

# FEATURES OF THE IMMUNOLOGICAL PROFILE IN CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS OF SYSTEMIC ONSET DEPENDING ON DISEASE ACTIVITY

D.I.Akhmedova<sup>2</sup>  I.B.Kasimova<sup>1</sup>  A.A.Ibragimov<sup>1</sup> 

1. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan.

2. Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan.

OPEN ACCESS

IJSP

## Correspondence

Akhmedova Dilorom Ilhamovna,  
Tashkent State Medical University,  
Tashkent, Uzbekistan.

e-mail: [diloromahmedova@mail.ru](mailto:diloromahmedova@mail.ru)

Received: 28 September 2025

Revised: 17 November 2025

Accepted: 05 December 2025

Published: 05 December 2025

Funding source for publication:  
Andijan state medical institute and  
I-EDU GROUP LLC.

**Publisher's Note:** IJSP stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee IJSP, Andijan, Uzbekistan. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abstract.

**Relevance.** Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a distinct autoinflammatory subtype of juvenile arthritis, characterized by pronounced systemic inflammation and extra-articular manifestations such as fever, rash, and hepatosplenomegaly. The disease is associated with dysregulated production of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18), which determine its severity and increase the risk of complications. Conventional inflammatory markers, such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), are often insufficiently specific for accurate assessment of disease activity. Therefore, studying cytokine profiles and identifying reliable immunological biomarkers is particularly relevant for timely diagnosis, objective evaluation of disease activity, and optimization of individualized treatment strategies in children with sJIA, ultimately contributing to improved clinical outcomes and better prognosis.

**Objective.** To study the characteristics of the course of juvenile arthritis depending on disease activity in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA).

**Materials and Methods.** A prospective cohort study including 74 children with juvenile arthritis (44 of them with sJIA) was conducted from 2021 to 2023. The diagnosis was established according to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria (2001). Immunological assessments included measurement of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ) using the RANDOX biochip technology, as well as autoimmune markers (S-100, serum ferritin) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on a Multiskan FS, conducted in the clinical laboratory of RSPMCP. The level of disease activity was assessed using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score 27 (JADAS27). Statistical analysis was performed using StatPlus v8.0.3 and Microsoft Excel; correlations were assessed with Spearman's rank correlation coefficient, and differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** Our findings demonstrated a strong positive correlation between IL-1 and IL-6 ( $r_s = 0.89$ ;  $p = 0.0000$ ), a moderate negative correlation between IL-1 and S-100 ( $r_s = -0.298$ ;  $p = 0.59$ ), and a weak negative correlation with JADAS27 ( $r_s = -0.278$ ;  $p = 0.067$ ). A very weak positive correlation was observed between IL-1 and TNF- $\alpha$  ( $r_s = 0.15$ ;  $p = 0.34$ ) and between IL-1 and ferritin ( $r_s = 0.18$ ;  $p = 0.24$ ).

**Conclusion.** It has been demonstrated that systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is characterized by a distinct immunological profile dominated by elevated levels of proinflammatory cytokines, including IL-1, IL-6, and IL-18, which contribute to the development of systemic clinical manifestations and disease severity. A significant positive correlation between IL-18 and ferritin levels ( $r_s = 0.46$ ;  $p = 0.0019$ ) suggests that ferritin may serve not only as an indicator of inflammation but also as an active proinflammatory mediator involved in the immunopathogenesis of sJIA.

**Key words:** IL-18, systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, IL-6, JADAS27.

## ВВЕДЕНИЕ

ЮАсСН — это детский артрит, отличающийся от других подтипов ЮА преобладанием системного воспаления и внесуставных признаков, включая ежедневную лихорадку, сыпь, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию и серозит [1]. Пациенты с ювенильным артритом с системным началом (ЮАсСН) попадают в категорию системного артрита в классификации детских артритов, предложенной Международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR) 2001 года. Дети с этим заболеванием составляют от 10 до 20 процентов всех случаев ювенильного артрита (ЮА). Однако данные свидетельствуют о том, что это заболевание является уникальным состоянием, похожим на аутовоспалительное семейство заболеваний, с различными проявлениями и моделями ответа на лечение, которые отличают его от других

заболеваний, относящихся к категории ЮА [2,3].

