

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ И ХРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

В статье приведены данные о сравнительной эффективности традиционной терапии и хронотерапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита. Ингибиторы ЦОГ-2 рекомендованный методом хронотерапии показал свою эффективность не только в отношении раннего артрита, но и у пациентов с длительным анамнезом. Это выражалось в ускорении наступления ремиссии и её пролонгировании, уменьшении побочных проявлений медикаментозной терапии.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, ингибиторы ЦОГ-2, хронотерапия.

ЮВЕНИЛ РЕВМАТОИД АРТРИТНИ ДАВОЛАШДА АНЪАНАВИЙ ДАВОЛАШ ВА ХРОНОТЕРАПИЯ УСУЛЛАРИНИ СОЛИШТИРМА САМАРАДОРЛИГИ

Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

Мақолада ювенил ревматоид артритни даволашда анъанавий даволаш ва хронотерапия усуллари солиштирма самараси келтирилган. Хронотерапия усули билан берилган 2-циклооксигеназа ингибиторлари фақатгина эрта артритларда эмас, хаттоки узок вақтдан бери касал беморларда ҳам самарали эканлиги аниқланди. Бу ремиссияни тезроқ бошланиши, унинг муддатини узайиши ва медикаментоз давони ножўя таъсирини камайиши билан ифодаланади.

Калит сўзлар: ювенил ревматоид артрит, 2- циклоксигеназа ингибиторлари, хронотерапия.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF TRADITIONAL THERAPY AND CHRONOTHERAPY IN TREATMENT OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Mallaev Sh.Sh. Alimov A.V.,

Tashkent Pediatrics Medical Institute.

✓ Resume,

The article presents data on the comparative effectiveness of traditional therapy and chronotherapy in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Inhibitors tsiklooksigenazy-2 recommended by the method of chronotherapy has shown its effectiveness not only in relation to early arthritis, but also in patients with a long history. This was expressed in accelerating the onset of remission and its prolongation, reducing side effects of drug therapy.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, inhibitors tsiklooksigenazy-2, chronotherapy.

Актуальность

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к числу наиболее тяжелых и социально значимых форм хронической патологии у детей. За последние 10-15 лет достигнуты определенные успехи в лечении этой патологии. Тем не менее, далеко не все проблемы решены. Статистика указывает на высокий процент детей с многолетним прогрессирующим течением заболевания, с функциональной недостаточностью, с признаками лекарственной болезни, вызванной противоревматическими средствами.

Проведенный анализ литературы свидетельствует об агрессивности и высокой вероятности инвалидизации детей больных ювенильным ревматоидным артритом [1,4,8]. Традиционная терапия болезни далеко не всегда эффективна, что диктует необходимость поисков новых эффективных методов лечения данного заболевания.

Метод хронотерапии позволяет повысить эффективность лечения при одновременном уменьшении доз применяемых препаратов, в результате чего уменьша-

ется их побочное действие и удешевляется лечение [6]. Основная цель патогенетической терапии - замедление прогрессирования заболевания и достижение ремиссии. Однако, к сожалению, она не всегда даёт быстрое облегчение боли, поэтому при комплексном лечении РЗ абсолютно оправдано использование симптоматических анальгетических средств. Анальгетики играют роль терапии "первой ступени", которая назначается в дебюте болезни. В дальнейшем их использование продолжается для обеспечения удовлетворительного качества жизни больного [5]. Среди симптоматических обезболивающих средств, используемых в ревматологии, особое место принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). По современным представлениям, положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) - с подавлением активности ЦОГ-1 [7].

В последние годы за рубежом активизировались научные исследования, посвященные хронотерапии.

Результаты научных исследований свидетельствуют о высокой эффективности данного метода лечения.

Неудахин Е.В. (2018) на основании длительных исследований циркадианного биоритма при различных заболеваниях у детей: атопический дерматит, гипотрофия (БЭН), муковисцидоз установил высокую эффективность хронофармакологического подхода к лечению.

Gibbs JE, Ray DW(2013), Cutolo M.(2018) изучая клиническое влияние сна и циркадианного ритма на воспалительные процессы предлагают переоценку подхода к лечению ревматоидного артрита и считают, что совпадение сроков лечения с циркадным ритмом для достижения целевого ночного повышения уровня воспалительных цитокинов может повысить эффективность и оптимизировать результаты лечения. Исследования показывают, что преднизолон, данный вечером привел к значительно более короткой продолжительности жесткости утра по сравнению с назначением препарата утром [10,11].

