

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ГОНЧАРОВ КОСТЯНТИН АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 616.24-002.986.988.036-07-085

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ
ПНЕВМОНІЇ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ НЕТЯЖКОГО
ПЕРЕБІГУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ**

14.01.27 - пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук



Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор

Дзюблик Олександр Ярославович,

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»,
завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Сушко Віктор Олександрович,

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», перший заступник Генерального директора з наукової роботи, завідувач відділу медичної експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення Інституту клінічної радіології

доктор медичних наук, професор

Свінцицький Анатолій Станіславович,

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Захист дисертації відбудеться « 30 » листопада 2015 р. о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі
«Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий « 29 » жовтня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

О. О. Речкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Негоспітальна пневмонія (НП) і на сьогодні залишається глобальною та актуальною медико-соціальною проблемою. Вона як раніше входить до групи найбільш розповсюджених захворювань, є провідною причиною смертності від інфекційних захворювань та призводить до величезних економічних збитків у всіх країнах світу незалежно від рівня їх розвитку (Гаврисюк В. К. та співавт., 2010; Фещенко Ю. І. та співавт., 2013; Чучалин А. Г. та співавт., 2014; Woodhead M. et al., 2011).

Захворюваність на НП у різних регіонах світу коливається від 3,5 до 15 випадків на 1 тис. населення, а рівень смертності – від 2–3 до 25 %. НП займає перше місце серед причин летальності і смертності від інфекційних захворювань, шосте – серед усіх причин летальності та четверте – серед причин смертності у хворих старше 65 років (Фещенко Ю.І., Дзюблик А.Я., 2008; Синопальников А.И., Романовских А.Г., 2012).

В Україні захворюваність на пневмонію серед дорослого населення за 2013 р. складала 448,7 випадку на 100 тис. населення, смертність – 12,0 випадку на 100 тис. населення, а летальність – 1,08 % (Фещенко Ю.І. та співавт., 2014). Серед військовослужбовців строкової служби Збройних Сил України (ЗСУ) та Збройних Сил Республіки Білорусь показник захворюваності у 2006 р. склав біля 15 ‰ (Зайцев А.А., 2006; Панченко Л.О. та співавт., 2012). В окремих військових частинах, зокрема в навчальних центрах, де суттєве поповнення військових колективів відбувається за рахунок молоді, захворюваність в декілька разів перевищує розповсюдженість НП серед військовослужбовців в цілому, і може сягати 70–250 ‰ (Дяченко В. В., 2003; Слюсаренко О. П., 2009; Носач Е. С. та співавт. 2012).

Відповідно до сучасних поглядів провідною причиною НП є бактеріальні збудники. Разом з тим, не можна недооцінювати роль інших мікроорганізмів, зокрема вірусів, грибів і паразитів. Однак, навіть за умови використання широкого кола мікробіологічних досліджень, визначити етіологію НП вдається лише в половині випадків (Синопальников А. И., Козлов Р. С., 2007; Lim W. S., 2009). Цей факт, з одного боку, вказує на обмежені можливості методів сучасної етіологічної діагностики легеневої інфекції, а з іншого, дозволяє припустити, що відомі далеко не всі потенційні збудники захворювання (Дзюблик Я. О., 2015).

Результати проведених численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП (Покровский В. И. та співавт., 2003; Gambarino S., 2009). При цьому частота ідентифікації вірусних збудників істотно залежить від тяжкості перебігу та місця лікування таких хворих (Marcos M. A., 2006). За даними консенсусу Британського торакального товариства (BTS, 2009 р.) усі вірусні збудники викликають близько 13 % випадків НП, з них вірус грипу А та В – 8,1 %, що становить 61,8 % від усіх випадків НП вірусної етіології (Lim W. S. et al., 2009).

