

И.З. Турцевич¹, Г.А. Новик¹, Н.В. Бычкова², Н.И. Давыдова²,
М.Ю. Фролова², О.Н. Старцева²

ДИНАМИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ХЕЛПЕРОВ И ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

¹ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ,
²ФГБУ Всероссийский центр экстремальной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России,
г. Санкт-Петербург, РФ

*Turtsevich I.Z.¹, Novik G.A.¹, Bychkova N.V.², Davydova N.I.²,
Frolova M.Yu.², Startseva O.N.²*

DYNAMICS OF THE SUBPOPULATION OF T-HELPER CELLS AND CYTOKINES IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS ON A BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT, WHICH INCLUDES METABOLIC DRUGS

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; ²Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine
of EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Проведено исследование общей популяции Т-хелперов и их субпопуляций (наивных Т-клеток и Т-клеток памяти), Th17-клеток и воспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17А и FNO α) у пациентов с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Для изучения возможных метаболических нарушений определяли уровни молочной и пировиноградной кислоты в периферической крови с последующей коррекцией имеющихся изменений с использованием метаболических препаратов (L-карнитин), а также выявление зависимости между метаболическими нарушениями и аутоиммунным воспалением. Дети были разделены на несколько групп, учитывали пол, вариант суставного поражения, эффективность проводимого лечения и исход заболевания. При сопоставлении результатов было обнаружено, что в основной группе отмечалось значительное снижение показателей молочной кислоты на фоне приема L-карнитина. Уровень молочной кислоты положительно коррелировал с общим количеством Т-хелперов. Впервые была показана необходимость применения метаболических препаратов (L-карнитин) в лечении детей с ЮИА на реабилитационном этапе лечения.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, L-карнитин, оксидантный стресс, Th17-клетки, ИЛ17А, дети.

A plenty of population of T-helpers and their subsets (native T-cells and memory T-cells), Th17-cells and inflammatory cytokines (IL1 β , IL6, IL17A, and FNO α) were studied in patients with different types of juvenile idiopathic arthritis (JIA). To reveal possible metabolic disorders, the levels of lactic and pyruvic acids were measured in the peripheral blood with subsequent correction of current changes using metabolic support (L-carnitine), as well as the correlation between the identification of metabolic disorders and autoimmune inflammation. The children were divided into several

Контактная информация:

Турцевич Инга Зауровна – аспирант каф. педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ
Адрес: Россия, 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (981)739-02-10, E-mail: iturtsevich@gmail.com
Статья поступила 6.08.14, принята к печати 24.09.14.

Contact information:

Turtsevich Inga Zaurovna – Postgraduate with Department of Pediatrics n.a. Prof. I.M. Vorontsov of Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
Address: Russia 194100 St. Petersburg, Litovskaya street, 2
Tel.: (981)739-02-10, E-mail: iturtsevich@gmail.com
Received on Aug. 6, 2014; submitted for publication on Sept. 24, 2014

groups, taking into account the gender, the articular lesion type, the treatment efficacy and the outcome of the disease. When comparing results, the main group showed significant decrease of lactate blood level on the background of L-carnitine administration. The level of lactic acid was positively correlated with the total number of T-helper cells. The necessity of metabolic drugs (L-carnitine) was demonstrated for the first time in children with JIA on the rehabilitation stage of treatment.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, L-carnitine, oxidative stress, Th17-cells, IL17A, children.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), согласно классификации ILAR, является хроническим воспалительным заболеванием суставов неуточненной этиологии, длительностью более 6 недель, развивающимся у детей до 16-летнего возраста, при исключении другой патологии суставов [1, 2]. Поражение суставов характеризуется преимущественно синовиальной гиперплазией с клеточной инфильтрацией, что приводит к деструкции хряща и костной ткани.

На современном этапе развития зарубежной и отечественной медико-биологической науки накоплен большой объем знаний о механизмах повреждения и адаптации клеточных систем при аутоиммунном процессе. Наряду с известными механизмами развития ЮИА, в которых задействованы такие процессы, как Т-лимфоцитарная активация, с формированием аутоантител и иммунных комплексов, немаловажная роль отводится дисбалансу окислительного метаболизма в воспаленных тканях пораженных суставов. Существует все больше доказательств того, что воздействие активных форм кислорода (АФК) на хрящевую ткань играет большую роль в патогенезе аутоиммунных поражений костно-суставной системы [3, 4].

