такое ремиссия на клеточном и молекулярном уровне, может помочь врачам в принятии соответствующего решения.

Jiang et al. изучали экспрессию генов мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) и гранулоцитов больных ЮИА, с использованием полногеномных технологий. Они обнаружили, что ремиссия при ЮИА, вызванная метотрексатом или метотрексатом в сочетании с ингибитором TNF, характеризуется многочисленными различиями в экспрессии генов в PBMC и гранулоцитах. Существенные различия между детьми в стадии ремиссии и здоровым контролем наблюдались в профилях экспрессии гранулоцитов, в общей сложности 207 дифференциально экспрессируемых генов, что подтверждает фундаментальную роль нейтрофилов в патогенезе ЮИА и их реакции на терапию. Таким образом, было продемонстрировано, что ремиссия – это не восстановление иммунологической нормы, а скорее переупорядочение профилей транскрипции таким образом, что провоспалительные реакции уравниваются противовоспалительными реакциями [40].

Основные биомаркеры для прогнозирования исхода и терапевтического ответа при несистемном ЮИА

Биомаркеры периферической крови	Направление тренда	Клиническое значение
ESR	Повышается	Ассоциируется с неблагоприятным исходом при олигоартрите. Прогнозирует хороший ответ на метотрексат
СРБ	Повышается	Прогнозирует риск расширения артрита при олигоартрите
hsСРБ	Повышается	Прогнозирует возникновение рецидива при отмене лечения
S100A8, S100A9	Повышается	Прогнозирует реакцию на метотрексат и биотерапию
S100A12	Повышается	Прогнозирует реакцию на метотрексат и биологические препараты. Прогнозирует возникновение рецидива после отмены лечения.
FoxP3 (маркер активных Tregs)	Повышается	Коррелирует со стойким олигоартикулярным течением
Tnfa/Tnf комплексные ингибиторы	Повышается	Прогнозирует долгосрочную эффективность этанерцепта через 6 недель после начала лечения.
miR-16, miR-146a	Повышается	Сопоставимо с количеством пораженных суставов и JAMRIS
Синовиальная жидкость		
CCL5	Повышается	Прогнозирует риск расширения артрита при олигоартрите
CD4+:CD8+Тклетки соотношение	Понижается	Прогнозирует риск расширения артрита при олигоартрите
IL-6	Повышается	Прогнозирует более короткое время до рецидива синовита
IL-10	Повышается	Предсказывает более продолжительный эффект кортикостероидов
Tnfa	Повышается	Коррелирует с полиартикулярным течением заболевания
CH3LI	Повышается	Коррелирует с воспалительными параметрами при олигоартрите

Исходя из этих данных, необходимы лонгитюдные исследования для выявления биомаркеров, полезных для оптимизации терапевтических решений.

В таблице суммарно представлены основные биомаркеры несистемного ЮИА, обсуждаемые в данной статье.

### Заключение

В последние годы наблюдается повышенный интерес к разработке биомаркеров ЮИА. Наличие надежных и зарекомендовавших себя биомаркеров может помочь лучше охарактеризовать генетическую, иммунологическую и клиническую гетерогенность заболевания и, как следствие, сделать возможной более точную и рациональную классификацию. Кроме того, биомаркеры могут представлять точные параметры для количественной оценки уровня активности заболевания, определять ремиссию заболевания «биологически», а не только на основании клинических данных, оценивать терапевтический ответ, прогнозировать обострение после достижения ремиссии, предупреждать риск осложнений, а также управлять терапевтическим выбором.

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

### Список литературы

1. Malattia C., Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. The Autoimmune Diseases. 2020. P. 675–690. DOI:10.1016/b978-0-12-812102-3.00035-x.
2. Ravelli A., Schiappapietra B., Verazza S., Martini A. Juvenile Idiopathic Arthritis. The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases. 2017. P. 167–187. DOI: 10.1016/b978-0-12-803267-1.00007-7.