Dhaon P., et al (2018) установили, что пероральные разделенные дозы метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом лучше пероральной разовой дозы и аналогичны парентеральному введению метотрексата с точки зрения эффективности [12,14].

Hideto K. (2016), изучая хронобиологию ревматоидного артрита установил, что 24-часовые ритмы в цитокинах играют центральную роль в патогенезе ревматоидного артрита. Доказано, что модифицированная лекарственная форма преднизона, которая высвобождает препарат через 4 часа после его приема, при даче его перед сном более безопасна и эффективна, чем таблетка немедленного высвобождения [13].

В нашем регионе имеются единичные исследования по хронофармакологическому подходу к лечению заболеваний.

Алимов А.В. (2002) установил, что при острой пневмонии у новорожденных во второй половине суток определяется более выраженная дестабилизация клеточных мембран, усиленная фагоцитарная активность лейкоцитов, что обуславливает накопление инфекционной биомассы в указанное время. Это является основанием для назначения более высоких доз антибиотиков во второй половине дня и ночью [2].

Хронотерапия способствует дальнейшему развитию принципа индивидуального подхода к лечению больных, что особенно важно в педиатрии. Исследований, посвященных разработке хронофармакологического подхода в лечении ревматоидного артрита современными НПВП при анализе литературы не найдено, что побудило проведению данного исследования.

Цель исследования. Изучить сравнительную эффективность применения ингибиторов ЦОГ-2 методом хронотерапии и традиционной терапии в лечении больных ювенильным ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование было включено 84 больных ЮРА: 47 мальчиков и 37 девочек в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст $11,2 \pm 0,8$ года). Из всех обследованных 74 (88,1%) ребенка с суставной формой и 10 (11,9%) детей с суставно-висцеральной формой болезни. Продолжительность заболевания составляла от 3 месяцев до 8 лет.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и функциональные методы исследования. Детально изучены особенности клинических вариантов ЮРА, проведен сравнительный анализ эффективности традиционной терапии ЮРА и хронотерапии ингибиторами ЦОГ-2 с использованием критериев Американской коллегии ревматологов (ACR).

Основную группу составили 54 больных, получавших ингибиторов ЦОГ-2 методом хронотерапии, контрольную группу - 30 детей больных ЮРА, находящихся на традиционной терапии. Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливался на основании классификационных критериев ЮРА Американской коллегии ревматологов.

Оценка активности болезни и эффективности терапии проводилась на основании определения числа суставов с экссудацией, болезненными и активных суставов (с экссудацией, болью и/или скованностью), суставов с нарушением функции, болевого индекса Ричи, числа системных проявлений на одного больного и индекса DAS4 (Disease Activity Score), вычисляемого по формуле: $DAS4 = 0,54 * \sqrt{\text{индекс Ричи}} + 0,065 * (\text{количество припухших суставов}) + 0,33 * \ln(COЭ) + 0,007 * (\text{общая оценка состояния здоровья по мнению пациента по 100-мм визуально-аналоговой шкале})$.

Из лабораторных исследований проведены: общий анализ крови, ревмопробы, ревматоидный фактор, суточная динамика кортизола в крови.

Проведен анализ показателей суточной термометрии.

Результат и обсуждение

Установлено, что из 74 больных с суставной формой болезни у 52,7% больных отмечался олигоартритический вариант, у 47,3% полиартрикулярный. У 12 наблюдаемых нами больных отмечался персистирующий вариант олигоартрита, который характеризовался тем, что в течение всего периода заболевания поражаются до 4 суставов. У двоих больных (2,7%) в суставах запястья сформировались анкилозы, у 1 (1,4%) больного развился деструктивный артрит.

Суставно-висцеральная форма отмечалась у 10 (11,9%) обследованных нами больных и клинически характеризовалась высокой температурной реакцией, носящей интермиттирующий характер, не снижающийся при лечении антибиотиками. У этих детей отмечалось увеличение размеров печени и селезенки. У 4 (40%) больных заболевание протекало с поражением почек, у 5 (50%) больных с поражением сердца, у 1 (10%) - с поражением легких, у 2 (20%) - отмечались сочетанные поражения внутренних органов.

