

УДК 616.72–002.77–06:–007.234-08]–053.66

©О. Є. Федорців, Н. М. Ярема, О. Б. Чубата

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ВПЛИВ ОМЕГА-3-ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА ІМУННИЙ СТАТУС У ДІТЕЙ ІЗ ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

ВПЛИВ ОМЕГА-3-ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА ІМУННИЙ СТАТУС У ДІТЕЙ ІЗ ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ – У статті представлено дані про деякі аспекти патогенезу ювенільного ревматоїдного артриту і лікувальні властивості ω -3-поліненасичених жирних кислот. Обґрунтовано застосування дієти, багаті на ω -3-поліненасичені жирні кислоти й антиоксиданти, у дітей із ювенільним ревматоїдним артритом.

ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ИМУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ – В статье представлено данные о некоторых аспектах патогенеза ювенильного ревматоидного артрита и лечебные свойства ω -3-полиненасыщенных жирных кислот. Обосновано применение диеты, богатой ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами, у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

EFFECT OF OMEGA-3 POLYNONSATURATED FAT ACIDS ON IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS – The data about the juvenile rheumatoid arthritis pathogenesis and therapeutic properties of ω -3-polyunsaturated fatty acids are presented in the article. The application of the diet rich in ω -3-polyunsaturated fatty acids and antioxidants in children with the juvenile rheumatoid arthritis is analyzed.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, ω -3-поліненасичені жирні кислоти, антиоксиданти, механізм дії, клінічне застосування.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты, механизм действия, клиническое использование.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, ω -3-polyunsaturated fatty acids, antioxidants, mechanism of action, clinical application.

ВСТУП Однією з найактуальніших проблем ревматології на сучасному етапі залишається зростання числа запальних захворювань суглобів у дитячому та підлітковому віці [1]. Дослідженнями останніх років встановлено, що в ролі важливої неспецифічної ланки патогенезу ювенільного ревматоїдного артриту (ЮРА) виступає окисний стрес [2]. Активація вільнорадикального окиснення, протеазної системи, “первинні” та індуковані лікуванням порушення кишкового травлення – патогенетичні фактори, які вже на ранніх стадіях ЮРА і РеА пошкоджують мембранні структури [3]. Однак роботи, в яких вивчають цю проблему, обмежуються зазвичай характеристикою лише деяких аспектів цих процесів – ПОЛ – і не дають повної уяви про їх спектр на різних стадіях та при різних формах хвороби, а також про викликані ними зміни структурно-функціонального стану клітинних мембран. Можливий дефіцит поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) заслуговує особливої уваги, зважаючи на сучасні уявлення про важливу роль цих нутрієнтів у регуляції імунної відповіді, мембранопротекторну дію, запальних реакцій, гемостазу й інших ключових фізіологічних функцій [4].

Метою дослідження стало оптимізувати терапію ЮРА у дітей на основі поглибленого вивчення особливостей клінічного перебігу захворювання, показників пероксидного окиснення ліпідів, стану антиоксидант-

ної системи та імунітету шляхом включення в комплекс лікування епадолу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження проводили на базі першого дитячого відділення Тернопільської обласної комунальної дитячої клінічної лікарні впродовж 2008–2012 років. Обстежено 53 дітей віком від 5 до 16 років. За методами проведеного лікування дітей поділили на дві групи: одна отримувала базову терапію, друга – базову терапію і епадол.

В процесі обстеження дітей оцінювали больовий (БІ), суглобовий (СІ) і запальний індекси (ЗІ). Інтенсивність болю вивчали за допомогою десятибальної візуальної аналогової шкали – ВАШ.

Інтегральний індекс активності захворювання DAS 28 (Disease Activity Score) визначали за формулою: $DAS\ 4 = 0,54 \sqrt{IP} + 0,065 (КНС) + 0,33 \ln (ШОЕ)) + 0,007 (ОСЗП)$, де IP – індекс Річі, КНС – кількість набряклих суглобів, ОСЗП – оцінка стану здоров'я пацієнтом за допомогою візуальної аналогової шкали. Інтерпретація індексу: активність захворювання розцінювали як низьку ($DAS \leq 2,4$), високу ($DAS\ 2,4-3,7$). Для оцінки імунологічного статусу визначали CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, вираховували імунорегуляторний індекс (ІРІ): $CD4/CD3$. Функціональну активність В-лімфоцитів оцінювали за концентрацією сироваткових імуноглобулінів основних класів (M, G, A).

