

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТЕОЛИЗА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАВШИХ БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ МЕТОТРЕКСАТОМ

УДК 615.838:616.72-002-053.2:615.3

Гармаш О.И.<sup>1</sup>, Алиев Л.Л.<sup>1</sup>, Сколотенко Т.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗРК «НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», Россия

<sup>2</sup>Кафедра педиатрии, курортологии и физиотерапии Медицинской Академии

им. С.И. Георгиевского ФГАОУ имени В.И. Вернадского, Россия

## PERFORMANCE INDICATORS PROTEOLYSIS AND LIPID PEROXIDATION UNDER THE INFLUENCE OF SANATORIUM TREATMENT IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, RECEIVED BASIC THERAPY WITH METHOTREXATE

Garmash OI.<sup>1</sup>, Aliyev LL.<sup>1</sup>, Skolotenko TS.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GBUZRK "Institute of Pediatric balneology, physiotherapy and medical rehabilitation", Russia

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Physiotherapy and Health Resort Medical Academy.

George's FGAOU named after VI Vernadsky, Russia

### Введение

Основным принципом патогенетического лечения больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) является раннее назначение иммуносупрессивной терапии, которая может приостановить прогрессирование болезни, уменьшить воспалительно-деструктивные изменения в суставах, предотвратить инвалидизацию пациентов [1, 2]. К препаратам, отвечающим этим требованиям, относится метотрексат – антагонист фолиевой кислоты. Базисная терапия метотрексатом – антагонистом фолиевой кислоты сегодня рассматривается как «золотой стандарт» ревматологии. Метотрексат является препаратом первого ряда в лечении ревматоидного артрита, оказывает заметное воздействие на активность заболевания, замедляет разрушение сустава, улучшает общее состояние, качество жизни больных [9-11]. Терапия иммуносупрессивными средствами должна быть длительной, непрерывной, возможно в течение нескольких лет. Поэтому пациенты, получающие метотрексат, и поступающие на санаторно-курортное лечение требуют особо тщательного подбора лечебных назначений.

Патогенетическое участие неспецифического протеолиза в механизмах развития РА проявляется в гидролизе соединительнотканых волокон суставных тканей [12]. Неспецифические протеиназы также ответственны и за локальные медиаторные эффекты активированных по принципу ограниченного протеолиза компонентов плазменных регуляторных систем: комплемента, гемостаза, фибринолиза, а также калликреин-кининовой системы. Многочисленные био-

логические эффекты плазмина, кининов, факторов свертывания и компонентов системы комплемента обуславливают всю широту воспалительных проявлений аутоиммунного процесса [1,12]. Динамика показателей протеиназ-ингибиторной системы заслуживает внимания в качестве биохимического критерия как локального воспалительно-деструктивного процесса при РА, так и оценки влияния применяемых лечебных факторов.

Известно, что одним из ключевых механизмов неспецифической альтерации при любом воспалительном процессе, включая аутоиммунный, является активация свободно-радикальных процессов [13]. При этом в отличие от большинства медиаторов воспаления, обладающих преимущественно регуляторными эффектами (расширение сосудов, повышение их проницаемости, хемотаксис и т. д.), свободные радикалы способны напрямую вызывать повреждение любых крупномолекулярных структур. Особая роль принадлежит перекисному окислению фосфолипидов клеточных мембран, поскольку эти реакции носят цепной характер. Основными источниками свободных радикалов при воспалении являются респираторный взрыв фагоцитов, а также нарушение работы электронно-транспортных цепей митохондрий и микросом на фоне гипоксии, вызванной микроциркуляторными нарушениями [14].

Основными принципами санаторно-курортного этапа реабилитации являются: преемственность, раннее начало лечения, комплексный подход к применению разных методов, индивидуальное назначение ле-

чебных факторов. Ранняя медицинская этапная реабилитация является залогом восстановления функций пораженных суставов, так как патологические изменения у детей лучше поддаются обратному развитию и коррекции, анатомо-функциональное восстановление происходит полнее, чем при запущенных изменениях с необратимыми структурными изменениями [15,16]. Несмотря на то, что в недалеком прошлом больные, получавшие базисную терапию глюкокортикоидами и иммунодепрессантами, были противопоказанными для санаторно-курортного лечения, в настоящее время все больше таких пациентов поступают в санаторий.

