

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПРОДУКЦИИ И РИТМА СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ЭТАПЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭЛЕКТРОСОН-ТЕРАПИИ

Н.Н. Каладзе, Е.М. Соболева, Н.Н. Скоромная

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского МЗ Украины», г. Симферополь

Цель: изучение особенностей количественной продукции и ритма секреции мелатонина у детей, страдающих ЮРА, и влияния электросон-терапии на мелатонинпродуцирующую активность эпифиза.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 40 детей с ревматоидным артритом в возрасте от 4 до 16 лет. Суставно-висцеральную форму заболевания диагностировали у 15 детей, преимущественно суставную — у 25 больных. Пациентам первой группы (группа сравнения, $n=20$) проводилось традиционное санаторно-курортное лечение; пациентам второй группы (основная группа, $n=20$) дополнительно назначалась электросон-терапия курсом 10 процедур через день. Содержание в организме мелатонина определяли по концентрации его основного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче.

Результаты. Санаторно-курортное лечение, дополненное электросон-терапией, оказывало более выраженное влияние на измененные биоритмы у детей с ЮРА. Корректирующий эффект заключался в достоверном ($p<0,001$) повышении суточного содержания мелатонина и его ночного уровня ($p<0,001$), что свидетельствовало о тенденции к нормализации ритма его секреции.

Выводы. Использование электросон-терапии в комплексе санаторно-курортной реабилитации больных ЮРА способствует нормализации гормональной регуляции и нивелированию проявлений внутреннего десинхроноза за счет восстановления нарушенной циркадианной ритмики секреции мелатонина.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, мелатонин, электросон-терапия, санаторно-курортное лечение.

Введение

Значительная распространенность ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), неуклонно прогрессирующее течение, частое развитие инвалидизации определяют значимость реабилитации детей с данной патологией [2]. Известно, что в основе заболевания лежит хроническое аутоиммунное ревматоидное воспаление. Развитие и прогрессирование ЮРА определяется сложным, недостаточно изученным, сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов нормальных иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы [1,6,11]. Функциональное состояние иммунной системы зависит от структуры ее суточной временной организации, являющейся составной частью общей циркадной программы организма. Поэтому биоритмы иммунной системы должны быть синхронизированы со множеством других циклических процессов, для того чтобы в каждый данный момент времени состояние системы не входило в противоречие с уровнем функционирования всего организма. Предполагается, что интегратором этого взаимодействия является эпифиз, а его основной гормон мелатонин участвует в регуляции деятельности центральной и вегетативной нервной систем, эндокринных органов и иммунной системы [3,12,13].

При ЮРА наблюдается четко выраженная суточная периодичность клинических проявлений. Так, боль и припухлость в суставах более выражены в ранние утренние часы, а симптом «утренней скованности» является важ-

ным диагностическим критерием заболевания. По результатам ряда исследований, распространенность нарушений сна у больных с ревматоидным воспалением составляет от 54% до 70% [9,10]. Эти факты дают основания полагать, что в формировании симптомов заболевания важную роль играет изменение активности эпифиза.

Работы, касающиеся роли мелатонина в формировании и прогрессировании ЮРА, единичны, а результаты их порой неоднозначны [7–10]. Поэтому исследования, направленные на выяснение данного аспекта, остаются актуальными и перспективными.

В настоящее время в ревматологии широко используется физиотерапия. Своевременное её применение увеличивает эффективность реабилитационных мероприятий. По мнению большинства исследователей, наиболее перспективным является комплексное применение лекарственных средств и индивидуально подобранных физиотерапевтических процедур в лечении больных ЮРА [4,5].

