

УДК 616.248-053.2:616.233-002-085

У.І.Марусик

## ВПЛИВ НУКЛЕІНАТУ НА ПОКАЗНИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ГІПЕРЧУТЛИВІСТЬ БРОНХІВ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб (зав. – проф. Л.О.Безруков)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Двічі сліпим плацебо контрольованим методом проведено дослідження впливу Нуклеїнату в комплексному лікуванні бронхіальної астми на показники запального процесу в 59 дітей шкільного віку. Виявлено, що вживання Нуклеїнату вірогідно знижує бронхіальну гіперчутливість. У пацієнтів, які отримували Нуклеїнат, відмічалася суттєва тенденція до зменшення бронхообструкції та збільшення бронходилатації після дозованого бігу та наступної інгаляції сальбута-

молу. Застосування Нуклеїнату сприяє створенню позитивного дихального резерву еозинофілів і призводить до вірогідного зниження киснезалежної мікробіодичності нейтрофільних гранулоцитів крові та нормалізує фагоцитарну ланку імунітету шляхом зниження кількості та активності клітин, що беруть участь у фагоцитозі.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, імунітет, гіперчутливість, Нуклеїнат.

**Вступ.** На даний час вважається, що в основі бронхіальної астми (БА) лежать зміни в імунній відповіді, що призводять до сенсibiliзації організму, розвитку алергічного (імунного) запалення дихальних шляхів та гіперреактивності бронхів [1, 9, 10].

Базова терапія БА скерована на ліквідацію хронічного запального процесу, відновлення прохідності бронхів, запобігання розвитку повторних загострень хвороби та досягнення стійкої ремісії [2, 7]. Недостатня ефективність глюкокортикостероїдів (ГКС), як основних представників контрольованої терапії БА, у ряді випадків [2, 8], можлива у зв'язку з наявністю в дітей неeosинофільного типу запалення в дихальних шляхах [12], зумовила необхідність застосування в комплексі базової терапії БА в дітей нових протизапальних медикаментів, які б діяли на обидва типи запалення, чи посилювали контрольовану терапію, наприклад Нуклеїнат.

БА проявляється підвищеною реактивністю бронхів [1, 9], активацією киснезалежної мікробіодичності еозинофілів і нейтрофілів крові та фагоцитарної ланки імунітету [10]. Можна вважати, що позитивна динаміка цих показників свідчить про ефективність лікування даного захворювання. Враховуючи те, що Нуклеїнат володіє протизапальним ефектом [3], можна припустити, що застосування цього препарату, у комплексі базової терапії бронхіальної астми в дітей, супроводжуватиметься зниженням гіперчутливості бронхів та активності імунної системи.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив Нуклеїнату в комплексному лікуванні БА на показники запального процесу та гіперчутливість бронхів дітей шкільного віку.

**Матеріал і методи.** У пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні №1 м. Чернівці комплексно обстежено 59 дітей шкільного віку, хворих на БА в періоді ремісії. Дослідження проводилося двічі сліпим рандомізованим плацебо контрольованим методом. Із застосуванням таблиці випадкових чисел хворі розподілялися на дві клінічні групи. До першої (I) клі-

нічної групи увійшли 28 хворих, які в комплексі базової терапії приймали Нуклеїнат у дозі 0,25 г на добу протягом 21 дня. Другу (II) клінічну групу сформували 31 дитина, які отримували плацебо. За статтю, віком, тривалістю захворювання, ступенем контролю БА та типом протизапальної терапії групи порівняння вірогідно не відрізнялися.

Так, до I клінічної групи увійшло 20 хлопчиків (71,4 %) та 8 дівчаток (28,6 %), а середній вік хворих складав  $11,6 \pm 0,6$  року. Другу групу порівняння сформувало 19 (61,3 %,  $P > 0,05$ ) хлопців та 12 (38,7 %) дівчат ( $P > 0,05$ ), а середній вік пацієнтів становив  $12,2 \pm 0,6$  року ( $P > 0,05$ ).