Основой санаторно-курортного лечения является применение природных курортных факторов – грязевых аппликаций и минеральных ванн [17]. Применение грязелечения у больных ревматоидным артритом способно оказывать иммуномодулирующий эффект с развитием реакций иммунной системы, аналогично реакциям на стрессогенный фактор [15,16]. Иммуномодулирующее действие грязелечения, связанное с нейро-эндокринно-гуморальными механизмами регуляции обуславливает одну из сторон саногенетического эффекта [17]. По мнению ряда авторов аппликации иловой сульфидной грязи обладают иммуномодулирующими свойствами – в сторону как иммуностимуляции, так и иммуносупрессии [18,19]. Актуальность поиска диагностических подходов для динамического контроля активности ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) на этапе санаторно-курортного лечения продиктована, прежде всего, необходимостью оценки эффективности проводимой терапии.

Поэтому целью работы был анализ влияния санаторно-курортного лечения на показатели протеолиза и интенсивность свободнорадикальных процессов, как критериев оценки эффективности, у детей с ЮРА, получавших в качестве базисной терапии метотрексат во время пребывания в санатории.

#### **Материалы и методы исследования и лечения**

Под наблюдением находилось 105 детей с ЮРА, находящихся на санаторно-курортном лечении в санатории «Здравница», получающих во время лечения в санатории метотрексат. Диагноз ставился на основании диагностических критериев, разработанных американской ассоциацией ревматологов. Из 105 детей девочек 62, мальчиков 43. Преобладали пациенты в возрасте от 10 до 14 лет (42,8%), детей младшего школьного возраста (40%) и, старше 14 лет 18 чел. Суставная форма заболевания наблюдалась большинства больных (80%), в том числе увеит определялся у 5 больных, системная форма заболевания у 21 больного. При поступлении в санаторий минимальная активность воспалительного процесса отмечалась у 65,7% больных, умеренная у 25,7% человек, фаза ремиссии заболевания у 9-ти человек. Течение болезни у большинства больных характеризовалось как медленно прогрессирующее (74 чел.), быстро прогрессирующее -29 чел., у 2-х больных определялось непрерывно-рецидивирующее течение. В большинстве случаев наблюдалось множественное поражение суставов (78,1%), значительно реже олигоартрит (21,9%). Функция суставов была нарушена у 79,9% больных, при этом функциональная недостаточность 2а степени выявлена у 56 больных, 2б у 28-х детей. Рентгенографические изменения 3-4 стадии наблюдались у 12-х больных. Ревматоидный фактор был по-

ложителен у 15 детей. К моменту поступления в санаторий длительность заболевания была до 1 года была у 4-х человек, от 1 года до 3-х лет -у 35 больных, от 3-х до 5-лет у 19 больных, свыше 5 лет у 37 больных. Шестеро детей болели более 10 лет. При поступлении в санаторий выявлены сопутствующие заболевания: нарушение осанки (71 чел.), хронический тонзиллит (36 чел.), хронический фарингит (31 чел.), гиперплазия щитовидной железы (15 чел.), дискинезия желчевыводящих путей (8 чел.), энтеробиоз (7 чел.). Лечение метотрексатом получали до 1 года – 35 больных, от 2-х до 4-х лет – 70 больных.

При поступлении в санаторий всем больным проведено клиническое обследование. Для определения активности воспалительного процесса определялись основные иммунологические показатели в сыворотке крови (иммуноглобулины классов А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы, содержание Т и В-лимфоцитов). Состояние иммунной системы также оценивалось по уровню лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Исследование уровня активности эластазоподобных (ЭПА) и трипсиноподобных (ТПА) протеаз и ингибиторов протеиназ: (альфа-1 ингибитора протеаз (α-1ИП) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ) проводились спектрофотометрическими методами, основанными на регистрации прироста оптической плотности (для протеиназ) или торможения прироста оптической плотности (для ингибиторов) в ходе ферментативного гидролиза синтетических субстратов.

Для оценки состояния окислительно-антиоксидантного гомеостаза определяли уровни ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) и церулоплазмина (ЦП).

