

3500г-1(0,66%). З масою 509г народилися 2(11,1%) мертворождалих; 510-999г- 4(22,2%); 1000-1499г – 7(38,8%); 1500-1999г - 1(5,5%); 2000-2499г – 4(22,2%); 2500-2999г 1(5,5%). Стан новонароджених за шкалою Апгар було оцінено у 2 -3 бали – 2(1,4%); 4-5 балів – 16(11,6%); 6-7 балів – 79(56,8%); 8-9 балів – 42(30,2%).

Бактеріологічне дослідження флори цервікального каналу при передчасному вилиті навколоплідних вод, безводному проміжку (БП) до 6 годин мікрофлора виявлена у 55%, при збільшенні БП понад 9-12 годин умовно-патогенна та патогенна мікрофлора виявлена у 77,6% випадків. Збільшувалась забрудненість пологових шляхів і анаеробною мікрофлорою та частіше були виявлені мікробні асоціації 16,6%.

Мікрофлора носоглотки новонародженого до першого крику була тотожною з мікрофлорою пологових шляхів. При мінімальному БП посіви були забрудненими у 13,2% випадків, при БП 6 годин – у 35%, понад 9-12 годин у 76,7%. Мікробні асоціації виявлені у 22% випадків.

Результати мікробіологічного обстеження плодових оболонок та плаценти також свідчать про бактеріологічну забрудненість їх при передчасних пологах при БП до 6 годин – аероби виділені у 25%, та анаероби у 5%, збільшення БП понад 9-12 годин анаеробна флора виділена у 40%, та анаеробна у 6,9%.

У результаті бактеріологічного дослідження 95 плацент з материнської та дитячої поверхні найчастіше виділялись: *Streptococcus faecalis* - 21%, *Escherichia coli* – 23%, *Staphylococcus epidermiditis* – 16,8%, *Staphylococcus aureus* – 7,4%, *Staphylococcus agalactica* – 12,6%, *Candida albicans* – 8,4%, асоціації мікробів – 56%.

Аналізуючи стан захворюваності новонароджених слід зазначити, що зі збільшенням БП понад 6 годин до 25% збільшувалась загальна захворюваність дітей, а при БП понад 9-12 годин загальна захворюваність зросла до 56,6%. У дітей були малі форми септичної інфекції (кон'юнктивіт, поодинокі елементи піодермії, молочниця). В 6,6% випадків діагностовано септичні захворювання більш тяжкої форми (абсцес шкіри голови, пневмонія, піодермія).

Насумок

У жінок з передчасними пологами визначається висока частота інфекційного ураження плодово-плацентарного комплексу, нерідко без клінічних проявів інфекції під час вагітності. Одним з етапів резерва зниження передчасних пологів та захворюваності новонароджених є прегравідарна підготовка, виявлення та санація джерел інфекції (соматичних, генітальних) захворювань, інфекційних факторів, в тому числі і умовно-патогенної бактеріальної флори.

Література

1. Глуховец Б.И. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы. / Б. Глуховец, Н. Глуховец // - М."МЕДпресс-информ", 2006.- 239 с.
2. Гойда Н.Г. Репродуктивное здоров'я (ситуаційний аналіз) / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка // - Медико-соціальні проблеми сім'ї.
3. Зайдиева З.С., Михайлова и др. Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов / З.С. Зайдиева, Михайлова [и др.] // РМЖ; - 2012, № 21- С. 22-23.
4. Макаров О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров [и др.] // - М.: "ГЕОТАР Медна", 2007.-172 с.
5. Савельева В.М. Преждевременные роды – современный взгляд на проблему / В.М. Савельева // - Москва, 2007.

Реферати

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Громова А.М., Митюннича Н.І., Нестеренко Л.А., Тарасенко К.В., Талаш В.В.

Цель работы - выявление факторов риска развития преждевременных родов. Особенности течения беременности, родов и периода новорожденности. Результаты микробиологического обследования околоплодных оболочек и плаценты свидетельствуют о бактериологическом загрязнении их при преждевременных родах в зависимости от продолжительности безводного периода. Одним из этапов резерва в снижении количества преждевременных родов и заболеваемости новорожденных есть прегравидарная подготовка и санация источников инфекции, в том числе и условно – патогенной бактериальной флоры.

Ключевые слова: преждевременные роды, внутриутробное инфицирование, преждевременное излитие околоплодных вод, бактериологическое и микробиологическое исследование.

Стаття надійшла 18.02.2013 р.

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL PARALLELS IN PREMATURE BIRTHS

Gromova A.M., Mityunina N.I., Nesterenko L.A., Tarasenko K.V., Talash V.V.