Оценка активности заболевания при ЮА обычно включает лабораторные маркеры воспаления, уже проверенные в клинической практике, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ). Значительные усилия сосредоточены на выявлении других сывороточных биомаркеров активности заболевания, которые являются более чувствительными и надежными. Несколько исследований были посвящены биомаркерам у пациентов с ЮА до сих пор, и несколько кандидатов были идентифицированы в разведочных исследованиях, включая множество различных хемокинов и цитокинов [3,4]. Хотя патофизиология ЮАсСН остается неясной, было высказано предположение, что ЮАсСН — это аутовоспалительное состояние, вызванное непрерывной активацией врожденных иммунных путей, что приводит к aberrантной индукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-6, IL-1 и IL-18 [5]. Изучение провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 и IL-18, при ЮА системного начала является актуальным для точной диагностики, оценки активности заболевания и оптимизации терапии у детей.

**Цель.** Целью исследования является выявление особенностей иммунологического профиля у больных ЮАсСН и его корреляция с уровнем активности заболевания.

**Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование, включающее 74 детей с ЮА, (из них 44 детей с ЮАсСН) было проведено с 2021 по 2023 года. Все дети получают лечение в кардиоревматологическом отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (РСНПМЦП). Диагноз был выставлен согласно критерием Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) 2001 года.

Иммунологические исследования, включающие определение провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ) с использованием биочип технологии RANDOX. Определение аутоиммунных маркеров (S-100, сывороточного ферритина) иммуноферментным методом (ИФА) на аппарате Multiskan FS (Германия), проводились в клиничко-лабораторном отделе РСНПМЦП.

Уровень активности заболевания оценивался с использованием шкалы Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS27) [5]. Неактивное течение ювенильного артрита (H3) определялось на основании критериев Wallace и значений шкалы JADAS27 [6–8].

Статистический анализ проводился с использованием программы “StatPlus” (v8.0.3 для macOS; StatPlus:mac, AnalystSoft Inc. Версия v8.) и “Microsoft Excel”. Описательная статистика была рассчитана для всех переменных. Корреляции были выражены с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Возраст обследованных детей составил  $9,55 \pm 3,77$  лет, медианное значение возраста детей с ЮА составило 9 лет (IQR; 6-13), самый маленький возраст составил 2 лет. У 44 (100%) пациента на момент определения IL-1, IL-6, IL-18, TNF-  $\alpha$ , S-100 имелась активная форма ЮАсСН (рис.1).

Общий уровень IL-18 в сыворотке крови варьировался от 100.4 до 313.8 pg/ml (верхняя граница нормы 270 pg/ml), медианное значение составило 248.9 pg/ml (IQR 193.95–286.2). Была проанализирована взаимосвязь между уровнем IL-18 и другими иммунологическими маркерами у пациентов с ЮАсСН. При сопоставлении IL-18 с другими иммунологическими маркерами было установлено прямая умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем IL-18 и ферритином ( $r_s = 0,50$ ;  $p = 0,00052$ ), а также прямая слабая корреляционная взаимосвязь между IL-1 ( $r_s = 0,21$ ;  $p = 0,175$ ), IL-6 ( $r_s = 0,20$ ;  $p = 0,199$ ), JADAS27 ( $r_s = 0,19$ ;  $p = 0,2$ ). Было выявлено обратная слабая корреляционная взаимосвязь между IL-18 и TNF-  $\alpha$  ( $r_s = -0,27$ ;  $p = 0,07$ ), не было выявлено корреляционной взаимосвязи между IL-18 и S-100 ( $r_s = 0,08$ ;  $p = 0,59$ ) (рис.1).

