

УДК 612.018:616.72-002

© Соболева Е. М., 2013.

ЭПИФИЗАРНО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е. М. Соболева

Кафедра педиатрии с курсом физиотерапии ФПО (зав. кафедрой – Н.Н. Калазде),
ГУ «Крымский государственный медицинский университета им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

EPHYPHSEAL –PITUITARY -ADRENAL AXIS REGULATION IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS.

E.M. Soboleva

SUMMARY

The study involved 40 patients with JRA at the age of 7–16 years. Revealed significantly lower rates of circadian melatonin, as well as the inversion of the rhythm of its secretion in patients with JRA, which indicates the formation of an internal of desynchronizes. ACTH content was 2 times lower, and cortisol levels higher than 2.5 times the performance CG. The lack of correlation between these indicators is the result of a violation of the internal mechanism in the regulation of the pituitary-adrenal axis.

ЕПІФІЗАРНО-ГІПОФІЗАРНО-НАДПІРКОВА РЕГУЛЯЦІЯ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОІДНИЙ АРТРИТ

О. М. Соболева

РЕЗЮМЕ

Обстежено 40 хворих на ЮРА у віці 7–16 років. Виявлено достовірно нижчі показники добового змісту мелатоніну, а так само інверсія ритму його секреції у хворих на ЮРА, що свідчить про формування внутрішнього десинхронізу. Вміст АКТГ був в 2 рази нижче, а рівень кортизолу перевищував в 2,5 рази показники КГ. Відсутність кореляційного зв'язку між даними показниками є наслідком порушення внутрішнього механізму регуляції в системі гіпофіз-кора надниркових залоз.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковая регуляция.

Ювенильные артриты – являются актуальной проблемой современной педиатрии и ревматологии, что обусловлено ростом заболеваемости, ухудшением качества жизни, высоким уровнем инвалидизации, значительными социально-экономическими потерями для общества и семьи [2,3,5].

Развитие научно-обоснованной концепции патогенеза ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) за последние годы достигло заметных успехов. Они связаны, главным образом, с выяснением ряда важных патогенетических звеньев аутоиммунного процесса, свойственного этому заболеванию [8,9,12]. В основе патогенеза ЮРА лежат глубокие нарушения иммунного ответа с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации.

Говоря о системе иммунитета, необходимо учитывать, что это не закрытая, а открытая система, которая легко модулирует свои функции, главным образом через взаимодействие с нейроэндокринным аппаратом [1,10].

За последние годы значительно возрос интерес исследователей к вопросу функционального состояния желез внутренней секреции у ревматических больных. Ряд отечественных и зарубежных иссле-

дователей посвятили свои работы изучению содержания гормонов гипофиза и коры надпочечников при РА и выявлению их клиничко-патогенетической значимости [6,11,14,15,16,18,19].

Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы при ревматоидных заболеваниях является наиболее изученной проблемой, в то время как в детском возрасте имеются принципиальные отличия центральных регуляторных механизмов иммунной и гормональной активности. Это, в первую очередь, активно функционирующий эпифиз, являющийся интегратором и синхронизатором деятельности центральной и вегетативной нервной систем, эндокринных органов и иммунной системы [4].

Известно, что для больных ревматоидным артритом характерна четко выраженная суточная периодичность клинических проявлений (нарушение сна, симптом «утренней скованности» и бо́льшая выраженность боли в суставах в утренние часы). Это дает нам возможность предполагать, что в формировании симптомов заболевания важную роль играет изменение активности эпифиза. Так же заслуживает внимания тот факт, что все длительно протекающие хронические заболевания, сопровождаются развитием внутреннего десинхроноза, что приводит к рассогласованию физиологических

ритмов функционирования иммунной и эндокринной, тем самым, поддерживая патологический процесс.

Работы, касающиеся исследования содержания мелатонина при ЮРА немногочисленны, а полученные данные неоднозначны, а порой и противоречивы [7,13,17].

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение особенностей гормональной регуляции в системе эпифиз-гипофиз-надпочечники у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) на санаторно-курортном этапе реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 40 детей с ЮРА в возрасте от 7 до 16 лет, находящихся на лечении в санатории «Здравница» (г. Евпатория). В группу обследованных вошли дети, прибывшие из различных регионов Украины – 89,47% и 10,53% детей, проживающих на территории Крыма. Мальчики составили 51,88%, девочки – 48,12%. Суставная форма заболевания зарегистрирована у 81,96% больных, суставно-висцеральная форма ЮРА – у 18,04% пациентов. В зависимости от характера течения заболевания больные распределились следующим образом: у 18,05% детей отмечалось быстро прогрессирующее течение и у 81,95% пациентов – медленно прогрессирующее течение заболевания. На период обследования у 19,55% больных диагностирована умеренная степень активности процесса, у 53,38% – минимальная и 27,07% детей находились в стадии ремиссии. По длительности заболевания больные распределились следующим образом: у 42,11% детей стаж болезни составил от 1 до 3 лет, у 21,80% – от 3 до 6 лет и у 36,09% – более 6 лет.