Purpose - to identify risk factors for premature birth. The course of pregnancy, birth and the neonatal period. Microbiological studies of fetal membranes and placenta indicate their bacterial contamination during premature depending on duration of waterless period. One of the stages in the reduction of the reserve of preterm birth and neonatal morbidity is pregravid preparation and remediation of sources of infection, including conditional - pathogenic bacterial flora.

Key words: premature birth, intrauterine infection, premature rupture of amniotic fluid, bacteriological and microscopic examination.

Рецензент Ліхачов В.К.

УДК 616. 233 – 002: 616. 366 - 002] – 085: 615. 23

Г.В. Дукса, О.С. Хухліна, І.В. Дукса
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОФЛУМІЛАСТУ, УРСОДЕЗОКСИХОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ТА НУКЛЕЙНАТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПРОВІДНИМ ХРОНІЧНИМ НЕКАМЕНЕВИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

У статті викладено особливості коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного некаменевого холециститу. Проаналізовано результати застосування комплексу лікарських засобів, що включає: рофлуміласт, урсодезоксихолієву кислоту та нуклеїнат; їх вплив на основні патогенетичні ланки розвитку даних захворювань – гальмування системного запалення при загостренні

хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного некаменевого холециститу, усунення обструкції бронхів та гіпоксії, підсилення протіоксидантного захисту із зниженням літогенності жовчі.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний некаменевий холецистит, протіоксидантний захист.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ «Механізми формування та особливості поліморбідності: клінічна, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції» (термін виконання 2009-2013рр. (№ 0109U003913)).

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) із хронічним некаменевим холециститом (ХНХ) має низку особливостей і спільних, взаємообтяжуючих механізмів патогенезу: фонове ваготонія, що сприяє схильності до бронхоспазму та дисфункції сфінктера Одді, розвитку біліарного сладжу та схильності до утворення жовчних конкрементів; запальний процес в бронхах та жовчному міхурі (ЖМ), який супроводжується активацією оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу (НС), ендогенної інтоксикації, секрецією прозапальних цитокінів (у т.ч. фактора росту фібробластів (ФРФ)), активацією системного протеолізу [1,2,5,8,13,14]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що особливостями впливу коморбідного ХОЗЛ на перебіг ХНХ є також зниження скоротливої здатності ЖМ під впливом тривалого призначення М-холінолітиків, метилксантинів з бронходилатуючою метою, а також підвищення насичення жовчі білірубіном та сприяння формування переважно пігментних або змішаних конкрементів у ЖМ внаслідок зниження пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), ОС та НС [8]. Таким чином, комплексна терапія, за даних умов, повинна включати препарати, які б впливали на зазначені ланки патогенезу з метою усунення загострень обох коморбідних захворювань та попередити їх прогресування.

Глобальна ініціатива з діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ нещодавно включила рофлуміласт (Даксас®) (Р) – інгібітор фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) у якості нового терапевтичного засобу до рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ХОЗЛ із тяжким перебігом та середньої тяжкості [4,7,13]. Новий клас лікарських засобів – інгібітори ФДЕ-4 – є нестероїдними протизапальними засобами, які ефективно контролюють активність запального процесу при ХОЗЛ [3,4]. ФДЕ-4 – основний катаболізуючий фермент циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), який бере участь у запальному процесі при ХОЗЛ. Дія Р, головним чином, спрямована на активність ФДЕ-4А, 4В та 4D. Даний механізм дії та селективність також стосуються N-оксиду, який є основним активним метаболітом Р [7,9]. Гальмування ФДЕ-4 веде до підвищення показника внутрішньоклітинного цАМФ та зменшення дисфункції лейкоцитів, клітин гладких м'язів бронхів, легневих судин, ендотелію та епітелію слизової оболонки дихальних шляхів, а також фібробластів [10,11]. Стимуляція нейтрофілів, моноцитів, макрофагів та лімфоцитів (in vitro) показала, що Р та його N-оксид гальмують вивільнення медіаторів запалення: лейкотрієну В4, активних форм кисню (АФК), фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), ФРФ, інтерферону гама та гранзиму В [10,11,14]. У пацієнтів з ХОЗЛ Р знижував кількість нейтрофілів у харкотинні, а також гальмував притік нейтрофілів та еозинофілів у дихальні шляхи здорових добровольців, що отримували ендотоксин [10,11]. Завдяки зазначеним властивостям Р швидко усуває ознаки запалення в бронхах, відновлює бронхіальну прохідність, потенціюючи дію бронходилататорів, сприяє розвитку тривалої ремісії ХОЗЛ [4,7,10,11,12].

Урсодезоксихолиєва кислота (урсофальк) (УК) упродовж тривалого часу фігурує в протоколах ведення пацієнтів з ХНХ, що супроводжується біліарним сладжем та схильністю до конкрементоутворення [15]. Включення УК до комплексної терапії коморбідного перебігу ХНХ та ХОЗЛ є доцільним і патогенетично обґрунтованим.

