

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Т.Ф. Голубова¹, О.И. Гармаш¹, Л.Л. Алиев²

¹ ГБУЗРК «НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, Россия

² Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

Проведены исследования уровня цитокинов и показателей эндотелия у детей, больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Установлено повышение уровня провоспалительных цитокинов и нарушение эндотелиальных клеток, принимающих активное участие в процессах микроциркуляции. При длительном воздействии воспалительного иммунного фактора происходит интенсивное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом становится вазоконстрикция. Выявленная взаимосвязь с показателями иммунологической реактивности отражает участие эндотелия в механизмах развития заболевания. Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций на пораженные суставы у детей с ЮРА способствовало клинко-лабораторному улучшению. Наблюдалось иммуномодулирующее действие санаторно-курортного лечения на повышенный уровень провоспалительных цитокинов у детей с ЮРА, более значительное у больных с олигоартритом, с длительностью заболевания до 5 лет, с минимальной степенью активности процесса. Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций способствовало снижению вазоконстрикторного эффекта, при этом наступает значительная вазодилатация, что, возможно, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для капиллярной утечки жидкости, т.е. оказывает противовоспалительное действие.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, цитокины, показатели эндотелия, санаторно-курортное лечение.

DYNAMICS OF PROVISCULAR CYTOKINES AND INDICATORS OF ENDOTHELIAL SYSTEM IN CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER INFLUENCE OF SANATORIUM-SPA TREATMENT

T.F. Golubova¹, O.I. Garmash¹, L.L. Aliev²

¹ State Scientific and Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Evpatoria, Russia

² IFGAOVO" Crimean Federal University name V.I. Vernadsky "Crimea State Medical University name S. I. Georgievsky, Simferopol, Russia

A study of the level of cytokines and endothelial parameters in children with juvenile rheumatoid arthritis was carried out. An increase in the level of proinflammatory cytokines and the destruction of endothelial cells, which take an active part in microcirculation processes, have been established. With prolonged exposure to the inflammatory immune factor, intense depletion and perversion of the compensatory dilator capacity of the endothelium occurs and vasoconstriction becomes the primary response. The revealed interrelation with the parameters of immunological reactivity reflects the participation of the endothelium in the mechanisms of the development of the disease. Sanatorium treatment with application of peloid applications on the affected joints in children with JRA promoted clinico-laboratory improvement. The immunomodulatory effect of sanatorium treatment on the increased level of proinflammatory cytokines was observed in children with JRA, more significant in patients with oligoarthritis, with a duration of disease of up to 5 years, with a minimum degree of activity of the process. Sanatorium treatment with the use of mud applications, mainly through the thermal factor, reduces the vasoconstrictor effect, with significant vasodilation occurs, which possibly increases the permeability of the vascular wall and creates a condition for capillary leakage-liquid, that is, it has an anti-inflammatory effect.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, cytokines, endothelial parameters, sanatorium treatment.

Сегодня важная роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА) отводится дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, низкомолекулярных белков, продуцируемых различными тканями и регулирующими функциональную активность клеток [1, 2]. Согласно современным представлениям, именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, и прежде всего ФНО- α , обусловлены самые значимые проявления заболевания, в том числе хронический синовит, деструктивные поражения хряща и кости [3, 4]. Вполне закономерно, что провоспалительные цитокины привлекли пристальное внимание исследователей как возможные объекты воздействия, поскольку путем уменьшения их синтеза [5] или инактивации можно существенно затормозить развитие патологического процесса [6].

Иммунное воспаление при ревматических заболеваниях (РБ), по мнению Е.Л. Насонова [7], лежит в основе поражения сосудов, которое проявляется наличием эндотелиальной дисфункции. В последние годы установлено, что предназначение сосудистой системы не ограничивается функцией транспорта крови, и клетки сосудистой стенки играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма, развитии его защитных реакций [8]. Высокая секреторная активность клеток эндотелия позволяет им выполнять эндокринную функцию, оказывать регуляторное влияние на процессы как в самой сосудистой стенке, так и в крови [9]. Все это позволяет рассматривать биосинтезирующую способность сосудистой стенки как единую систему, выполняющую определенные защитные или гомеостатические функции, активность которой регулируется в соответствии с реализацией этих задач. Важнейший регулятор этой функциональной системы является оксид азота (NO). NO является не

только эндотелий-зависимым фактором расслабления, но также и модулятором различных важнейших физиологических и патофизиологических реакций организма, прежде всего воспаления и иммунного ответа, определяя противовоспалительные и антиатерогенные свойства эндотелия [10]. Предполагают, что NO играет важную роль в патогенезе РА, являясь медиатором апоптоза клеток синовиальной оболочки [11]. Оксид азота и, в частности, конечные продукты его метаболизма также относят к провоспалительным факторам.