Контрольную группу (КГ) составили 20 практически здоровых сверстников.

Количественное определение АКТГ в плазме крови проводили методом «двухступенчатого» иммуноферментного анализа (использовались тест-системы «DSL» USA). Исследовались образцы плазмы крови с добавлением ЭДТА. Концентрация гормона выражалась в пг/мл.

Определение количественной концентрации кортизола проводили методом «двухступенчатого» иммуноферментного анализа. Применялись тест-системы фирмы ООО «Хема-Медика» г. Москва. Концентрация выражалась в нмоль/л.

Об уровне мелатонина в организме судили по концентрации его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в дневной (с 8.00 до 20.00 часов) и ночной (с 20.00 до 8.00 часов) порциях мочи. Методом иммуноферментного анализа (тест-система IBL, Hamburg, Germany) определяли содержание 6-СОМТ.

Все образцы хранились в замороженном состоянии при $t=-20^{\circ}\text{C}$.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных Statistica v 6. для работы в среде Windows. Определялись основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение. 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 И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед началом санаторно-курортной реабилитации у 74,44% больных сохранялись жалобы на боли в суставах различной интенсивности. Умеренные боли, ограничивающие движения, отмечались у 19,55% детей, у 54,89% пациентов при движении появлялась незначительная суставная боль. На утреннюю скованность, длительностью от 30 минут до 2 часов, жаловались 54,89% больных. Припухлость суставов наблюдалась у 35,34% детей. Общую слабость, недомогание, повышенную утомляемость отмечали 73,68% детей, 34,59% детей жаловались на нарушение сна.

Исследование состояния гипофизарно-кортикальной оси свидетельствовало о том, что у больных ЮРА секреция АКТГ снижена и составляет $21,38 \pm 1,55$ пг/мл, ($p < 0,05$), что в 2 раза ниже, чем у детей КГ ($41,10 \pm 18,93$ пг/мл). В то же время выявлено статистически значимое повышение уровня кортизола ($661,94 \pm 19,10$ нмоль/л, $p < 0,001$), что практически в 2,5 раза выше по сравнению со здоровыми детьми ($250,59 \pm 22,89$ нмоль/л) (рис. 1). Однако данные значения уровня кортизола находились на верхней границе референсных значений, характерных для здоровых детей.

Более детальный анализ изменений данных показателей в зависимости от формы, активности и длительности заболевания представлен в таблице 1.

Достоверное снижение уровня АКТГ выявлено у больных как с суставной ($21,24 \pm 1,75$ пг/мл, $p < 0,05$), так и суставно-висцеральной формой заболевания ($21,80 \pm 3,39$ пг/мл, $p > 0,05$). Уровень кортизола по сравнению с КГ был достоверно выше при суставной и суставно-висцеральной форме ЮРА ($697,41 \pm 21,32$ нмоль/л, $p < 0,001$ и $557,0 \pm 34,20$ нмоль/л, $p < 0,05$ соответственно). Была выявлена зависимость содержания АКТГ и кортизола от активности воспалительного процесса. Увеличение активности заболевания было сопряжено со снижением концентрации АКТГ в плазме крови.

В стадии ремиссии уровень АКТГ составлял $26,27 \pm 3,85$ пг/мл ($p < 0,05$), при низкой активности его содержание составляло $21,45 \pm 1,83$ пг/мл