З метою гальмування ОС та НС, стабілізації мембран епітелію бронхів, слизової оболонки ЖМ та еритроцитів, які найістотніше страждають від ОС, за умов дефіциту природних протіоксидантів, та підлягають дочасному «постарінню» та пероксидному гемолізу із створенням додаткових умов до конкрементоутворення в ЖМ внаслідок підвищення плейохромії жовчі [3,8,13], доцільним, на нашу думку, було включення до комплексної терапії ХОЗЛ та ХНХ протіоксидантного препарату нуклеїнат (Н), який має здатність до стабілізації мембран еритроцитів, лейкоцитів, є стимулятором мієлопоєзу та імуномодулятором [6].

Таким чином, робочою гіпотезою нашого дослідження є ймовірне гальмування системного запалення при загостренні ХОЗЛ та ХНХ, усунення обструкції бронхів та гіпоксії, підсилення протіоксидантного захисту із зниженням літогенності жовчі шляхом застосування комплексу лікарських засобів, що включає Р, УК та Н.

Метою роботи було вивчення ефективності застосування рофлуміласту, урсодезоксихолиєвої кислоти та нуклеїнату у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХНХ щодо впливу на клінічний перебіг захворювань, спільні ланки патогенезу: інтенсивність ендотоксикозу, оксидативного та нітрозитивного стресу, стан чинників протіоксидантного захисту (ПОЗ), пероксидну резистентність еритроцитів та показники гомеостазу жовчі.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії, у фазі загострення із супровідним ХНХ у фазі загострення та 20 практично здорових осіб (ПЗО). Хворі контрольної групи (2 група) отримували беродуал (по 2 дози 2 інгаляції на добу, 1 доза аерозолу містить: фенотеролу гідробромід 50 мкг, іпратропію бромід 21 мкг), УК по 500 мг на ніч 30 днів, за умов інфекційного загострення ХОЗЛ – антибактеріальну терапію цефалоспоринами упродовж 7 днів. 1 група (основна, 20 осіб) додатково отримувала рофлуміласт по 500 мкг 1 раз на добу, нуклеїнат по 500 мг 3 рази на день упродовж 30 днів.

Вентиляційну функцію легень вивчали за допомогою комп'ютерного спірографа «Pneumoscope» фірми «Jaeger» (Німеччина) та «Spirosift 3000» фірми «Fukuda Denshi» (Японія). За даними спірограми з комп'ютерним аналізом кривої «потік-об'єм» форсованого видиху визначали показники зовнішнього дихання: життєву ємність

легень (ЖЄЛ, л), форсовану ЖЄЛ (л), об'єм, що видихається за 1с форсованого видиху (ОФВ₁, л/с), пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ_{вид}) (л/с), а також проводились інгаляційні проби з β-адреноміметиками на зворотність бронхоспазму. Ультрасонографічне дослідження (УСД) печінки, ЖМ виконане у 100% хворих на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Italy). Ознаками загострення ХНХ вважали збільшені або зменшені розміри ЖМ, потовщення стінки ЖМ більше 3 мм, неоднорідність та рівномірність контуру, наявність деформації ЖМ (перегини, перетяжки, фіксація до сусідніх органів), позитивний УСД симптом Мерфі, наявність у порожнині ЖМ осаду. Для оцінки скоротливої здатності ЖМ виконували динамічне УСД з визначенням розмірів ЖМ, об'єму ЖМ до та упродовж 180 хв після введення подразника (50 мл 25% розчину магнію сульфату), обчислювали коефіцієнт скорочення (КС) ЖМ.

Жовч отримували за допомогою багатомоментного (шестифазового) дуоденального зондування одноразовим дуоденальним зондом №15 за методикою В.А. Максимова. Визначали фізичні властивості жовчі (колір, прозорість, консистенцію), мікроскопічне дослідження осаду, бактеріологічне та біохімічне дослідження: визначали ліпідний комплекс, вміст холісової кислоти (ХК) за методом М. Ілька, білірубину за Ієндрашиком. Запальний компонент оцінювали за вмістом С-реактивного білка за Л.І. Фіалковським, сіалових кислот (СК) – за методом Гесса. Обчислювали також коефіцієнти літогенності: холато-холестероловий коефіцієнт (ХХК) та холато-білірубіновий (ХБК).

Вміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) визначали за методом О.В. Травіної (1955) у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983), малонового альдегіду (МА) в еритроцитах та плазмі крові визначали за методами Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова (1972), кількість сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (К/СТ) за методом Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова (1972). Активність глутатіонзалежних ферментів плазми крові вивчали за наступними методиками: глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази – за І.Ф. Мещишеним (1987), каталази за методом М.А. Корольок (1988). Активність ферментів плазми крові розраховували на 1г гемоглобіну (Hb). Ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за рівнем альдегідо- та кетонітрофенілгідрозонів основного та нейтрального характеру (АКДНФГ ОХ та НХ) у плазмі крові за методом О.Є. Дубініної та співавт. (1995) у модифікації І.Ф. Мещишена (1998).

Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян. Протеолітичну активність крові (ПАК) вивчали використовуючи інтенсивність лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (КЛА) з використанням реактивів фірми «Даниш Ltd» (Львів). Вміст у сироватці крові маркерів обміну колагену: вільного оксипроліну (ВОП) вивчали за методикою С.С. Тетянець, білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) – за М.А. Осадчуком.

Морфологічний стан еритроцитів оцінювали фільтраційними методами за їх здатністю до деформації та в'язкістю еритроцитарної суспензії. Індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) визначали методом Tannert S., Lux W. (1981) у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовшикової (1989). Відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) визначали за методом О.Ф. Пирогової, В. Джорджикія (1963) у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовшикової (1981). Пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ) вивчали за методом Н.А. Григорович, А.С. Мавричева (1989).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводився за допомогою методу варіаційної статистики з визначенням середньої величини (М), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії покращання самопочуття, зменшення ознак загострення ХОЗЛ та ХНХ, істотне підвищення якості життя у пацієнтів 1-ї групи відмічалось у більш ранній термін, зокрема, усунення больового синдрому у ділянці ЖМ, кашлю у хворих 1-ї групи було зареєстровано значно швидше – на 5-й день від початку лікування, ніж у хворих контрольної групи (з 10-12 дня). Клініка ХОЗЛ (експіраторна задишка при фізичному навантаженні, кашель, поодинокі сухі свистячі хрипи над поверхнею легень) хоча і значно меншої інтенсивності, ніж до лікування, у хворих 1-ї групи на 15-й день лікування була присутня лише у 5,0% хворих (p<0,05), у той час, як у 2-й групі у 40,0% (p<0,05). Однак УСД показники ЖМ у динаміці лікування мали відмінності у міжгруповому аспекті. Зокрема, на 30-й день лікування у хворих 1-ї групи розміри ЖМ не відрізнялись від нормативних із нормалізацією товщини стінки та її щільності (p<0,05), у той час, як у 35,0% хворих 2-ї групи зберігався набряк, потовщення стінки і збільшені розміри ЖМ. Показник КС ЖМ у 1-й групі зріс у 1,4 раза (p<0,05), а у 2-й групі – лише у 1,2 раза (p<0,05).

Показники ФЗД у динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХНХ також вказують на вищу ефективність запропонованої терапії. Зокрема, показник ОФВ₁ після лікування у хворих 1-ї групи зріс на 31,5% (p<0,05), у той час, як у хворих 2-ї групи – на 14,0% (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Аналогічні результати спірографічного дослідження отримали при обчисленні індекса Тиффно: у хворих 1-ї групи після лікування він зріс на 31,0%, а у 2-й - на 14,7% (p<0,05). Вірогідно позитивну динаміку змін показника ОФВ₁ у відношенні зворотності БОС у відповідь на інгаляцію β-адреноміметика отримали лише у хворих 1-ї групи, де показник зріс на 12,0% (p<0,05), зміни у групі контролю були невірогідні. Можливість досягнення вищого ступеня зворотності БОС у пацієнтів з ХОЗЛ основної групи, ніж у групі контролю стала реальною внаслідок впливу частково беродуалу – оскільки даний препарат здатен блокувати М-холінорецептори і, водночас, активувати β-адренорецептори гладких м'язів бронхів, таким чином усуваючи бронхоспазм [13], частково – внаслідок

безпосередньої протизапальної дії Р [4,11], що забезпечило прохідність бронхів. Таким чином, лише за рядом суб'єктивних, об'єктивних та інструментальних показників морфо-функціонального стану ФЗД та ЖМ комплексна терапія є дійсно патогенетично обґрунтованою та ефективною, оскільки позитивно впливає і на перебіг ХНХ, і на провідні симптоми ХОЗЛ. Враховуючи той факт, що до терапії хворих 1-ї групи було включено препарат протиоксидантної дії Н [6] – динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних у всі терміни спостереження (табл. 1).

