

УДК 613.22:616-097]-053.2-08

## РОЛЬ ПИТАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ АУТОИММУННОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

Н.С. Парамонова, доцент, к.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В статье представлены данные по эффективности использования препарата азелликапс, в состав которого входят рыбий жир и витамин Д, для профилактики аутоиммунных расстройств у детей. В ходе работы обследовано 54 ребенка, в возрасте от 5 до 17 лет с повышенным титром аутоантител к тиреоглобулину. Показано достоверное снижение уровня антител после проведенного лечения.*

**Ключевые слова:** дети, аутоиммунные заболевания, питание, азелликапс

*The article presents data on the effectiveness of use of Azellicaps preparation composing of cod-liver oil and vitamin D for prevention of autoimmune disturbances in children. During the work 54 children were examined, they were at the age of 5 to 17 with the increased antibody titer to thyreoglobulin. A significant decrease of antibodies level was revealed after the treatment.*

**Key words:** children, autoimmune diseases, nutrition, Azellicaps

### Введение

Анализ обширной литературы по клинической иммунологии показывает, что практически при всех заболеваниях человека имеются изменения со стороны системы иммунитета. Развитие аутоиммунных (иммунопатологических) реакций является важнейшим нарушением работы этой системы, поскольку они приводят к непосредственному повреждению органов и тканей. Интенсивность аутоиммунных реакций различна. При ряде заболеваний реакция настолько высока, что эти болезни называют аутоиммунными, подчеркивая главенствующую роль иммунопатологических воздействий в патогенезе болезней. К ним относят системную красную волчанку, ревматоидный артрит, системную склеродермию, неспецифический язвенный колит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунную гемолитическую анемию, миастению и др. Кроме типичных классических аутоиммунных заболеваний выявлено много таких, при которых иммунопатологические реакции имеют если не ведущую, то достаточно четко обозначенную патогенетическую роль. Например, ревматизм, гломерулонефрит, хронические неспецифические заболевания легких, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ожоговая болезнь и др. Более того, практически при всех иммунодефицитах регистрируется аутоиммунный компонент той или иной степени выраженности. В ряде случаев повышение титра аутоантител, особенно к тиреоглобулину, выявляется у клинически здоровых людей, которые не имеют серологических и лабораторных признаков тиреоидной патологии. К феномену «носительства» антител нельзя подходить однозначно, поскольку у женщин с выявленными в диагностическом титре антителами к тиреопероксидазе существенно чаще встречаются акушерские осложнения, 17% женщин, имеющих аутоантитела, даже в низких титрах страдают бесплодием и невынашиванием беременности. Дети, матери которых во время беременности имели антитиреоидные АТ, отстают в умственном развитии. Именно их наличием объясняют недавно установленный феномен снижения индекса интеллекта IQ у потомства. У

2%-5% носителей аутоантител к ЩЖ ежегодно развивается гипотиреоз. При изучении связи между наличием антинуклеарных, антицитоплазматических и антимитохондриальных антител в сыворотке 2500 здоровых доноров было установлено, что уровень АТ существенно повышался с возрастом, а проведенный анализ показал высокий уровень риска развития у таких лиц аутоиммунных процессов.

Механизм реализации аутоиммунных реакций в аутоиммунные заболевания до настоящего времени окончательно не изучен. Предполагают, что развитие аутоиммунной патологии определяется сочетанным воздействием факторов внешней среды (радиоактивное воздействие, вирусная инфекция, несбалансированное питание и др.) и генетической предрасположенности.

Говоря о роли диеты в лечении и профилактике аутоиммунных заболеваний, необходимо исходить из теоретических представлений о воздействии алиментарного фактора на патогенетические механизмы иммунного воспаления. Основные нутриенты пищи – белки, жиры, углеводы, витамины и минеральные вещества – активно влияя на интенсивность иммунологических процессов и состояние иммунокомпетентных органов. При изучении влияния диеты на развитие аутоиммунного компонента у мышей линии NZW было показано, что редукция калорийности рациона приводила к снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов, уменьшению отложения иммуноглобулинов в почках, а высокобелковая и низкожировая диеты способствовали большей продолжительности жизни. При этом антинуклеарные факторы обнаруживались лишь у 17,7% мышей, получавших эту диету против 73% у мышей, получавших рацион с высоким содержанием жира и низким содержанием белка [1].