3. Barut K., Adrovic A., Şahin S., et al. Juvenile Idiopathic Arthritis // *Balk Med J*. 2017. Vol. 34. No. 2. P. 90–101. DOI: 10.4274/balkanmedj.2017.0111.
4. Martini A., Ravelli A., Avcin T., et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: first Steps. Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus // *J Rheumatol*. 2019. Vol. 46. No. 2. P. 190–197. DOI: 10.3899/jrheum.180168.
5. Giancane G., Alongi A., Rosina S., et al. Recent therapeutic advances in juvenile idiopathic arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017. Vol. 31. No. 4. P. 476–487. DOI: 10.1016/j.berh.2018.01.001.
6. Ravelli A., Consolaro A., Horneff G., et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann Rheum Dis*. 2018. Vol. 77. No. 6. P. 819–828. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213030.
7. Mahmud S.A., Binstadt B.A. Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1–10. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03168.
8. Ravelli A., Varnier G., Oliveira S., et al. Antinuclear antibody-positive patients should be grouped as a separate category in the classification of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63. No. 1. P. 267–275. DOI: 10.1002/art.30076.
9. Rooney M., Varsani H., Martin K., et al. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors in juvenile chronic arthritis // *Rheumatology*. 2000. Vol. 39. No. 4. P. 432–438. DOI: 10.1093/rheumatology/39.4.432.
10. Maggi L., Mazzoni A., Cimaz R., et al. Th17 and Th1 Lymphocytes in Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 450. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00450.
11. Maggi L., Margheri F., Luciani C., et al. Th1-Induced CD106 Expression Mediates Leukocytes Adhesion on Synovial Fibroblasts from Juvenile Idiopathic Arthritis Patients // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. No. 4. P. e0154422. DOI: 10.1371/journal.pone.0154422.
12. Capone M., Maggi L., Santarlasci V., et al. Chitinase 3-like-1 is produced by human Th17 cells and correlates with the level of inflammation in juvenile idiopathic arthritis patients // *Clin Mol Allergy*. 2016. Vol. 14. P. 16. DOI: 10.1186/s12948-016-0053-0.
13. Throm A.A., Moncrieffe H., Orandi A.B., et al. Identification of enhanced IFN- $\gamma$  signaling in polyarticular juvenile idiopathic arthritis with mass cytometry // *JCI Insight*. 2018. No. 3 (15):15. DOI: 10.1172/jci.insight.121544.
14. Nagy A., Mosdosi B., Simon D., et al. Peripheral Blood Lymphocyte Analysis in Oligo- and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Receiving Methotrexate or Adalimumab Therapy: a Cross-Sectional Study // *Front Pediatr*. 2020. Vol. 8. P. 1–8. DOI: 10.3389/fped.2020.614354.
15. Alberdi-Saugstrup M., Zak M., Nielsen S., Herlin T., Nordal E., Berntson L., Fasth A., Rygg M., Klaus Müller. Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). High-sensitive CRP as a predictive marker of long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis // *Rheumatol Int*. 2017. Vol. 37 (5). P. 695–703. DOI: 10.1007/s00296-017-3657-x.
16. Al-Matar M., Petty R., Tucker L., et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 46. No. 10. P. 2708–2715. DOI: 10.1002/art.10544.
17. Felici E., Novarini C., Magni-Manzoni S., et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis // *J Rheumatol*. 2005. Vol. 32. No. 9. P. 1805–1810. PMID: 16142881.
18. Schiappapietra B., Bava C., Rosina S., et al. A prediction rule for polyarticular extension in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis // *Clin Exp Rheumatol*. 2021. Vol. 39. No. 4. P. 913–919. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/uxnm7j.
19. Ma X., Wu F., Xin L., et al. Differential plasma microRNAs expression in juvenile idiopathic arthritis // *Mod Rheumatol*. 2016. Vol. 26. No. 2. P. 224–232. DOI: 10.3109/14397595.2015.1060663.
20. Paroli M., Spadea L., Caccavale R., Spadea L., Paroli M.P., Nante N. The Role of Interleukin-17 in Juvenile Idiopathic Arthritis: From Pathogenesis to Treatment // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58 (11). P. 1552. DOI: 10.3390/medicina58111552.
21. De Kleer I.M., Wedderburn L.R., Taams L.S., et al. CD4 + CD25 bright Regulatory T Cells Actively Regulate Inflammation in the Joints of Patients with the Remitting Form of Juvenile Idiopathic Arthritis // *J Immunol*. 2004. Vol. 172. No. 10. P. 6435–6443. DOI: 10.4049/jimmunol.172.10.6435.
22. Ruprecht C.R., Gattorno M., Ferlito F., et al. Co-expression of CD25 and CD27 identifies FoxP3+ regulatory T cells in inflamed synovia // *J Exp Med*. 2005. Vol. 201. No. 11. P. 1793–1803. DOI: 10.1084/jem.20050085.
23. Gibson D.S., Finnegan S., Jordan G., et al. Stratification and monitoring of juvenile idiopathic arthritis patients by synovial proteome analysis // *J Proteome Res*. 2009. Vol. 8. No. 12. P. 5601–5609. DOI: 10.1021/pr900680w.
24. Shoop-Worrall S., Wu Q., Davies R., et al. Predicting disease outcomes in juvenile idiopathic arthritis: challenges, evidence, and new directions // *Lancet Child Adolesc Heal*. 2019. Vol. 3. No. 10. P. 725–733. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30188-9.
25. Moncrieffe H., Ursu S., Holzinger D., et al. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein // *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013. Vol. 52. No. 8. P. 1467–1476. DOI: 10.1093/rheumatology/ket152.
26. Glerup M., Herlin T., Twilt M. Remission rate is not dependent on the presence of antinuclear antibodies in juvenile idiopathic arthritis // *Clin Rheumatol*. 2017. Vol. 36. No. 3. P. 671–676. DOI: 10.1007/s10067-017-3540-x.
27. Cattalini M., Maduskuie V., Fawcett P., et al. Predicting duration of beneficial effect of joint injection among children with chronic arthritis by measuring biomarkers concentration in synovial fluid at the time of injection // *Clin Exp Rheumatol*. 2008. Vol. 26. No. 6. P. 1153–1160. PMID: 19210889.
28. Kahn R., Berthold E., Gullstrand B., et al. Circulating complexes between tumour necrosis factor-alpha and etanercept predict long-term efficacy of etanercept in juvenile idiopathic arthritis // *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016. Vol. 105. No. 4. P. 427–432. DOI: 10.1111/apa.13319.
29. Anink J., Van Suijlekom-Smit L.W.A., Otten M.H. et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2015. Vol. 17. No. 1. P. 1–8. DOI: 10.1186/s13075-015-0723-1.
30. Marasco E., Aquilani A., Cascioli S., et al. Switched Memory B Cells Are Increased in Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Change Over Time Is Related to Response to Tumor Necrosis Factor Inhibitors // *Arthritis Rheumatol*. 2018. Vol. 70. No. 4. P. 606–615. DOI: 10.1002/art.40410.
31. Mo X., Chen X., Jeong C., et al. Early Prediction of Clinical Response to Etanercept Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis Using Machine Learning // *Front Pharmacol*. 2020. Vol. 11. P. 1–9. DOI: 10.3389/fphar.2020.01164.
32. Pastore S., Stocco G., Favretto D., De Iudicibus S., Taddeo A., d'Adamo P., Malusà N., Addobbati R., Decorti G., Lepore L., Ventura A. Genetic determinants for methotrexate response in juvenile idiopathic arthritis // *Front Pharmacol*. 2015 Mar 23. № 6. P. 52. DOI: 10.3389/fphar.2015.00052.
33. Ahn J.G. Role of Biomarkers in Juvenile Idiopathic Arthritis // *J Rheum Dis*. 2020. Vol. 27. P. 233–240. DOI: 10.4078/jrd.2020.27.4.233.
34. Rothmund F., Gerss J., Ruperto N., et al. Validation of relapse risk biomarkers for routine use in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Care Res*. 2014. Vol. 66. No. 6. P. 949–955. DOI: 10.1002/acr.22248.