У зв'язку з великою кількістю мікроорганізмів, які здатні викликати НП, остаточно не вирішені питання етіологічної терапії хворих на цю недугу. Так, досі не встановлена

необхідність застосування противірусних засобів у комбінації з антибактеріальними препаратами при вірусно-бактеріальній НП (Клягін В. Я., 2014). Крім того, вибір лікарських препаратів проводиться без урахування даних фармакоекономічного аналізу, що є необхідною складовою системи охорони здоров'я, оскільки, незалежно від того, наскільки багате суспільство, ресурсів на медицину недостатньо і потреба в них залишається необмеженою (Дзюблик Я. О., 2015).

Всі ці питання обумовили відповідні мету та задачі дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертації є фрагментом науково-дослідної планової роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «Вивчити роль вірусних збудників у виникненні негоспітальної пневмонії для оптимізації діагностики та лікування цього захворювання» (шифр теми: А.08.01, № держреєстрації: 0108U000215).

Мета дослідження – оптимізувати етіологічну діагностику вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних сил України та підвищити ефективність лікування цього контингенту хворих шляхом застосування противірусного засобу.

Завдання дослідження:

1. Розробити алгоритм етіологічної діагностики у хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи військовослужбовців Збройних сил України.

2. Дослідити спектр та частоту етіопатогенів у військовослужбовців Збройних сил України, хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи.

3. Вивчити особливості клінічного перебігу вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних сил України.

4. Оптимізувати схему лікування військовослужбовців Збройних сил України, хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології з урахуванням особливостей клінічного перебігу.

5. Провести фармакоекономічне дослідження антибактеріальної та противірусної терапії військовослужбовців Збройних сил України, хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи.

Об'єкт дослідження: негоспітальна пневмонія вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи у військовослужбовців ЗСУ.

Предмет дослідження: діагностика, клінічна ефективність та безпека різних режимів антимікробної терапії у військовослужбовців ЗСУ, хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології з нетяжким перебігом, що потребують госпіталізації у терапевтичне відділення.

Методи дослідження: клінічні, рентгенологічні, бактеріологічні, вірусологічні, фармакоекономічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доведено, що в $(70,1 \pm 2,4)$ % випадків у виникненні вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у військовослужбовців ЗСУ беруть участь вірусні збудники, серед яких найпоширенішими є віруси грипу А, парагрипу, риновірус та аденовірус. Бактеріальні збудники ідентифіковані в $(64,9 \pm 4,6)$ % випадків. Серед них найбільш частими були *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*.

Встановлено, що клінічною особливістю вірусно-бактеріальної НП у військовослужбовців ЗСУ є початкове ураження верхніх дихальних шляхів (нежить, почервоніння слизової оболонки та біль у горлі, тощо) з подальшою (через 4–7 днів) появою симптомів запалення легень.

Запропоновано схему лікування військовослужбовців Збройних сил України, хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка включає в себе антибактеріальні засоби в поєднанні із противірусним та імуномодуючим препаратом тилорон, що дозволяє достовірно покращити ефективність лікування цих хворих.

За результатами фармакоеконічного аналізу доведено доцільність призначення військовослужбовцям ЗСУ, хворим на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, ступінчастої терапії левофлоксацином у поєднанні з тилороном.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено алгоритм діагностики збудників у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи військовослужбовців ЗСУ, який включає нові технології – мультиплексну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в реальному часі, швидкі тести на основі імунохроматографічного методу (ІХА-тести), а також бактеріоскопію мокроти з подальшим засівом на поживні середовища. Розроблений алгоритм дозволяє встановити причину захворювання у $(78,6 \pm 2,4)$ % випадків.

У військовослужбовців ЗСУ, хворих на НП III клінічної групи з ідентифікованим вірусним етіопатогеном, емпіричну антибактеріальну терапію слід поєднувати з противірусним імуномодуючим препаратом тилороном у дозі 0,125 г перші 2 доби та 0,125 г через 48 год., загальна доза препарату на курс лікування становить 0,75 г. Це дозволяє достовірно покращити ефективність лікування таких хворих у 1,3 рази.

Результати фармакоеконічного аналізу за допомогою методу «вартість/ефективність» свідчать про доцільність призначення військовослужбовцям ЗСУ, хворим на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, ступінчастої терапії левофлоксацином у поєднанні з імуномодулятором тилороном, що достовірно зменшує загальну вартість лікування.