Санаторно-курортное лечение больных с ревматоидным артритом с применением природных и современных физиотерапевтических факторов оказывает существенное влияние на патогенетические механизмы развития заболевания. Известно, что пелоиды, увеличивая активность антиоксидантной системы, тормозят перекисное окисление липидов в очаге воспаления, восстанавливают повышенные при воспалении процессы гликолиза и липолиза [12, 13]. Применение грязелечения у больных с ревматоидным артритом способно оказывать иммуномодулирующий эффект с развитием реакций иммунной системы аналогично реакциям на стрессогенный фактор [14, 15]. Иммуномодулирующее действие грязелечения, связанное с нейроэндокринно-гуморальными механизмами регуляции обуславливает одну из сторон саногенетического эффекта [16, 17]. Сформулирована концепция о пелоидах как иммунодепрессантах, способных подавлять не только гуморальные, но и клеточно-опосредованные реакции [18, 19].

Поскольку недостаточно работ, посвященных изучению уровня провоспалительных цитокинов и показателей состояния эндотелия, их динамики под влиянием санаторно-курортного лечения, целью работы было изучение влияния

Сведения об авторах:

Голубова Татьяна Федоровна – д.м.н., профессор, директор ГБУ здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, ул. Маяковского, д. 6, e-mail: niidkifkr@mail.ru.

Гармаш Ольга Исааковна – д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУ здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, ул. Маяковского, д. 6., e-mail: niidkifkr@mail.ru.

Алиев Леонид Леонидович – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ул. Ленина, 5/7.

комплексного санаторно-курортного лечения с применением грязевых аппликаций на уровень провоспалительных цитокинов и состояние эндотелия.

Задачами исследования явились: изучение уровня провоспалительных цитокинов и состояния эндотелия в зависимости от степени активности воспалительного процесса, количества и характера поражений суставов у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА); определение корреляционных взаимоотношений между показателями провоспалительных цитокинов, эндотелиальной системы, биохимическими и иммунологическими параметрами сыворотки крови детей, больных ЮРА; изучение динамики показателей провоспалительных цитокинов и состояния эндотелия под влиянием санаторно-курортного лечения с включением грязевых аппликаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

На санаторно-курортном этапе лечения проведены исследования иммунологических показателей, а также состояния эндотелиальной системы у 86 детей школьного возраста, больных ЮРА. Диагноз ставили на основании диагностических критериев, разработанных американской ассоциацией ревматологов. У всех больных ЮРА была суставная форма заболевания, преобладали (65,1%) дети в фазе ремиссии, с медленно прогрессирующим течением (МП). У большинства (63,9%) больных наблюдался полиартрит. По характеру воспалительных изменений в суставах чаще (66,3% больных) наблюдались пролиферативные, реже (9,3%) – пролиферативно-фиброзные, у 11,6% больных изменения в суставах не определялись. В большинстве случаев (63,9%) сохранялась функция суставов. Суставной синдром развивался в основном в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах с нарушением функции: 2а – 20,9%, 2б – 6,9% случаев. Длительность заболевания до начала санаторно-курортного лечения составляла до 1 года у 12 (13,9%) больных, от 1 года до 3 лет – у 16,3%, от 3 до 5 лет – у 27,9%, свыше 5 лет – у 41,9% больных.

Для определения активности воспалительного процесса определяли основные иммуноло-

гические показатели в сыворотке крови (иммуноглобулины классов А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы, содержание Т- и В-лимфоцитов). Исследование уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α до и после санаторно-курортного лечения проводили с помощью унифицированных методов иммуноферментного анализа.