Так, вміст МА у плазмі крові після лікування у 1-ї групи зменшився в 1,7 раза ($p < 0,05$), у той час, як у 2-ї групі – у 1,2 раза ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). В 1-ї групі встановлено також більш інтенсивне зниження вмісту ІПЗ, ДК та КСТ ($p < 0,05$) із нормалізацією показників після лікування, на відміну від 2-ї групи, де нормалізації показника так і не досягли. У 1-ї групі зниження вмісту в крові карбонільних похідних нормативних значень хоча і не досягало, але зменшилося на 50,2% ($p < 0,05$), а у 2-ї групі було зареєстроване зниження вмісту АКДНФГ ОХ на 13,3% ($p < 0,05$) (табл. 1). Протиоксидантні властивості Н зумовлені його здатністю нормалізувати активність факторів ПОЗ. Динамічні показники вмісту в еритроцитах ГВ у хворих 1-ї групи вірогідно зросли – у 1,5 раза ($p < 0,05$), у той час, як зміни вмісту в еритроцитах ГВ у пацієнтів 2-ї групи були невірогідні і лише мали тенденцію до зростання ($p > 0,05$). Таким чином, запропонована комплексна терапія, що включала базисну компоненту (беродуал, УК) та комбіноване призначення Н та Р, виявила вищий ступінь ефективності у досягненні потужного протиоксидантного ефекту, що дало змогу стабільно знизити інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ, які є ключовою ланкою патогенезу ХОЗЛ та прогресування ХНХ.

Таблиця 1

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним некаменевим холециститом у динаміці лікування, (М±m)

Показники	ПЗО, n=30	Група 1, n=20		Група 2, n=20	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОФВ ₁ , %	92,4±1,65	51,1±2,34*	67,2±1,07**/**	52,2±2,08*	59,5±1,29 **/**/**
Індекс Тіффно	90,2±1,29	49,1±1,31*	64,3±1,27**/**	49,0±1,29*	56,2±1,18 **/**/**
КС ЖМ, %	51,3±2,18	29,5±1,37 *	42,3±1,31 **/**	28,9±1,33*	37,5±1,49 **/**/**
Білірубін заг. у крові, мкмоль/л	19,2±1,15	28,5±1,28*	16,3±1,15**	28,5±1,28*	22,0±1,17 **/**/**
Білірубін у жовчі, мкмоль/л	653,8±6,23	929,3±6,28*	671,8±4,18**	924,7±6,31 *	852,3±8,31 **/**/**
Сіалові кислоти у жовчі, ммоль/л	131,2±4,32	156,1±4,48*	126,1±3,14**	154,8±4,52*	147,3±4,74 ***
Холева кислота у жовчі, ммоль/л	19,4±0,15	16,3±0,27 *	19,0±0,15 **	16,2±0,25 *	17,8±0,19 **/**/**
ХБК	3,0±0,02	1,8±0,05*	2,8±0,04 **	1,8±0,04*	2,1±0,05 **/**/**
МА, мкмоль/л	2,22±0,009	3,94±0,063*	2,33±0,018 **/**	3,94±0,037*	3,42±0,045 **/**/**
ГВ, мкмоль/л	0,93±0,003	0,58±0,023*	0,89±0,029 **/**	0,57±0,020*	0,64±0,013 **/**/**
СМП 254, у.о./л	0,24±0,002	0,37±0,003 *	0,26±0,003 **/**	0,38±0,002*	0,32±0,004 **/**/**
АКДНФГ ОХ, о.о.а./г білка	1,37 ± 0,023	2,83 ± 0,044 *	1,41±0,037 **/**	2,85 ± 0,039*	2,47±0,075 **/**/**
Фактор росту фібробластів, нмоль/л	17,92±1,070	45,71±2,331 *	22,53±3,124 **/**	46,8±2,281*	41,18±2,527 **/**/**
ВВЕС, у.о.	1,15±0,012	1,68±0,041*	1,23±0,033**/**	1,65±0,037*	1,45±0,064 **/**/**
ІДЕ, у.о.	3,13±0,007	1,65±0,012*	3,02±0,017**	1,67±0,015*	1,96±0,019 **/**/**
ПРЕ, у.о.	11,03±0,170	22,58±1,545*	12,15±0,735 **/**	22,58±1,574*	18,37±1,521 **/**/**

Примітка. * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($P < 0,05$); ** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування ($P < 0,05$); *** - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування хворих основної групи ($P < 0,05$).