Для визначення МДА використовували метод І. Д. Стальної (1977). Активність СОД визначали за методикою Е. Е. Дубініної та співавт. (1983). Вміст ЦП визначали в плазмі крові за методом Н. А. Равін (1969) в модифікації В. Г. Колби і співавт. (1982). За допомогою тест-систем для кількісного визначення інтерлейкінів визначали рівні ІЛ-1, ІЛ-4 і ІЛ-6 в крові за методом Еліса (“Укрмедсервіс”, Україна). Морфологію лейкоцитів крові визначали за електронно-мікроскопічним методом. Ультратонкі зрізи лейкоцитів периферичної крові готували на ультрамікроскопі УМПТ-7 і вивчали в електронному мікроскопі EM-125K.

Дітям дошкільного віку на тлі базової терапії призначали епадол в разовій дозі 0, 5 г (1 капсула) двічі на добу, молодшого шкільного віку – 0, 5 г тричі на добу, старшого шкільного віку – 1 г (2 капсули) тричі на добу (після споживання їжі) протягом трьох тижнів стаціонарного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Провідну роль у клінічній картині ЮРА відіграє суглобовий синдром. Дебют захворювання у 76 % випадків представлено виключно артралгіями. За нашими даними, БІ при активних рухах становив ($2,30 \pm 0,12$) бала, при пасивних – ($1,78 \pm 0,13$). Ранкова скутість, як один із самих ранніх та стійких симптомів при ЮРА, склала ($87,68 \pm 5,74$) хв. СІ, який відображав болючість уражених суглобів при пальпації, дорівнював ($2,27 \pm 0,12$) бала. ЗІ, який показував запальну реакцію суглобів, становив ($1,75 \pm 0,12$) бала. Кількість уражених суглобів дорівнювала ($2,78 \pm 0,23$). Із зростанням активності захворюван-

ня підвищуються клінічні показники. Так, ранкова скутість у дітей, хворих на ЮРА, при I ступені становила $(36,89 \pm 4,45)$ хв, при II – $(58,07 \pm 3,87)$ хв, а при III – $(90,0 \pm 5,59)$ хв ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$). При різних ступенях активності спостерігали достовірну різницю між БІ при активних і пасивних рухах. Ці дані підтверджує оцінка пацієнтами больових відчуттів за допомогою ВАШ: при I ступені – $(64,13 \pm 4,34)$ мм, II – $(78,46 \pm 6,18)$ мм, III – $(78,75 \pm 6,95)$ мм, ($p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$).