Комплекс санаторно-курортного лечения включал климатолечение, лечебную физкультуру, массаж пораженных конечностей, разработку суставов. В качестве лечебного природного фактора, применяли хлоридные натриевые ванны с температурой воды 37-38°C, длительностью процедуры 8-10 минут, на курс 8-10 процедур у 10 больных с ЮРА. Электрофорез рапы на область пораженных суставов в качестве основного природного лечебного фактора использовали у 28 человек. Из физиотерапевтических факторов чаще назначали лазеротерапию 58 человек, магнитотерапию 25 человек, СМТ-терапию 21 человек, ДМВ-терапию 20 человек, фонофорез с гидрокортизоном 18 человек. Горячие укутывания с последующей разработкой суставов получали 15 больных с контрактурами. Разработанные новые лечебные методики: фонофорез траумеля на пораженные суставы получали 22 больных, фонофорез найза на пораженные суставы – 14 больных. В комплекс лечения включали компрессы с ДМСО (44 чел.). Санация зева и носа проведена 51 больному.

Из медикаментозных препаратов наряду с метотрексатом все дети с ЮРА получали фолиевую кислоту, нестероидные противовоспалительные средства во время пребывания в санатории назначались 34 больным.

Сравнительной группой были 56 детей с ЮРА, получающие аналогичное санаторно-курортное лечение, без базисной терапии. Среди больных ЮРА сравнительной группы наблюдалась суставная форма заболевания, преобладали дети в фазе ремиссии (66,1%), с медленно прогрессирующим течением. У большинства больных наблюдался полиартрит (64,3%). По ха-

рактору воспалительных изменений в суставах чаще наблюдались пролиферативные (66,1% больных), реже пролиферативно-фиброзные – (8,9%), у 10,7% больных изменения в суставах не определялись.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы “MS Office Excel”, а также пакета программ “Statistics 6” для работы в среде Windows.

### Результаты и их обсуждение

До начала санаторно-курортного лечения в группе больных с ЮРА, получающих метотрексат, основной жалобой были артралгии разной степени выраженности (67 чел.). Утреннюю скованность продолжительностью от нескольких минут до 1 часа отмечали 31 больной. Кроме артралгий дети также жаловались на слабость (32 чел.), головную боль (28 чел.). При осмотре характер преобладающих изменений в суставах определялся как пролиферативный у 55 больных, пролиферативно-фиброзный у 45 больных, экссудативно-пролиферативный у 19 чел. Ограничение объема движений у 72 больных, при этом значительные контрактуры в суставах наблюдались у 22-х больных. Полилимфаденопатия выявлена у 18 больных, отставание физического развития у 3-х больных, гирсутизм у 3 больных, кушингоид у 7-х больных. По данным лабораторного обследования увеличение СОЭ регистрировали у половины больных, снижение альбуминовых белков, повышение  $\alpha 2$  и  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови у трети больных.

Проведенный анализ побочных реакций у детей с ЮРА принимающих метотрексат в качестве базисной терапии показал: холецистохолангит выявлен у 1 ребенка, хронический гастродуоденит также у 1 ребенка, увеличение печени на 0,5-1 см у 5 больных, гастралгии у 4-х детей, которые не потребовали отмены препарата и коррелировались диетой №5, назначением кислородного коктейля с шиповником, молочными продуктами. Отклонения от нормы со стороны кроветворной системы (уменьшение числа эритроцитов, тромбоцитов, содержание Hb, увеличение аминотрансфераз) также не отмечалось.

При изучении иммунологических параметров выявлено увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови ( $99 \pm 8,21$  ед.).

Изучение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) у 105 детей с ЮРА, получавших в качестве базисной терапии метотрексат, при поступлении на санаторно-курортное лечение показало, что в среднем показатель ЛИИ до лечения находился в диапазоне удовлетворительного уровня состояния иммунной системы ( $0,59 \pm 0,08$ ). В то время как определение ЛИИ у 56 детей с ЮРА без базисной терапии (сравнительная группа) отражало состояние иммунодепрессии ( $0,499 \pm 0,057854$ ). Анализ ЛИИ в зависимости от степени активности воспалительного процесса выявил существенное снижение при минимальной активности детей с ЮРА без базисной терапии ( $0,39 \pm 0,07$  – состояние иммунодепрессии), в то время как у детей с ЮРА, получающих метотрексат, уровень ЛИИ был значительно выше ( $0,64 \pm 0,08$ ,  $p \leq 0,05$ ).