За результатами дисертаційної роботи розроблено та опубліковано інформаційний лист «Спосіб лікування хворих на негоспітальну пневмонію вірусної етіології нетяжкого перебігу», Київ, 2010 р.

Впровадження результатів в практику. Результати роботи впроваджені у практику діяльності відділенні технологій лікування неспецифічних захворювань легень у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», відділенні пульмонології Головного

військово-медичного клінічного центру «ГВКГ», терапевтичному відділенні Центрального госпіталю СБУ, терапевтичному відділенні Деснянського військового госпіталю, терапевтичному відділенні Чернігівського військового госпіталю, терапевтичному відділенні Полтавського військового госпіталю.

Особистий внесок здобувача. Наведені в роботі матеріали є особистим внеском автора в проблему вирішення актуального завдання. Огляд літературних джерел, відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, клініко-лабораторне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались на Українській школі з антибіотикотерапії (Київ, 2010), на науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України» (Харків, 15–16 квітня 2010 р.), на конгресі Європейського респіраторного товариства (Барселона, 18–22 вересня 2010 р.), на 5-й Міжнародній науково-практичній конференції по туберкульозу та легенеvim захворюванням (Баку, 20–22 жовтня 2011 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 6 – у фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України (з них 2 – без співавторів і 1 – в іноземному виданні) та 6 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 140 сторінках, містить 17 таблиць та 3 рисунків, які сприяють кращому висвітленню результатів дослідження. Перелік використаних джерел нараховує 275 найменувань: вітчизняних – 134, іноземних – 141.

Висловлюємо щиру подяку співробітникам кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика на чолі з завідуючою кафедри проф. Дзюблик І. В. за сприяння при виконанні дисертаційної роботи.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Для вирішення задач дослідження обстежили та пролікували 224 хворих на вірусно-бактеріальну НП військовослужбовців ЗСУ, які перебували на лікуванні в соматичних відділеннях (пульмонологічному та терапевтичному) Чернігівського військового госпіталю Міністерства оборони України, Деснянського військового госпіталю Міністерства оборони України, Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» Міністерства оборони України (ГВМКЦ) з 2008 по 2013 рр. Діагноз НП III клінічної групи встановлювали відповідно рекомендацій наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Всі хворі були співставними за віком, статтю та ступенем тяжкості захворювання ($p < 0,05$).

Пацієнти – чоловіки віком від 18 до 48 років, середній вік яких становив $(19,5 \pm 1,3)$ року. Військовослужбовців строкової служби було $(94,2 \pm 1,9)$ %, військовослужбовців

за контрактом – $(3,4 \pm 1,1)$ %, осіб офіцерського складу – $(2,4 \pm 0,8)$ %. Оцінку загального стану та клінічних ознак НП проводили до початку, через 48–72 год та по закінченню лікування антибіотиком, але не пізніше 15 днів. Визначали температуру тіла, ступінь вираженості задишки, оцінювали характер кашлю, харкотиння, дані аускультативної легень.

За даними рентгенологічного дослідження у $(21,2 \pm 5,7)$ % хворих спостерігали двобічне ураження легень, у $(34,8 \pm 7,7)$ % – ураження лівої легені та у $(44,0 \pm 8,4)$ % – правої.

Більшість пацієнтів були спрямовані до стаціонару на 2–5-ту добу від початку захворювання, в середньому – на $(2,2 \pm 1,5)$ дня.

Більшість хворих $(79,9 \pm 5,5)$ % палили, причому 50,4 % з них мали стаж паління більше 3-х років. Супутні захворювання були виявлені у $(14,4 \pm 4,2)$ % хворих: гострий синусит – у 19 осіб, гострий тонзиліт – у 13, хронічний тонзиліт – у 6, хронічний гастрит – у 4. Невисоку частоту супутніх захворювань можна пояснити тим, що переважну кількість хворих $(94,2 \pm 1,9)$ % складали військовослужбовці строкової служби.