Вивчаючи клітинну ланку імунітету в дітей, хворих на ЮРА, виявлено зниження загальної популяції CD3-лімфоцитів. Воно відбувалося за рахунок зменшення CD8-супресорів $(16,12 \pm 0,30)$ % і CD4-хелперів $(34,45 \pm 0,45)$ % ($p < 0,001$). Зниження кількості CD4 і CD8 призвело до підвищення IPI у дітей, хворих на ЮРА, $(2,16 \pm 0,05)$ %, порівняно із здоровими дітьми $(1,42 \pm 1,05)$ %, ($p < 0,001$). У дітей, хворих на ЮРА, спостерігали підвищення IPI і вагоме зниження CD4 і CD8. На тлі зниження рівня CD8-супресорів виявлялись підвищення CD22 (В-лімфоцитів) до $(13,03 \pm 0,13)$ %, порівняно з контрольною групою $(9,40 \pm 0,25)$ %, ($p < 0,001$). На активізацію гуморальної ланки імунної системи у хворих вказує суттєве підвищення в крові вмісту імуноглобулінів основних класів – Ig A $(2,96 \pm 0,18)$ г/л, Ig M $(2,55 \pm 0,14)$ г/л, Ig G $(13,38 \pm 0,23)$ г/л. Спостерігали підвищення ЦІК $(143,42 \pm 9,22)$, що свідчило про наявність у хворих імунопатологічних реакцій. Достовірне збільшення ЦІК $(123,94 \pm 12,10)$ ум.од., ($p < 0,001$) спостерігали в дебюті захворювання з тривалістю до 0,5–1 року, в періоди загострення хвороби, при тривалості захворювання до 3 років. У випадку тривалості захворювання більше 3 років та при вісцеральних проявах у хворих на ЮРА спостерігали тенденцію до зниження ЦІК $(95,14 \pm 17,11)$ ум.од. На виражену запальну реакцію у хворих на ЮРА вказував дисбаланс між рівнями прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6 і протизапальних ІЛ-4. Коефіцієнти імунних порушень досліджуваних показників при цьому не змінювались. На IPI ступінь активності запального процесу не впливав, і коефіцієнт імунних порушень був незмінним (II ступінь) при всіх ступенях активності. За нашими даними, з підвищенням активності ЮРА збільшується рівень CD22: при I ступені $(12,10 \pm 0,20)$ %, при II – $(12,84 \pm 0,31)$ %, при III – $(13,75 \pm 0,45)$ %, ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$). Спостерігали збільшення кількості Ig різних класів, концентрація їх у сироватці крові хворих і коефіцієнт імунних порушень залежали від активності запального процесу. Про взаємозв'язок між ПОЛ і станом імунної системи свідчили високі позитивні коефіцієнти кореляції між МДА і Ig M ($r=0,65$, $p < 0,05$), та Ig G ($r=0,37$, $p < 0,05$). Із підвищенням рівня МДА знижувались рівні CD4 ($r=-0,81$, $p < 0,05$) і CD8 ($r=-0,38$, $p < 0,05$).

Результати проведених досліджень дозволили оптимізувати комплексну терапію дітей із запальними захворюваннями суглобів шляхом включення в комплекс лікування епадолу. Ефективну протизапальну дію у дітей з мінімальною і помірною активністю суглобового синдрому відзначено після двотижневого лікування, з високою активністю запального процесу – на третьому тижні. На тлі тільки базової терапії вказаного ефекту вдалося досягнути на 4–5 тижнях лікування. Застосування у комплексній терапії епадолу мало більш виражений позитивний вплив на оборотну динаміку ранкової скутості суглобів. До лікування середні значення ранко-

вої скутості становили $(56,50 \pm 6,21)$ хв, після лікування базовою терапією – $(27,70 \pm 5,49)$ хв, а після модифікованої терапії – $(15,00 \pm 3,01)$ хв, ($p < 0,001$). Бі і ЗІ під дією базової терапії достовірно не змінювались ($p < 0,05$), а під дією модифікованої терапії відмічали достовірне зниження Бі із $(2,00 \pm 0,12)$ до $(0,81 \pm 0,10)$ бала ($p < 0,05$), ЗІ із $(1,60 \pm 0,12)$ до $(0,54 \pm 0,08)$ бала ($p < 0,05$), хоча достовірної різниці ВАШ між двома методами лікування не спостерігали. Індекс DAS до лікування становив 2,29 у групі, де проводили лікування тільки базовою терапією – 1,86, а у групі з модифікованою терапією – 1,29. СІ і КЗС достовірно знижувались під дією базової терапії та під дією комплексного лікування з використанням епадолу ($p < 0,001$), проте ефективнішою була остання. За нашими даними, базова терапія не мала достатнього впливу на рівні ОП і РмАт ($p > 0,05$). Під дією модифікованої терапії рівень ОП знизився із $(43,06 \pm 2,02)$ мкмоль/л до $(35,16 \pm 1,39)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