Водночас у хворих, які в комплексі базової терапії приймали Нуклеїнат, легка БА відмічалася у 4 пацієнтів ( $14,3 \pm 6,6$  %), середньої тяжкості – у 15 дітей ( $53,6 \pm 9,4$  %) та тяжка – у 9 осіб ( $32,1 \pm 8,8$  %,  $P > 0,05$ ). У II клінічній групі ступінь тяжкості визначався відповідно у 8 ( $25,8 \pm 7,8$  %), 18 ( $58,1 \pm 8,9$  %) та 5 пацієнтів ( $16,1 \pm 6,6$  %,  $P > 0,05$ ).

Усім дітям окрім рутинного обстеження визначали гіперчутливість дихальних шляхів за допомогою спірографічного дослідження з використанням портативного калібровочного спірографа MicroLab фірми "Micro Medical". Гіперчутливість бронхів оцінювали за даними провокуючої дози гістаміну, яка призводить до зниження форсованого об'єму видиху за першу секунду (ФОВ1) на 20 % (PC20H), та кумулятивної дози (PD20H) із застосуванням серійних розведень гістаміну [11]. Бронхіальну реактивність визначали за допомогою показника лабільності бронхів (ПЛБ). Оцінювали відповідь дихальних шляхів на дозоване фізичне навантаження (біг упродовж 5 хв із субмаксимальною частотою пульсу) у вигляді індексу бронхоспазму (ІБС) та після інгаляції бета<sub>2</sub>-агоністу (сальбутамол) як індекс бронходилатації (ІБД). Також проводилось імунологічне дослідження крові II – III рівнів. Окрім визначення фагоцитарної активності – ФА (відсотки) та фагоцитарного числа – ФЧ (у.о.) нейтрофілів крові, оцінювали киснезалежний метаболізм еозинофілів та нейтрофілів гранулоцитів крові за

показниками спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, які виражені у вигляді відносного вмісту (відсотки) фармазанпозитивних нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові (Климов В.В. та співавт., 1988). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики, використовуючи статистичну програму StatSoft Statistica v 5.0. та клінічної епідеміології з визначенням співвідношення шансів (СШ) та зазначенням 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Після проведеного лікування в обох групах порівняння виявлено зниження гіперчутливості бронхів у вигляді підвищення провокуючої та кумулятивної доз гістаміну. Однак у I клінічній групі відмічали збільшення PC20H та PD20H у 3,4 раза, а у хворих, що отримували плацебо, – лише в 1,3 раза (табл. 1).

Отримані результати можна пояснити зниженням запального компонента гіперчутливості бронхів під час лікування [4]. Водночас у дітей, які одержували Нуклеїнат у комплексі контрольованої терапії, гіперчутливість дихальних шляхів зменшилась у 50,0 % хворих, а в осіб, що приймали плацебо, тільки у 38,7 % випадків ( $P < 0,05$ ). Ризик збереження вираженої гіперчутливості дихальних шляхів у представників II клінічної групи вищий відносно дітей першої, при цьому СШ становило 0,6 (ДІ 95 % 0,2-1,8).

При проведенні спірографічного дослідження з дозованим фізичним навантаженням та після інгаляції бета<sub>2</sub>-агоністу в пацієнтів, які приймали Нуклеїнат у комплексі контрольованої терапії, після проведення лікування показник лабільності бронхів не змінився, а в дітей, що отримували плацебо – зменшився. Так, ПЛБ, після отриманої терапії, у I клінічній групі підвищився в 50,0±9,4 % осіб, а в II групі – у 45,2±8,9 % випадків ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, у школярів, що отримували Нуклеїнат, показник лабільності дихальних шляхів не

змінився, однак відмічено чітку тенденцію до збільшення чутливості бронхів до інгаляції бета<sub>2</sub>-агоністу та зниження бронхоспазму, як відповіді дихальних шляхів на фізичне навантаження. Так, ІБД у I клінічній групі зріс у 60,7±9,2 % представників, а в дітей, які отримували плацебо, тільки в 45,2±8,9 % ( $p > 0,05$ ) випадків. Водночас у хворих, які вживали Нуклеїнат, зменшення ІБС відбулося в 57,2±9,3 %, а в школярів II групи – у 48,4±8,9 % ( $p > 0,05$ ). Тенденція до підвищення чутливості дихальних шляхів до бронходилататора та зниження бронхоспазму після дозованого фізичного навантаження в дітей, які приймали Нуклеїнат, зумовлена, очевидно, зменшенням запального процесу, однак, збереженням спадкового компонента бронхіальної реактивності [1, 4, 7].