Медианное значение показателей IL-1 у детей с ЮАсСН составило 17.1 pg/ml (IQR; 6.47-24.37), минимальное значение — 3.7 pg/ml, максимальное — 32.6 pg/ml (верхняя граница нормы 11 pg/ml) (рис.2). Наши результаты продемонстрировали прямую сильную корреляцию между IL-1 и IL-6 ( $r_s = 0,89$ ;  $p = 0,0000$ ), обратную умеренную корреляцию между IL-1 и S-100 ( $r_s = -0,298$ ;  $p = 0,59$ ), обратную слабую корреляцию между JADAS27 ( $r_s = -0,278$ ;  $p = 0,067$ ). Прямая очень слабая корреляционная взаимосвязь была установлена между IL-1 и TNF-  $\alpha$  ( $r_s = 0,15$ ;  $p = 0,34$ ) и ферритином ( $r_s = 0,18$ ;  $p = 0,24$ ) (рис.2).

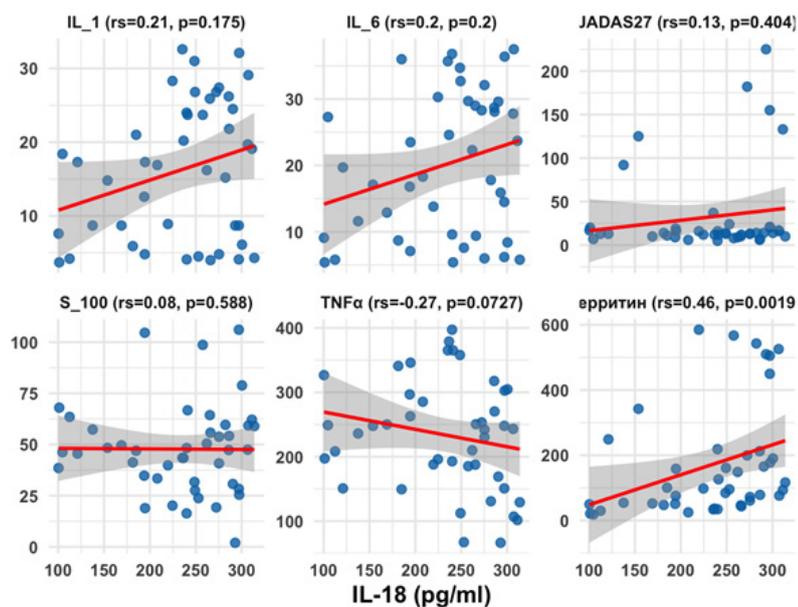


Рисунок-1. Результаты корреляционного анализа Спирмена между уровнями IL-18, маркёров воспаления и индексом JADAS27.