При исследовании активности протеаз у детей с ЮРА, получающих метотрексат установлено повышение уровня ЭПА более чем в 2 раза ( $0,42 \pm 0,025$  мкМ/мл\*мин,  $p \leq 0,001$ , нормальные показатели  $0,16 \pm 0,006$  мкМ/мл\*мин), превышающее уровень ЭПА у больных с ЮРА, не получающих метотрексат ( $0,33 \pm 0,026$  мкМ/

мл\*мин). Поскольку повышение уровня эластазоподобных ферментов является одним из маркеров повреждения хрящевой ткани, более существенное повышение показателей ЭПА в группе больных с ЮРА, получающих метотрексат обусловлено множественным повреждением суставов и наличием пролиферативно-фиброзных и экссудативно-пролиферативных изменений в них.

В тоже время уровень активности трипсиноподобных ферментов у больных с ЮРА, получающих метотрексат был существенно ниже, чем у больных без метотрексата ( $0,22 \pm 0,011$  и  $0,27 \pm 0,018$ , мкМ/мл\*мин, соответственно, нормальные показатели  $0,188 \pm 0,008$  мкМ/мл\*мин).

Исследование уровня ингибиторов протеаз выявило значительное снижение уровней  $\alpha$ -1ИП у больных ЮРА ( $24,2 \pm 3,14$  ИЕ/мл), не получающих медикаменты, в то время как показатели уровней  $\alpha$ -1ИП в группе больных, находящихся на метотрексате, соответствовали нормальным значениям ( $36,44 \pm 3,55$  ИЕ/мл, при норме  $36,45 \pm 2,56$  ИЕ/мл).

До начала лечения у детей с ЮРА, получающих метотрексат, уровень продуктов тиобарбитуровой кислоты чуть превышал возрастные нормы ( $4,98 \pm 0,12$  нМ/мл) (возрастные нормы  $2,2-4,8$  нМ/мл), в то время как у детей, не получающих метотрексат, цифры при минимальной активности заболелания были значительно выше ( $5,32 \pm 0,21$  нМ/мл) Это еще раз подтверждает то, что применение метотрексата ограничивало запуск повреждения тканей аутоиммунными процессами. Содержание основного антиоксиданта плазмы крови церулоплазмину до лечения было снижено у детей с ЮРА, как получающих, так и не получающих метотрексат ( $144,26 \pm 6,4$  и  $149 \pm 8,9$  мг/л, соответственно).

В конце курса санаторно-курортного лечения значительно уменьшилось число детей с жалобами на артралгии, боли в суставах беспокоили только 15 больных. Кратковременную утреннюю скованность отмечали 6 детей. После санаторно-курортного лечения улучшилось самочувствие детей, при этом жалобы на слабость, головные боли отсутствовали. Увеличился объем движений в суставах у 15 больных. Уменьшились контрактуры у 3-х больных. После лечения уровень СОЭ остался повышенным у трети больных, снижение уровня альбуминовых белков и повышение  $\alpha 2$ -глобулинов сохранялось у 12 больных.

После санаторно-курортного лечения отмечалось увеличение ЛИИ как у детей с ЮРА, получавших базисную терапию метотрексатом ( $0,69 \pm 0,08$ ), так и у детей с ЮРА без базисной терапии ( $0,6 \pm 0,09$ ). Уровень ЛИИ после лечения находился в диапазоне удовлетворительного уровня состояния иммунной системы в обеих группах больных

После комплексного санаторно-курортного лечения наблюдалась тенденция к нормализации эластазоподобной активности ферментов, как в группе больных без медикаментов ( $0,33 \pm 0,026$  мкМ/мл\*мин до и после лечения  $0,27 \pm 0,018$  мкМ/мл\*мин.), так и в группе больных, получающих метотрексат ( $0,42 \pm 0,025$  мкМ/мл\*мин до и после лечения  $0,35 \pm 0,019$  мкМ/мл\*мин). Однако, уровень показателей оставался значительно повышенным. В то же время показатели трипсиноподобной активности в группе больных с ЮРА, получающих метотрексат, после санаторно-курортного лечения оставались в диапазоне нормальных значений. Отмечалась достоверная нормали-