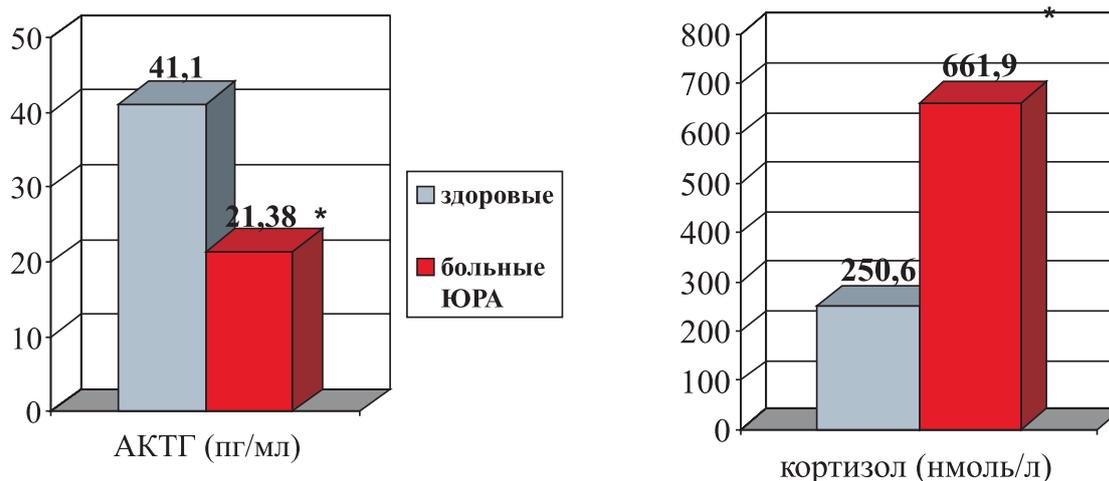


Рис. 1. Содержание гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси.

Таблица 1

Показатели гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у больных ЮРА

	АКТГ, пг/мл	Кортизол, нмоль/л
Здоровые, n=20	41,10±18,93	250,59±22,89
Больные ЮРА, n=40	21,38±1,55 p<0,05	661,94±19,10 p<0,01
Клиническая форма ЮРА		
Суставная форма, n=33	21,24±1,75 p<0,05	697,41±21,32 p<0,01
Суставно-висцеральная форма, n=7	21,80±3,39 p>0,05	557,0±34,20 p<0,05
Активность		
Ремиссия, n=11	26,27±3,85 p<0,05	696,12±39,64 p<0,01
1 степень, n=21	21,45±1,83 p<0,05	653,06±22,43 p<0,01
2 степень, n=8	13,70±2,30 p>0,05	636,82±56,10 p<0,01
Длительность заболевания		
1–3 года, n=17	24,78±2,63 p<0,05	730,09±25,63 p<0,01
3–6 лет, n=21	19,35±2,97 p>0,05	724,48±29,77 p<0,01
Более 6 лет, n=14	19,43±2,48 p<0,05	549,11±32,26 p<0,01

Примечание: p – достоверность различия показателей в сравнении с КГ.

(p<0,05). Наиболее низкое значение концентрации АКТГ (13,70±2,30 пг/мл, p>0,05) было выявлено у больных с умеренной активностью ЮРА. Уровень кортизола в период ремиссии составлял 696,12±39,64 нмоль/л (p<0,01), а по мере нарастания активности воспалительного процесса содержание гормона достоверно снижалось, и при второй степени составляло 636,82±56,10 нмоль/л (p<0,01).

Из представленных выше данных следует, что имеется четкая зависимость между концентрацией исследуемых гормонов и длительностью заболевания. При давности ЮРА 1–3 года достоверно (p<0,05) повышался уровень кортизола до 730,09±25,63 нмоль/л и снижался уровень АКТГ до 24,78±2,63 пг/мл. При длительности 3–6 лет концентрация кортизола составляла 724,48±29,77

нмоль/л и АКТГ – $19,35 \pm 2,97$ пг/мл. Наиболее выраженные изменения секреции данных гормонов наблюдали у детей с давностью ЮРА более 6 лет (кортизол- $549,11 \pm 32,26$ нмоль/л ($p < 0,01$) и АКТГ – $19,43 \pm 2,48$ пг/мл ($p < 0,05$)).

Корреляционный анализ выявил отсутствие достоверной связи между показателями АКТГ и кортизола у больных ЮРА, тогда как у здоровых детей между содержанием АКТГ и кортизолом была выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,385$; $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о нарушении внутреннего механизма регуляции (по принципу обратной связи) в системе гипофизарно-надпочечников и предполагает существование иного (не гипофизарного) регулятора кортикальной активности. Между уровнем кортизола и длительностью ЮРА выявлена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,409$; $p < 0,01$), которая указывает на снижение содержания гормона по мере увеличения давности болезни. Более низкие показатели кортизола ассоциировались с суставно-висцеральной формой заболевания ($r = 0,237$; $p < 0,001$), что даёт основание предполагать истощение функции надпочечников и, как следствие, недостаточный противовоспалительный потенциал глюкокортикоидов.