Множественные комплексы и повторяющиеся каскады, которые составляют воспалительную реакцию, направлены на предотвращение и/или ингибирование инфекции, минимизируя тканевое повреждение. Основной функцией воспаления являются все же локализация и уничтожение патогенов с полным возвращением функций задействованной ткани или органа. При ЮИА отмечается аномальный Т-клеточный ответ с выбросом колоссального количества провоспалительных цитокинов, среди которых ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17, ИФН γ . Но наряду с ними и оксидантный стресс рассматривается как один из основных факторов, способствующих поддержанию хронического воспалительного процесса в пораженных суставах. Таким образом, провоспалительные цитокины и оксидантный стресс рассматриваются как взаимосвязанные процессы и в совокупности являются медиаторами тканевого повреждения [3, 5–9].

Явление, получившее название «окислительный взрыв», способствует генерации активных форм кислорода (АФК), которые включают в себя супероксид, гидроксильный радикал и нерадикальные формы, такие как H₂O₂. АФК являются высокоактивными соединениями, которые образуются в ходе окислительного фосфорилирования в клетках в физиологических условиях, и основным их источником является митохондриальная дыхательная цепь, но также

в небольшом количестве они могут образовываться в реакциях, катализируемых НАДФН-оксидазой, ксантинооксидазой и циклооксигеназой (ЦОГ) [8, 10, 11]. Однако высокая концентрация АФК является весьма токсичной, что может привести к окислению белков, с последующей потерей их ферментной или регуляторной активности. Более того, избыток этих молекул способен повреждать ДНК и окислять липиды. Полученные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), в свою очередь, изменяют физиологические свойства клеточных мембран, нарушая ферментную активность и транспорт белков. Весь этот процесс носит название «оксидантного стресса» – процесса повреждения клетки в результате окисления.

При аутоиммунном артрите синовиальная оболочка претерпевает значительные изменения, а именно: снижается плотность капилляров приблизительно на 1/3 от нормальных значений, а также увеличивается межкапиллярное пространство, что отражается не только в увеличении пространственного распределения сосудистой сети, но и в утолщении синовиальной выстилки. Сосудистые изменения приводят не только к изменению объема и вязкости синовиальной жидкости (СЖ), но и к изменению внутрисуставного давления [3, 8, 12–15].

Повышенный метаболизм синовиальной ткани приводит к повышенному потреблению АТФ. Внутриклеточная продукция этих молекул может быть достигнута аэробным или анаэробным окислением глюкозы посредством цикла Кребса или гликолиза соответственно. Цикл Кребса при этом является более эффективным продуцентом АТФ по сравнению с анаэробным процессом и в целом является предпочтительным в нормоксичных тканях. Как правило, при аутоиммунном процессе, происходящем в синовиальной ткани, происходит анаэробный метаболизм, предполагая гипоксическую природу. Конечным продуктом анаэробного окисления глюкозы является молочная кислота (МК), а конечным продуктом гликолиза является пировиноградная кислота (ПВК). Соотношение МК к глюкозе должно таким образом показывать уровень оксигенации в синовиуме. Образцы СЖ, взятые у пациентов с аутоиммунным артритом, гипоксичны и ацидотичны, с низким содержанием глюкозы и высокой концентрацией лактата, что является индикатором анаэробного метаболизма в синовиальной ткани [11, 13, 15, 16].

Вследствие низкого pO₂ в СЖ под влиянием провоспалительных цитокинов ИЛ1 β и TGF β (transforming growth factor β – трансформирующий фактор роста β) происходит секреция

сосудистого эндотелиального ростового фактора синовиальными фибробластами – VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста), вызывая ангиогенез. Вновь образованные кровеносные сосуды увеличивают приток крови и способствуют постоянному пополнению воспалительных клеток, поддерживая тем самым воспалительный процесс в суставах, а также секретируют разнообразные провоспалительные цитокины, замыкая тем самым порочный круг. Результатом этого круга является накопление свободных радикалов, АФК во внутрисуставном пространстве, которые могут действовать как вторичные внутриклеточные мессенджеры, приводящие к стимуляции NFκB (nuclear factor kappa beta) – зависимой экспрессии провоспалительных цитокинов, а именно ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6, формируя хронический воспалительный процесс [3, 11, 13–15]. Гиперпродукция ФНОα способствует дополнительному выбросу АФК, что подтверждается исследованиями Y. Kageyama et al. [17], Binieska et al. [18, 19], в которых демонстрируется ингибирующее действие блокаторов ФНОα (инфликсимаба и этанерцепта) на маркеры оксидативного стресса, такие как оксид азота (NO), который способен усиливать апоптоз хондроцитов.