Протиоксидантний вплив комплексу засобів УК та Н у 1-ї групі хворих реалізувався досягненням мембранастабілізуючого ефекту, що ми оцінили за зниженням ступеня БОС, а також шляхом дослідження в динаміці лікування пружно-в'язкісних функцій еритроцитів та їх готовності до перексидного гемолізу. Зокрема, у хворих 1-ї групи показник ВВЕС після лікування знизився на 26,8% ($p < 0,05$) проти 12,1% у 2-ї групі ($p < 0,05$), істотно знижений до лікування ІДЕ – після лікування зріс у 1,8 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза у 2-ї групі ($p < 0,05$). Знижена ПРЕ у 1-ї групі після лікування зросла у 1,9 раза ($p < 0,05$) проти 1,2 раза у 2-ї групі ($p < 0,05$), що свідчить про істотне зниження інтенсивності ОС в еритроцитах внаслідок впливу УК та Н із реалізацією вірогідного мембранастабілізуючого ефекту. Підсилення потенціалу протиоксидантів сприяло відновленню еритроцитарного пулу ГВ, який є потужним детоксикантом. Наслідком даних процесів стало істотне вірогідне зниження рівня ендотоксикозу та гальмування експресії прозапальних цитокінів. Зокрема, вміст у крові СМП у 1-ї групі знизився на 30,0% ($p < 0,05$), а у хворих 2-ї групи зниження склало 15,8% ($p < 0,05$). Вміст у крові ФРФ у 1-ї групі зменшився у 2,0 раза ($p < 0,05$), а у 2-ї групі – у 1,2 раза ($p < 0,05$). Здатність гальмувати активність ФРФ притаманна препаратам УК [10, 14] та, ймовірно, Р, вказує на можливість попередити прогресування фіброзу легень внаслідок запалення та гіпоксії при ХОЗЛ і стабілізувати перебіг захворювання у фазі ремісії. Водночас, з літератури відомо, що ФРФ є потужним чинником гальмування скоротливої здатності ЖМ [14]. Дійсно, у хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ХНХ до лікування визначався підвищений вміст даного цитокіна, який у хворих, що отримували комплексне протизапальне, імунотулізне лікування, істотно знизився, що супроводжувалося нормалізацією скоротливої здатності ЖМ ($p < 0,05$). Аналіз біохімічного дослідження крові та жовчі на вміст білірубину після лікування вказує на його істотне зниження у хворих 1-ї групи – відповідно у 1,7 раза у крові ($p < 0,05$) та на 27,7% ($p < 0,05$) у жовчі. У хворих 2-ї групи завдяки впливу УК білірубін у жовчі знизився на 7,8% ($p < 0,05$), а вміст білірубину у крові знизився на 13,0% ($p < 0,05$) (табл. 1). Обчислення ХБК вказує на істотне зростання даного коефіцієнта після лікування хворих 1-ї групи (у 1,6 раза ($p < 0,05$)) із нормалізацією на рівні ПЗО – проти незначного зростання (у 1,2 раза у хворих 2-ї групи) ($p < 0,05$) (табл. 1). Отримані дані вказують

на те, що УК із Н на тлі протизапальної терапії Р та усунення гіпоксії сприяють зниженню літогенності жовчі та усувають ймовірність пігментного конкрементоутворення. Саме протизапальному впливу УК, Н та Р ми завдячуємо і у відношенні зниження у жовчі вмісту сіалових кислот у хворих 1-ї групи – на 19,2% ($p < 0,05$), у той час, як у 2-й групі зміни були невірні (табл. 1).

Слід зауважити, що перебіг ХОЗЛ внаслідок персистуючого запального процесу супроводжується активацією процесів біосинтезу колагену, що ми оцінювали за зростанням вмісту у крові БЗОП та зниженням вмісту ВОП ($p < 0,05$). Як показують отримані дані, запропонована терапія сприяла гальмуванню фіброзувальних реакцій, оскільки після проведеного лікування вміст БЗОП у крові хворих 1-ї групи вірогідно знизився – у 1,5 раза ($p < 0,05$), а вміст ВОП – вірогідно зріс на 38,7% ($p < 0,05$) із нормалізацією показника, у той час, як у 2-й групі зміни відносно вмісту ВОП були нижчі (зростання на 12,8% ($p < 0,05$)), а зниження вмісту БЗОП склало 1,2 раза ($p < 0,05$). Зазначені зміни у 1-й групі відбулися, на нашу думку, внаслідок впливу УК, яка має антифіброзу дію [14], Р, який є нестероїдним протизапальним засобом і гальмує міграцію імунокомпетентних клітин у зону запалення [4,7,9], та завдяки впливу Н – імуномодулятора та протіоксиданта, який сприяв відновленню балансу оксидантно-протіоксидантної системи [6]. Підтвердженням нашого припущення був той факт, що КЛА у 1-й групі після лікування зросла у 1,3 раза ($p < 0,05$), водночас, у 2-й групі вона мала лише тенденцію до зростання ($p > 0,05$).