Существенную роль в аутоагрессии играет качество белка – клейковинная диета с дефицитом лизина, метионина, треонина и триптофана приводит к угнетению тимусзависимого звена иммунитета. Недостаток триптофана сопровождается также подавлением фагоцитарной активности и сни-

жением продукции антител [2]. Отмечено, что постоянное поступление с пищей аминокислотного аналога 1-канавалина, содержащегося в различных бобах, приводило к развитию люпус-подобного синдрома [3].

Разные типы жирных кислот также оказывают неодинаковое действие на иммуновоспалительные процессы. Благоприятное воздействие на течение иммунных заболеваний оказывают омега-3-жирные кислоты, которые вызывают снижение продукции из арахидоновой кислоты активных эйкозаноидов, таких как простагландин Е2 и лейкотриен В4, а также подавляют продукцию фактора некроза опухоли. При этом высокий уровень эйкозапентаеновой кислоты в диете обеспечивает повышенную продукцию простагландина Е3 и лейкотриена В5, которые обладают выраженной противовоспалительной направленностью. В связи с этим оправдано использование специфического действия рыбьего жира (в частности, содержащейся в нем эйкозапентаеновой кислоты) для коррекции аутоиммунных нарушений. Дача рыбьего жира снижает воспалительный процесс и оказывает достоверное иммуносупрессивное действие.

Принципы диетотерапии аутоиммунных заболеваний основаны на использовании двух взаимодополняющих подходов: 1) исключении или ограничении в рационе определенных продуктов, вызывающих те или иные симптомы болезни; 2) обогащении рациона питания различными пищевыми веществами, в том числе биологически активными добавками или витаминами.

Целью настоящего исследования было определение эффективности использования рыбьего жира у клинически здоровых детей с повышенным титром аутоантител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

#### Материал и методы исследования

Было обследовано 54 ребенка, в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст 12 лет 2 месяца), девочек было 36, мальчиков – 28. Весь контингент – это клинически здоровые лица, не имевшие на момент проведения исследования признаков острых заболеваний и обострения хронической патологии. Уровень аутоантител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) определяли с помощью радиоиммуноферментного анализа, используя наборы производства ХОП ИБОХ Национальной академии Республики Беларусь. Нормальными считали значения, которые не выходили за референтные границы, приведенные в инструкции к тест-наборам: для АТ-ТГ они составили < 40 т.е./мл. Для решения поставленной цели случайным образом были выбраны дети с различными уровнями аутоантител к АТ-ТГ в сыворотке крови. Было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и ультразвуковое исследование щитовидной железы по общепринятой методике. При УЗИ – ЩЖ имела однородную мелкозернистую структуру и нормальную эхогенность, что позволило исключить у них аутоиммунный тиреоидит. При комплексном иммунологическом исследовании пациентов с носительством аутоантител к тиреоглобулину было выявлено, что для этой группы детей характерны снижение функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, повы-

шение базальной секреции в плазме крови фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Установленные изменения, при отсутствии жалоб и клинических признаков заболевания, диктовали необходимость использования в качестве профилактического средства препарата, обладающего модулирующим действием на иммунную систему. Подобным механизмом обладает рыбий жир и активные метаболиты витамина Д [4, 5], которые входят в состав препарата «Азелликапс». В одной желатиновой капсуле содержится 0,5 мл рыбьего жира, 500 МЕ ретинола ацетата и 50 МЕ эргокальциферола. Препарат зарегистрирован на территории Республики Беларусь и по своему составу близок к естественным компонентам пищи.

«Азелликапс» был назначен 39 пациентам с повышенным титром АТ-ТГ. Препарат давали после еды детям от 3 лет до 7 лет (1 капсула в день); от 7 до 17 лет (по 1 капсуле 2 раза в день). Длительность курса 1 месяц. Никаких других препаратов за этот период времени дети не получали. Побочных реакций на прием «Азелликапса» не было. После окончания курса приема препарата (через 45 дней после первого обследования) было повторно произведено определение сывороточного содержания антител к тиреоглобулину. Дети из группы сравнения (25 человек) никакого лечения и специальной диеты не получали.