Таким образом, блокирование продукции провоспалительных цитокинов, а также АФК и NO, может быть важным звеном в контроле заболевания путем снижения воспалительного процесса и блокирования дальнейшего повреждения соединительной ткани у детей с ЮИА.

Антиоксиданты противодействуют патологическому воздействию свободных радикалов, трансформируя АФК в неактивные формы. Существует два механизма клеточной защиты от воздействия оксидативного стресса. В первом случае это ферментные системы, которые восстанавливают окислительно-восстановительный баланс в клетках и инактивируют свободные радикалы. Эта группа включает в себя глутатион, альбумин, витамины А, С, Е, β-каротин, КоQ, флавоноиды, креатинин и половые гормоны. В своей структуре они содержат сульфгидрильные группы. Вторым механизмом противодействия является ферментная первая линия, а именно воздействие супероксиддисмутазы (СОД), катализирующей реакцию дисмутирования супероксид анионных радикалов до образования H₂O₂ с последующим разложением до H₂O и O₂, с участием каталазы и глутатионпероксидазы [3, 7, 8, 20].

L-карнитин является важным источником для нормального функционирования энергетического метаболизма в большинстве тканей организма. L-карнитин, действуя как антиоксидант, способен ослаблять эффект оксидативного стресса в клетках и является мощным ингибитором АФК, а также обладает известными иммуномодуляторными свойствами. Исследованиями доказано, что L-карнитин предотвращает ПОЛ и

содействует антиоксидантной системе в снижении оксидативного повреждения на экспериментальных моделях артрита [6, 21].

В последние годы на первое место выходят проблемы ранней диагностики и своевременности терапии ревматических заболеваний. Установлено, что именно первые годы с момента развития артрита являются решающими с точки зрения прогрессирования патологического процесса. Между тем вопросы реабилитации детей с ЮИА недостаточно разработаны. Специфика реабилитации таких пациентов обусловлена тем, что они продолжают расти и развиваться на фоне тяжелых прогрессирующих поражений многих органов. Боль в суставах и ограничение объема движений значительно влияют на физическую активность, включая активность в повседневной жизни, способность заниматься спортом, участвовать в общественной и культурной жизни, поддерживать нормальные отношения в семье.

Цель данного исследования: оценить влияние L-карнитина у детей, страдающих ЮИА, на течение заболевания с применением комплекса клинических и лабораторных методов диагностики.

Материалы и методы исследования

Исследование выполняли на базе детского кардиоревматологического отделения ДГБ № 2 им. Св. Марии Магдалины (г. Санкт-Петербург). В исследование были включены 58 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся на обследовании и лечении в отделении с диагнозом ЮИА. На начальном этапе пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 38 пациентов (47,4% девочек и 52,6% мальчиков) с ЮИА, которые, наряду с традиционной противоревматической терапией (метотрексат, циклоsporин А), получали L-карнитин (Элькар®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия). Дозировка препарата была подобрана согласно возрасту пациентов и рекомендации фирмы-производителя. Таким образом, дети в возрасте от 3 до 6 лет получали Элькар® в дозе 300 мг/сут (по 5 капель 3 р/день), дети от 6 до 12 лет – 900 мг/сут (по 15 капель 3 р/день) и дети старше 12 лет получали препарат во взрослой дозировке, рассчитанной на кг массы тела (70 мг/кг/сут). Длительность приема препарата составила 2 месяца. В группу сравнения (дети с ЮИА, не получавшие L-карнитин) вошли 20 пациентов (60% девочек и 40% мальчиков). Пациенты каждой группы были разделены по вариантам течения ЮИА. Так, в основную группу вошли 14 пациентов с олигоартритом (36,8%), 13 (34,2%) – с полиартритом и 11 детей (28,9%) – с энтезит-ассоциированным артритом (ЭАА). В группу сравнения вошли по 8 детей (по 40%) с олиго- и полиартритом и 4 пациента с ЭАА (20%) (рис. 1).