Обстеження хворих на вірусно-бактеріальну НП включало в себе загальноклінічні та спеціальні методи досліджень. До початку лікування та на 10–15-й день усім хворим проводили клінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові (визначали рівень білірубіну та креатиніну, активність трансаміназ), а також рентгенологічне обстеження (рентгенографія органів грудної клітки в 2 проєкціях) та електрокардіографію.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження були мокрота та змиви або мазки із слизової оболонки носової порожнини, які відбирали у найбільш ранній термін – впродовж 1–3-ї доби від початку лікування. Перед бактеріологічним дослідженням мокроти її мікроскопували в нативному стані для визначення доцільності подальшого проведення мікробіологічного аналізу. Мазок мокроти, пофарбованої за Грамом, вважали інформативним за наявності не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ($\times 100$). Оцінку мікробної популяції в мокротинні проводили кількісним методом за Dixon та Miller в модифікації Л. Г. Селіної шляхом посіву на відповідні щільні поживні середовища. Діагностично значущими вважали результати дослідження мокроти у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл.

Виділені культури мікроорганізмів ідентифікували за допомогою тест-систем АРІ виробництва фірми «bioMerieux» (Франція).

Ідентифікацію вірусних збудників здійснювали за допомогою класичних та серологічних методів дослідження: культуральний, реакція непрямой гемаглютинації (РНГА), метод флюорисцюючих антитіл (МФА), імуноферментний аналіз (ІФА) (Широбоков В.П. та співавт., 2011). Для виявлення геномних РНК та ДНК респіраторних вірусів застосовували молекулярно-біологічні методи – мультиплексну ПЛР в реальному часі на 12 збудників. Для індикації основних антигенів вірусів грипу

A і В, респіраторних аденовірусів та РС-вірусу людини проводили експрес-тестування швидкими ІХА-тестами.

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клінічних та лабораторних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів (1996). Клінічно ефективним лікування (одужання) вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали симптоми та функціональні ознаки захворювання або значно зменшувались їх вираженість (покращання). Для оцінки клінічної ефективності препаратів дослідження використовували результати лікування пацієнтів, які закінчили курс лікування препаратом дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів дослідження внаслідок їхньої неефективності та/або розвитку серйозних небажаних явищ.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ, їх тяжкістю та появою клінічно значущих змін показників лабораторних досліджень. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище (в тому числі клінічно значуще відхилення даних лабораторних досліджень), яке виникало у пацієнта під час лікування незалежно від того пов'язано воно чи ні з прийомом препарату дослідження.

Фармакоекономічний аналіз антимікробної терапії у хворих на НП ґрунтувався на порівняльній оцінці клінічної ефективності, безпеки та вартості застосованих режимів лікування. Для оцінки загальних витрат на лікування в кожній із груп дослідження для кожного пацієнта реєстрували вартість: антибіотика дослідження, його введення, в цілому антибіотикотерапії та інших медикаментів, витрат на проведення лабораторних та діагностичних досліджень, консультацій спеціалістів.

Результати досліджень оброблено методами параметричної та непараметричної статистики із використанням математичних та статистичних функцій програми Microsoft® Excel 2007 (№ ліцензії 17016297) (Лапач С.Н. та співавт., 2001).

Результати досліджень та їх обговорення. Для вирішення першого завдання були порівняні інформативність культурального, РНГА, МФА, ІФА, молекулярно-генетичного та ІХА методів ідентифікації вірусних збудників НП. Аналіз отриманих даних дозволив встановити співставність специфічності та чутливості досліджених методів, що дало можливість запропонувати для використання в розробленому алгоритмі етіологічної діагностики НП найбільш зручні та швидкі з них (рис. 1).