35. Leong J.Y., Chen P., Yeo J.G., et al. Immunome perturbation is present in patients with juvenile idiopathic arthritis who are in remission and will relapse upon anti-TNF $\alpha$  withdrawal // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78. No. 12. P. 1712–1721. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216059.
36. Brunelli J., Silva C., Pasoto S., et al. Anti-adalimumab antibodies kinetics: an early guide for juvenile idiopathic arthritis (JIA) switching // *Clin Rheumatol*. 2020. Vol. 39. No. 2. P. 515–521. DOI: 10.1007/s10067-019-04798-6.
37. Ruperto N., Lovell D.J., Cuttica R., et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension // *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol. 69. No. 4. P. 718–722. DOI: 10.1136/ard.2009.100354.
38. Skrabl-Baumgartner A., Seidel G., Langner-Wegscheider B., et al. Drug monitoring in long-term treatment with adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // *Arch Dis Child*. 2019. Vol. 104. No. 3. P. 246–250. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315060.
39. Marino A., Real-Fernández F., Rovero P., et al. Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence and clinical correlations // *Clin Rheumatol*. 2018. Vol. 37. No. 5. P. 1407–1411. DOI: 10.1007/s10067-018-4057-7.
40. Jiang K., Frank M.B., Chen Y., et al. Genomic characterization of remission in juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2013. Vol. 15. No. 4. P. R100. DOI: 10.1186/ar4280.