В качестве базисной противовоспалительной терапии 6 пациентов основной группы (16%) и 4 пациента группы сравнения (16%) получали

Таблица 1

Динамика основных лабораторных показателей детей с ЮИА основной группы до и после лечения L-карнитином (Элькар)

Показатели	Олигоартрит			Полиартрит			ЭАС		
	до лечения (M±SD)	после лечения (M±SD)	p*	до лечения (M±SD)	после лечения (M±SD)	p*	до лечения (M±SD)	после лечения (M±SD)	p*
СОЭ, мм/ч	11,3±7,9	8,4±3,7	0,13	24,3±14,5	10,8±3,8	0,005	27,6±18,8	13,7±6,9	0,007
СРБ, мг/дл	4,1±3,9	2,9±1,8	0,51	19,8±7,6	6,7±3,6	0,017	22,5±6,9	8,1±5,5	0,033
ПВК, ммоль/л	66,2±30,9	51,7±26,9	0,22	66,2±62,1	50,9±18,2	0,82	71,1±32,4	66,9±28,7	0,6
МК, ммоль/л	1,4±0,6	1,3±0,4	0,35	1,5±0,9	1,57±0,5	0,12	1,8±0,7	1,4±0,6	0,4
JADAS71 _{CRP}	2,9±0,4	1,6±0,4	0,02	6,4±0,8	2,7±0,9	0,01	4,6±0,5	2,9±0,7	0,03

Здесь и в табл. 2 и 3: * U критерий Манна–Уитни.

Таблица 2

Динамика основных лабораторных показателей у больных ЮИА группы сравнения

Показатели	Олигоартрит			Полиартрит			ЭАС		
	исходно (M±SD)	через 2 мес (M±SD)	p*	исходно (M±SD)	через 2 мес (M±SD)	p*	исходно (M±SD)	через 2 мес (M±SD)	p*
СОЭ, мм/ч	11,3±8,03	12,0±9,7	0,68	25,6±16,1	14,9±7,8	0,09	28,8±11,2	15,8±4,3	0,15
СРБ, мг/дл	3,3±2,5	5,1±3,8	0,67	19,8±8,8	9,8±4,9	0,07	21,8±9,4	17,4±7,9	0,07
ПВК, ммоль/л	48,9±22,7	46,2±23,9	0,89	54,9±18,2	46,3±34,2	0,16	64,2±22,2	47,4±7,88	0,27
МК, ммоль/л	1,5±0,2	1,6±0,5	0,6	1,6±0,4	1,7±1,1	0,5	1,5±0,5	1,7±0,4	0,47
JADAS71 _{CRP}	2,3±0,4	2,0±0,6	1,0	6,2±0,9	3,6±1,0	0,09	4,9±0,9	4,1±0,8	0,07

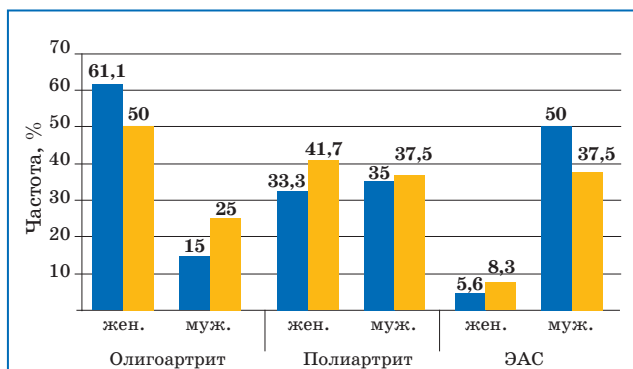


Рис. 1. Распределение вариантов течения ЮИА у пациентов обеих групп.

Здесь и на рис. 2: 1-й столбик – основная группа, 2-й столбик – группа сравнения.

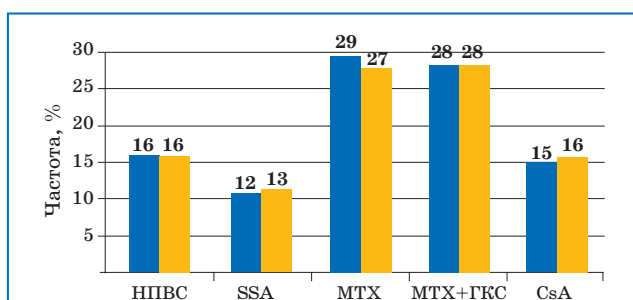


Рис. 2. Распределение пациентов обеих групп в зависимости от получаемой базисной противовоспалительной терапии.

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (диклофенак, ибупрофен), 5 пациентов основной группы (12%) и 3 пациента группы сравнения (13%) получали сульфасалазин (SSA). Метотрексат (MTX) в виде монотерапии получали 11 детей основной группы (29%) и 5

детей группы сравнения (27%), а в комбинации с глюкокортикостероидами (ГКС) – 10 детей основной группы (28%) и 5 детей группы сравнения (28%); 6 пациентов основной группы (15%) и 2 пациента группы сравнения (16%) получали циклоспорин А (CsA). Таким образом, объем базисной терапии был практически одинаков в обеих группах (рис. 2). Все дети соответствовали критериям ILAR (International league of association for rheumatology, Edmonton 2001, second revision 2004).