Электросон — это метод электролечения, при котором воздействие на центральную нервную систему осуществляется постоянным импульсным током низкой частоты (1–160 Гц), малой интенсивности (до 10 мА). В основе механизма действия электросна лежит рефлекторное и непосредственное, прямое влияние тока на образования мозга. Проникая через электропроводные структуры орбит и канала зрительного нерва, он достигает чувствительных ядер черепных нервов, гипоталамуса, ретикулярной формации и оказывает своё непосредственное воздействие на центральную нервную систему. Под действием тока изменяется функциональное состояние

этих структур, нормализуется вегетативная регуляция организма. Воздействие на гипоталамо-эпифизарно-гипофизарные отделы приводит к изменению функциональной активности эндокринного комплекса и нормализации гормонпродуцирующей функции эндокринных желез. Одновременно идет снижение активности коры головного мозга и усиление процессов торможения, а также происходит накопление серотонина в подкорковых структурах головного мозга, что приводит к снижению эмоциональной активности, дремоте и сну. Увеличение содержания серотонина положительно сказывается на мелатонинпродуцирующей активности эпифиза, осуществляющего поправочную модуляцию эндокринных механизмов регуляции органов и систем организма. Нормализация регуляторных механизмов эндокринной системы также способствует восстановлению отклонений со стороны иммунной системы.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей количественной продукции и ритма секреции мелатонина у детей, страдающих ЮРА, и влияния электросон-терапии на мелатонинпродуцирующую активность эпифиза.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе детского специализированного клинического санатория «Здравница» (г. Евпатория). Обследовано 40 детей с ЮРА в возрасте от 4 до 16 лет. Суставно-висцеральную форму заболевания диагностировали у 15 детей, преимущественно суставную — у 25 больных. На период обследования у 9 больных преобладала умеренная степень активности процесса, у 17 — минимальная, 14 детей находились в стадии ремиссии. По длительности течения ЮРА больные распределились следующим образом: у 19 детей стаж болезни составил от 1 до 3 лет, у 13 — от 3 до 6 лет и у 8 — более 6 лет. Контрольную группу составили здоровые дети (10 чел.), сопоставимые по полу и возрасту.

Основной диагноз был сформулирован на основании классификации болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани согласно Международной статистической классификации болезней X пересмотра (МКБ — 10/ICD — 10) и критериев рабочей группы Ассоциации ревматологов Украины (2004).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии: пациентам первой группы (группа сравнения, $n=20$) проводилось традиционное санаторно-курортное лечение (СКЛ); пациентам второй группы (основная группа, $n=20$) дополнительно к СКЛ назначалась электросон-терапия. Традиционное СКЛ включало:

- 1) полноценное сбалансированное питание;
- 2) санаторно-курортный режим щадящий либо щадяще-тренирующий;
- 3) климатолечение;
- 4) УГ и лечебную гимнастику малогрупповым методом или индивидуально;
- 5) массаж;
- 6) ортопедическую профилактику;
- 7) санацию очагов хронической инфекции.

Электросон-терапия проводилась при помощи аппарата «Электросон-4т» путем воздействия на кору головного мозга импульсным током низкой частоты прямоугольной формы в непрерывном режиме работы. Колонки подводились к электродам, которые накладывались на область глазниц и затылочную часть головы. Частота — 20 Гц, длительность процедуры — 30 минут, продолжи-

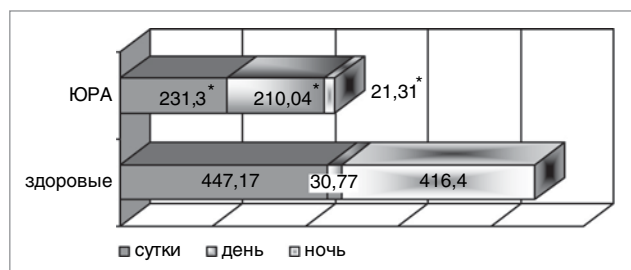


Рис. Количественная продукция и ритм секреции мелатонина (нг/мл)

тельность курса — 10 процедур, через день. На начальном этапе всем детям проводились общеклинические и лабораторные исследования. О содержании в организме мелатонина судили по концентрации его основного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в моче. Собирались дневная (с 8.00 до 20.00 ч.) и ночная (с 20.00 до 8.00 ч.) порции мочи. Исследуемые образцы хранились в пластиковых контейнерах по 10 мл в замороженном состоянии при $t=-200^{\circ}\text{C}$. Количество 6-СОМТ определяли методом иммуноферментного анализа (тест-системы «IBL», Hamburg, Germany).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались методом математической статистики с использованием сертифицированного компьютерного пакета обработки данных Statistica-6 для работы в среде Windows. Результаты подвергали традиционной статистической обработке. Определялись основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение, достоверными считались результаты при $p<0,05$. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с использованием непараметрических методов статистики. Для оценки степени взаимосвязей проводился корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции (r) Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Перед началом санаторно-курортной реабилитации в исследуемых группах отмечалось достоверное снижение суточного содержания мелатонина ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой и нарушение циркадианного ритма его секреции за счёт повышения дневного ($p<0,01$) и снижения ночного ($p<0,01$) уровня (рис.).

