

УДК 616.72-002.77-08-035

©В.В.Бережний, Т.В.Марушко, Є.Ю.Марушко

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТУ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА СТАН СУДИН ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шутики

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТУ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА СТАН СУДИН ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ. За даними літератури у хворих на ревматоїдний артрит має місце персистуюча дисфункція ендотелію, що призводить до раннього розвитку атеросклерозу та пов'язаних із ним захворювань серцево-судинної системи у цих пацієнтів. На субклінічній стадії раннє ураження судин проявляється потовщенням комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій, черевного відділу аорти, збільшенням індексу жорсткості стінки загальних сонних артерій заданими дуплексносонографії судин. Застосування препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот протягом 1 місяця призводить до уповільнення прогресування потовщення комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та черевного відділу аорти, уповільнення збільшення жорсткості стінки загальних сонних артерій у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. По данным литературы у больных ревматоидным артритом имеет место персистирующая дисфункция эндотелия, что приводит к раннему развитию атеросклероза и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы у этих пациентов. На субклинической стадии раннее поражение сосудов проявляется утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий, брюшного отдела аорты, увеличением индекса жесткости стенки общих сонных артерий по данным дуплексной сонографии сосудов. Применение препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в течение 1 месяца приводит к замедлению прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий и брюшного отдела аорты, замедление увеличения жесткости стенки общих сонных артерий у больных ювенильным ревматоидным артритом.

EFFECT OF COMPLEX TREATMENT INCLUDING OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON THE VASCULAR WALL STATUS OF PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS. According to the literature persistent endothelial dysfunction is present in patients with rheumatoid arthritis, leading to the early development of atherosclerosis and related diseases of the cardiovascular system. In the early stages of subclinical vascular lesions common carotid arteries and abdominal aorta intima-media complex thickening, increased stiffness index of common carotid arteries wall is evident by duplex sonography. The use of drug contains omega-3 polyunsaturated fatty acids for 1 month results in slowing the progression of common carotid artery and abdominal aorta intima-media complex thickening, slowing of increase in wall stiffness of the common carotid artery in patients with juvenile rheumatoid arthritis.

Ключевые слова: ювенільний ревматоїдний артрит, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

ВСТУП. Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) - хронічне аутоімунне захворювання з дебютом у віці до 16 років, переважним ураженням опорно-рухового апарату, в основі якого лежить дисфункція імунної системи, виражена аутоагресія, що веде до розвитку патологічних імунних реакцій. Захворюваність та поширеність ЮРА в різних країнах світу коливається від 2 до 20 та від 16 до 150 на 100 тис. дітей відповідно [1]. Проблема ЮРА залишається актуальним в галузі охорони здоров'я. Відсутність етіотропного лікування, прогресуючий перебіг, високий відсоток інвалідизації та зменшення терміну життя хворих диктує необхідність інтенсивних досліджень в галузі дитячої ревматології для більш детального розуміння перебігу цих захворювань та пошуків нових стратегій лікування, попередження смертності та покращення якості життя дітей хворих на ЮРА.

З іншого боку, хвороби системи кровообігу за своєю поширеністю та смертністю продовжують займати одне із лідируючих місць в усьому світі [2]. Нове розуміння взаємозв'язку вказаних проблем надало їх

пересічення в площині нових поглядів на патогенез розвитку атеросклерозу та його ускладнень (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду, інсульт тощо).

На сучасному етапі окрім попередження недієздатності хворих на ревматоїдний артрит (РА) велика увага приділяється вивченню та профілактиці раннього розвитку атеросклеротичного ураження судинного русла у цих пацієнтів. Для дорослих хворих на РА ризик серцево-судинних захворювань пов'язаних із атеросклерозом (інфаркт міокарду, ішемічна хвороба серця, інсульт) в 2-5 разів вищий від такого в популяції [3]. Причиною раннього атерогенезу у хворих на РА є персистуюча активація ендотелію, що розвивається під впливом хронічного запального процесу [4]. На субклінічній стадії раннє ураження судин проявляється потовщенням комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій (КІМ ЗСА), черевного відділу аорти, збільшення індексу жорсткості стінки ЗСА за даними дуплексної сонографії судин.

