

Я.Є. Бойко¹
В.П. Чернишов²

¹Комунальний заклад
Львівської обласної ради
«Західноукраїнський
спеціалізований дитячий
медичний центр», Львів

²ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології
НАМН України», Київ

ЦИТОКІНОВІ МАРКЕРИ АКТИВНОСТІ ЮВЕНІЛЬНОГО ІДІОПАТИЧНОГО АРТРИТУ

Проведено порівняння рівнів цитокінів у хворих на ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) з різними ступенями активності з рівнями цитокінів у них у період ремісії. Результати дослідження свідчать, що чутливими маркерами активності захворювання є інтерлейкін (IL)-6, розчинний рецептор фактора некрозу пухлини (sTNF-1R) та sCD25, які можна використовувати для моніторингу за активністю ЮІА.

Ключові слова: ювенільний артрит, цитокіни, активність захворювання.

ВСТУП

Одним із найтяжчих автоімунних захворювань дитячого віку є ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) — хронічне запальне захворювання із пошкодженням суглобів, що має різні клінічні варіанти перебігу та різний прогноз [13]. Визначення показників активності є фундаментальною складовою клінічного обстеження пацієнтів із ЮІА, оскільки наявність активності захворювання зумовлює пошкодження суглобів із розвитком подальшої функціональної інвалідності хворих. Контроль активності запального процесу та досягнення ремісії хвороби — основна мета лікування хворих на ЮІА. Вибір і моніторинг терапії пацієнтів із ЮІА проводиться з огляду на показники активності захворювання. Існують різні інструменти для визначення активності ЮІА, які включають клінічні шкали оцінки загального стану хворого, на думку лікаря і пацієнта (батьків), шкалу оцінки болю, опитувальники функціонального стану пацієнта та лабораторні показники визначення гострофазової активності хвороби [3]. Лабораторні маркери запального процесу мають відображати ступінь його активності та уможлиблювати прогноз перебігу захворювання і виявлення пацієнтів зі схильністю до тяжкого перебігу хвороби. Для лабораторного визначення активності запального процесу зазвичай використовують швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (СРБ) [7]. Однак дослідження Е.Н. Giannini, Е.Д. Brewer свідчать, що ШОЕ є відносно нечутливим індикатором активності при ЮІА та не відображає зміни активності запального процесу [4]. Проводять пошук чутливих біомаркерів для здійснення моніторингу за ревматичним захворюванням у хворих на ЮІА, які реагують на зміну активності запального процесу. Лабораторними кандидатами на біомаркери запального процесу у хворих на ЮІА є ферменти (наприклад матрична металопротеїназа) [9], автоімунні епіфеномени (тобто антициклічний цитруліновий пептид) [13], а також цитокіни. Відомо, що цитокіни є біологічно активними речовинами, що відіграють головну роль у патогенезі ЮІА, тому можуть відображати активність запального процесу у хворих на ЮІА.

Мета роботи — виявити зв'язок між рівнями цитокінів і клінічними показниками активності ЮІА.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У Західноукраїнському спеціалізованому дитячому медичному центрі впродовж останніх 4 років під динамічним спостереженням перебували 105 хворих на ЮІА із середнім віком на момент обстеження 11,8 року, з них 53 дівчинки та 52 хлопчики. Варіант перебігу ЮІА визначали за критеріями ILAR, Durban, 1997, Edmonton, 2001 [6]. Верифікованими були такі варіанти перебігу захворювання: системний варіант у 16 (15%) пацієнтів, поліартрит із від'ємним ревматоїдним фактором — у 19 (18%), поліартрит із позитивним ревматоїдним фактором — у 2 (2%), олігоартрит — у 38 (36%), ентезит-артрит — у 27 (26%), псоріатичний артрит — у 3 (3%) осіб.

У проведене дослідження були включені хворі із системним перебігом ЮІА, пацієнти з олігоартрикулярним ЮІА, діти з поліартрикулярним варіантом із від'ємним ревматоїдним фактором та хворі на ЮІА, ентезит-артрит. Аналіз рівня цитокінів у хворих на ЮІА, поліартрит із позитивним ревматоїдним фактором та на ЮІА, псоріатичний артрит не проводили у зв'язку з невеликою кількістю обстежених пацієнтів.