Оценку активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4 мы проводили с учетом клинических рекомендаций Е.Л.Насонова: 1-я степень активности оценивалась при значениях $DAS4 < 2,4$ единицы, 2-я степень активности характеризовалась значениями в пределах $2,4 < DAS4 < 3,7$ единицы, соответственно 3-я степень - при $DAS4 > 3,7$ единицы. Выявлено, что средние значения DAS4 в группах примерно соответствовали установленным границам (табл. 1).

Показатели активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4 у обследованных больных

Показатель	1-я степень активности	2-я степень активности	3-я степень активности
DAS4	1,37-2,29	2,48-3,7	3,71-4,54

Расчет показателя DAS4 в динамике даже в отсутствие достоверных различий с первоначальным значением установил более высокий уровень активности. Внутригрупповой анализ показателей DAS4 установил, что в группе больных с минимальной активностью параметры существенно не изменялись или имели тенденцию к снижению у большинства детей. У пациентов с 2-й степенью активности в 19 (59,3%) случаев выявлено увеличение DAS4, в 13 (40,6%) случаев – некоторое снижение или отсутствие изменений параметра.

У пациентов с 3-й степенью активности в 4 (44,4%) случаях отмечалось значительное увеличение DAS4 параллельно с увеличением активности (СОЭ от 46 до 50 мм/час, СРБ- от 6 мг/% до 36 мг/%) и количества больных с полиартритом. В 5(55,6%) случаев значения DAS4 существенно не изменялись или имели тенденцию к незначительному снижению.

Анализ сроков ремиссии показывает, что у абсолютного большинства больных 69 (82,1%) средняя длительность ремиссии составляет 4 месяца, при этом не выявлена зависимость от степени активности заболевания. Это свидетельствует о том, что проводимая терапия не приводит к полной клинико-лабораторной ремиссии, следствием чего являются частые рецидивы и прогрессирование заболевания.

У большинства 69 (89,1%) обследованных нами больных отмечался серонегативный вариант ЮРА. Эта согласуется с данными литературы, согласно которым частота выявления ревматоидного фактора у детей составляет 15-20 %. У 53 (63,1%) больных отмечалась анемия гипохромного характера. У более половины обследованных нами больных 53(63,1%) отмечалась первая стадия анатомических изменений по Штейнброккеру, т.е. – эпифизарный остеопороз, у 27(32,1%) – выявлено сужение суставной щели и наличие единичных эрозии. Деструкция хряща и кости имело место у троих больных со сроком заболевания более 3 лет. Анкилоз сформировался у одной больной девочки с синдромом Стилла.

Проведенный анализ клинико - лабораторно - инструментальных и функциональных методов исследова-

ования больных ювенильным ревматоидным артритом свидетельствует об агрессивности и прогрессирующем характере течения заболевания, которая отражает современную возрастную эволюцию болезни, что диктует необходимость поиска эффективных методов лечения данного заболевания.

Все больные с суставно-висцеральной формой получали преднизолон и

НПВП, 80% из них в комплексное лечение был включен метотрексат.

54 (64,3%) больных с суставной формой получали преднизолон, метотрексат у 3 (4,1%) пациентов, нестероидные противовоспалительные средства из ингибиторов ЦОГ-1 рекомендованы всем больным ЮРА.

Побочные эффекты от приема ингибиторов ЦОГ-1 отмечены у большей части больных со сроком заболевания более 3 лет, которые характеризовались поражением желудочно-кишечного тракта и печени.

54 больным ЮРА была рекомендована хронотерапия ингибиторов ЦОГ-2. В качестве простого и очень доступного критерия для выбора времени назначения НПВП у конкретного больного ЮРА нами использованы акрофаза температуры тела, так как максимальная амплитуда температуры указывает на степень активности воспалительного процесса. Для этого нами проведена суточная термометрия у 84 наблюдаемых больных ЮРА. Анализ суточной термометрии у больных ЮРА показывает, что имеются два пика повышения температуры тела, отмечаемая утром в 8 часов, и днем с 14 до 18 часов. Подтверждением пика воспалительного процесса является и полученные нами данные о динамике уровня кортизола в крови у больных ЮРА. Проведено изучение уровня кортизола в крови у 35 больных ЮРА. Определяли динамику уровня кортизола в крови утром (800) и днем (1400). При выборе времени забора крови на содержание кортизола ориентировались на динамику суточной термометрии. Контрольную группу составили 10 здоровых детей. Динамика уровня кортизола в крови у больных ЮРА представлена в табл.2

Таблица 2.