Висновки

1. Застосування рофлуміласту із беродуалом у комплексі з урсодезоксихолієвою кислотою та нуклеїнатом у хворих на ХОЗЛ та ХНХ у фазі загострення сприяло швидшому, ніж за традиційної терапії (на 6-7 днів) усуненню симптомів загострення обох коморбідних захворювань, вищому зростанню швидкісних показників функції зовнішнього дихання з більш ефективним відновленням зворотності бронхіальної прохідності, усуненням клінічних та сонографічних симптомів запалення жовчного міхура та вірогідним підвищенням його скоротливої здатності.
2. Комплексна терапія хворих на ХОЗЛ II-III стадії із ХНХ у фазі загострення, що включала інгаляційну терапію беродуалом, урсодезоксихолієвою кислотою, рофлуміластом та нуклеїнатом сприяла зниженню інтенсивності оксидативного стресу, ендотоксикозу, відновленню активності компонентів протіоксидантного захисту та природної системи детоксикації, підсиленню активності колагенолізу (підсилення КЛА та зростання вмісту ВОП) із гальмуванням активності фактора росту фібробластів та синтезу колагену (зниження БЗОП), що сприяло стабілізації процесів прогресування пневмосклерозу та запального ремоделювання бронхів, попередило прогресування легеневої недостатності.
3. Відновлення оксидантно-протіоксидантного балансу під впливом протизапальної, стимулюючої мієлопоезу та антиоксидантної терапії сприяло покращенню пружно-в'язкісних властивостей еритроцитів, зниженню їх готовності до пероксидних впливів, усуненню їх передчасного «постаріння» та дочасного лізису із вивільненням жовчних пігментів та зниженню загрози пігментного конкрементоутворення (зниження літогенності жовчі), а також покращення кисневотранспортувальної функції еритроцитів з усуненням наслідків гіпоксії у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ та ХНХ.

Література

1. Данилин А.В. Структура сопутствующей патологии у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью лёгких в пульмонологическом стационаре / А.В.Данилин, М.Л.Штейнер, И.И.Штейнер // Казанский мед. журнал.- 2011.- № 3.- С.318-322.
2. Клестер Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология / Е.Б.Клестер // Проблемы клин. мед.- 2008.- № 2.- С.76-80.
3. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? Круглый стол с ведущими пульмонологами Украины // Здоров'я України.- 2011.- №2.- С. 10-11.
4. Перцева Т.А. Противовоспалительная терапия больных ХОЗЛ – результаты клинических исследований / Т.А.Перцева // Укр. пульмон. журн.- 2011.- №2.- С. 17.
5. Ребров А.П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / А.П.Ребров, Н.А.Короли, Е.Е.Орлова [и др.] // Тер. архив.- 2008.- № 3.- С.20-23.
6. Семидоцкая Ж.Д. Опыт применения Нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Т.В. Бездетко [и др.] // Новости медицины и фармации.- 2007.- № 16 (222).- С. 10-11.
7. Солошенко О. Даксас: новые горизонты в лечении ХОЗЛ / О.Солошенко // Аптека.- 2011.- № 12 (783).- С. 7-8.
8. Хухліна О.С. Інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу у хворих на хронічний некаменевий холецистит залежно від форми супровідної вегето-судинної дистонії / О.С.Хухліна, А.А.Антонів // Ужгородського нац. університету.- 2009.- № 3.- С. 32-33.
9. Яшина Л.А. Рофлумиласт: терапия ХОЗЛ на максимальной глубине / Л.А. Яшина, А.Я. Дзюблик, Т.А. Перцева // Здоров'я України.- 2011.- №2 (14).- С. 12-13.
10. Fabbri L.M. Roflumilast improves lung function in patients with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators / L.M.Fabbri // The Lancet.- 2009.- Vol. 374.- P. 695-703.
11. Field S.K. Roflumilast, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, for COPD patients with a history of exacerbations / S.K. Field // Clinical Med. Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine.- 2011.- Vol. 5.- P. 57-70.
12. Halpin D.M.G. ABCD of the phosphodiesterase family: interaction and differential activity in COPD / D.M.G.Halpin // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.- 2008.- Vol. 3, №4.- P. 543-561.
13. Mills E.J. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis / E.J. Mills, E. Druyts, I. Ghement [et al.] // Clin. Epidemiol.- 2011.- Vol. 3.- P.107-129.
14. Si-cheng Xu. Association between fibroblast growth factor 7 and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / Si-cheng Xu, Jiang-ying Kuang, J.Liu [et al.] // Acta Pharmacol. Sinica.- 2012.- Vol.33.- P. 998-1003.
15. Tomida S. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis / S.Tomida, M.Abei, T.Yamaguchi [et al.] // Hepatology.- 1999.- Vol. 30, №1.- P. 6-13.

Резервати

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОФЛУМИЛАСТА,
УРСОДЕЗОКСИХОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И НУКЛЕИНАТА У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ
ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

Дудка Т.В., Хухлина О.С., Дудка И.В.

В статье изложены особенности коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких и хронического некалькулезного холецистита. Проанализированы результаты применения комплекса лекарственных средств, который включает: рофлумиласт, урсодезоксихолиевую кислоту и нуклеинат; их воздействие на основные патогенетические звенья развития данных заболеваний – торможение системного воспаления при обострении хронического обструктивного заболевания легких и хронического некалькулезного холецистита, устранение обструкции бронхов и гипоксии, усиление противокислородной защиты со снижением литогенности желчи.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевания легких, хронический некалькулезный холецистит, противокислородная защита.