Водночас у хворих обох клінічних груп порівняння після лікування відмічалися зміни окисно-відновних процесів у нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитах крові, що підтверджувалося даними НСТ-тесту в спонтанному та стимульованому варіантах. Так, у дітей які отримували Нуклеїнат, виявлено зниження киснезалежної мікробіцидності нейтрофілів та еозинофілів, а в пацієнтів II клінічної групи навпаки – до її приросту, за показниками спонтанного НСТ-тесту. Оцінюючи відносний вміст стимульованих пірогеналом нейтрофілів у крові відзначено вірогідне зниження їх у пацієнтів I клінічної групи та незначний приріст у хворих, які вживали плацебо. При визначенні показників функціональної активності фагоцитарної ланки імунітету відмічено, що в пацієнтів I клінічної групи виявлено зниження фагоцитарного числа, натомість у дітей, які в комплексі базової терапії БА приймали плацебо, – їх вірогідне підвищення (табл. 2).

Достовірне зменшення відсотка фармазанпозитивних нейтрофілів крові у хворих I клінічної групи вказує на ймовірне зниження хронічного запального процесу в організмі. Та навпаки, активація клі-

Таблиця 1

#### Показники гіперчутливості дихальних шляхів дітей груп порівняння (M±m)

Групи хворих Лікування	PC20H (мг/мл)		PD20H (мг)	
	I група (n=28)	II група (n=31)	I група (n=28)	II група (n=31)
До лікування	0,87±0,2	2,3±0,7	0,19±0,04	0,5±0,2
Після лікування	2,7±0,9	3,1±0,8	0,6±0,2	0,7±0,2
P*	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Таблиця 2

#### Показники функціональної активності нейтрофілів крові в дітей груп порівняння (M±m)

Групи хворих	N	НСТ-тест (%)				ФА (%)		ФЧ (у.о.)	
		спонтанний		стимульований		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування				
I група	28	39,7±2,8	29,6±2,8*	55,8±3,3	49,3±3,6	81,2±2,7	78,7±2,8*	10,9±2,1	7,9±0,6
II група	31	32,9±2,4	35,5±2,9	47,4±3,2	45,7±3,1	75,7±3,6	85,1±1,6	6,8±0,5	9,7±0,8

Примітка. \*p<0,05

тин, що спостерігається в пацієнтів, які отримували плацебо, лежить в основі розвитку тяжкої БА [10]. Водночас у пацієнтів II клінічної групи після лікування має місце дисфункція фагоцитарної ланки імунітету з активацією захоплення та дефіцитом перетравлюваної здатності фагоцитів, що супроводжується збільшенням кількості та активності клітин, які беруть участь у фагоцитозі [5].

Слід також зазначити, що відсоток фармазан-позитивних еозинофілів при спонтанному НСТ-тесті зменшився у 32,1 % хворих які отримували Нуклеїнат, а в дітей II клінічної групи тільки в 19,3 % випадків ( $P > 0,05$ ). Зниження кількості фармазанпозитивних еозинофілів при спонтанному НСТ-тесті в представників I клінічної групи відбувалося частіше, при цьому СШ становило 1,9 (ДІ 95 % 0,6-6,5). Отримані дані дають підстави вважати, що збільшення цих гранулоцитів у пацієнтів, які отримували плацебо, свідчить про можливе збереження алергічного запалення в дітей II клінічної групи [6].