Для оценки функции эндотелия проведены иммунологические исследования эндотелий-зависимых факторов: определение NO и его метаболитов: NO₂ и NO₃; синтазы оксида азота, эндотелин-1 (ЭТ-1). Поскольку непостоянная и изменчивая структура делает NO недоступным для измерения, уровень оксида азота оценивали по уровню его метаболитов (нитрата и нитрита). Исследования проводили иммуноферментным методом с помощью набора специфических сывороток в иммунологической лаборатории Крымской медицинской академии.

Санаторно-курортное лечение проводилось на фоне климатотерапии, лечебного питания, массажа, лечебной физкультуры, санации хронических очагов инфекции. В качестве основного лечебного фактора использовали широко применяемые аппликации иловой сульфидной грязи температурой 40° С, продолжительностью процедур от 10 до 12 минут, проводимых через день, курсом 10 процедур.

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

При поступлении жалобы на плохое самочувствие, слабость, головные боли, боли в суставах отмечались у большинства больных ЮРА (58,1%). Продолжительность утренней скованности проявлялась от нескольких минут до получаса (10,5%). Гипотрофия мышечной ткани формировалась в 6,9% случаев у детей с пролиферативно-фиброзными изменениями в суставах.

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

При исследовании уровня провоспалительных цитокинов у детей с ЮРА до начала лечения отмечалось повышение уровня ИЛ-1 β у 78% больных, а уровня ФНО- α почти у всех больных,

ративными или пролиферативно-фиброзными изменениями в суставах по сравнению с больными, у которых выявлен олигоартрит (таблица 1). Более того, у больных с множественным пораже-

Таблица 1. Динамика показателей провоспалительных цитокинов под влиянием санаторно-курортного лечения у детей с ЮРА ($M \pm m$)

Клинические формы, активность ЮРА	Цитокин ИЛ-1 β до лечения (N 0–11 пг/мл)	Цитокин ИЛ-1 β после лечения	ФНО до лечения (N 0–6 пг/мл)	ФНО после лечения
Полиартрит n=35	21,6 $\pm$ 4,6	13,9 $\pm$ 7,9	21,3 $\pm$ 3,1	14,3 $\pm$ 2,8 p** $\leq$ 0,05
Олигоартрит n=21	11,2 $\pm$ 4,4 p* $\leq$ 0,05	5,41 $\pm$ 1,06 p** $\leq$ 0,01	14,64 $\pm$ 4,63	7,28 $\pm$ 3,9 p** $\leq$ 0,05
Полиартрит более 5 лет	25,75 $\pm$ 6,5	35,12 $\pm$ 3,05	26,44 $\pm$ 5,84	30,3 $\pm$ 5,5
Полиартрит до 5 лет	17,42 $\pm$ 4,4	12,32 $\pm$ 4,8	22,65 $\pm$ 4,4	15,39 $\pm$ 5,4
Активность 1 n=20	10,84 $\pm$ 5,63*	4,09 $\pm$ 0,64	15,3 $\pm$ 1,78	11,87 $\pm$ 0,31
Активность 0 n=36	24,8 $\pm$ 5,15*	18,45 $\pm$ 5,33	23,24 $\pm$ 4,8	11,23 $\pm$ 5,74

Примечание. p* – достоверность различий между показателями в группах детей до лечения, p** – достоверность различий одноименных показателей до и после лечения.

при этом уровень ИЛ-1 β превышал верхнюю границу показателей почти в 3 раза (35,4 $\pm$ 7,45 пг/мл при N 6–11 пг/мл), еще более высоким был уровень фактора некроза опухолей (62,9 $\pm$ 17,8 пг/мл при N 0–6 пг/мл). Проведенный анализ уровня показателей в зависимости от характера изменений в суставах, степени активности воспалительного процесса, длительности заболевания, показал значительное увеличение показателей ИЛ-1 β и ФНО- α у больных с полиартритом с пролифе-

нием суставов наблюдалось существенное повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β и ФНО- α при увеличении длительности заболевания. Выявлена обратная зависимость увеличения уровня ИЛ-1 β и ФНО- α от степени активности заболевания, при этом у больных в фазе ремиссии заболевания уровень ИЛ-1 β существенно превышал показатели у больных с минимальной степенью активности воспалительного процесса (p $\leq$ 0,05).

