

УДК 616.72-002.77-053.2-092+615.276

И.Е.Прохоров

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СУСТАВНОЙ ФОРМЫ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Резюме. В работе на основании обследования и лечения 79 пациентов с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита показано, что дополнительное использование «Ассаликса» существенно потенцирует противовоспалительный эффект «Найза» (нимесулида). Подобная терапия дает возможность

получить более выраженный клинический эффект и существенно редуцировать патогенетическую детерминанту ювенильного ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, патогенез, лечение, доказательная медицина.

Введение. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – системное заболевание аутоиммунного генеза, возникающее у детей до 16 лет, с явлениями прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита и нередким вовлечением в процесс жизненно важных органов и систем. ЮРА относится к числу наиболее распространенных ревматических болезней детского возраста [1, 5, 6].

Наряду с прогрессивным течением, заболевание в ряде случаев характеризуется резистентностью к проводимой терапии и ранней инвалидизацией детей [1, 5, 6].

Ввиду преобладания в активную стадию суставной формы (СФ) ЮРА Т-клеточно-моноцитарно-макрофагального механизма с цитокиновым каскадом провоспалительных реакций и развития артрита с острым, преимущественно экссудативным типом воспаления, в соответствии с «Протоколами діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» (наказ МОЗ України № 362 від 19/07/2005), в этот период болезни проводится активная, системная противовоспалительная, иммуносупрессивная терапия путем назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

В последние годы в лечении активной стадии СФ ЮРА с очевидным терапевтическим эффектом используются НПВС, в частности препараты диклофенака натрия и нимесулида, обладающие противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием. Однако практика украинских и зарубежных детских ревматологов свидетельствует, что использование при СФ ЮРА названных препаратов в виде монотерапии позволяет подавить воспалительную активность процесса только у 30-40 % больных [1, 6]. Поэтому закономерно возникает необходимость потенцирования противовоспалительного и иммуноподавляющего эффекта с помощью препаратов, которые, являющихся как высокоэффективными, так и безопасными и хорошо переносимыми. На сегодня в Украине среди препаратов с подобными характеристиками, прошедших клиническую апробацию, привлекает внимание фитопрепарат «Ассаликс» при ряде ревматических заболеваний у детей [2, 3, 4].

«Ассаликс» представляет собой стандартизованный экстракт коры ивы (экстракт ВНО1455), который верифицируют по содержанию основного активного компонента – салицина. В кишечнике салицин распадается на Д-глюкозу и салигенин, окисляющийся в крови и печени с образованием, активно действующей салициловой кислоты. При этом, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, экстракт коры ивы не вызывает ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудка. Кроме того, в ряде исследовательских работ показано, что противовоспалительный и анальгезирующий эффект «Ассаликса» связан не только с действием салицина, но и влиянием катехина, эриодиктила, нарингенина и др., обладающих способностью ингибировать липооксигеназу, гиалуронидазу и связывать свободные радикалы [7].

Цель исследования. Изучить эффективность и профиль безопасности различных вариантов противовоспалительной терапии активной стадии СФ ЮРА.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 79 пациентов с СФ ЮРА. В I группу вошли 39 пациентов, которые в качестве противовоспалительной и анальгезирующей терапии с первых дней активных проявлений суставного синдрома получали препарат нимесулид («Найз») в виде монотерапии. II (основную) группу составили 40 больных, получавших «Найз» в сочетании с «Ассаликсом».

Активность проявлений суставного синдрома оценивали по результатам учета длительности утренней скованности, выраженности болевого синдрома, суставного индекса и индекса припухлости Ричи. Кроме того, проводилась субъективная оценка боли самим пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [2, 3].

Наряду с общепринятыми лабораторными исследованиями (клинический анализ крови, показатели «острой фазы» воспаления), изучали состояние клеточного звена иммунитета CD4+, CD8+, CD22+, 0-клетки с помощью соответствующих тест-систем моноклональных антител в реакции прямой люминесценции. Содержание иммуноглобулинов основных классов в сыворот-

ке крови определяли путем использованием анти-сывороток производства Московского НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова. Значения С3а компонента комплемента, наличие антител к коллагену определяли с помощью иммуноферментных наборов и тест-систем фирмы "Укрмедсервис" (Украина, Донецк).

Цитокиновый статус оценивали путем определения уровня интерлейкинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ 10 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием наборов моноклональных антител и реактивов ТОВ «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Контрольную группу составили 23 здоровых сверстника.