Із всіх обстежених хворих на НП у 157 осіб (70,1 %) ідентифікували 162 штами вірусів (рис. 2). Найчастіше виявили вірус грипу А ($34,6 \pm 3,7$) % випадків, причому у ($10,5 \pm 2,4$) % випадків ідентифікували штаму вірусу типу H1N1 California. Другим за частотою виявляли вірус парагрипу типу 2 ($24,1 \pm 3,4$) % випадків. Доля риновірусу та РС-вірусу відповідно складала ($14,8 \pm 2,8$) і ($12,4 \pm 1,9$) % випадків. Поєднання вірусних збудників ми спостерігали у 2,2 % хворих (у більшості випадків це були вірус грипу А та риновірус).

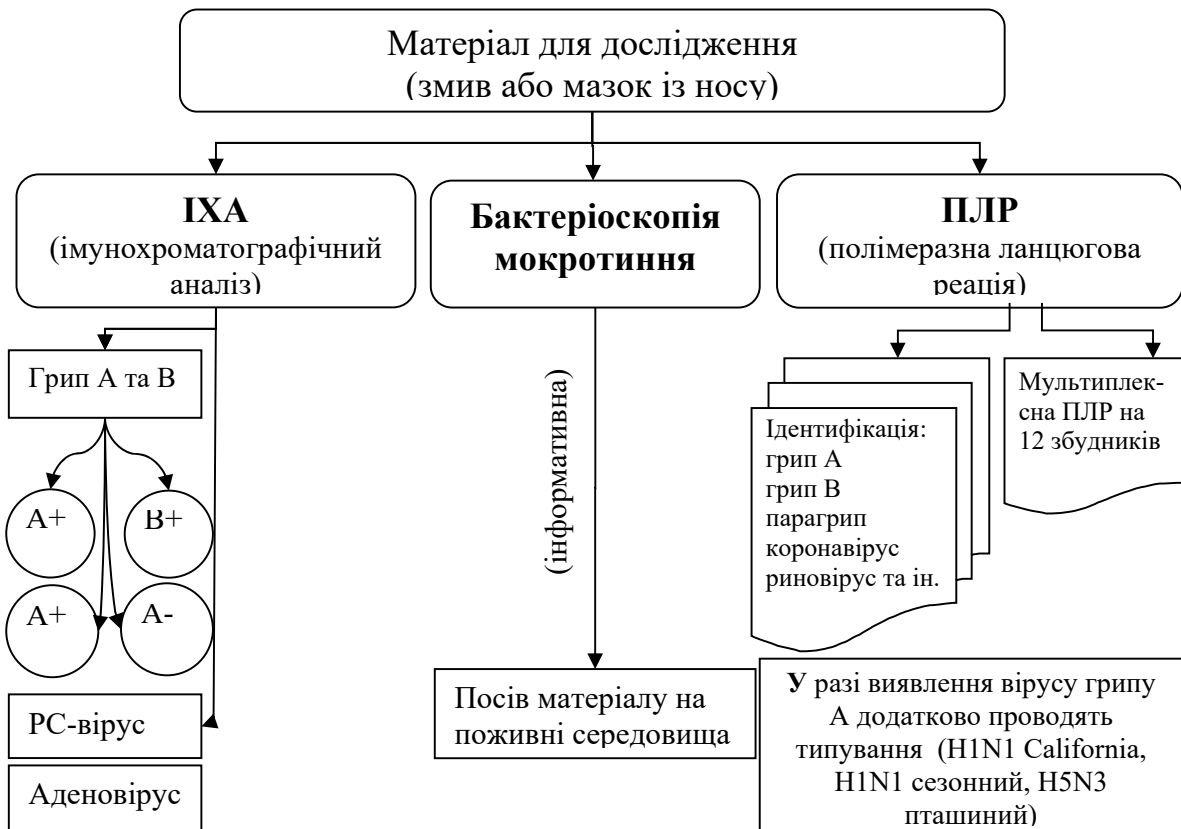


Рис. 1. Алгоритм діагностики збудників у хворих на вірусно-бактеріальну НП військовослужбовців ЗСУ

Бактеріоскопія мокроти була інформативною у 168 хворих на НП. У цього контингенту виділили 109 ($64,9 \pm 3,2$ %) штамів етіопатогенів. Основними проблемними збудниками (рис.2) виступали *S. pneumoniae* – у 45,9 %, *S. aureus*– у 24,8 % та *H. influenzae* – у 14,7 % випадків.