У больных ЮРА выделение мелатонина с мочой снижено ($p<0,001$), при этом дневная концентрация гормона преобладает над ночной, что является следствием нарушения циркадианного ритма его секреции и отражением проявления внутреннего десинхроноза. Полученные результаты имели место на фоне нарушенного регулирующего влияния гипофиза на активность коры надпочечников.

При суставно-висцеральной форме ЮРА наблюдались более низкие показатели ночного, дневного и суточного содержания мелатонина, чем при суставной, что, вероятно, связано с ослаблением эпифизарного контроля при тяжелом системном течении болезни.

Нами выявлено, что с увеличением степени активности патологического процесса прослеживаются изменения, как ночного, так и дневного уровня мелатонина (в сторону снижения данных показателей), с наиболее низкими уровнями у больных с умеренным воспалением, что позволяет предположить у больных ЮРА уменьшение синтеза мелатонина на фоне нарастающей воспалительной реакции.

Отмечено, что с увеличением длительности заболевания у больных ЮРА уровень мелатонина (суточный,

Таблица

Динамика уровня мелатонина в процессе санаторно-курортной реабилитации с применением электросон-терапии у больных ЮРА

Обследованные		СКЛ (группа сравнения)			СКЛ + электросон		
		Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл-сутки	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл-день	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл-ночь	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл-сутки	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл-день	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл-ночь
Здоровые		447,17±5,67	30,77±2,78	416,4±3,96	447,17±5,67	30,77±2,78	416,4±3,96
Больные ЮРА	1	255,65±16,79**	240,23±16,35**	15,42±1,93**	223,04±27,6**	200,12±25,94**	22,92±3,11**
	2	292,27±18,97***	213,62±13,78***	78,65±8,55***	299,19±27,75***	182,12±23,65**	123,92±10,48***
Клиническая форма ЮРА							
Суставная форма	1	269,56±21,94**	252,56±21,30**	17,0±2,53**	231,81±34,05**	210,44±31,67**	21,38±4,23**
	2	307,69±25,87**	221,69±18,61**	86,0±11,77**	317,75±32,46**	193,69±27,45**	135,19±11,39**
Суставно-висцеральная форма	1	233,40±25,49**	220,50±25,62**	12,90±2,92**	209,0±51,15**	183,60±48,26*	25,40±4,78**
	2	267,60±26,17**	200,70±21,07**	66,90±11,22**	269,50±51,97**	163,60±45,99**	105,9±19,02**

Примечания: 1 — величина до лечения; 2 — величина после лечения; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с данными контрольной группы; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$ по сравнению с данными до лечения; • — $p < 0,05$ — между группами.

дневной, ночной) снижался, что, вероятно, связано с уменьшением функциональной активности эпифиза в результате продолжительной гиперактивации.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие отрицательных связей между ночным уровнем мелатонина и степенью активности ЮРА ($r = -0,363$; $p < 0,05$), длительностью утренней скованности ($r = -0,347$; $p < 0,05$), показателем СОЭ ($r = -0,371$; $p < 0,05$), что дает основание полагать, что чем ниже уровень гормона, тем выше активность ревматоидного процесса, и, возможно, его более высокое содержание препятствует прогрессированию заболевания. С увеличением длительности ЮРА эпифизарный контроль ослабевает, о чем свидетельствуют обратные корреляционные связи между суточным ($r = -0,502$; $p < 0,01$), дневным ($r = -0,484$; $p < 0,01$) уровнем мелатонина и давностью болезни.