Первое исследование проводили при поступлении больных в клинику до начала лечения, второе – через 3 недели на фоне проводимой терапии.

Результаты исследования и их обсуждение.

В активной стадии суставной формы ЮРА у больных наблюдался преимущественно олигоартрит (46,8 %) с поражением коленных, межфаланговых, локтевых и голеностопных суставов. В 73,5 % случаев изменения в суставах соответствовали преимущественно экссудативной фазе воспаления. При этом степень отклонения показателей активности от контроля свидетельствовала, что первое ранговое место занимал индекс припухлости ($t=8,71$; $p<0,001$), второе – утренняя скованность ($t=7,99$; $p<0,001$) и далее – болевой индекс ($t=5,62$; $p<0,001$) и суставной индекс ($t=5,11$; $p<0,001$).

Изучение лабораторных показателей активности ревматоидного процесса позволило установить выраженные отклонения от нормы ($t\geq 6,0$) в отношении увеличения содержания сиаловых кислот ($t=7,98$; $p<0,001$). Последующие ранги заняли: повышение числа лейкоцитов ($t=5,16$; $p<0,001$), серомукоид ($t=4,77$; $p<0,001$), СОЭ ($t=4,57$; $p<0,001$), дефиниламиновая проба ($t=4,07$; $p<0,001$).

Определение степени отклонения от нормы показателей клеточного иммунитета и С3а-компонента комплемента в активной стадии суставной формы ЮРА позволило установить выраженные нарушения ($t\geq 10,0$) в отношении увеличения относительного содержания В-лимфоцитов ($t=35,5$; $p<0,001$), CD4 ($t=20,9$; $p<0,001$), снижения относительного содержания CD8 ($t=17,9$; $p<0,001$), а также увеличения абсолютного ($t=15,9$; $p<0,001$) и снижения относительного числа ($t=13,0$; $p<0,001$) 0-лимфоцитов. Умеренные нарушения ($6,0 > t \geq 3,3$) установлены для увеличения содержания С3а-компонента комплемента ($t=4,7$; $p<0,001$) и незначительные нарушения ($3,3 > t \geq 1,96$) для увеличения абсолютного содержания CD8 ($t=3,2$; $p<0,01$) и CD4 ($t=2,6$; $p<0,01$).

Таким образом, в основе патогенетической детерминанты клеточного иммунитета у больных в активной стадии СФ ЮРА лежит гиперактивация В-системы иммунитета за счет повышенной активации Т-хелперов и снижения супрессорной функции Т-лимфоцитов (CD8). Это, в свою оче-

редь, приводит к усиленной продукции незрелых Т- и В лимфоцитов (О-клетки) и активации системы комплемента (С3а).

Что касается степени отклонения уровня иммуноглобулинов от нормального, то в наибольшей степени у детей в этот период повышается содержание Ig G ($t=3,37$; $p<0,001$), в меньшей степени Ig M ($t=3,08$; $p<0,01$), а содержание Ig A характеризовалось лишь тенденцией к повышению ($t=0,28$; $p>0,05$).

Определение отклонения от нормы показателей цитокинового статуса у больных состояло в повышении ИЛ-8 ($t=11,5$; $p<0,001$), ФНО- α ($t=10,7$; $p<0,001$), ИЛ-1 ($t=10,1$; $p<0,001$) и – ИЛ-6 ($t=9,8$; $p<0,001$). В отношении ИЛ-10 выявлена тенденция к его повышению ($t=1,2$; $p>0,05$).

При комплексной оценке уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, выявлено, что степень повышения провоспалительных цитокинов в целом ($t=10,5$) в 8,75 раза превышала компенсаторное повышение противовоспалительных цитокинов ($t=1,2$). Эти данные свидетельствуют о дефиците компенсации противовоспалительных механизмов организма больных ЮРА, что приводит к формированию патогенетической матрицы, главными чертами которой являются высокая степень активности воспалительного процесса и его персистенция.

Результаты изучения уровня антител к коллагену свидетельствуют, что, в целом, среди пациентов в острой стадии ЮРА их содержание составило $23,1 \pm 3,27$ УЕ/мл, что в 4,7 раза превышало среднее значение уровня антител, установленное у лиц контрольной группы ($4,91 \pm 0,58$ УЕ/мл).

При сопоставлении результатов комплексной оценки степени нарушения всех изучаемых показателей, установлено, что ведущим детерминатором патогенеза ЮРА является нарушение клеточного иммунитета (первый ранг, $t=13,3$). Вследствие этого включается цитокиновый каскад ($t=10,5$, второй ранг) с гиперактивностью провоспалительных цитокинов и дефицитом компенсации фактора контрдействия противовоспалительных цитокинов.