зация трипсиноподобной активности у больных, не получающих медикаменты ( $0,27 \pm 0,018$ , мкМ/мл\*мин. до лечения и  $0,20 \pm 0,021$  мкМ/мл\*мин. после лечения). Со стороны ингибиторов протеаз после лечения в группе больных с ЮРА, получающих метотрексат, не отмечено никакой динамики показателей, в то же время санаторно-курортное лечение способствовало значительному увеличению уровня альфа-1 ингибиторов протеаз в группе больных без медикаментов, при этом показатель увеличился до цифр, значительно превышающих норму ( $24,2 \pm 3,14$  ИЕ/мл до лечения и  $42,9 \pm 3,66$  ИЕ/мл после лечения).

Комплексное санаторно-курортное лечение не оказало существенного влияния на содержание как уровнем продуктов тиобарбитуровой кислоты и основного сывороточного антиоксиданта церулоплазмина у детей с ЮРА, как получающих, так и не получающих метотрексат. Вероятно, ограничение интенсивности свободно-радикальных процессов связано с активацией внутриклеточных ферментативных или неферментативных звеньев локальной антиоксидантной защиты, в то время как церулоплазмин, являясь основным сывороточным антиоксидантом, реагирует при выходе активности свободно-радикальных процессов из-под локального антиоксидантного контроля.

В процессе санаторно-курортного лечения бальнеореакция наблюдалась у 2-х больных, интеркуррентные заболевания перенесли 18 больных. Выписаны из санатория с улучшением 100 детей, с незначительным – 5 ребенка, один ребенок уехал из санатория без перемен.

#### Выводы

– Таким образом, до начала санаторно-курортного лечения у детей больных ЮРА, получающих метотрек-

сат, наблюдалось снижение интенсивности деструктивно-воспалительного процесса, что подтверждается уровнем трипсиноподобных ферментов и ингибиторов протеаз в пределах возрастных нормальных значений.

– Повышение уровня эластоподобных ферментов (ЭПА) у детей с ЮРА, получающих метотрексат, обусловлено множественным повреждением суставов и наличием пролиферативно-фиброзных и экссудативно-пролиферативных изменений в них.

– До начала лечения уровень отмечался удовлетворительный уровень состояния иммунной системы по данным лейкоцитарного индекса интоксикации у больных с ЮРА, находящихся на базисной терапии.

– До лечения у детей с ЮРА, получающих метотрексат, наблюдались незначительная активация свободно-радикального окисления липидов и снижение содержания сывороточного антиоксиданта церулоплазмина.

– Санаторно-курортное лечение способствует улучшению клинико-лабораторных показателей у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, получающих во время пребывания в санатории базисную терапию метотрексатом.

– Санаторно-курортное лечение оказывает менее выраженное действие на показатели протеолиза и перекисного окисления липидов у детей с ЮРА, находящихся на базисной терапии, по сравнению с больными, не получающими метотрексат во время пребывания на курорте. По видимому, метотрексат, обладая выраженным иммуносупрессивным действием, ограничивает влияние санаторно-курортного лечения на показатели протеолиза и перекисного окисления липидов