Проведено визначення рівнів цитокінів та їх рецепторів і антагоністів у пацієнтів із ЮІА з різними ступенями активності захворювання та в період ремісії. Залежно від ступеня активності ревматичного захворювання були сформовані чотири групи хворих на ЮІА. До 1-ї, 2-ї, 3-ї групи увійшли хворі із запальним процесом низького, середнього, високого ступеня активності відповідно. До 4-ї групи увійшли пацієнти із ЮІА у період ремісії хвороби.

Сироватку крові цих хворих відбирали у різні періоди захворювання та заморожували при температурі -70°C до моменту одноденного проведення дослідження рівнів усіх цитокінів. Проведено дослідження рівнів цитокінів (інтерлейкін (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 та інтерферон (IFN)- γ ,) та їхніх розчинних рецепторів і антагоністів: антагоніста рецептора IL-1 (IL-1Ra), розчинного рецептора IL-2 (sCD25), розчинного рецептора IL-6

(soluble — sIL-6R), розчинного рецептора фактора некрозу пухлини (sTNF-R1). Дослідження цитокінів проводили імуноферментним методом у лабораторії імунології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», яку очолює професор В.П. Чернишов. Використовували комерційні тест-системи «BD Biosciences Pharmingen», Сандієго, США. До контрольної групи входить 21 здорова дитина.

Статистичну оцінку отриманих даних виконували за допомогою пакета «STATISTIC 8.0». Для оцінки різниці між двома незалежними вибірками використовували U-критерій Манна — Уїтні, який не потребує перевірки на нормальність розподілу і придатний для порівняння невеликих вибірок. Для з'ясування корелятивних зв'язків визначали рангову кореляцію (критерій Спірмена), що використовується, коли закон розподілу змінних невідомий або не є нормальним.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів із ЮІА розподіл за ступенем активності захворювання проводили з огляду на варіант перебігу захворювання (табл. 1–4). Поділ на ступені активності проведено згідно з рекомендаціями Т. Veukelman, 2011 [1].

Проведено порівняння рівнів цитокінів хворих на ЮІА у період активності з показниками контрольної групи та рівнів цитокінів у хворих на ЮІА з різними ступенями активності з рівнями цитокінів у цих осіб у період ремісії хвороби (табл. 5–7).

Таблиця 1

Ступені активності захворювання на ЮІА, олігоартикулярний варіант

Низька активність (мають задовольнятися всі критерії)
1. ≤1 активних суглобів
2. Нормальний рівень ШОЕ та СРБ
3. Загальна оцінка активності захворювання лікарем <3 із 10
4. Загальна оцінка задоволеності стану пацієнтом/батьками <2 із 10
Середня активність (не задовольняє критерії низької чи високої активності)
1. ≥1 критеріїв низької активності та <3 критеріїв високої активності
Висока активність (мають задовольнятися щонайменше 3 критерії)
1. ≥2 активних суглобів
2. ШОЕ або СРБ у >2 рази перевищують верхню межу норми

Таблиця 2

Ступені активності захворювання на ЮІА, поліартикулярний варіант

Низька активність (мають задовольнятися всі критерії)
1. ≤4 активних суглобів
2. Нормальний рівень ШОЕ та СРБ
3. Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 із 10
4. Загальна оцінка задоволеності стану пацієнтом/батьками <2 із 10
Середня активність (не задовольняє критерії низької чи високої активності)
1. ≥1 критеріїв низької активності та <3 критеріїв високої активності
Висока активність (мають задовольнятися щонайменше 3 критерії)
1. ≥8 активних суглобів
2. ШОЕ або СРБ у >2 рази перевищують верхню межу норми
3. Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥7 із 10
4. Загальна оцінка задоволеності стану пацієнтом/батьками ≥5 із 10