В результате проведенного лечения выявлена положительная динамика в обеих исследуемых группах. Однако более благоприятные изменения наблюдались в группе, получавшей дополнительно электросон-терапию, где суточное содержание гормона увеличилось на $76,15 \pm 0,15$ нг/мл ($p < 0,01$). При этом статистически значимо возрастала ночная концентрация данного гормона, уровень которого увеличился практически в шесть раз ($p < 0,01$). Дневной уровень мелатонина снижался, но полученные данные не были достоверными (табл.).

В группе, получавшей традиционный реабилитационный комплекс, наблюдались достоверные изменения всех изучаемых параметров: суточная концентрация

гормона повысилась на $36,62 \pm 2,18$ нг/мл ($p < 0,01$), дневная концентрация — снизилась на $26,61 \pm 2,57$ нг/мл ($p < 0,01$), а ночной уровень мелатонина увеличился практически в три раза.

При рассмотрении содержания мелатонина в зависимости от формы заболевания было выявлено, что у больных с суставным вариантом ЮРА на фоне электросон-терапии наблюдались более выраженные изменения уровня мелатонина. Достоверно повышалась ($p < 0,001$) суточная и ночная концентрация гормона. Дневное содержание имело тенденцию к снижению ($p > 0,05$). У больных с суставно-висцеральной формой ЮРА положительные изменения зафиксированы в обеих группах, но полученные результаты не имели достоверных отличий.

Таким образом, наиболее выраженное влияние на измененные биоритмы у детей с ЮРА оказывало санаторно-курортное лечение, дополненное электросон-терапией. Корректирующий эффект заключался в достоверном ($p < 0,001$) повышении суточного содержания мелатонина и его ночного уровня ($p < 0,001$), что свидетельствовало о тенденции к нормализации ритма его секреции.

Выводы

Использование электросон-терапии в комплексе санаторно-курортной реабилитации больных ЮРА способствует нормализации гормональной регуляции и нивелированию проявлений внутреннего десинхрониза за счет восстановления нарушенной циркадианной ритмики секреции мелатонина.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Е. И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / Е. И. Алексеева, П. Ф. Литвицкий. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
- Баранов А. А. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения / А. А. Баранов, Е. И. Алексеева // Вопр. совр. педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 7—11.
- Каладзе Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н. Н. Каладзе, Е. М. Соболева, Н. Н. Скоромная // Здоровье ребенка. — 2010. — № 2 (23). — С. 156—167.
- Корнюхина Е. Ю. Трансцеребральная импульсная электротерапия / Е. Ю. Корнюхина // Физиотерапия, бальнеол. и реабилитация. — 2008. — № 1. — С. 40—44.
- Кошукова Г. Н. Влияние биорезонансной стимуляции на гипофизарно-надпочечниковую регуляцию у больных ревматоидным артритом / Г. Н. Кошукова // Вестн. физиотерапии и курортол. — 2007. — Спецвып. — 2007. — С. 33—35.
- Макарова Т. П. Ювенильный ревматоидный артрит: современные аспекты / Т. П. Макарова, А. Сенек // Казанский мед. журн. — 2004. — Т. 85, № 4. — С. 296—297.

7. Оценка уровня мелатонина у больных ювенильным ревматоидным артритом / Пресс И., Бускила Д., Нейман Л. [и др.] // Междунар. мед. журн. — 1999. — № 3—4. — С. 186—189.
8. Плехова Е. И. Функциональная активность эпифиза у подростков, суточные и годовые ритмы / Е. И. Плехова, С. И. Турчина // Вестн. проблем биологии и медицины. — 1998. — Вып. 20. — С. 95—97.
9. Влияние мелатонина на клинические и эндокринные показатели при раннем ревматоидном артрите / Погожева Е. Ю. [и др.] // Науч.—практ. ревматол. — 2008. — № 5. — С. 26—32
10. Погожева Е. Ю. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите / Е. Ю. Погожева, А. Е. Каратеева, Д. Е. Каратеева // Науч.—практ. ревматол. — 2008. — № 3. — С. 54—61.
11. Ревматоидный артрит у детей: Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и лечения / под ред. Е. М. Лукьяновой, Л. И. Омельченко. — К.: Книга плюс, 2002. — 176 с.
12. Эндокринные нарушения при ревматоидном артрите / Я. Ю. Илек [и др.] // Педиатрия. — 2002. — № 4. — С. 109—110.
13. Melatonin in humans / Karasek [et al.] // J. Physiol Pharmacol. — 2006. — Vol. 57, Suppl. 5. — P. 19—39.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КІЛЬКІСНОЇ ПРОДУКЦІЇ ТА РИТМУ СЕКРЕЦІЇ МЕЛАТОНІНУ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ НА ЕТАПІ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЕЛЕКТРОСОН-ТЕРАПІЇ