Невивченим залишається питання корекції змін судинної стінки у дітей, хворих на ЮРА. Одним із ме-

Педіатрія

тодів лікування є застосування Омега-3 поліненасичених жирних кислот (О-3 ПНЖК), що впливають на більшість патогенетичних шляхів атерогенезу, зокрема на ендотеліальну дисфункцію. Wang et al (2012) провели мета-аналіз 16 рандомізованих досліджень за участі 901 пацієнта із серцево-судинними захворюваннями. Його результати показали, що вживання О-3 ПНЖК покращує функцію ендотелію, що проявляється у достовірному підвищенні показників ендотеліальної дилатації плечової артерії у дорослих пацієнтів, при цьому їх використання є цілком безпечним для пацієнтів [5].

Виходячи з наведених вище даних, **метою** нашої роботи стало вивчення впливу комплексного лікування з включенням омега-3 поліненасичених жирних кислот на стан судин у хворих на ЮРА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В клінічну групу було включено 30 хворих на ЮРА. Середній вік хворих становив $14,3 \pm 0,2$ роки (12-17 років). У 17 (56,7 \pm 9,0%) дітей мала місце системна форма ЮРА, у 13 (43,3 \pm 9,0%) хворих - суглобова. Хворим виставлявся діагноз та призначалося лікування згідно «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» наказом МОЗ України № 832 від 22.10.2012. Всім пацієнтам проводилася терапія метотрексатом в дозі 15 мг/м²/тиждень та фолієвою кислотою в дозі 5 мг одноразово через добу після прийому метотрексату. Системна терапія глюкокортикоїдами (ГК) проводилася тільки 2 пацієнтам в добовій дозі 0,22 мг/кг та 0,3 мг/кг. У зв'язку з вираженим суглобовим синдромом на момент призначення Омега-3 ПНЖК четверо хворих перорально

приймали диклофенак натрію в дозі 2 мг/кг/добу. Для корекції ендотеліальної дисфункції пацієнтам був призначений препарат Омега-3 ПНЖК (Смарт Омега) згідно інструкції із застосування по 2 капсули на день протягом одного місяця. Під нашим спостереженням хворі знаходилися протягом 6 місяців.

До групи порівняння ввійшли 16 хворих на ЮРА. Середній вік дітей складав $9,5 \pm 0,5$ років. Системна форма ЮРА була у 10 (62,5 \pm 12,1%) дітей, суглобова форма - у 6 (37,5 \pm 12,1%) пацієнтів. Всім хворим проводилася терапія метотрексатом в дозі 15 мг/м²/тиждень та фолієвою кислотою в дозі 5 мг одноразово через добу після прийому. Системна терапія ГК проводилася 2 пацієнтам в добовій дозі 0,21 та 0,25 мг/кг. У зв'язку з вираженим суглобовим синдромом 3 дітей перорально приймали диклофенак натрію в дозі 2 мг/кг/добу. Пацієнти контрольної групи перебували під спостереженням протягом 6 місяців для визначення динаміки стану серцево-судинної системи.