При аналізі частоти виявлення вірусних збудників у хворих на НП протягом року було встановлено виражену сезонну залежність (рис. 3).

Вірусні збудники виявляли, переважно, у осінньо-зимовий період: вірус грипу А – у вересні 2 ($0,8 \pm 0,6$ %) штами, у жовтні 5 ($2,0 \pm 0,9$ %), у листопаді 17 ($6,8 \pm 1,6$ %), у грудні 23 ($9,2 \pm 1,8$ %), у січні 9 ($3,6 \pm 1,2$ %); вірус парагрипу – у вересні 3 ($1,2 \pm 0,7$ %) штами, у жовтні 6 ($2,4 \pm 1,0$ %), у листопаді 12 ($4,8 \pm 1,4$ %), у грудні 9 ($3,6 \pm 1,2$ %), у січні 6 ($2,4 \pm 1,0$ %); аденовірус – у вересні 2 ($0,8 \pm 0,6$ %) штами, у жовтні 2 ($0,8 \pm 0,6$ %), у листопаді 1 ($0,4 \pm 0,4$ %), у грудні 2 ($0,8 \pm 0,6$ %), у січні 4 ($1,6 \pm 0,8$ %), у лютому 5 ($2,0 \pm 0,9$ %); у весняно-літній період: риновірус – у травні 5 ($2,0 \pm 0,9$ %) штамів, у червні 7 ($2,8 \pm 1,0$ %), у липні 3 ($1,2 \pm 0,7$ %), що в цілому співпало з сезонністю захворювання на ГРВІ, зумовленими цими збудниками.

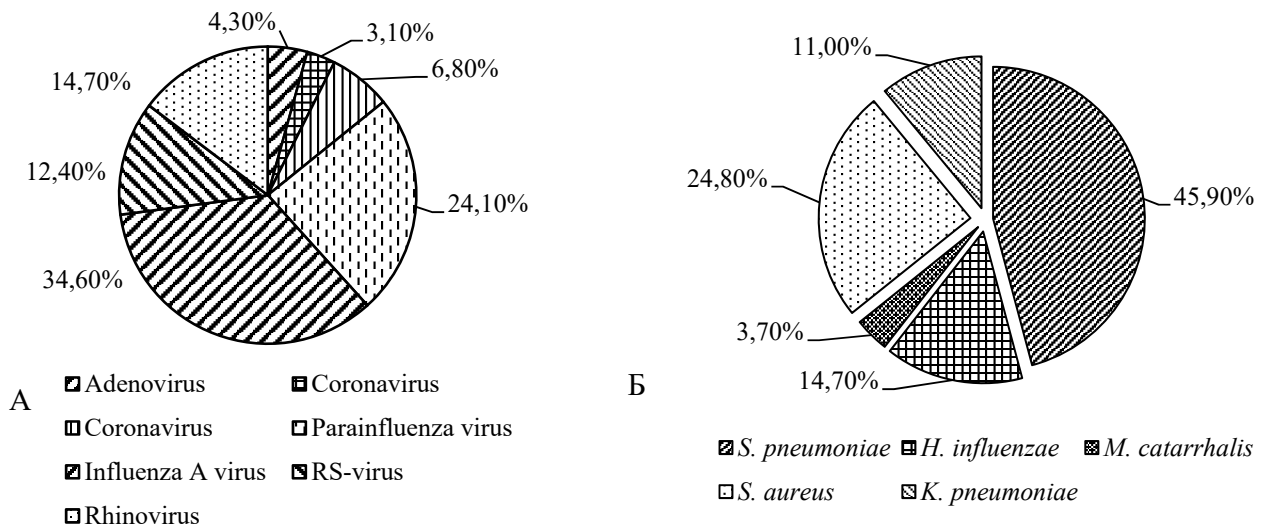


Рис. 2. Частота та спектр вірусних (А) та бактеріальних (Б) збудників у хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології військовослужбовців ЗСУ