Исследование носило двойной рандомизированный активно контролируемый характер. На первом этапе исследования пациентам обеих групп, помимо рутинных лабораторных тестов, были проведены иммунологические исследования с определением в крови общей популяции Th-клеток и их субпопуляций (наивных T-клеток, T-клеток памяти и дубль-позитивных клеток), мембранного хемокинового рецептора, специфичного для Th17-клеток – CCR6 на наивных T-клетках и T-клетках памяти, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ17А и ФНОα в сыворотке, а также определение в крови конечных продуктов гликолиза – МК и ПВК. Согласно дизайну исследования, заключительным этапом являлось обследование пациентов через 2 месяца с повторным проведением рутинных лабораторных тестов и определением МК и ПВК (рис. 3). Оценку активности заболевания и эффективности терапии проводили по критерию JADAS71_{CRP} (juvenile arthritis disease activity score of 71 joints).

Иммунологическое и биохимическое исследование проводили на базе ФГБУ Всероссийского центра экстрамальной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург).

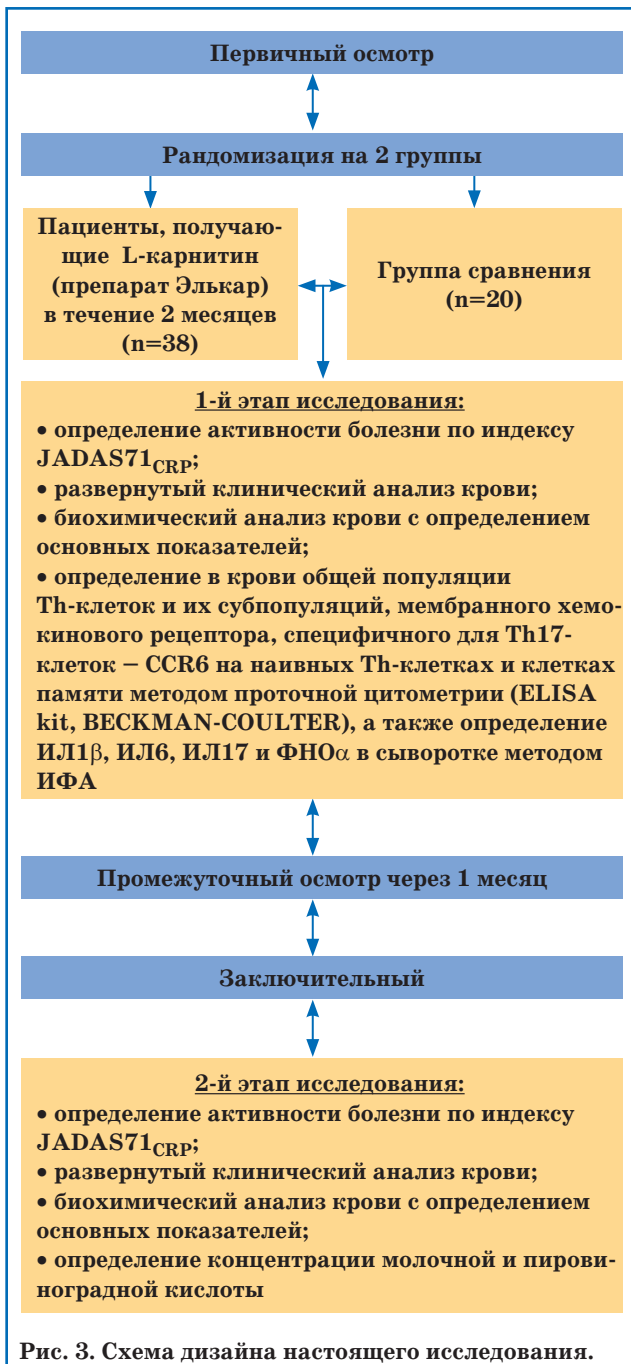


Рис. 3. Схема дизайна настоящего исследования.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета Statistica 10.0. Непараметрический критерий Манна-Уитни применяли для сравнения медиан двух выборок, если распределение хотя бы одной из них существенно отличалось от нормального; t-критерий Стьюдента для сравнения средних двух выборок, если распределение каждой из них было нормальным или несущественно отличалось от нормального. Для определения взаимосвязи между ПВК и МК и общей популяцией Т-хелперов (CD4+), наивными Т-клетками (CD4+CD45+RA+), Т-клетками памяти (CD4+CD45+RO+), дубль-позитивными Т-клетками (CD4+CD45+RO+RA+), наивными Th17-клетками (CD45+CCR6+RA+) и Th17-клетками памяти (CD45+CCR6+RO+) использовали коэффициенты корреляции Пирсона, а также непараметрические коэффициенты Спирмена и Кендалла, где $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Результаты и их обсуждение