Таблиця 3

Ступені активності захворювання на ЮІА, ентезит-артрит

Низька активність (мають задовольнятися всі критерії)
1. Нормальна рухомість суглобів хребта
2. Нормальний рівень ШОЕ та СРБ
3. Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 із 10
4. Загальна оцінка задоволеності стану пацієнтом/батьками <2 із 10
Середня активність (не задовольняє критерії низької чи високої активності)
1. ≥1 критеріїв низької активності й <2 критеріїв високої активності
Висока активність (мають задовольнятися щонайменше 2 критерії)
1. ШОЕ або СРБ у >2 рази перевищують верхню межу норми
2. Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥7 із 10
3. Загальна оцінка задоволеності стану пацієнтом/батьками ≥4 із 10

Таблиця 4

Ступені активності захворювання на системний ЮІА з наявністю активного артриту

Низька активність (мають задовольнятися всі критерії)
1. ≤4 активних суглобів
2. Нормальний рівень ШОЕ та СРБ
3. Загальна оцінка активності захворювання лікарем <4 із 10
4. Загальна оцінка задоволеності стану пацієнтом/батьками <2 із 10
Середня активність (не задовольняє критеріїв низької чи високої активності)
1. ≥1 критеріїв низької активності та <3 критеріїв високої активності
Висока активність (мають задовольнятися щонайменше 3 критерії)
1. ≥8 активних суглобів
2. ШОЕ або СРБ у >2 рази перевищують верхню межу норми
3. Загальна оцінка активності захворювання лікарем ≥7 із 10
4. Загальна оцінка задоволеності стану пацієнтом/батьками ≥5 із 10

У результаті проведених досліджень виявлено, що у пацієнтів з усіма варіантами перебігу ЮІА в період активності хвороби достовірно зростає рівень sTNF-R1, ШОЕ, лейкоцитів та СРБ порівняно з групою хворих на ЮІА, що перебувають у ремісії (див. табл. 6). Достовірної різниці між рівнями TNF, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, sIL-6R, IL-10, IL-17, IFN-γ, IL-1Ra, sCD25 при порівнянні груп хворих на ЮІА в період активності та ремісії не виявлено. Проведені дослідження показали пряму залежність sTNF-R1 від кількості пошкоджених суглобів (рис. 1) у хворих на ЮІА. Також встановлено пряму кореляцію sTNF-R1 з рівнем sCD25 (рис. 2). У проведеному нами дослідженні не виявлено кореляції sTNF-R1 з іншими лабораторними маркерами активності ЮІА, зокрема ШОЕ та СРБ. Однак в опублікованих дослідженнях виявляли пряму кореляцію sTNF-R1 з такими маркерами лабораторної активності, як ШОЕ, СРБ, IL-6, гемоглобін [12]. У ряді робіт обґрунтовано, що моніторингове визначення sTNF-R1 є більш чутливим маркером активності хвороби порівняно з визначенням інших цитокінів та СРБ [11]. Ці результати зіставні з отриманими у нашому дослідженні даними і можуть мати в подальшому важливе практичне значення для моніторингу активності запального процесу у хворих на ЮІА.

У роботі не виявлено зв'язку TNF зі ступенем активності у хворих на ЮІА. Однак цілком протилежні результати отримано у роботі N. Kutukculer [8]. Ці дослідження виявляли підвищення рівня TNF та IL-6 у плазмі крові хворих на ЮІА в період активності, які, на думку авторів, могли би слугувати маркерами ак-

Таблиця 5

Рівень цитокінів у хворих на ЮІА в період активності та у дітей контрольної групи

Цитокіни, пг/мл	Хворі на ЮІА в період активності	Контрольна група
sCD25	559,6±535,6	407,3±258,2
sIL-6R	8565,8±1692,6	8470,7±1183,7
IL-1β	5,8±14,0	1,2±0,5
IL-6	50,4±116,1*	1,8±4,4
IL-17	260,7±975,5	4,3±12,4
IL-10	23,7±39*	45,8±49,5
IL-4	70,5±241,2	6,6±15,2
IL-8	23,7±72,9	8,1±14,6
IFN-γ	12,6±44,1	2,9±4,2
TNF	24,1±79,8*	2,3±6,8
IL-1Ra	4673,7±9348	1155,5±789,0
sTNF-R1	2895,9±3842,7*	680,4±428,0

*p<0,05 – достовірне порівняно з контрольною групою.