Оценка эффективности влияния препарата на титр АТ-ТГ производилась по двум критериям.

Критерий **SIGNDO\_1** характеризовал абсолютную динамику титра антител. Он соответствовал знаку разности между уровнем АТ-ТГ после и до лечения (титр АТ-ТГ после – титр АТ-ТГ до). Знак минус – признак снижения титра, знак плюс – признак повышения титра.

Критерий **DINAT\_MY** характеризовал динамику титра антител относительно нормы. Величина этого критерия изменялась от -2 до +2. Расшифровка его значений приведена в таблице 1.

Таблица 1. Значения критерия DINAT\_MY

До лечения	После лечения		Критерий
Выше нормы	Выше нормы,	но ниже исходного	1
		и практически не изменился	0
		и выше исходного	-1
Норма	Норма		2
Норма	Норма		0
Норма	Выше нормы		-2

При оценке эффективности азелликапса у детей с повышенным титром АТ-ТГ мы использовали Sign Test и Wilcoxon Matched Pairs Test.

#### Результаты и их обсуждение

Для проведения исследования отбор пациентов производился случайным образом из всей выборки детей с наличием АТ-ТГ в сыворотке крови. В связи с этим исходный уровень АТ-ТГ у них колебался от 10 до 600 т.е. Для оценки эффективности действия препарата мы разбили обследуемых на 3 группы: 1-я с АТ-ТГ в пределах нормы ( $> 0 < 40$  т.е.), 2-я с АТ-ТГ  $> 40 < 100$  т.е., 3-я с АТ-ТГ  $> 100$  т.е. По такому же принципу были разделены и дети из группы сравнения. При повторном исследовании в группе пациентов, получавших «Азелликапс»,

концентрация АТ-ТГ стала достоверно меньше во 2-й ( $p<0,05$ ) и 3-й группах ( $p<0,01$ ), где уровень антител при первом исследовании был выше нормативных показателей (таблица 2). В первой группе, где титр АТ-ТГ изначально не превышал нормальные значения, также отмечался отрицательный прирост после приема препарата, однако эта разница была недостоверна.

Таблица 2. Концентрация АТ-ТГ в сыворотке крови до и после приема азелликапса

Группа	n	До приема M±m	После приема M±m	Прирост	p
1	24	9,77±6,79	7,19±2,56	-2,58±2,06	>0,05
2	5	72,40±20,51	4,20±3,86	-53,70±15,61	<0,05
3	10	573,50±49,34	361,50±35,60	-425,47±28,59	<0,01

У детей, не получавших препарата, при повторном исследовании концентрация АТ-ТГ стала больше, по сравнению с исходным уровнем, в 1-й группе (7,40±4,09 и 13,87±11,65 соответственно), однако разница была статистически недостоверна. Титр АТ-ТГ остался практически на прежнем уровне во 2-й (57,90±21,75 и 52,80±16,43) и 3-й группах (630,28±409,58 и 598,06±523,20).

Эффективность (критерий  $SIGND0\_1$ ) «Азелликапса» зависела также от некоторых иммунологических показателей. Она была выше при более высоком сывороточном содержании IgM ( $p=0,03$ ; рисунок 1) и тиреоглобулина ( $p=0,06$ ; рисунок 2), низкой  $CO_2$  ( $p=0,05$ ; рисунок 3) и более низким показателе реактивности белка острой фазы орозоумкоида ( $p=0,08$ ; рисунок 4).

При использовании критерия  $DINAT\_MY$  установлено, что после приема «Азелликапса» титр антител к тиреоглобулину достоверно ( $p=0,02$ ) снижался. Положительный результат был отмечен у 81,25% получавших препарат.

Без лечения положительные сдвиги ( $DINAT\_MY>0$ ) наблюдались у 39,13%, отсутствие эффекта ( $DINAT\_MY=0$ ) – у 39,13%, отрицательный эффект – у 21,74% ( $DINAT\_MY<0$ ), после приема «Азелликапса» – положительные сдвиги у 81,25% ( $DINAT\_MY>0$ ), отсутствие эффекта у 15,38%. Роста титра антител на фоне приема «Азелликапса» не наблюдалось.