У групі дітей, хворих на ЮРА, до кінця курсу лікування базовою терапією відмічали підвищення загального вмісту CD3-лімфоцитів ($p < 0,05$). Рівні CD4-хелперів і CD8-супресорів у хворих цієї групи залишалися нижчими від нормального рівня, не відбувалась нормалізація імунорегуляторного індексу. Рівень В-лімфоцитів залишався підвищеним, але їх функціональна активність поліпшувалась. Про це свідчить динаміка імуноглобулінів, вміст яких після лікування не виходив за межі нормального рівня. У дітей, в комплексну терапію яких було включено епадол, рівень ЦІК був достовірно нижчий від показників групи дітей, де застосовували тільки базову терапію, відповідно $(130,70 \pm 13,16)$ ум. од. і $(105,00 \pm 7,05)$ ум. од. ($p < 0,05$); рівень CD8-супресорів був наближений до норми $(19,33 \pm 0,16)$ ум. од. Нормалізація рівнів CD4 і CD8 сприяла нормалізації IPI $(1,85 \pm 0,02)$. IPI у дітей, яким проводили базову терапію, був достовірно вищим і становив $(2,08 \pm 0,04)$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Запропонована терапія ефективніше впливала на рівні цитокінів у сироватці крові хворих на ЮРА, проте ці показники були вищими від показників у здорових дітей. Наприкінці першого місяця терапії з включенням епадолу рівень CD22 сягав норми, одночасно нормалізувались рівні імуноглобулінів.

Запропонований терапевтичний комплекс сприяв швидкому регресу клінічних ознак хвороби, підвищенню рівнів CD4 і CD8, нормалізації IPI, пригніченню процесів пероксидного окиснення ліпідів і посиленню активності антиоксидантної системи захисту: концентрація МДА знизилася і практично відповідала нормі, одночасно підвищилася концентрація СОД.

При гістологічному дослідженні ультраструктури лімфоцитів дітей із ЮРА спостерігали набряк і різке просвітлення цитоплазми, деструкцію компонентів гранулярної ендоплазматичної сітки з утворенням вакуолі (рис. 1). В мітохондріях відсутні кристи, а матрикс – світлий та вакуолізований.

Вивчення субмікроскопічної будови лімфоцитів крові пацієнтів із ЮРА після проведеного лікування показало, що поряд із нормальною морфологією білокрівців є клітини, в цитоплазмі яких домінують гіперпластичні процеси з боку ядра та органел (рис. 2). Перинуклеарний простір вузький, зовнішній листок каріолеми густо всіяний рибосомами, виявляються мно-

Таблиця 1. Динаміка імунологічних показників у пацієнтів із ЮРА на тлі базового лікування та комплексної терапії з включенням епадолу (M±m)

Показник, який вивчали	Діти, хворі на ЮРА, n=53				p ₁	p ₂	p ₃
	базова терапія, n=20		модифікована терапія, n=33				
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування			
Ig A, г/л	3,18±0,12	2,27±0,14	2,96±0,08	1,96±0,02	<0,05	<0,05	<0,05
Ig M, г/л	2,57±0,16	1,94±0,11	2,55±0,14	1,64±0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ig G, г/л	14,63±0,43	12,10±2,11	13,38±0,23	10,97±0,11	>0,05	<0,05	>0,05
CD3, %	60,45±1,02	65,55±0,87	61,48±0,72	66,90±0,44	<0,05	<0,05	>0,05
CD4, %	35,60±0,56	35,95±0,37	34,45±0,45	36,93±0,18	>0,05	<0,05	<0,05
CD8, %	16,50±0,51	17,85±0,33	16,12±0,30	19,33±0,16	>0,05	<0,05	<0,05
CD4/CD8,%	2,19±0,07	2,08±0,04	2,16±0,05	1,85±0,02	>0,05	<0,05	<0,05
CD16, %	12,65±0,25	12,70±0,16	12,87±0,20	12,27±0,18	>0,05	>0,05	<0,05
CD22, %	12,55±0,32	10,90±0,20	13,03±0,13	10,42±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
IL-1, пг/мл	145,40±4,57	118,55±5,22	139,12±3,77	97,69±3,14	<0,05	<0,05	<0,05
IL-4, пг/мл	126,80±5,60	113,05±5,15	125,30±2,58	92,63±2,78	<0,05	<0,05	<0,05
IL-6, пг/мл	79,85±3,04	64,40±3,79	77,84±1,08	64,30±1,09	<0,05	<0,05	>0,05
ЦІК, ум. од.	147,50±4,11	130,70±13,16	143,42±9,22	105,00±7,05	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки: 1. p₁ – достовірність різниці показників до та після лікування базовою терапією;
 2. p₂ – достовірність різниці показників до та після лікування модифікованою терапією;
 3. p₃ – достовірність різниці показників після лікування у групах із базовою і модифікованою терапіями у дітей, хворих на ЮРА.