Динамика уровня кортизола в крови у больных ЮРА

Показатели	Больные ЮРА		Здоровые дети n=10
	8 ⁰⁰ утра n=35	14 ⁰⁰ дня n=35	
Уровень кортизола (нмоль/л)	301±27,9*	351±32,7*	89±7,8

Примечание: * - достоверность данных по сравнению с показателями здоровых детей (P<0,001)

В норме максимальный уровень кортизола в крови отмечается в утренние часы, обычно с 6 до 9 утра, затем он постепенно снижается и к вечеру уровень кортизола падает до минимальной отметки. У больных ЮРА нами отмечены значительные колебания уровня кортизола в крови в утренние часы от 56нмоль/л

до 532нмоль/л. Днем отмечался второй пик подъема уровня кортизола в крови превышающий в среднем утренние показатели. Динамика уровня кортизола коррелировала с показателями суточной термометрии. У одного больного отмечены низкие показатели уровня кортизола в крови: утром - 59нмоль/л, днем

41 нмоль/л. Учитывая длительность болезни у данного больного (7 лет) и тяжесть формы (суставно-висцеральная) снижение содержания кортизола в крови мы расценили как признак недостаточности коры надпочечников, наблюдающийся при тяжелых вариантах аутоиммунных заболеваний.

Учитывая, что большинство наблюдаемых нами больных в утренние часы получали гормонотерапию преднизолоном, обладающего противовоспалительным эффектом, мы согласно хронотерапии во вторую акрофазу температуры тела рекомендовали больным прием ингибиторов ЦОГ-2.

Эффективность терапии ингибиторов ЦОГ-2 оценивали по данным клинических и лабораторных исследований. Оценку клинических и лабораторных параметров проводили до начала исследования и через 2-4-6-8 недель. На фоне терапии ингибиторов ЦОГ-2 отмечено выраженное улучшение со стороны суставного синдрома в виде уменьшения количества суставов вовлеченных в процесс, купирования или уменьшения выраженности артралгий, сокращения длительности утренней скованности, увеличение объема движений в суставах (табл. 3).

Уже после первых двух недель применения ингибиторов ЦОГ-2 57,4% пациентов продемонстрировали ответ ACR20, 24,1% - пациентов - ACR 50,

3,7% - ACR70. К 8-й неделе эффективность препарата отмечена у 80% пациентов, из них ответ ACR20 достигнут у 15 %, ACR50 - у 35 %, ACR70 - у 30%. Кроме того, имело место улучшение самочувствия больных, увеличение общей активности, уменьшение выраженности симптомов интоксикации, уменьшение и нормализация показателей лабораторной активности. У 44 пациентов с суставной формой болезни и 10 - с системной формой ЮРА, закончивших терапию ингибиторов ЦОГ-2, удалось снизить дозу глюкокортикостероидов. Средняя суточная доза преднизолона на 8-й неделе ингибиторов ЦОГ-2 Ингибиторы ЦОГ-2 был эффективен не только в отношении раннего артрита, но и у пациентов с длительным анамнезом. Учитывая хороший ответ на терапию, 11 детей получали пролонгированную терапию ингибиторов ЦОГ-2.

Полученные результаты подтверждают эффективность и безопасность ингибиторов ЦОГ-2 в терапии рефрактерного, длительно протекающего ЮРА. Через 6 мес. у больных получавших в комплексной терапии ингибиторов ЦОГ-2 достоверно снизилась активность заболевания. У них достоверно ($P<0,05$) уменьшились число суставов с экссудацией и болезненных суставов, снизились индекс Ричи и значение индекса DAS4.

Таблица 3

Характеристика сравнительной эффективности хронотерапии ингибиторов ЦОГ-2 и традиционной терапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита

Показатель	При хронотерапии нимесулидом		При традиционной терапии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Число суставов с экссудацией	8,3±1,04	4,3±0,8*	8,6±1,2	5,8±0,9
Число болезненных суставов	7,8±1,01	2,3±0,5*	7,9±1,4	4,9±0,6
Индекс Ричи	15,6±2,2	9,3±0,8*	16,1±1,7	12,5±1,2
Число активных суставов	9,8±1,1	15,6±1,3*	10,1±1,2	12,3±1,3
Число суставов с нарушением функции	8,2±0,9	2,4±0,6*	7,9±1,1	5,7±0,9
Индекс DAS4 число системных проявлений на 1 больного	3,7±0,4	2,6±0,7*	3,6±0,3	3,4±0,3
СОЭ, мм/ч	22,5±1,7	12,6±0,5*	20,3±2,7	16,3±0,8
Уровень СРБ, мг%	17,2±3,4	4,8±1,2*	16,8±3,7	8,6±1,5