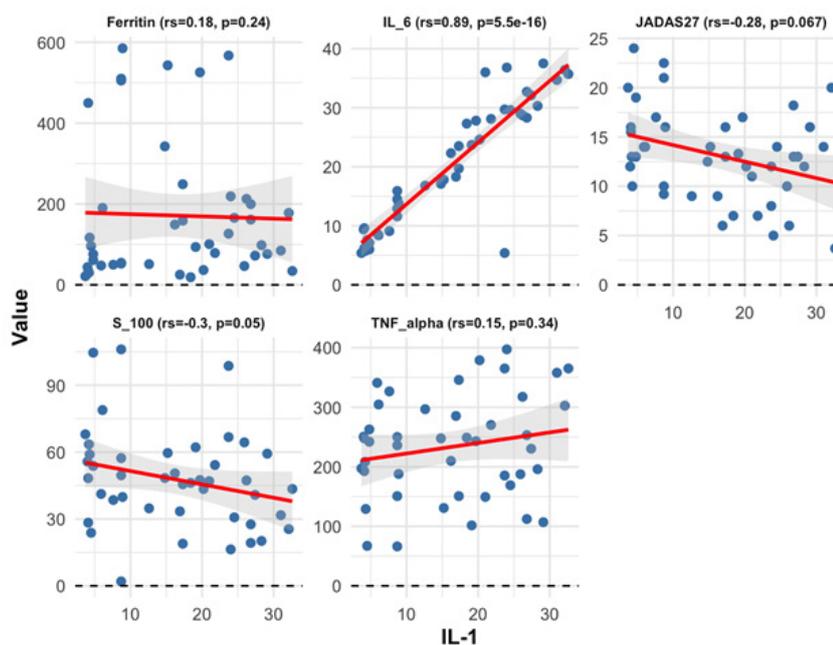
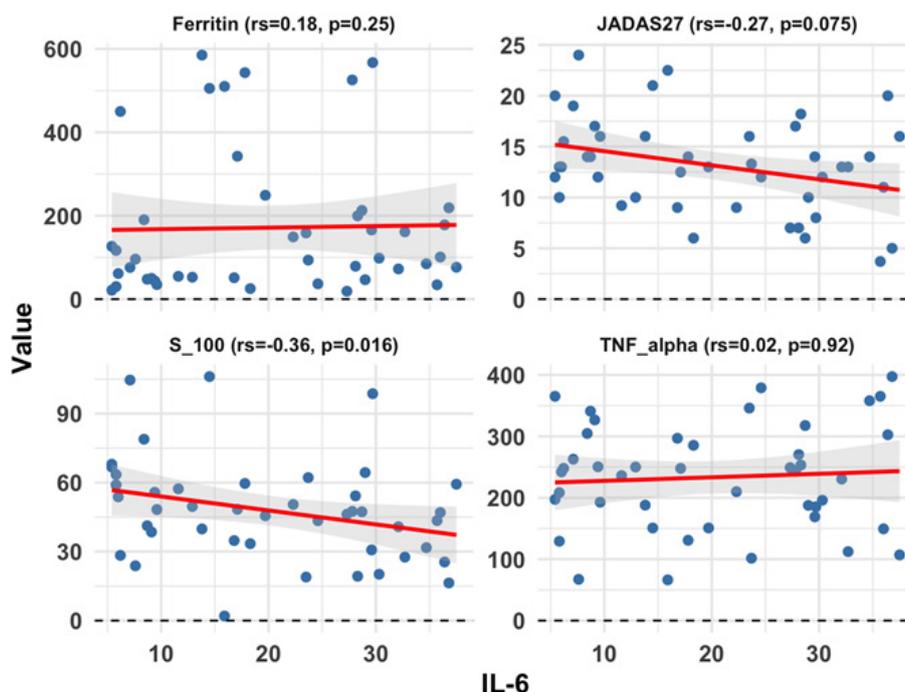


Рисунок-2. Результаты корреляционного анализа Спирмена между уровнями IL-1 и другими иммунологическими маркерами.

У детей с ЮАсСН общий уровень IL-6 в сыворотке крови варьировался от 5.4 до 37.5 pg/ml (верхняя граница нормы 10 pg/ml), медианное значение составило 19 pg/ml (IQR 9.17-29.45) (рис.3). При сопоставлении IL-6 с показателями активности ЮАсСН было выявлено обратная слабая корреляционная взаимосвязь с JADAS27 ( $rs = -0,27$ ;  $p=0,075$ ) и прямая очень слабая корреляционная взаимосвязь с ферритином ( $rs = -0,17$ ;  $p=0,25$ ). Было установлено обратная умеренная корреляционная взаимосвязь между уровнем IL-6 и показателями S-100 ( $rs = -0,36$ ;  $p = 0,0157$ ). Не было выявлено корреляционной взаимосвязи между IL-6 и TNF- $\alpha$  ( $rs = 0,016$ ;  $p = 0,91$ ) (рис.3).

**Обсуждение.** Интерлейкин-18 (IL -18) — мощный провоспалительный цитокин, участвующий в защите хозяина от инфекций и регулирующий врожденный и приобретенный иммунный ответ [9]. У пациентов с ЮА отмечается увеличение концентрации IL -18 в сыворотке крови, коррелирующее с активностью заболевания (лихорадка, артрит и увеличение уровня острофазовых показателей), особенно у

пациентов с ЮАсСН [10]. IL-18—провоспалительный цитокин, первоначально обозначенный как IGIF (“interferon-gamma inducing factor”, фактор, индуцирующий продукцию интерферона). Несмотря на большое количество отчетов, указывающих на незаменимую роль IL-18 при аутоиммунных заболеваниях, многие из них все еще неясны [9]. Биомаркеры в идеале могут быть внедрены в повседневную клиническую помощь для выявления пациентов с ЮА с особым риском осложненного течения заболевания, например, для достижения неактивности заболевания, рецидива заболевания или возникновения осложнений [9].