Стаття надійшла 13.03.2013 р.

**ROFLUMILAST, URSODEOXYCHOLIC ACID AND
NUCLEINATE EFFICIENCY IN PATIENTS WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH
ACCOMPANYING CHRONIC NON-STONE
CHOLECYSTITIS**

Dudka T.V., Huhlina O.S., Dudka I.V.

The article features comorbid chronic obstructive pulmonary disease and chronic non-stone cholecystitis. Results of using complex medicines, including: roflumilast, ursodeoxycholic acid and nucleinate and their impact on key pathogenetic links of these diseases have been analyzed as well as inhibition of systemic inflammation during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and chronic non-stone cholecystitis, elimination of bronchial obstruction and hypoxia, enhancement of antioxidant protection with reduced lithogenicity of bile.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-stone cholecystitis, antioxidant protection.

Рецензент Катеринчук І.П.

УДК: 616.36 – 008.5 – 053.31

В.М. Дудик, О.І. Ізюнець, А.І. Лайко, Н.М. Григурко, Т.В. Чугу, О.С. Гончарук
Вінницький національний медичний університет ім. Н.І.Пирогова, г. Вінниця

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Исходя из потенциальной токсичности непрямого билирубина, и в связи с тем, что желтуха новорожденных может быть симптомом других заболеваний, следует проводить мониторинг при помощи неинвазивных методов исследования для своевременного выявления состояний, что требуют дополнительных вмешательств. В связи с этим большое значение имеют разработка и внедрение в практику неинвазивных методов анализа билирубина.

Ключевые слова: новорожденные, желтуха, билирубин, транскутанная билирубинометрия.

Проблема гипербилирубинемии новорожденных, несмотря на длительный период изучения этого заболевания, сохраняет свою актуальность и остроту. Неонатальная желтуха (желтуха новорожденных) развивается у 60% доношенных новорожденных. Практически у всех новорожденных после рождения наблюдается временное повышение уровня билирубина в сыворотке крови. В большинстве случаев желтуха проявляется в первые 3 суток жизни ребенка, протекает благоприятно и расценивается, как физиологическое состояние, поскольку чаще она обусловлена особенностями развития и метаболизма в этот период жизни.

В эпидемиологическом плане за последние 5 лет отмечается рост заболеваемости гипербилирубинемией как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных.

Примерно в половине случаев причины гипербилирубинемии бывают неясны - отсутствуют известные факторы риска (резус-несовместимость, инфекционные заболевания, скрытые кровотечения, анемия или полицитемия). Вместе с тем достоверно установлена роль гипербилирубинемии в повреждении центральной нервной системы у новорожденных, в частности слухового анализатора и подкорковых ядер мозга. Отсюда возникает возможность тщательно и многократно в течение суток контролировать уровень билирубина в первые дни жизни ребенка. Общепринятый объективный метод контроля состоит в измерении концентрации общего билирубина в плазме или сыворотке крови прямым фотометрированием или путем биохимического анализа. Частые заборы крови у новорожденных, особенно у недоношенных, технически очень сложны, вызывают нарушение гемодинамики у новорожденных, сосудистые спазмы, снижение уровня кислорода, могут вызвать болевой шок, инфицирование. . Учитывая трудности взятия крови и риск инфицирования новорожденного, лабораторный анализ билирубина, как правило, делается выборочно для группы риска. Именно в неонатологии, как ни в какой другой области медицины, необходимы atraumaticкие методики, обладающие к тому же большой точностью. В связи с этим большое значение имеют разработка и внедрение в практику неинвазивных методов анализа билирубина. Следует, однако, заметить, что практика неинвазивной оценки билирубина не является в принципе новой. Опытный врач по пожелтению кожного покрова может оценить наличие и степень гипербилирубинемии. Однако такая оценка весьма субъективна: кроме личного опыта на восприятие цвета кожи ребенка оказывают влияние тип освещения и наличие оттенков кожи, вызванных различными клиническими факторами, что обуславливает необходимость лабораторного тестирования.

Транскутанная билирубинометрия основывается на явлении обратной диффузии билирубина из крови в окружающую ткань (дерма). Увеличение концентрации билирубина в крови приводит к увеличению концентрации билирубина в дерме, и наоборот, уменьшение концентрации билирубина в крови (например, при переливании крови) приводит к обратному движению билирубина из дермы в кровь до тех пор, пока между этими двумя системами не наступит равновесие. Поскольку билирубин обладает ярко выраженной желтой окраской, цвет кожи меняется в зависимости от содержания билирубина в дерме. Желтая окраска билирубина связана с наличием в нем полосы поглощения света в синей области спектра с максимумом на длине волны 460 нм.