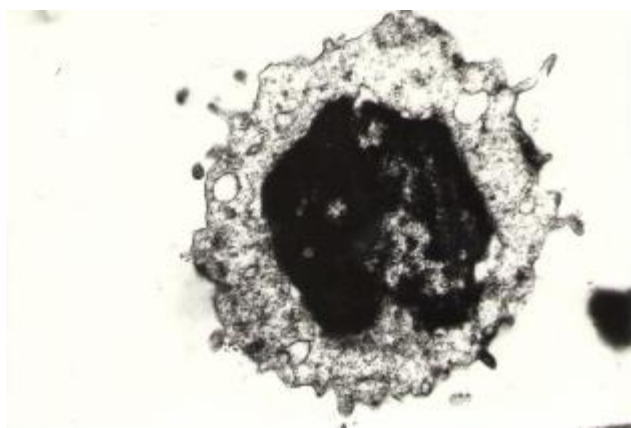


Рис. 1. Субмікроскопічна будова лімфоцита крові пацієнта з ЮРА, x 1500.



Рис. 2. Субмікроскопічна будова лімфоцита крові пацієнта під впливом лікування за високої активності ЮРА, x 1500.

жінні пори. В цитоплазмі виявляються короткі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, чисельні рибосоми і полісоми. Мітохондрії множинні, переважно округлої форми з помірно осміофільним матриксом та чітко контурованими криптами. Серед них є поодинокі органели з вакуолізованим матриксом та вкороченими кристами. Таким чином, проведене лікування помітно стабілізує клітинні мембрани, активує органічний рівень внутрішньоклітинної регенерації.

ВИСНОВКИ 1. У дітей, хворих на ЮРА, відмічають зниження активності CD4, CD8, імунорегуляторного індексу, активацію гуморальної ланки імунітету з підвищенням ЦІК, дисбаланс у системі цитокінів, пошкодження ультраструктури лімфоцитів. На тлі призначення тільки традиційної медикаментозної терапії простежується лише тенденція до нормалізації імунологічних показників. Включення у комплексне лікування хворих на ЮРА ω-3-ПНЖК чинило позитивний вплив на основні патогенетичні ланки патологічного процесу. На нашу думку, можливий імуномодулюючий ефект епадолу може бути пов'язаний із властивістю ω-3-ПНЖК знижувати мононуклеарними клітинами синтез імунорегуляторних і про-

запальних цитокінів, а також з можливістю на конкурентній основі замінювати арахідонову кислоту в фосфоліпідах мембран імунокомпетентних клітин.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні доцільності застосування щ-3-ПНЖК, олії з шипшини та шроту розторопші для корекції ПОЛ і стану АОО у дітей із ЮРА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Борткевич О. П. Використання місцевих форм нестероїдних протизапальних засобів у ревматології / О. П. Борткевич, Ю. В. Белявська // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 3. – С. 15–16.
- Нейко Є. М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин, О. В. Штефюк // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 39–40.
- Николаенко В. Б. Нарушения липидного обмена у больных, страдающих ревматоидным артритом, и пути их коррекции / В. Б. Николаенко, Л. И. Омельченко // Перинатология та педиатрія. – 2000. – № 1. – С. 37–40.
- Новые направления в лечении ревматоидного артрита у детей // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Вип. 14, кн. 2. – Київ, 2005. – С. 276–280.

Отримано 20.06.12