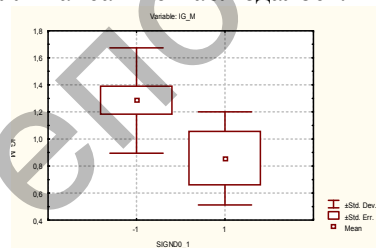


Рис. 1. Влияние концентрации IgM на эффективность «Азелликапса» (критерий  $SIGND0\_1$ )

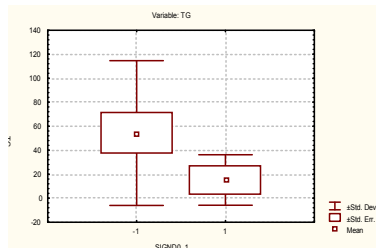


Рис. 2. Влияние концентрации тиреоглобулина на эффективность «Азелликапса» (критерий  $Signd0\_1$ )

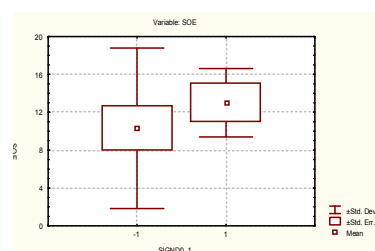


Рис. 3. Влияние показателя  $CO_2$  на эффективность «Азелликапса» (критерий  $SIGND0\_1$ )

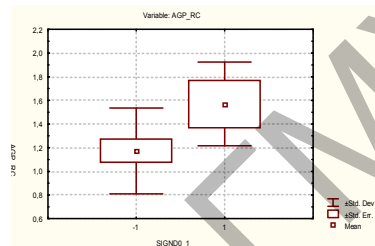


Рис. 4. Влияние показателя  $AGP\_RC$  на эффективность «Азелликапса» (критерий  $SIGND0\_1$ )

Результаты, полученные при использовании «Азелликапса», достаточно многообещающи. Можно предположить, что эйкозапентаеновая кислота и активные метаболиты витамина Д оказывают тормозящее влияние на метаболиты арахидоновой кислоты, являющиеся активными медиаторами воспаления (простагландины и лейкотриены) и, тем самым, снижают активность воспалительного процесса, оказывая также и иммуносупрессивное действие. Однако требуется дальнейшее подтверждение эффективности эйкозапентаеновой кислоты, изучение возможного побочного действия на большой группе пациентов при длительном назначении препарата.

Несмотря на то, что механизмы аутоагрессии до настоящего времени не до конца изучены, диетотерапия должна найти свое место в лечении этой группы заболеваний.

### Выводы

1. Препарат азелликапс оказывает положительное влияние на течение аутоиммунных реакций у детей с повышенным титром аутоантител к тиреоглобулину. После применения препарата титр антител к тиреоглобулину достоверно ( $p=0,02$ ) снижался.
2. Азелликапс можно использовать для профилактического приема в группе детей с аутоиммунным диатезом, а также в комплексном лечении пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

### Литература

- 1 Марокко, И.Н. Питание и аллергическая реактивность //И.Н. Марокко, В.А. Конышев //Вопросы питания. – 1986. – № 5. – С. 3-8.
- 2 Bardana, E.J. Cross reacting antibody to alpha seed and DNA in SLE / E.J. Bardana, S. Graic et al. //J. Allergy Clin. Immunol. – 1983. – №71– P. 102.
- 3 Fernandes, G. Calorie restriction decreases platelet-derived growth factor (PDGF)-A and thrombin receptor mRNA expression in autoimmune murine lupus nephritis / G. Fernandes, D. Troer et al.// Clin. Exp. Immunol. – 1987. – №108 (1). – P. 58-62.
- 4 Socha, P. Rola żywienia w zapobieganiu i leczeniu chorób autoimmunologicznych u dzieci / P. Socha, J. Socha, A. Stolarczyk // Standardy Medyczne. – 2003. – № 3 (41), V. 5. – P. 956-962.
- 5 Zella, J. Vitamin D and autoimmune diabetes / J. Zella, F. DeLuka Hector //J. Cell. Biochem. – 2003. – № 2, V. 88. – P. 216-222.

Поступила 19.10.06