Уровень МК в периферической крови в основной группе и группе сравнения находился в пределах нормальных значений ($1,57 \pm 0,7$ и $1,56 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно (табл. 1 и 2)). Сравнительная оценка концентрации МК не выявила статистически достоверных различий между вариантами течения ЮИА внутри каждой группы ($p > 0,05$). Через 2 месяца приема L-карнитина было обнаружено, что количество пациентов с нормальными значениями МК увеличилось в основной группе в отличие от группы сравнения, где количество детей со значениями этого показателя в пределах нормальных значений сократилось ($p = 0,028$), при этом выросло количество пациентов с высоким уровнем МК в крови (рис. 4).

Концентрация ПВК в основной группе составила в среднем $67,7 \pm 43,4$ и $54,4 \pm 20,6$ ммоль/л в группе сравнения (табл. 1 и 2). Разница между группами на начальном этапе была статистически незначимой ($p = 0,245$), при этом через 2 месяца изменения уровня ПВК как в основной группе, так и в группе сравнения были также статистически незначимы ($p = 0,06$) (рис. 5).

Была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ПВК и МК в крови ($p = 0,002$, корреляция Пирсона = 0,411), а также между уровнем МК и CD4+ Т-клетками в крови в обеих группах ($p = 0,03$, корреляция Пирсона = 0,338 и $p = 0,02$, корреляция Пирсона = 0,304 соответственно).

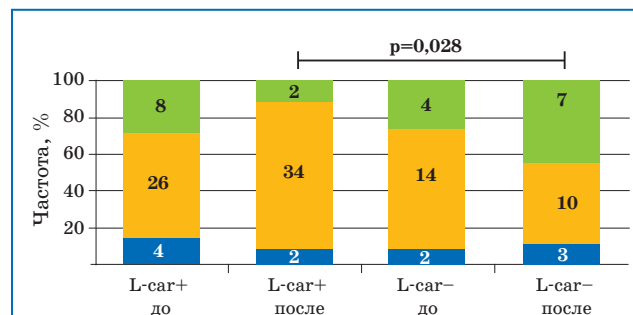


Рис. 4. Распределение концентрации МК в основной группе и группе сравнения до и после лечения L-карнитином (Элькар).

Здесь и на рис. 5: L-car+ – основная группа, L-car- – группа сравнения; ■ – снижена, ■ – норма, ■ – повышена.

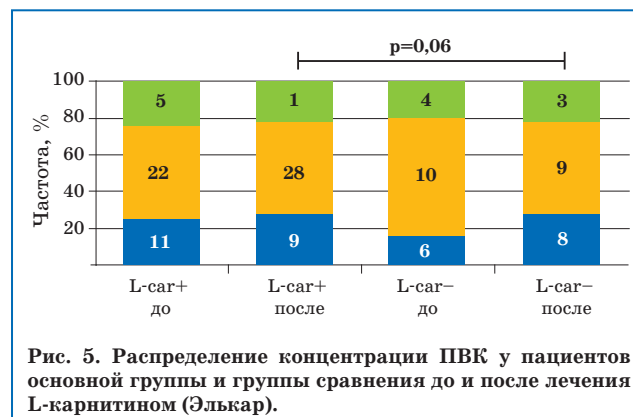


Рис. 5. Распределение концентрации ПВК у пациентов основной группы и группы сравнения до и после лечения L-карнитином (Элькар).

Средние значения СОЭ в начале исследования в обеих группах не отличались ($20,5 \pm 15,4$ и $20,5 \pm 14,2$ мм/ч соответственно). При внутригрупповой оценке средних значений СОЭ (группа олигоартрита, полиартрита и ЭАС) были выявлены статистически достоверные различия уровня этого показателя на первом этапе исследования, как в основной группе, так в группе сравнения ($p=0,012$ и $p=0,03$ соответственно). Через 2 месяца уровень СОЭ заметно снизился на фоне лечения базисными противоревматическими препаратами в сочетании с L-карнитином в основной группе при всех вариантах течения ЮИА ($p=0,033$). В группе сравнения статистически достоверного снижения СОЭ через 2 месяца от начала лечения базисными препаратами в не зависимости от варианта ЮИА выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 1 и 2).