Таблица 2. Показатели эндотелиальной дисфункции у детей, больных ЮРА, в сравнительном аспекте с возрастными показателями ($M \pm m$)

Показатели	Эндотелин-1 нг/мл	Синтаза оксида азота, ЕД/мл	NO ₂ мк/моль	NO ₃ мк/моль
Больные ЮРА	1,88 $\pm$ 0,12	19,98 $\pm$ 7,5	24,81 $\pm$ 2,37	49,53 $\pm$ 4,95
Показатели нормы	0,75 $\pm$ 0,06 p $\leq$ 0,001	1,65 $\pm$ 0,19 p $\leq$ 0,05	38,78 $\pm$ 5,1 p $\leq$ 0,05	38,78 $\pm$ 5,1
n	36	36	36	36

Примечание. p – достоверность различий между показателями до лечения по сравнению с показателями нормы.

При анализе корреляционных взаимоотношений уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α с иммунологическими и биохимическими показателями сыворотки крови у детей с ЮРА определено, что сильная положительная связь отмечается между уровнем циркулирующих иммунных комплексов и ИЛ-1 β и ФНО- α (0,96 и 0,93 соответственно), умеренная связь наблюдается между содержанием ИЛ-1 β и ФНО- α и альбуминовыми белками в сыворотке крови детей, больных ЮРА.

В результате исследований содержания метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и синтазы оксида азота в сыворотке крови детей с ЮРА выявлено значительное увеличение содержания эндотелина-1, синтазы оксида азота и уровня NO $_2$ и снижение содержания NO $_2$ (таблица 2).

Проведен анализ показателей функционального состояния эндотелия в зависимости от степени активности воспалительного процесса, длительности заболевания, характера течения (таблица 3).

В то же время с увеличением активности процесса снижалось содержание метаболитов оксида азота. Аналогичная тенденция выявляется при увеличении длительности заболевания.

Полученные данные дают основание полагать, что при ювенильном ревматоидном артрите у детей наблюдается увеличение уровня эндотелина-1, что характеризует более выраженный констрикторный эффект, который может вызывать утолщение сосудистой стенки и уменьшение просвета артерий. Увеличение эндотелина-1, синтазы оксида азота и снижение содержания метаболитов оксида азота при наличии активности воспалительного процесса не подтверждает данные о наличии корреляции между продукцией NO и активностью воспалительного процесса при РА. По всей вероятности, уменьшение продукции оксида азота связано с активными процессами свободнорадикального окисления и апоптозом клеток [11].

Анализ корреляционных связей между показателями эндотелия и иммунологической реак-

Таблица 3. Показатели состояния эндотелия у детей с ЮРА в зависимости от клинической характеристики заболевания ($M \pm m$)

Показатели		Эндотелин-1, нг/мл (N -0,75 $\pm$ 0,06)	Синтаза оксида азота, ЕД/мл, (N -0,65 $\pm$ 0,19)	NO $_2$ мк/моль (N -38,78 $\pm$ 5,1)	NO $_3$ мк/моль (N -38,78 $\pm$ 5,1)
Активность	0	2,0 $\pm$ 0,2	19,85 $\pm$ 12,29	34,79 $\pm$ 2,67	51,96 $\pm$ 10,48
	1	1,76 $\pm$ 0,18	11,72 $\pm$ 3,57	23,87 $\pm$ 2,42	35,31 $\pm$ 4,7
Длительность заболевания	До 1 года	2,41 $\pm$ 0,11	12,75 $\pm$ 10,5	39,0 $\pm$ 5,58	48,36 $\pm$ 5,48
	До 3 лет	1,78 $\pm$ 0,15	24,2 $\pm$ 9,96	25,5 $\pm$ 2,3	40,15 $\pm$ 7,69
	Свыше 5 лет	1,92 $\pm$ 0,24	13,68 $\pm$ 7,4	23,92 $\pm$ 3,75	33,78 $\pm$ 5,2
Течение	МП	1,8 $\pm$ 0,14	21,35 $\pm$ 7,9	25,32 $\pm$ 2,03	35,39 $\pm$ 3,75
	БП	2,32 $\pm$ 0,11	12,75 $\pm$ 7,78	34,63 $\pm$ 7,11	73,35 $\pm$ 14,5
	p $\leq$ 0,05				p $\leq$ 0,05

Примечание. p – достоверность различий между показателями до лечения по сравнению с показателями нормы.