Таблиця 6

Рівень цитокінів, показників гемограми та СРБ у хворих на ЮІА в період активності й у період ремісії ЮІА

Цитокіни, показники гемограми та СРБ	Хворі на ЮІА в період	
	активності	ремісії
sCD25, пг/мл	559,6±535,6	433,4±269,2
sIL-6R, пг/мл	8565,8±1692,6	8385±1062,3
IL-1β, пг/мл	5,8±14,0	12,3±38,3
IL-6, пг/мл	50,4±116,1	18,1±25,7
IL-17, пг/мл	260,7±975,5	228,6±806,8
IL-10, пг/мл	23,7±39,0*	19,6±26,9
IL-4, пг/мл	70,5±241,2	109,3±382,6
IL-8, пг/мл	23,7±72,9	37,9±70,9
IFN-γ, пг/мл	12,6±44,1	12,2±29,4
TNF, пг/мл	24,1±79,8	69,5±248,2
IL-1Ra, пг/мл	4673,7±9348	1731±1332,2
sTNF-R1, пг/мл	2895,9±3842,7*	1242,3±539,9
ШОЕ	22,9±16,6*	8,7±5,2
Лейкоцити	9,0±5,5*	6,6±1,8
Тромбоцити	319,1±118,0*	253,8±34,8
Гемоглобін	112,2±19,2*	122,1±14,9
СРБ	0,6±0,9*	0,1±0,4

*p<0,05 порівняно з групою хворих на ЮІА у період ремісії.

тивності ЮІА [8]. У роботі P. Gattorno вивчали рівні TNF, sTNFRp55 і sTNFRp75 у сироватці крові та синовіальній рідині хворих на ЮІА. Однак не виявлено кореляції TNF з іншими параметрами активності. Показано, що рівні sTNFRp55 і sTNFRp75 корелювали з показниками клінічної активності, ШОЕ, СРБ, IL-6, а це давало підстави авторам вважати sTNFRp55 і sTNFRp75 маркерами активності процесу [12].

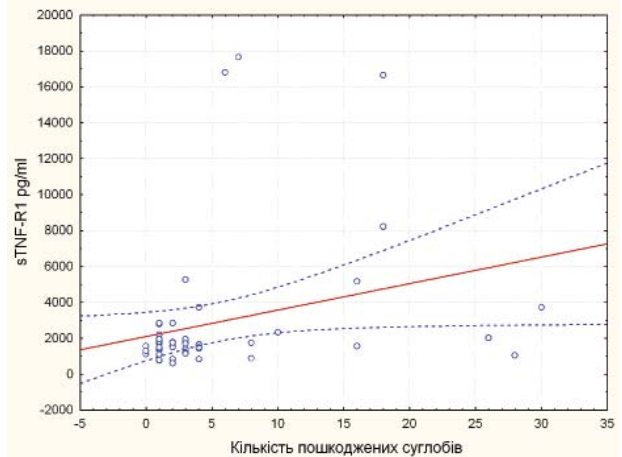


Рис. 1. Залежність sTNF-R1 від кількості пошкоджених суглобів у хворих на ЮІА

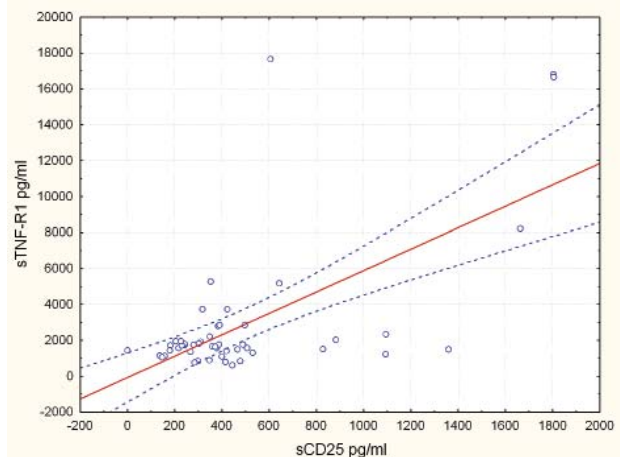


Рис. 2. Кореляція sTNF-R1 з sCD25 у хворих на ЮІА в період активності

Таблиця 7

Рівень цитокінів, показників гемограми та СРБ у хворих на ЮІА з різними ступенями активності та в період ремісії ЮІА