**Рисунок-3. Результаты корреляционного анализа Спирмена между уровнями IL-6 и другими иммунологическими маркерами.**

ФНО вырабатывается в основном активированными макрофагами и вызывает воспаление, связываясь со своими рецепторами на других клетках [11]. Он является членом суперсемейства факторов некроза опухоли, семейства трансмембранных белков, которые являются цитокинами, химическими посредниками иммунной системы [12]. Чрезмерная продукция воспалительного цитокина фактора некроза опухоли ФНО-альфа (ФНО $\alpha$ ) играет ключевую роль в поддержании многих хронических воспалительных ревматических заболеваний, особенно тех, которые зависят от взаимосвязи между Т-клетками и макрофагами [13].

Уровни S100 в сыворотке повышены у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, и несколько исследований продемонстрировали их полезность в качестве диагностических маркеров воспаления [14, 15]. Уровни S100A8/A9 и S100A12 считались чувствительными биомаркерами активности заболевания при ревматологических расстройствах и могут даже в большей степени отражать степень воспаления, чем скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ) [16].

Вывод. Доказано, что иммунологическими маркерами ЮАсСН являются провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-18), повышение уровня которых обуславливает развитие клинических проявлений и тяжёлое течение заболевания. Выявлена положительная взаимосвязь IL-18 с ферритином ( $rs = 0,46$ ;  $p = 0,0019$ ), что свидетельствует о том, что ферритин является провоспалительным медиатором развития ЮАсСН.

#### LIST OF REFERENCES

- [1] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2.
- [2] Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Irtter L, Ruperto N, et al. American College

of Rheumatology Provisional Criteria for Defining Clinical Inactive Disease in Select Categories of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2015;63(7):929–936. DOI: 10.1002/acr.20497

[3] Stella Amarachi Ihim, Sharafudeen Dahiru Abubakar, Zeineb Zian, 6 Takanori Sasaki, Mohammad Saffarioun, Shayan Maleknia, and Gholamreza Azizicorresponding author *Front Immunol*. 2022; 13: 919973. Published online 2022 Aug 11. doi: 10.3389/fimmu.2022.919973.

[4] Yasin S, Fall N, Brown RA, Henderlight M, Canna SW, Girard-Guyonvarc'h C, et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):361-366. doi: 10.1093/rheumatology/kez282.

[5] van Loo G, Bertrand MJ (May 2023). «Death by TNF: a road to inflammation». *NatureReviewsImmunology*. 2023 (5): 289303. doi:10.1038/s41577-022-00792-3.

[6] Croft M, Siegel RM (March 2017). «Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases». *Nature ReviewsRheumatology*. 13 (4): 217233. doi:10.1038/nrrheum.2017.22. PMC 5486401. PMID 28275260.

[7] Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:499–505. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-203923.

[8] Yasin S., Vastert S.J., de Jager W. et al. IL-18 as a biomarker linking systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome. *Rheumatology*. 2020. DOI: 10.1093/rheumatology/kez282

[9] Put K., Van Gorp H., Vanden Berghe W. Tipping the balance between interleukin-18 and interferon- $\gamma$  in autoinflammatory diseases. *Rheumatology*. 2015. DOI: 10.1093/rheumatology/keu508

[10] Boom V., Schulert G.S., de Jesus A. et al. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2015. DOI: 10.1186/s12969-015-0055-3

[11] Girard-Guyonvarc'h C., Volteau M., Allantaz F. et al. The Role of Interleukin-18/ Interleukin-18-Binding Protein in Adult-Onset Still's Disease and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. DOI: 10.3390/jcm11020430

[12] Souma K., Nozaki T., Koga T. Serum interleukin-18 level as a possible early diagnostic biomarker in systemic juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2023. DOI: 10.1111/1756-185X.14534

[13] Canna S.W., Grom A.A., de Jesus A. It is time for IL-18–based trials in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2023. DOI: 10.1186/s12969-023-00867-y

[14] De Matteis A., Melki I., Hot A. Systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease: a comprehensive review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024. DOI: 10.1136/ard-2024-266575

[15] Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(1):21–29. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211008

[16] Bağlan E, et al. Retrospective evaluation of patients... *Akt Rheumatol*. 2022;47:152–157. DOI: 10.1055/a-1450-1436