Водночас до початку терапії в  $50,0 \pm 9,4$  % хворих I клінічної групи відмічався негативний дихальний резерв еозинофільних гранулоцитів крові, що, напевно, свідчить про функціональне виснаження даних клітин внаслідок їх активної участі в підтримці запального процесу. Однак після прийому препарату тільки в  $35,7 \pm 9,1$  % ( $P > 0,05$ ) дітей даної групи виявлений негативний дихальний резерв цих клітин. Натомість, негативний дихальний резерв еозинофілів до лікування в пацієнтів, що отримували плацебо, відмічався у  $29,0 \pm 8,1$  % випадків, а після – у  $45,2 \pm 8,9$  % хворих. Тенденція до створення позитивного дихального резерву еозинофільних гранулоцитів крові в пацієнтів I клінічної групи, після прийому Нуклеїнату, зумовлена ймовірним зменшенням активності запального процесу в організмі.

Таким чином, застосування Нуклеїнату в комплексному лікуванні бронхіальної астми, призводить до вірогідного зменшення запального процесу в дітей, що проявлялася зниженням гіперчутливості бронхів, киснезалежної мікрободцидності нейтрофілів та кількості цих гранулоцитів крові, що беруть участь у фагоцитозі.

### Висновки

1. Використання Нуклеїнату в комплексі базової терапії бронхіальної астми в дітей призводить до вірогідного зниження гіперчутливості бронхів.

2. Після застосування Нуклеїнату відмічено чітку тенденцію до зменшення бронхоспазму після фізичного навантаження та збільшення бронходилатації після інгаляції бета<sub>2</sub>-агоністу.

3. При застосуванні Нуклеїнату достовірно знижуються показники киснезалежної мікрободцидності нейтрофільних гранулоцитів крові, кількість та активність клітин, що беруть участь у фагоцитозі, створенні позитивного дихального резерву еозинофілів за рахунок можливого зменшення активності запального процесу в організмі.

**Перспективи подальшого дослідження.**  
Оцінити вплив Нуклеїнату в комплексному лікуванні бронхіальної астми в дітей шкільного віку на клінічні показники перебігу даної патології та тривалість ремісії.

\* Автор висловлює подяку компанії „Артеріум” за безкоштовне надання препарату Нуклеїнат, для проведення даних клінічних досліджень.

### Література

1. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И.И.Балаболкин, И.Е.Смирнов, В.А.Булгакова [и др.] // Иммунология, Аллергология, Инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26-35.
2. Сучасні можливості вибору оптимальної базисної терапії бронхіальної астми у дітей / Л.В.Беш, В.І.Бергтрам, І.З.Мушак [та ін.] // Современная педиатрия. – 2006. – 4 (13). – С. 24-26.
3. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / [Земков В.М., Передерий В.Г., Земсков В.М., Бычкова Н.Г.]. – К.: Здоров'я, 1994. – 232 с.
4. Локшина Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э.Э.Локшина, О.В.Зайцева // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 94-97.
5. Состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от спектра сенсibilизации / Ю.Л.Мизерницкий, Т.В.Косенкова, В.В.Маринич [и др.] // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 23-26.
6. Сукачева А.И. Клинические симптомы и некоторые патогенетические механизмы прогрессирования бронхиальной астмы у детей / А.И.Сукачева, Н.П.Алексеева // Врач. практика. – 2000. – № 1. – С. 53-59.
7. Regional variation of airway hyperresponsiveness in children with asthma / W.D.Carroll, W.Lenney, A.Proctor [et al.] // Respir. Med. J. – 2005. – V. 99, № 4. – P. 403-407.
8. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids / R.H.Green, C.E.Brightling [et al.] // Thorax. – 2002. – V. 57. – P. 875-879.
9. Airway Hyperresponsiveness / M.Paul, M.B.O'Byrne, D.Mark [et al.] // Chest. – 2003. – № 123. – P. 411-416.
10. Tillie-Leblond I. Inflammatory events in severe acute asthma / I.Tillie-Leblond, P.Gosset, A.B.Tonnel // Allergy. – 2005. – Jan. – V. 60, № 1. – P. 23-29.
11. Determinants of airway responsiveness to histamine in children / S.W.Turner, L.J.Palmer, P.J.Rye [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – № 25. – P. 462-467.
12. Innate immune activation in neutrophilic asthma / E.H.Walters, R.Wood-Baker, D.E.Reid [et al.] // Thorax. – 2008. – № 63. – P. 88-89.