Цитокіни, показники гемограми та СРБ	Хворі на ЮІА в період активності			Хворі на ЮІА в період ремісії
	низької	середньої	високої	
sCD25, пг/мл	410,2±294,1	554,1±424,5	977,7±909,3*	433,4±269,2
sIL-6R, пг/мл	8724,6±1605,2	8414±1503,7	8461,7±2196,5	8385±1062,3
IL-1β, пг/мл	6,2±14,5	5,6±14,3	5±11,5	12,3±38,3
IL-6, пг/мл	13,8±38,6*	60,3±132,6*	128,8±165,1*	18,1±25,7
IL-17, пг/мл	220,5±871,1	146,5±494,2	666,4±1755,1	228,6±806,8
IL-10**, пг/мл	24,8±36,9	21,2±38,8	26±44,4	19,6±26,9
IL-4, пг/мл	57±182,2	95,9±327,1	52,6±135,9	109,3±382,6
IL-8, пг/мл	21,1±68,5	24,4±72,7	29,2±83,7	37,9±70,9
IFN-γ, пг/мл	17,6±63,3	9,0±13,3	6,7±6,4	12,2±29,4
TNF, пг/мл	23,1±78,4	27,6±95,6	19,6±30,8	69,5±248,2
IL-1Ra, пг/мл	2497,5±4927,4	3517,5±4634,1	11349,9±17164	1731±1332,2
sTNF-R1, пг/мл	2008,6±973,7*	1683,3±972,4	8460,1±6961,4*	1242,3±539,9
ШОЕ	11,2±6,8*	26,9±13,8*	46,3±11,6*	8,7±5,2
Лейкоцити	7,9±6,9	8,9±2,0*	12,4±5,2*	6,6±1,8
Тромбоцити	258,3±47,1	338,5±80,7*	443,1±187,9*	253,8±34,8
Гемоглобін	122,4±14,1	110,7±12,7*	88,0±20,0*	122,1±14,9
СРБ	0,2±0,5	0,9±1,0*	1,0±1,0*	0,1±0,4

*p<0,05 порівняно з групою хворих на ЮІА у період ремісії.

Крім цього, ми вивчали зв'язок рівнів цитокінів трьох ступенів активності ЮІА порівняно з показниками у цих хворих у період ремісії.

У хворих із низьким ступенем активності ЮІА виявлено достовірне підвищення рівнів sTNF-R1, IL-6, ШОЕ порівняно з групою осіб із ЮІА, які перебувають у ремісії хвороби (див. табл. 7).

У хворих із середнім ступенем активності ЮІА показано достовірне підвищення рівнів sTNF-R1, IL-6, лейкоцитів, ШОЕ порівняно з групою осіб із ЮІА у ремісії хвороби.

У хворих із високим ступенем активності ЮІА виявлено достовірне підвищення рівнів sCD25, sTNF-R1, IL-6, лейкоцитів, тромбоцитів та ШОЕ порівняно з групою пацієнтів із ЮІА у ремісії хвороби. Як бачимо, лише у хворих з високим ступенем активності ЮІА достовірно зростає рівень sCD25, що можна використовувати для прогнозування тяжкості хвороби у дітей з ЮІА.

Подібні дані знаходимо у дослідженнях інших авторів. Роль IL-6 у розвитку ЮІА добре вивчена. У дослідженнях L.S. Ou [2] виявлено, що у хворих з активним ЮІА підвищуються рівні IL-6, лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ та СРБ у той час, коли не виявляється IL-1 β . Автор вважає, що необхідно використовувати IL-6 для визначення ступеня активності ЮІА та для моніторингу за терапевтичною відповіддю [2]. Активно вивчається роль IL-6 у пацієнтів із системним ЮІА, при якому цей цитокін спричинює більшість клінічних проявів. M. Rooney продемонстрував зростання рівнів IL-6 і IL-1Ra у пацієнтів із системним ЮІА у період активності хвороби [5].