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Валиева С.И. и др. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом; Вопросы современной педиатрии; 2013; 12(1):1-14
2. Heiligenhacs A, et al. Evidence – based interdisciplinary guidelines for anti – infbam – matory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis; Rheumatol int; 2012; 32:1121-1133
3. Насонов Е.Л. Достижения в ревматологии в XXI веке; Научно-практическая ревматология; 2014;52(2): 133-140
4. Насонов Е.Л., Коротева Д.Е., Чичосова Н.В. Рекомендации EVLAR по лечению ревматоидного артрита; Научно-практическая ревматология; 2013; 6(51): 609-622
5. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность; Терапевтический архив; 2015; 5: 4-8
6. Turesson E.L. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases; Rheumatology; 2013; 52(1):5-14
7. Клинические рекомендации; Ревматология. Под редакцией Е.Л. Насонова; Москва; изд. ГЭТОАР-медиа; 2010:752
8. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы; Терапевтический архив; 2015; 5:104
9. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике; Научно-практическая ревматология; 2014;52(4):362-365
10. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: монотерапия, иммуногенность, модификация терапии; Клиническая фармакология и терапия; 2016; 2:59-64
11. Парамонова О.В., Коренская Е.Г., Шилова Л.Н., Зборовский А.Б. Современные взгляды на терапию ревматоидного артрита; Клиническая фармакология и терапия; 2016; 2:54-58
12. Голубова Т.Ф., Гармаш О.И., Алиев Л.Л. Влияние грязелечения на показатели провоспалительных цитокинов и протеиназ-ингибиторной системы у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА); Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия; 2012;4:7-11.
13. Jangiam W, Tungjai M, Rithidech KN. Induction of chronic oxidative stress, chronic inflammation and aberrant patterns of DNA methylation in the liver of titanium-exposed CBA/CAJ mice; International journal of radiation biology; 2015; 1:102–110.
14. Laíño Piñeiro M1, Ornila Laraudogoitia E. Oxidative stress markers in the diagnosis of rheumatoid arthritis; An Anales del sistema sanitario de Navarra; 2014 septiembre-diciembre; 37(3):439-440.
15. Соболева Е.М., Каладзе Н.Н., Скоромная Н.Н. Роль гормонов гипофиза, периферических желез внутренней секреции, инсулиноподобного фактора роста-1 и системы *gangl/ord* в ремоделировании костной ткани у больных ювенильным ревматоидным артритом на санаторно-курортном этапе реабилитации артритом; Вестник физиотерапии и курортологии; 2016; 1:9-16
16. Каладзе Н.Н., Загорулько А.К., Меметова Э.Я. Функциональное состояние тимуса и коррекция выявленных нарушений у больных ювенильным ревматоидным артритом на этапе санаторно-курортной реабилитации; Вестник физиотерапии и курортологии; 2014;1:9-14
17. Кошукова Г.В., Генералов О.В., Маркешин С.Я. Оценка воздействия физических факторов на процессы апоптоза у больных ревматоидным артритом; Вестник физиотерапии и курортологии; 2011;2:62-65.
18. Меметова Э.Я., Каладзе Н.Н. Динамика показателя  $\alpha 1$ -тимозина под влиянием санаторно-курортного лечения у больных ювенильным ревматоидным артритом; Вестник физиотерапии и курортологии; 2014;4: 16-19
19. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М. Влияние санаторно-курортного лечения на динамику показателей цитокинового профиля и индикаторов ремоделирования костной ткани у больных ювенильным ревматоидным артритом.; Вестник физиотерапии и курортологии; 2015;2:15-18