Отмечена отчетливая закономерность увеличения эндотелина-1 и фермента синтазы оксида азота в зависимости от активности воспалительного процесса, длительности заболева-

тельности выявил умеренную отрицательную корреляционную связь между уровнем синтазы оксида азота и IgM, ЦИК. Показатели эндотелина-1 связаны положительной умеренной свя-

зью с ЦИК и отрицательной умеренной связью с Т и В-лимфоцитами.

Таким образом, у детей с ЮРА до начала лечения наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов установлены нарушения эндотелиальных клеток, принимающих активное участие в процессах микроциркуляции. При длительном воздействии воспалительного иммунного фактора, по нашим данным, происходит интенсивное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом становится вазоконстрикция.

Оценивая лечебный эффект после санаторно-курортного лечения с применением грязевых аппликаций на пораженные суставы у детей с ЮРА, установлено улучшение клинического состояния больных. Наряду с улучшением общего самочувствия, в 38% случаев уменьшились боли в суставах, утренняя скованность полностью исчезла у всех больных. Увеличился

таблицу 1). Несмотря на выраженную тенденцию к снижению, уровень ФНО- α оставался выше нормальных значений у больных с минимальной степенью активности заболевания. У больных в фазе ремиссии ЮРА под влиянием лечения наблюдалась лишь тенденция к снижению показателей (см. таблицу 1).

Грязевые аппликации способствовали нормализации уровня провоспалительных цитокинов у детей с олигоартритическим вариантом поражения суставов. В то же время у больных с множественным поражением суставов и длительностью заболевания более 5 лет грязелечение вызывало дальнейшее увеличение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α , что может свидетельствовать об активизации воспалительного процесса и предвещать развитие бальнеопатологической реакции.

Курс санаторно-курортного лечения способствовал существенному снижению содержания ЭТ-1 (таблица 4), который является одним из

Таблица 4. *Динамика функциональных показателей эндотелия у детей с ЮРА под влиянием санаторно-курортного лечения ($M \pm m$)*

Этапы исследования	Эндотелин-1, нг/мл (0,75 $\pm$ 0,06)	Синтаза iNOS, ед/мл (1,65 $\pm$ 0,19)	NO ₂ , ммоль/л (38,78 $\pm$ 5,1)	NO ₃ , ммоль/л (38,78 $\pm$ 5,1)
До лечения (n=25)	1,96 $\pm$ 0,09	12,15 $\pm$ 5,85	28,03 $\pm$ 3,64	34,61 $\pm$ 6,35
После лечения (n=25)	1,12 $\pm$ 0,18 p $\leq$ 0,01	22,29 $\pm$ 16,47	17,27 $\pm$ 3,4 p $\leq$ 0,05	37,91 $\pm$ 3,11

Примечание. p – достоверность различий одноименных показателей до и после лечения; в скобках – показатели нормы.

объем движений у 8 детей, уменьшилась мышечная гипотрофия у 3 детей. Все дети отмечали улучшение сна, общего самочувствия и настроения. Уменьшилось число больных с жалобами на головные боли (на 20%).

Наблюдалась нормализация иммунологических параметров, при этом достоверно уменьшился уровень циркулирующих иммунных комплексов, повысился сниженный уровень Т-лимфоцитов. После курса санаторно-курортного лечения, включающего грязевые аппликации, отмечено существенное снижение уровня ИЛ-1 β до диапазона нормальных значений у детей с ЮРА с минимальной степенью активности (см.

наиболее мощных сосудосуживающих веществ. Применение грязевых аппликаций в комплексном санаторно-курортном лечении способствует снижению вазоконстрикторного эффекта, при этом наступает значительная вазодилатация, что, возможно, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для капиллярной утечки жидкости, т.е. оказывает противовоспалительное действие.

Применение грязевых аппликаций способствует увеличению содержания фермента синтазы оксида азота, что должно свидетельствовать в пользу повышенного синтеза оксида азота. Однако поскольку после комплексного лечения,

включающего грязевые аппликации, отмечается значительное снижение NO_2 , это может быть обусловлено развитием дисбаланса в системе оксида азота. Снижение NO_2 также может быть связано с недостаточной выработкой или с усилением разрушения. Ускоренная инактивация NO происходит под действием свободных радикалов O_2 . Возможно, ускоренная инактивация оксида азота наблюдается под действием перекисидации тканей при применении грязелечения с развитием внутриклеточного оксидативного стресса, при котором происходит разрушение NO кислородными радикалами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей, больных ЮРА, до начала лечения, наряду с повышением уровня провоспалительных цитокинов, установлены нарушения эндотелиальных клеток, принимающих активное участие в процессах микроциркуляции. При длительном воздействии воспалительного иммунного фактора, по нашим данным, происходит интенсивное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия и преимущественным ответом становится вазоконстрикция. Выявленная взаимосвязь с показателями иммунологической реактивности отражает участие эндотелия в механизмах развития заболевания.

Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций на пораженные суставы у детей с ЮРА способствовало улучшению общего самочувствия, уменьшению выраженности болевого синдрома в суставах и продолжительности утренней скованности, снижению повышенного уровня ЦИК в сыворотке крови. Наблюдалось иммуномодулирующее действие на повышенный уровень провоспалительных цитокинов у детей с ЮРА, более значительное у больных с олигоартритом, с длительностью заболевания до 5 лет, с минимальной степенью активности процесса. Санаторно-курортное лечение с применением грязевых аппликаций преимущественно через тепловой фактор снижает вазоконстрикторный эффект, при этом наступает значительная вазодилатация, что, возможно, увеличивает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для капиллярной

утечки жидкости, т.е. оказывает противовоспалительное действие.

Полученные данные уточняют механизм действия санаторно-курортного лечения с включением аппликаций сульфидной иловой грязи и могут быть использованы для дифференцированного назначения санаторно-курортного лечения детям с ювенильным ревматоидным артритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Достижения в ревматологии в XXI веке // *Научно-практическая ревматология*. 2014. № 52 (2). С. 133–140.
2. Насонов Е.Л., Коротеева Д.Е., Чичосова Н.В. Рекомендации EVLAR по лечению ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология*. 2013. № 6 (51). С. 609–622.
3. *Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade* / K. Redlich, G. Schett, G. Sterner et al. // *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48. P. 3108–3119.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний // *Терапевт. архив*. 2010. № 5. С. 5–9.
5. Колотова Г.Б., Лагерева Ю.Г., Бейкин Я.Б. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости при ревматоидном артрите // *Терапевт. архив*. 2008. № 5. С. 25–30.
6. Современные взгляды на терапию ревматоидного артрита / О.В. Парамонова, Е.Г. Коренская, Л.Н. Шилова и др. // *Клиническая фармакология и терапия*. 2016. № 2. С. 54–58.
7. Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность // *Терапевт. архив*. 2015. № 5. С. 4–8.
8. Ребров А.П., Инамова О.В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите // *Терапевт. архив*. 2004. № 5. С. 79–85.
9. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия / Г.И. Марцинкевич, И.А. Коваленко, А.А. Соколов и др. // *Терапевт. архив*. 2002. № 4. С. 16–18.

10. Оксид азота: клинко-диагностическое значение показателей метаболизма у детей с ревматоидным артритом / И.В. Дудка, Л.И. Омельченко, А.Г. Ципкун и др. // Перинатология и педиатрия. 2006. № 3 (27). С. 109–113.
11. Influence of blood and synovial fluid immune complexes of patients with rheumatoid arthritis on production of nitric oxide and growth and viability of chondrocytes / A. Verbuggen, L.S. De Clerck, C.H. Bridts et al. // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 35–40.
12. Климова А.Р. Клинико-иммунологические аспекты патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков при бальнеопелоидотерапии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005.
13. Биккулова Р.В. Влияние пелоидотерапии на клинко-иммунологические параметры больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2007.
14. Соболева Е.М., Каладзе Н.Н., Скоромная Н.Н. Роль гормонов гипофиза, периферических желез внутренней секреции, инсулиноподобного фактора роста-1 и системы *rankl/opr* в ремоделировании костной ткани у больных ювенильным ревматоидным артритом на санаторно-курортном этапе реабилитации // Вестник физиотерапии и курортологии. 2016. № 1. С. 9–16.
15. 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. С. 9–14.
16. 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. С. 16–19.
17. 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. С. 15–18.
18. Павлова Е.С. Исследование иммуномодулирующего эффекта пелоидов различного генеза в эксперименте // Медицинская реабилитация – современная система восстановления здоровья: материалы III Национального конгресса физиотерапевтов и курортологов. Ялта, 2006. С. 121–122.
19. 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. С. 62–65. ■