Проведенное исследование показало, что у больных ЮРА суточное содержание мелатонина достоверно ниже $231,35 \pm 13,34$ нг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с КГ. Также имело место нарушение циркадного ритма его секреции, за счёт повышения дневного ($210,04 \pm 12,45$ нг/мл; $p < 0,001$) и снижения ночного уровня ($21,31 \pm 2,07$ нг/мл; $p < 0,001$) (рис.2). Данный факт свидетельствует о смещении акрофазы выработки мелатонина с ночных (у здоровых детей) на ранние утренние часы при ЮРА.

Более детальный анализ полученных данных выявил, что у больных с суставным вариантом ЮРА отмечена та же направленность в изменениях уровня гормона, что и у детей, страдающих суставно-висцеральной формой заболевания (табл.2). Однако у последних, снижение показателей было более выраженным. С увеличением степени активности ревматоидного 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 даёт возможность предположить, что более высокое содержание мелатонина препятствует развитию тяжелого ревматоидного поражения. При увеличении длительности заболевания наблюдались достоверные отличия всех изучаемых параметров от показателей КГ, а именно: прогрессивное снижение суточной концентрации мелатонина с минимальным значением у больных с давностью ЮРА более 6 лет; монотонно сниженные уровни ночной секреции мелатонина и уменьшение его дневного содержания по сравнению с начальным периодом болезни.

Для выяснения влияния функциональной активности эпифиза на формирование и прогрессирование ЮРА, нами был проведен корреляционный анализ, который выявил отсутствие достоверных корреляционных связей между содержанием мелатонина и полом, возрастом, формой заболевания. В тоже время, нами были выявлены достоверные отрицательные связи средней силы между ночным содержанием мелатонина и такими показателями как длительность заболевания ($r = -0,54$; $p < 0,05$), степень активности процесса ($r = -0,69$; $p < 0,05$), длительностью утренней скованности ($r = -0,47$; $p < 0,05$). Данный факт дал нам возможность пред-

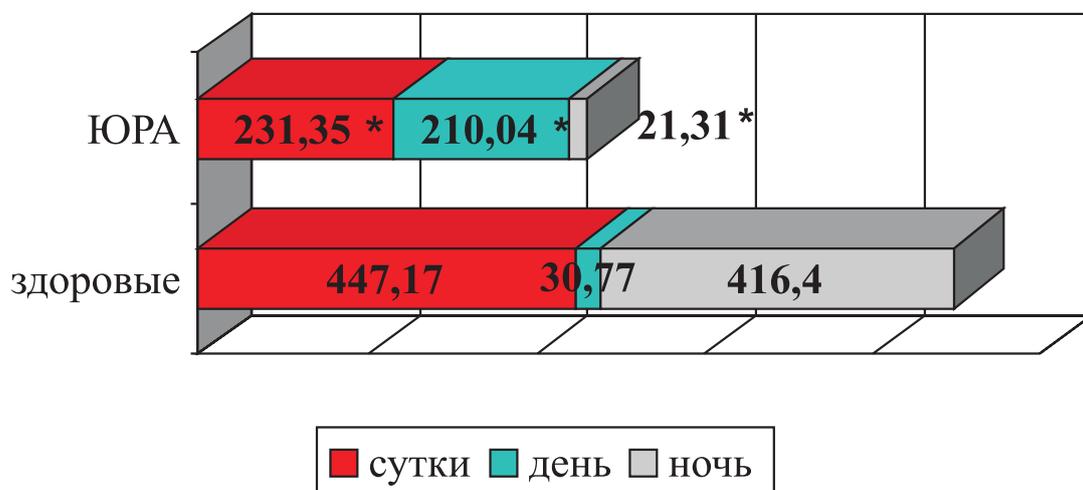


Рис. 2. Количественная продукция и ритм секреции мелатонина (нг/мл).

Таблица 2

Общий уровень и суточное распределение концентрации мелатонина у больных ЮРА

Показатели	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл, сутки	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл, день	Мелатонин (6-СОМТ), нг/мл, ночь
Здоровые, n=20	447,17±5,67	30,77±2,78	416,40±3,96
Больные ЮРА, n=40	231,10±13,35 p<0,001	209,79±12,46 p<0,001	21,31±2,07 p<0,001
Клиническая форма ЮРА			
Суставная форма, n=33	247,42±17,03 p<0,001	224,76±15,56 p<0,001	22,66±2,91 p<0,001
Суставно-висцеральная форма, n=7	203,90±20,25 p<0,001	184,43±19,73 p<0,001	19,07±2,66 p<0,001
Активность			
Ремссия ст., n=11	264,96±23,66 p<0,001	238,68±21,40 p<0,001	26,29±4,44 p<0,001
1 степень, n=21	215,03±20,84 p<0,001	193,53±19,90 p<0,001	21,50±2,65 p<0,001
2 степень, n=8	208,78±21,41 p<0,001	195,56±21,41 p<0,001	13,22±1,87 p<0,001
Длительность заболевания			
1–3 года, n=17	270,20±20,31 p<0,001	244,93±17,92 p<0,001	25,27±4,36 p<0,001
3–6 лет, n=9	241,77±18,40 p<0,001	221,58±16,86 p<0,001	20,19±3,14 p<0,001
Более 6 лет, n=14	170,67±23,08 p<0,001	153,08±23,25 p<0,001	17,58±2,39 p<0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей в сравнении с КГ.