Хворим обох груп на початку дослідження та через 6 місяців проводили дуплексну сонографію із визначенням товщини КІМ ЗСА, черевного відділу аорти та індексу жорсткості ЗСА за стандартними методиками [6]. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету стандартних програм Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Динаміка активності ЮРА в обох групах протягом періоду спостереження за даними середніх значень ступеня активності була однаковою. Результати дуплексної сонографії приведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка показників стану судинної стінки у хворих на ЮРА під впливом комплексного лікування із включенням препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Показники стану судин	Хворі клінічної групи (n=30)			Хворі групи порівняння (n=16)		
	до початку лікування Омега-3 ПНЖК	через 5 місяців після закінчення лікування Омега-3 ПНЖК	приріст показника	при першому обстеженні	через 6 місяців	приріст показника
M \pm ip						
КІМ ЗСА, мм	0,434 \pm 0,005	0,437 \pm 0,005	0,003 \pm 0,002-	0,43 \pm 0,007	0,447 \pm 0,006	0,016 \pm 0,004
КІМ черевної аорти, мм	0,667 \pm 0,008	0,668 \pm 0,008	0,0007 \pm 0,0025 ^{aaa}	0,66 \pm 0,012	0,68 \pm 0,0095	0,018 \pm 0,0035
Індекс жорсткості ЗСА, Од	3,87 \pm 0,052	3,866 \pm 0,003	-0,006 \pm 0,018 ^{aaa}	3,81 \pm 0,082	4,02 \pm 0,08	0,2 \pm 0,04

Достовірність різниці між середніми показниками клінічної групи та групи порівняння: ^A - p<0,05; ^{AA} - p<0,01; ^{aaa} - p<0,001.

Аналіз даних, приведених в таблиці 1, показав, що достовірної різниці в середніх показниках товщини КІМ ЗСА, КІМ черевної аорти та величини індексу жорсткості ЗСА у хворих на ЮРА до курсу комплексного лікування із включенням препарату Омега-3 ПНЖК та через 5 місяців його закінчення виявлено не було (p>0,05). Це можна пояснити інертністю зміни приведених показників у відношенні до невеликого проміжку часу дослідження.

Проте середні значення приросту товщини КІМ ЗСА, КІМ черевної аорти, величини індексу жорсткості ЗСА у

хворих на ЮРА до призначення терапії та через 5 місяців після закінчення комплексного лікування із включенням Омега-3 ПНЖК були достовірно нижчими за такі ж показники в групі порівняння через 6 місяців спостереження. Приведені дані вказують на те, що включення до комплексу терапії у дітей з ЮРА препарату Омега-3 ПНЖК протягом 1 місяця дозволяє уповільнити прогресування субклінічного ураження судинної стінки у цих пацієнтів протягом періоду в 5 місяців після закінчення курсу. Нами не було виявлено побічних ефектів від застосування препарату омега-3 ПНЖК у хворих на ЮРА.

ВИСНОВКИ. 1. За даними літератури у хворих на ревматоїдний артрит має місце персистуюча дисфункція ендотелію, що призводить до раннього розвитку атеросклерозу та пов'язаних із ним захворювань серцево-судинної системи у цих пацієнтів.

2. Застосування препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот протягом 1 місяця призводить до уповільнення прогресування потовщення комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій та черевного відділу аорти, уповільнення збільшення жорсткості стінки загальних сонних артерій за даними дуплексної сонографії.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Перспективним є дослідження впливу тривалого вживання препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот на стан судин та функцію ендотелію у хворих на ЮРА та ризик раннього розвитку атеросклерозу та пов'язаних із ним захворювань серцево-судинної системи у цих хворих. Крім того перспективним є дослідження ефективності корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою даного препарату у хворих на інші ревматичні захворювання (системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит та ін.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Oen K., Fast M., Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-1992: cycles in incidence // *Journal of Rheumatology*. - 1995. -Vol. 22. - P. 745-750.

2. Danesh J et al. C-reactive proteins and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // *New English Journal of Medicine*. - 2004. - Vol.350. - P. 1387-1397.

3. del Rincon I. etal. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // *Arthritis and Rheumatism*. - 2001. - Vol.44. - P. 2737-2745.

4. Packard R., Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction // *Clinical Chemistry*. - 2008. - Vol.54. - P. 24-38.

5. Wang Q. etal. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials//*Atherosclerosis*. -Volume 221, Issue 2. -P.536-543.

6. Elaine M. Urbina, Richard V. Williams, Bruce S. Alpert et al. Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents : Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Hypertension*. - 2009. - Vol. 54. - P. 919-950.

Отримано 31.01.14