М.М. Каладзе, О.М. Соболева, Н. М. Скоромна

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського МОЗ України», м. Симферополь

Мета: вивчення особливостей кількісної продукції і ритму секреції мелатоніну у дітей, що страждають на ЮРА, та впливу електросон-терапії на мелатонінпродукуючу активність епіфіза.

Пацієнти і методи. Під спостереженням знаходились 40 дітей з ревматоїдним артритом віком від 4 до 16 років. Суглобово-вісцеральну форму захворювання діагностовано у 15 дітей, переважно суглобову — у 25 хворих. Пацієнтам першої групи (група порівняння, n=20) проводилось традиційне санаторно-курортне лікування; пацієнтам другої групи (основна груп, n=20) додатково призначалась електросон-терапія курсом 10 процедур через день. Вміст в організмі мелатоніну визначали за концентрацією його основного метаболіту — 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у сечі.

Результати. Санаторно-курортне лікування, доповнене електросон-терапією, чинило більш виразний вплив на змінені біоритми у дітей з ЮРА. Корируючий ефект полягав у достовірному (p<0,001) підвищенні добового вмісту мелатоніну та його нічного рівня (p<0,001), що свідчило про тенденції до нормалізації ритму його секреції.

Висновки. Застосування електросон-терапії у комплексі санаторно-курортної реабілітації хворих на ЮРА сприяє нормалізації гормональної регуляції та нівелюванню проявів внутрішнього десинхронізму за рахунок відновлення порушеної циркадіанної ритміки секреції мелатоніну.

Ключові слова: діти, ювенільний ревматоїдний артрит, мелатонін, електросон-терапія, санаторно-курортне лікування.

DYNAMICS OF QUANTITATIVE PRODUCTS INDICATORS AND MELATONIN SECRETION RHYTHM IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS AT THE STAGE OF SANATORIUM AND RESORT REHABILITATION WITH THE USE OF ELECTRIC SLEEP THERAPY

N.N. Kaladze, E.M. Soboleva, N.N. Skoromnaya

SU «S.I. Georgievskyi Crimea State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine», Simferopol

Objective: To study the features of the quantitative products and melatonin secretion rhythm in children with JRA and the impact of electric sleep therapy on melatonin productive epiphysis activity.

Patients and methods. A total of 40 children with rheumatoid arthritis at the age from 4 to 16 years were under observation. Joint and visceral form of the disease was diagnosed in 15 children, mostly articulate — in 25 patients. Patients of the first group (control group, n = 20) underwent traditional sanatorium and resort treatment; for patients of the second group (study group, n = 20) additionally was ordered electro sleep therapy by the course of 10 procedures alternate days. A content of melatonin in the body is determined by the concentration of its major metabolite — 6-sulfatoxymelatonin (COMT-6) in urine.

Results. Sanatorium and resort treatment supplemented by electro sleep therapy had a more pronounced effect on the modified bio-rhythms in children with JRA. Correctional effect was in the reliable (p < 0,001) increase of the daily content of melatonin and its night-level (p < 0,001), that is indicated about a tendency to normalization of the rhythm of its secretion.

Conclusions. The use of electro sleep therapy in the complex of the sanatorium and resort rehabilitation of patient with JRA helps to normalize hormonal regulation and leveling of internal desynchronization manifestations due to restoration of disorders of circadian rhythm of melatonin secretion.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, melatonin, electric sleep therapy, sanatorium and resort treatment.