Примечание: * - достоверность данных по сравнению с показателями до лечения и после ($P<0,05$)

Также отмечено достоверное уменьшение числа системных проявлений на одного больного. У данных пациентов купировались фебрильная лихорадка, положительная динамика кардита, полисерозита.

Наблюдение в катамнезе за больными, свидетельствуют о более стойкой и пролонгированной ремиссии, составляющей в среднем 8 месяцев. Более того, значительно уменьшились жалобы больных, свидетельствующих о побочных действиях НПВП. Это дает основание считать хронотерапию ингибиторами ЦОГ-2 у больных ЮРА более оптимальным и безопасным методом лечения.

Таким образом, хронотерапию ингибиторами ЦОГ-2 оказалась клинически эффективной и привела к снижению активности ЮРА, подтвержденной динамикой соответствующих клинических и лабораторных маркеров. Наш опыт позволяет предложить воз-

можность более активного применения хронотерапию ингибиторами ЦОГ-2 в лечении ювенильного ревматоидного артрита.

Выводы

1. Изучение динамики клинических проявлений ЮРА позволило установить прогрессирующий характер заболевания с поражением многих органов, что свидетельствует о рефрактерности заболевания к традиционной терапии.

2. Применение ингибиторов ЦОГ-2 методом хронотерапии у больных ЮРА повысило эффективность терапии, выражающуюся в ускорении наступления ремиссии, удлинении ее сроков и снижении побочных действий медикаментозной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Александров А.В., Парамонова О.В., Емельянова О.И., Черкесова Е.Г., Емельянов Н.И. Новые иммунологические методы диагностики сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом и ювенильным ревматоидным артритом. //В книге: Материалы Всероссийского научно-образовательного форума Кардиология 2012; 28-29.
2. Алимов А.В. Хронофармакологическая активность лекарственных препаратов при пневмониях у новорожденных. // Рос педиатр журн. 2002; 5: 35-37.
3. Ассоциация ревматологов России. Диагностика и лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. - М.: Институт ревматологии РАМН, 2004; 50.
4. Давыдова М.А. Развитие и прогноз деструктивных изменений суставов у детей с ювенильным идиопатическим артритом. // Вопросы практической педиатрии. 2017; 12(3): 46-53.
5. Насонова В.А., Каратеев А.Е., Применение нимесулида в ревматологии Журнал "Трудный пациент" //Архив 2010; 6-7: 55-60.
6. Неудухин Е.В. Хронотерапия в педиатрии - основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей. Рос вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(6): 7-14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14
7. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. /Метод.рекомендации. - М., 2000; 100.
8. Сколотенко Т.С., Гармаш О.И., Тихончук Г.Г., Ющенко Н.В. Анализ осложнения базисной терапии метотрексатом детей, больных ювенильным ревматоидным артритом на санаторно-курортном этапе реабилитации. //Вестник физиотерапии и курортологии. 2015; 21(2): 155.
9. Alten R, Holt R, Grahm A, et al. Реакция утренней скованности с отсроченным высвобождением преднизона после неэффективного курса немедленного высвобождения преднизона. Скандал с Ревматоидным Артритом 2015; 44(5): 354-358.
10. Cutolo M. циркадные ритмы и ревматоидный артрит [опубликовано на сайте 15 сентября 2018 года]. Суставная Кость Позвоночника. doi: 10.1016 /j. jbspin.2018.09.003
11. Gibbs JE, Ray DW. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2013; 15(1): 205.
12. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral methotrexate once weekly in rheumatoid arthritis: a short-term study. Int J Rheum Dis. 2018; 21(5): 1010-1017.
13. Hideto K. DOI <https://doi.org/10.2147/CPT.S87421> 2016; 6: 47-53.
14. Yoshimatsu H, Tomonari M, et al. Хронотерапия метотрексатом эффективна при ревматоидном артрите. Chronobiol Int. 2011; 28(13): 267-274.

Поступила 09.01. 2020