В дальнейшем провоспалительные цитокины инициируют воспаление в шоковом органе (суставе, суставах), что и проявляется клинически симптоматологией артрита (моно-, олиго- или полиартрита) – третий ранг ($t=6,9$).

Характер и выраженность иммунопатологических сдвигов, наряду с клиническими проявлениями суставного синдрома, определили показание для назначения иммуноподавляющей, противовоспалительной и анальгезирующей терапии НПВП. Подобное суждение подтверждается установленной ранговой патогенетической детерминантой активной стадии СФ ЮРА, согласно которой противовоспалительная терапия приведет к устранению дисбаланса клеточного иммунитета, нормализации клинических проявлений болезни и ослаблению степени напряженности аутоиммунных реакций.

Использование у обследованных больных двух вариантов терапии (монотерапия в виде применения «Найза» и терапия путем использования «Найза» в сочетании со стандартизованным фитопрепаратом «Ассаликсом») оказалось эффективным. При этом, каких – либо побочных реакций при лечении пациентов в двух группах отмечено не было.

Однако для оценки терапевтического эффекта важен не только факт достоверности динамики изменений изучаемых показателей, но и степень этой динамики. Применение t-критерия с этой целью показало, что у больных I группы наиболее выраженный эффект отмечен относительно уменьшения утренней скованности ($t=5,5$; $p<0,001$). Второе ранговое место занял показатель уменьшения индекса припухлости ($t=3,53$; $p<0,001$). В отношении остальных признаков получен хотя и достоверный, но умеренный положительный эффект очевидного преимущества сочетанной терапии ($t=5,87$; $p<0,001$) перед монотерапией ($t=3,48$; $p<0,001$).

Вывод

Использование «Ассаликса» существенно потенцирует противовоспалительный эффект «Найза» (нимесулида).

Перспективы дальнейшего исследования.

В этом направлении перспективна клиническая апробация ингибиторов ФНО- α , лейкотриенов и т.д.

Литература

1. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А.А.Баранова. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.
2. Клиническая оценка терапевтической эффективности фитопрепарата «Ассаликс» у детей с суставным синдромом: Материалы VI всеукраинской научно-практической конференции «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» / Омельченко Л.И., Дудка И.В. – Евпатория, 2007. – С. 123-124.
3. Омельченко Л.И. Фитопрепарат Ассаликс в комплексной терапии суставного синдрома у детей / Л.И.Омельченко, И.В.Дудка // Современная педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 123-128.
4. Оптимизация противовоспалительной терапии суставной формы ЮРА: Материалы VI всеукраинской научно-практической конференции «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» / Прохоров Е.В., Челпан Л.Л., Островский И.М. [и др.]. – Евпатория, 2007. – С. 125.
5. Ревматоидный артрит у детей / Под ред. Е.М.Лукияновой, Л.И.Омельченко. – К.: Книга плюс, 2002. – 176 с.
6. Ревматология детского возраста / Под общей редакцией проф. Е.В.Прохорова, проф. А.П.Волосовца. – Донецк: Регина, 2006. – 134 с.
7. Brune K. Safety of anti-inflammatory treatment: new ways of thinking / K.Brune // Rheumatology. – 2004. – Vol. 43. – P. 16-20.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ СУГЛОБОВОЇ ФОРМИ ЮВЕНІЛЬНОГО РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

І.Є.Прохоров

Резюме. У роботі на підставі обстеження і лікування 79 пацієнтів із суглобовою формою ювенільного ревматоїдного артриту доведено, що додаткове використання «Ассаликсу» значно потенціює протизапальний ефект «Найзу» (нимесуліду). Така терапія дає можливість отримати більший клінічний ефект та суттєво знизити патогенетичну детермінанту захворювання.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, патогенез, лікування, доказова медицина.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION AND AN EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF ANTIINFLAMMATORY THERAPY OF ARTICULATION FORM OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

I.Ye.Prokhorov

Abstract. The paper demonstrates on the basis of examining and treating 79 patients with the articulation form of juvenile rheumatoid arthritis that an additional use of «Assaliks» essentially potentiates the antiinflammatory effect of «Naiz». Such a therapy makes it possible to obtain a more marked clinical effect and considerably reduce and pathogenetic determinant of the disease.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, pathogenesis, treatment, evidential medicine.

M.Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk)

Рецензент – проф. О.К.Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P.70-72

Надійшла до редакції 24.06.2009 року