На первом этапе исследования отмечалось значительное повышение уровня СРБ в обеих группах ($15,5 \pm 4,1$ мг/дл в основной группе и $15,4 \pm 3,5$ мг/дл в группе сравнения). Через 2 месяца показатели СРБ значительно изменились в основной группе и составили в среднем $5,7 \pm 3,6$ мг/дл ($p=0,021$), притом что в группе сравнения снижение также происходило, но было статистически недостоверным – $9,12 \pm 15,5$ мг/дл ($p=0,6$) (табл. 1 и 2).

В качестве оценки иммунологического статуса была выбрана популяция Т-хелперных лимфоцитов, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа за счет активации таких клеток, как Т-киллеры, В-лимфоциты, моноциты, НК-клетки.

Сравнение значений иммунологических показателей крови у детей с ЮИА выявило наиболее высокий уровень CD45+CCR6+RO как показателя активности Th17-лимфоцитов у пациентов с ЭАС в обеих группах ($5,5 \pm 1,4$ и $4,43 \pm 0,72\%$, $p=0,002$ и $p=0,005$ соответственно), в отличие от олиго- ($2,3 \pm 0,5$ и $2,97 \pm 0,46\%$ соответственно) и полиартрикулярного ($3,0 \pm 1,1$ и $2,82 \pm 1,37\%$ соответственно) вариантов течения, при нормальном уровне CD4+ Т-клеток, CD4+CD45+RA, CD4+CD45+RO и CD4+CD45+RA+RO+ у исследуемых пациентов (табл. 3).

Сравнительная оценка уровня CCR6+RA не выявила статистически значимых различий между группами детей с ЮИА и группой сравнения ($p=0,11$) (табл. 3).

Выявлена прямая корреляция между степенью активности заболевания и концентрацией CD45+CCR6+RO ($p=0,041$, корреляция Пирсона=0,311).

Сравнительная оценка концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17A и ФНО α , не выявила статистически значимых различий между группами пациентов ($p>0,05$). При оценке уровня исследуемых цитокинов при различных вариантах течения ЮИА статистически достоверной разницы как в

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ▶ **недоношенность, гипотрофия**
- ▶ **вегетативные расстройства**
- ▶ **нарушения нервно-психического развития**
- ▶ **патология эндокринной системы, ожирение**
- ▶ **заболевания сердечно-сосудистой системы**
- ▶ **патология почек и мочевой системы**
- ▶ **иммунодефицитные состояния**
- ▶ **митохондриальные болезни**
- ▶ **нервно-мышечные заболевания**
- ▶ **болезни соединительной ткани**
- ▶ **наследственные болезни обмена**
- ▶ **профилактическая медицина, спорт**

Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

ФОРМА ВЫПУСКА:

- ✓ раствор для приема внутрь **300 мг/мл**
• 100 мл • 50 мл • 25 мл
- ✓ раствор для инъекций **100 мг/мл**



Рег. № ЛСР-006143/10

- **ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ**
- **ИМЕЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ**
- **ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**

Источник дополнительной энергии



www.elkar.ru



пик-фарма

www.pikfarma.ru

Средняя концентрация основных иммунологических показателей
в зависимости от варианта течения ЮИА

Показатели	Олигоартрит		p*	Полиартрит		p*	ЭАС		p*
	ОГ	ГС		ОГ	ГС		ОГ	ГС	
CD4+, %	43,2±10,1	42,3±4,7	0,9	46,6±6,8	41,8±6,5	0,35	43,5±7,2	41,8±6,5	0,9
CD4+CD45+ RO+, %	30,1±11,4	40,5±12,1	0,25	31,9±5,5	38,1±6,5	0,045	22,6±11,4	38,1±6,5	0,9
CD4+CD45+ RA+, %	64,4±9,8	55,2±13,8	0,25	61,7±4,4	58,3±6,3	0,3	71,3±14,9	56,3±6,3	0,23
CD4+CD45+ RO+RA+, %	5,4±3,6	4,4±2,3	0,79	6,3±4,4	6,2±2,8	0,22	5,8±7,3	6,2±2,8	0,23
CD4+CD45+ CCR6+RA+, %	0,3±0,2	0,3±0,03	0,9	0,1±0,2	0,2±0,2	0,83	0,2±0,2	0,2±0,2	0,65
CD4+CD45+ CCR6+RO+, %	2,3±0,5	2,9±0,5	0,14	3,0±1,1	2,8±1,4	0,62	5,5±1,4	2,8±1,4	0,17
ИЛ1β, пг/мл	19,3±5,3	19,9±13,5	0,25	17,4±7,5	20,5±18,1	0,12	21,8±21,2	20,5±18,1	0,32
ИЛ6, пг/мл	17,9±17,5	18,0±6,9	0,79	17,3±15,1	12,2±6,3	0,9	19,8±15,1	12,2±6,3	0,93
ИЛ17А, пг/мл	3,1±2,1	3,8±1,3	0,25	5,8±3,03	4,4±2,1	0,07	7,8±3,6	4,4±2,1	0,93
ФНОα, пг/мл	13,8±6,1	19,6±6,7	0,39	15,2±16,3	22,7±21,3	0,52	10,5±7,4	22,7±21,3	0,65

ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения.