Результати наших досліджень збігаються з дослідженнями австрійського вченого H. Mangge, який рекомендує для клінічного моніторингу використовувати sTNF-R1, а в окремих випадках — sIL-2R (sCD25), які, на його думку, є більш чутливими маркерами активності ЮІА [11].

Як бачимо, у досліджуваних хворих рівень sCD25 достовірно зростає лише при високому ступені активності ЮІА. Однак у проведеному нами дослідженні не виявлено кореляції sCD25 з іншими параметрами активності ЮІА. У дослідженні K. Muller рівень sCD25 корелював із параметрами клінічної активності, включаючи функціональний стан і рівень ШОЕ [10]. Загалом можна бачити, що з підвищенням ступеня загострення ЮІА поширюється спектр цитокінів, рівень яких значно підвищується.

Проведені дослідження цитокінових маркерів активності запального процесу у хворих на ЮІА можуть стати підґрунтям для впровадження нових чутливих методів лабораторного моніторингу за активністю хвороби.

ВИСНОВКИ

1. Для проведення клінічного моніторингу за активністю ЮІА доцільно проводити визначення рівня ряду цитокінів, а саме IL-6, sTNF-R1 та sCD25.

2. Чутливим маркером активності ЮІА є sTNF-R1, який підвищений у осіб з усіма варіантами перебігу ЮІА у період активності хвороби.

3. У хворих із середнім ступенем активності ЮІА виявлено підвищення IL-6 та sTNF-R1.

4. У пацієнтів із високим ступенем активності ЮІА виявлено підвищення IL-6, sTNF-R1 та sCD25. Підвищення рівня sCD25 у сироватці крові осіб із ЮІА є ознакою високого ступеня активності захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al.** (2011) American college of rheumatology recommendations for the treatment juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic. *Arthritis Care & Research.*, 63(4): 465–482.
2. **Ou L.S., See L.C., Wu C.J. et al.** (2002) Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*, 21(1): 52–56.
3. **Consolaro A., Ruperto N., Bazzo A. et al.** (2009) Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 61(5): 658–666.
4. **Giannini E.H., Brewer E.J.** (1987) Poor correlation between the erythrocyte sedimentation rate and clinical activity in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 6(2): 97–201.
5. **Rooney M., David J., Symons J. et al.** (1995) Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 34(5): 454–460.
6. **Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al.** (2004) International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.*, 31(2): 390–392.
7. **Nordal E.B., Zak M., Berntson L. et al.** (2011) Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a Nordic population-based setting. *Pediatric Rheumatology.*, 9(1): 155.
8. **Kutukculer N., Caglayan S., Aydogdu F.** (1998) Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol.*, 17(4): 288–292.
9. **Viswanath V., Myles A., Dayal R. et al.** (2011) Levels of Serum Matrix Metalloproteinase-3 Correlate with Disease Activity in the Enthesitis-related Arthritis Category of Juvenile Idiopathic Arthritis. *J. Rheumatology*, 38(11): 2482–2487.
10. **Muller K., Karup Pedersen F., Wiik A. et al.** (1992) Lymphokines and soluble interleukin-2 receptors in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology International.*, 12: 89–92.
11. **Mangge H., Kenzian H., Gallistl S. et al.** (1995) Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis & Rheumatism*. 38(2): 211–220.
12. **Gattorno M., Picco P., Buoncompagni A. et al.** (1996) Serum p55 and p75 tumour necrosis factor receptors as markers of disease activity in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 55(4): 243–247.
13. **Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al.** (2010) Textbook of pediatric rheumatology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 6th edn., 794 p.

ЦИТОКИНОВЫЕ МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Я.Е. Бойко, В.П. Чернышев

Резюме. Проведено сравнение уровней цитокінов у больных ювенильным идиопатическим артритом (ЮІА) с различными степенями активности с уровнями цитокінов у них в период ремиссии. Результаты исследования сви-

детельствуют, что наиболее чувствительными маркерами активности заболевания являются интерлейкин (IL)-6, растворимый рецептор фактора некроза опухоли (sTNF-1R) и sCD25, которые можно использовать для мониторинга активности ЮИА.

Ключевые слова: ювенильный артрит, цитокины, активность болезни.