положить, что изменение суточного содержания мелатонина является одним из факторов формирования заболевания, а нарушение циркадианного ритма его секреции способствует прогрессированию ЮРА.

ВЫВОДЫ

1. У больных ЮРА выявлены изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, характеризующиеся сниженным содержанием АКТГ и более высокими значениями уровня кортизола, зависящими от формы заболевания, степени активности, длительности течения и нарушением принципа обратной связи в системе гипоталамо-надпочечники.

2. При ЮРА имеет место изменение функциональной активности эпифиза, связанное со снижением общего содержания мелатонина и инверсией ритма его продукции.

3. Изменение суточного содержания мелатонина является одним из факторов формирования заболевания, а нарушение циркадианного ритма его секреции способствует прогрессированию ЮРА, выраженности клинических проявлений болезни и свидетельствует о формировании внутреннего десинхроноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии / И.Г. Акмаев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2001. — №4. — С. 3–10.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения/ Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – № 3 (1). – С. 7–11.
3. Алексеева Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкий. – М. : ВЕДИ, 2007. – 368с.
4. 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.
5. Макарова Т.П., Сенек С.А. Ювенильный ревматоидный артрит: современные аспекты/ Т.П. Макарова, С.А. Сенек //Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т.85. – №4. – С.291–297.
6. Мелихова Н.И., Корешков Г.Г. Длительные катamnестические наблюдения за функциональным

состоянием желез внутренней секреции больных ювенильным ревматоидным артритом/ Н.И. Мелихова, Г.Г. Корешков //Педиатрия. – 2005. – №4. – С.42–46.

7. Оценка уровня мелатонина у больных ювенильным ревматоидным артритом/ Пресс И., Бускила Д., Нейман Л., и др. // Международный медицинский журнал. – 1999. – №3–4. – С. 186–190.

8. Ревматоидный артрит у детей /Под ред. Е.М.Лукьяновой, Л.И.Омельченко. – К.: «Книга плюс», 2002. – 176 с.

9. Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике/ Сучков С.В., Хитров А.Н., Наумова Т.Е. и др.//Терапевтический архив. – 2004. – №12. – С. 83–87.

10. Шабанова С.Ш. Нейроэндокринология и аутоиммунитет – современные аспекты / С.Ш.Шабанова, З.С.Алекберова //Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 24–31.

11. Эндокринные нарушения при ревматоидном артрите /Я.Ю. Илек и др. //Педиатрия. – 2002. – №4. – С. 109–110.

12. Ювенильный ревматоидный артрит (клинические рекомендации). Под ред.акад. А.А. Баранова. – М.: «ГЭОТАР – Медиа». – 2005. – 31 с.

13. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients a role in the disease's symptoms / M. Cutolo, B. Villaggio, K. Otsa [et al.] //Autoimmun. Rev. – 2005. – №8. – P. 497–502.

14. Calaresu F.R., Faiers F.F., Mogensin G.L. Defective hypothalamic stimuli in patients with rheumatoid arthritis. // Arthr.Rheum. – 1995. – Vol.39. – P.1281–1288.

15. Diurnal rhythm of salivary cortisol levels in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / J.K. Dekkers, R. Greenen, G.L.R. Godaert [et al.] // Arthr. Rheum. – 2000. – №43. – P. 465–467.

16. Harbus M.S. Is there a defect in cortisol production in rheumatoid arthritis? / M.S. Harbus, D.S. Jessop // Rheumatology (Oxford). – 1999. – №38. – P. 298–302.

17. Karasek et al., Melatonin in humans// J. Physiol Pharmacol. – 2006. – Nov; 57 Suppl 5. – P. 19–39.

18. Neeck G, Kluter A, Dotzlaw H, Eggert M. Involvement of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.// Ann N Y Acad Sci. – 2002. – Jun; 966. – P. 491–495.

19. Neeck G, Renkawitz R, Eggert M. Molecular aspects of glucocorticoid hormone action in rheumatoid arthritis.// Cytokines Cell Mol Ther. – 2002. – V. 7(2). – P. 61–69.