## REFERENCES

- 1 Baranov A.A., Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Valiev S.I. and others. The protocol of patients with juvenile arthritis; Problems of modern pediatrii; 2013;12(1):1-14
- 2 Heiligenhacs A, et all. Evidence – based interdisciplinary guidelines for anti – infbam – matory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis; Rheumatol int.; 2012;32:1121-1133
- 3 Nasonov E.L. Advances in Rheumatology in the XXI century; Scientific and practical rheumatology; 2014;52 (2):133-140
- 4 Nasonov E.L., Koroteeva D.E., Chichosova N.V. EVLAR Recommendations for treatment of rheumatoid arthritis; Scientific and practical rheumatology; 2013; 6 (51):609-622
- 5 Nasonov E.L., Gordeev A.V., Galushko E.A. Rheumatic diseases and multimorbid;Terapevt arhiv\$ 2015;5:4-8
- 6 Turesson E.L. Malignancy as a comorbidity in rhematoic diseases; Rheumatology; 2013; 52 (1):5-14
- 7 Clinical guidelines. Rheumatology. Edited E.L.Nasonov; M. GETOAR media; 2010:752
- 8 Shilkina N.P. Systemic vasculitis: some controversial aspects of the problem; Terapevt arhiv\$ 2015;5:104
- 9 Gordeev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L. Concept multimorbid in rheumatological practice; Scientific and practical rheumatology; 2014;52 (4):362-365
- 10 Novikov P.I., Moiseev S.V. Etanercept: monotherapy, immunogenicity, modification therapy; Clinical Pharmacology and Therapeutics; 2016;2:59-64
- 11 Paramonov O.V., Korenskaya E.G., Shilova L.N., Zborowski A.B. Modern views on the treatment of rheumatoid arthritis; Clinical Pharmacology and Therapeutics; 2016;2:54-58
- 12 Golubova T.F., Garmash O.I., Aliev L.L. Influence of peloid application on the performance of proinflammatory cytokines and protease-inhibitor system in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA); Medical rehabilitation, balneology and physiotherapy; 2012; 4:7-11.
- 13 Jangiam W, Tungjai M, Rithidech KN. Induction of chronic oxidative stress, chronic inflammation and aberrant patterns of DNA methylation in the liver of titanium-exposed CBA/CaJ mice; International journal of radiation biology; 2015 1:102–110.
- 14 Laiño Piñeiro M1, Ornila Larauogoitia E. Oxidative stress markers in the diagnosis of rheumatoid arthritis; An Anales del sistema sanitario de Navarra ; 2014 septiembre-diciembre; 37(3):439-440.
- 15 Soboleva E.M., Kaladze N.N., Skoromnaya N.N. The role of pituitary hormones of peripheral endocrine glands, insulin-like growth factor-1 and rankl / opg system in bone remodeling in patients with juvenile rheumatoid arthritis at a sanatorium stage of rehabilitation arthritis; Vestnik of physiotherapy and kurortologii; 2016;1:9-16
- 16 Kaladze N.N., Zagorulko A.K., Memetova E.Ya. Functional state of the thymus and correction of identified disorders in patients with juvenile rheumatoid arthritis at the stage of sanatorium rehabilitation and physiotherapy; Vestnik of physiotherapy and kurortologii; 2014;1:9-14
- 17 Koshukova GV, OV Generalov, Markeshin SY Assessing the impact of physical factors on apoptosis in patients with rheumatoid arthritis; Vestnik of physiotherapy and kurortologii;2011;2:62-65.
- 18 Memetova E.YA, Kaladze N.N. The changes of the thymosin .alpha.1-influenced spa treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis; Vestnik of physiotherapy and kurortologii; 2014;4:16-19
- 19 Kaladze N.N., Soboleva E.M. Effect of sanatorium treatment on dynamics of cytokine profile and indicators of bone remodeling in patients with juvenile rheumatoid arthritis; Vestnik of physiotherapy and kurortologii; 2015;2:15-18

## РЕЗЮМЕ

Проведены исследования показателей протеолиза у детей, больных ЮРА, получающих во время пребывания в санатории базисную терапию метотрексатом. Показано, что применение метотрексата у детей больных ЮРА, способствует уменьшению интенсивности деструктивно-воспалительного процесса, что подтверждается уровнем в пределах нормальных значений трипсиноподобных ферментов и ингибиторов протеаз, уровнем продуктов тиобарбитуровой кислоты. Наблюдается клинико-лабораторное улучшение после курса санаторно-курортного лечения детей, больных ювенильным ревматоидным артритом, получающих во время пребывания в санатории базисную терапию метотрексатом. Санаторно-курортное лечение оказывает менее выраженное действие на показатели протеолиза и перекисного окисления липидов у детей с ЮРА, находящихся на базисной терапии, по сравнению с больными, не получающими метотрексат во время пребывания на курорте.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, санаторно-курортное лечение, метотрексат, показатели протеолиза.

## ABSTRACT

Researches proteolysis indices in children with JRA receiving during his stay in the sanatorium basic therapy with methotrexate. It is shown that the use of methotrexate in children with JRA, reduces the intensity of destructive inflammatory process, as evidenced by the level in the normal range of trypsin-like proteases and inhibit enzymes, level of thiobarbituric acid products. There is clinical and laboratory improvement after a course of sanatorium treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis receiving during a stay in a sanatorium basic therapy with methotrexate. Resort treatment has a less pronounced effect on the proteolysis indices in children with JRA, located at the base of therapy, compared with patients not receiving methotrexate while staying at the resort. effect of sanatorium treatment on some indicators proteolysis in children with juvenile rheumatoid arthritis, received basic therapy with methotrexate.

**Keywords:** children, juvenile rheumatoid arthritis, resort treatment, methotrexate, indicators proteolysis.

## Контакты:

Гармаш О.И. E-mail: poberska.olgadimalex@list.ru