CYTOKINE MARKERS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS ACTIVITY

Y. Y. Boyko, V. P. Chernyshov

Summary. A comparison of cytokine levels in patients with JIA at different activity levels and

at the time of remission has been made. The results of the analysis showed that IL-6, soluble receptor of tumor necrosing factor (sTNF-1R) and sCD25 are sensitive markers of the disease activity, and can be used for JIA activity monitoring.

Key words: juvenile arthritis, cytokines, disease activity.

Адреса для листування:

Бойко Ярина Євгенівна
79035, Львів, вул. Дністерська, 27
Комунальний заклад Львівської обласної ради
«Західноукраїнський спеціалізований
дитячий медичний центр»
E-mail: jboyko@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Антиоксиданти повышают смертность

Подготовлено В.Г. Безшейко

Оксидативный стресс играет важную роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний и рака. В то же время считается, что правильное и сбалансированное питание, богатое антиоксидантами, может помочь в профилактике или способствовать улучшению состояния и снижению смертности при указанных заболеваниях.

С целью более полного изучения этого факта доктор Горан Бьелакович (Goran Bjelakovic) и соавторы из Кокрановской гепатобилиарной группы провели системный обзор с метаанализом, в котором рассмотрели и проанализировали результаты всех релевантных научных работ, посвященных теме влияния антиоксидантов на смертность пациентов с различными заболеваниями.

В обзор вошли 78 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отобранных из 568 научных работ, в которых приняли участие 296 707 пациентов. Обследуемые из экспериментальных групп принимали такие антиоксиданты, как бета-каротин, витамины А, С, Е и селен.

В целом среди пациентов, принимавших антиоксиданты, смертность на протяжении периода наблюдения (28 дней — 14,1 года, в среднем — 3,4 года) составила 11,7%, а в контроле — 10,2%. В исследованиях с низким риском системной ошибки* смертность при применении антиоксидантов была достоверно выше, чем в контрольных группах (относительный риск (ОР) 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,07). Однако в РКИ с высоким риском системной ошибки этот показатель в экспериментальных группах был значительно ниже, чем при использовании плацебо (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98).

В РКИ с низким риском системной ошибки применение антиоксидантов достоверно повышало смертность как в группах первичной, так и вторичной профилактики различных заболеваний (ОР 1,03; 95% ДИ 0,97–1,08 и ОР 1,03; 95% ДИ 0,99–1,07). В РКИ с высоким риском, наобо-

рот, — значительно ее снижало (ОР 0,93; 95% ДИ 0,84–1,03 и ОР 0,90; 95% ДИ 0,81–0,99 соответственно).

Для анализа влияния отдельных антиоксидантов на смертность ученые использовали результаты РКИ только с низким риском системной ошибки.

Единственным антиоксидантом из вошедших в обзор, который не повышал смертность, был селен (ОР 0,97; 95% ДИ 0,91–1,03). В то же время применение бета-каротина, витаминов А, Е и С повышало этот показатель (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09; ОР 1,07, 95% ДИ 0,97–1,18; ОР 1,03, 95% ДИ 1,00–1,05 и ОР 1,02, 95% ДИ 0,98–1,07 соответственно).

Более детальный анализ показал, что влияние бета-каротина, витаминов А и Е на смертность является существенным (в сторону повышения), а селена и витамина С — несущественным.

Таким образом, результаты обзора показали, что применение антиоксидантов повышает смертность, и опровергли ранее существовавшую гипотезу о том, что старение является следствием накопления в организме свободных радикалов.

По мнению исследователей, оксидативный стресс является скорее не причиной, а следствием различных заболеваний. Высвобождение свободных радикалов клетками иммунной системы при фагоцитозе является важным защитным механизмом, препятствующим размножению чужеродных агентов. Кроме того, свободные радикалы играют важную роль в апоптозе, процессе запрограммированной гибели клеток, обеспечивающем клеточный гомеостаз.

В дальнейшем ученые планируют более детально изучить целесообразность применения антиоксидантов при отдельных заболеваниях.

Bjelakovic G., Nikolova D., Glud L.L et al. (2012) Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3: CD007176.