## ВЛИЯНИЕ НУКЛЕИНАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БРОНХОВ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*У.И.Марусык*

**Резюме.** Дважды слепым плацебо контролируемым методом проведено исследование влияния Нуклеината в комплексном лечении бронхиальной астмы на показатели воспалительного процесса у 59 детей школьного возраста. Выявлено, что использование Нуклеината приводит к снижению бронхиальной гиперчувствительности. У пациентов, которые получали Нуклеинат, отмечалась существенная тенденция к уменьшению бронхоспазма и увеличению бронходилатации после дозированного бега и последующей ингаляции сальбутамола. Использование Нуклеината способствует созданию положительного дыхательного резерва эозинофилов и снижает кислородозависимую микробоцидность нейтрофильных и гранулоцитов крови и нормализует фагоцитарное звено иммунитета путём снижения количества и активности клеток, которые берут участие в фагоцитозе.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, иммунитет, гиперчувствительность, Нуклеинат.

## THE INFLUENCE OF NUCLEINAT ON THE INDICES OF AN INFLAMMATORY PROCESS IN SCHOOL AGE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

*U.I.Marusyk*

**Abstract.** The effect of Nucleinat on the indices of an inflammatory process of 59 school age children has been studied by means of a double-blind placebo-controlled method in a course of holiatry of bronchial asthma. The intake of Nucleinat has been found to reliably decrease bronchial hyperresponsiveness. An essential tendency towards a decrease of bronchiobstruction and an increase of bronchodilatation was noted in patients, taking Nucleinat after dosed running and followed by salbutamol inhalation. The use of Nucleinat contributes to a creation of a positive respiratory reserve of eosinophiles and leads to a reliable decline of oxygen-dependent microbicidity of neutrophilic blood granulocytes and normalizes the phagocytic component of immunity with lowering the number and activity of the cells which participate in phagocytosis.

**Key words:** children, bronchial asthma, immunity, bronchial hypersensitivity, Nucleinat.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В.Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 2.–P. 61-64

Надійшла до редакції 4.04.2008 року

УДК 618.19-006.6-085.28-07

*Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович, В.В.Шульгіна, В.П.Унгурян*

## НЕОАД'ЮВАНТНА ХІМІОТЕРАПІЯ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І МАРКЕРИ РАКУ. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Кафедра онкології, променевої діагностики та променевої терапії (зав. – проф. Р.В.Сенютович)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Досліджені зміни маркера СА 15-3 у процесі проведення неoad'ювантної хіміотерапії у 23 хворих. При повній регресії пухлини відмічається низький вихідний рівень СА 15-3. Часткова регресія пухлини пов'язана зі збільшенням рівня СА 15-3 у 3-7 разів.

**Ключові слова:** рак, молочна залоза, неoad'ювантна хіміотерапія, маркер раку СА 15-3.

**Вступ.** Питання прогнозування ефективності неoad'ювантної (доопераційної) хіміотерапії раку молочної залози залишається відкритим.

Вуглеводний антиген 15-3 (СА 15-3) виникає з мембран клітин карциноми молочної залози. Він визначається на епітелії секреторних клітин і в секретах. Відноситься до високомолекулярних глікопротеїнів муцинового типу з молекулярною масою 300 000 дальтонів. Верхня межа норми в здорових невагітних – 28 Од/моль (у третьому триместрі вагітності спостерігається помірне зростання до рівня 50 Од/моль). СА 15-3 має добру специфічність (95 %) стосовно доброякісних за-

хворювань молочних залоз. Цей маркер має чутливість 20-30 % при первинній діагностиці раку молочної залози, близько 30 % – при діагностиці рецидиву і 60-90 % – за наявності віддалених метастазів [1, 4].

Оцінюється як добрий прогностичний чинник при лікуванні метастатичного раку молочної залози [3, 4, 5, 7]. Хоча є і протилежні думки [6].

**Мета дослідження.** З'ясувати роль змін маркера СА 15-3 у процесі неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) раку молочної залози для встановлення його прогностичної цінності в цитостатичній регресії пухлини.