основной группе, так и в группе сравнения обнаружено не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

Отмечалась положительная корреляция между уровнем ИЛ1β и ФНОα ($p = 0,014$, корреляция Пирсона = 0,432), уровнем ИЛ1β и ИЛ17А с уровнем Th17-клеток памяти ($p = 0,01$, корреляция Пирсона = 0,401). Также была обнаружена взаимосвязь между концентрацией МК и ФНОα ($p = 0,01$, корреляция Пирсона = 0,326).

Активность заболевания и эффективность проводимой терапии оценивали по критерию JADAS71_{CRP} в начале и в конце исследования. Наблюдалось статистически значимое снижение этого показателя в основной группе на фоне проводимой терапии базисными противовоспалительными препаратами в сочетании с приемом L-карнитина при всех вариантах течения ЮИА ($p = 0,005$). Так, у пациентов с олигоартритом значение JADAS71_{CRP} снизилось с $2,9 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,4$ ($p = 0,02$), у пациентов с полиартритом – с $6,4 \pm 0,8$ до $2,7 \pm 0,9$ ($p = 0,01$) и у детей с ЭАА – с $4,6 \pm 0,5$ до $2,9 \pm 0,7$ ($p = 0,03$). В группе сравнения значения критерия JADAS71_{CRP} также снизились при всех вариантах течения ЮИА, но эти изменения не носили характер статистически значимых ($p > 0,05$) (табл. 1 и 2).

Заключение

В данном исследовании предметом научного интереса стало изучение связи оксидантного стресса с его основными проявлениями и клиническим течением различных вариантов ЮИА. Кроме того, особый интерес представляло изучение влияния L-карнитина (препарат Элькар) как антиоксидантного препарата на течение ЮИА.

Положительный лечебный эффект L-карнитина у больных ЮИА связан с улучшением метаболических процессов, о чем говорит снижение конечных продуктов анаэробного окисления глюкозы в крови обследованных нами больных. Оценку эффективности терапии L-карнитином проводили с помощью критерия JADAS71_{CRP}. Статистически достоверное снижение этого показателя было выявлено в основной группе ($p = 0,005$) и лишь незначительное снижение в группе сравнения ($p > 0,05$).

Таким образом, использование L-карнитина в комплексном лечении детей с ЮИА может быть рекомендовано для усиления противовоспалительного эффекта базисных препаратов и достижения стойкой ремиссии заболевания.

Литература

1. Алексеева Е.И. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе. Лечащий врач. 2011; 8: 84–89.
2. Textbook of pediatric rheumatology. Cassidy J, Petty R, eds. 6th ed. ISBN 978-1-4160-6581-4, 2011: 808 p.
3. Del Rey MJ, Izquierdo E, Usategui A, et al. The transcriptional response of normal and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts to hypoxia. Arthritis and Rheumatism. 2012; 62: 3584–3594.
4. Hirao M, Yamasaki N, Oze H, et al. Serum level of oxidative stress markers is dramatically low in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Rheumatology International. 2012; 32: 4041–4045.
5. Brik R, Rosen I, Savulescu D, et al. Salivary Antioxidants and Metalloproteinases in Juvenile Idiopathic Arthritis. Molecular Medicine. 2010; 16 (3–4): 122–128.
6. Di Penta A, Moreno B, Stephanie Reix S, et al. Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines Contribute to Demyelination and Axonal Damage in a Cerebellar Culture Model of Neuroinflammation. PLoS one. 2013; 8 (2): 159–169.
7. Griffiths HR, Dunston CR, Bennet SJ, et al. Free radical redox signaling in T-cells during chronic inflammation and ageing. Biochemistry Society Transactions. 2011; 39: 1273–1278.
8. Vaya J. Exogenous markers for the characterization of human disease associated with oxidative stress. Biochimie. 2013; 95 (3): 578–584.
9. Kundu S, Ghosh P, Datta S, et al. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Free Radical Research. 2012; 46 (12): 1482–1489.
10. Chenevier-Gobeaux C, Simonneau C, Lemarchal H,