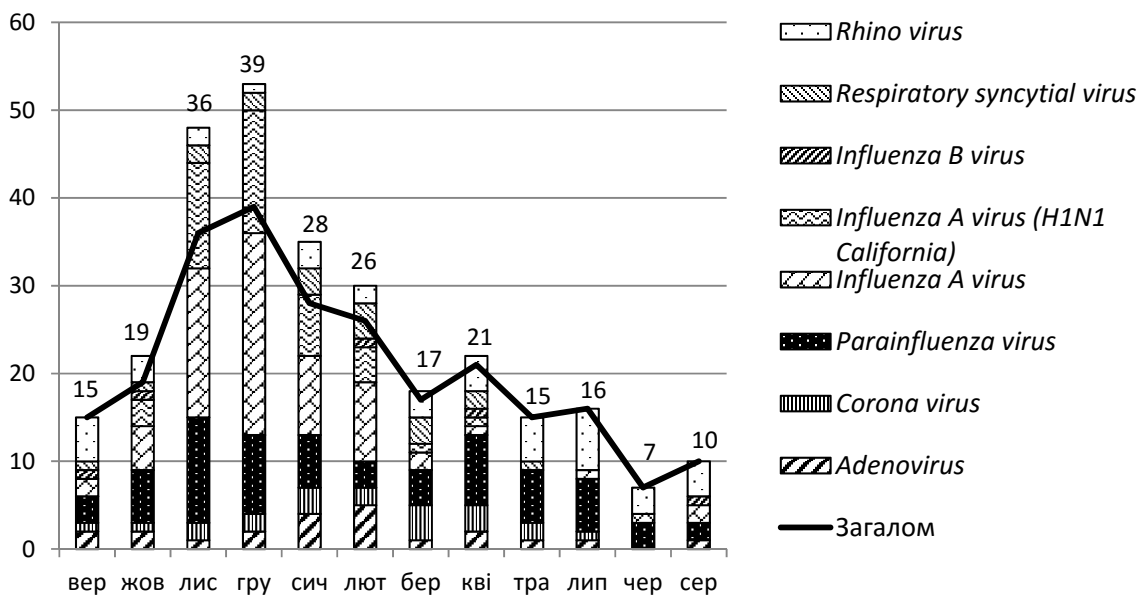


Рис. 3. Сезонні коливання поширеності вірусних збудників у хворих на НП III клінічної групи військовослужбовців ЗСУ

Застосування розробленого алгоритму етіологічної діагностики НП дозволило виявити збудника захворювання у 176 (78,6 %) хворих. Причому в 70,1 % випадків були ідентифіковані вірусні етіопатогени (у 35,7 % – тільки віруси; у 34,4 % – віруси + бактерії) та у 64,9 % – бактеріальні мікроорганізми (у 30,5 % – тільки бактерії; у 34,4 % – віруси + бактерії).

Результати проведеного дослідження підтвердили висновок (А. Я. Дзюблик та співавт., 2010; А. Г. Чучалін та співавт., 2010; W. S. Lim et al., 2009, M. Woodhead et al. 2011) про те, що клініко-рентгенологічні прояви НП не дозволяють достовірно встановити етіологію захворювання. Однак такі особливості перебігу цієї патології, як початкове ураження верхніх дихальних шляхів (нежить, почервоніння слизової оболонки та біль у горлі, тощо) з подальшою (через 4–7 днів) появою симптомів запалення легень, дозволяє припустити участь вірусів у виникненні і розвитку НП та призначити протівірусну терапію.

В залежності від результатів вірусологічного дослідження всі пацієнти з НП були розподілені на 3 групи. До складу 1-ї ($n = 50$) групи включили хворих із ідентифікованим вірусним збудником за результатами швидких тестів до призначення етіотропної терапії. У них антибактеріальну терапію поєднували з протівірусною – препарат тилорон перорально у дозі 125 мг (1 таблетка) в перші 2 доби, потім у дозі 125 мг через 48 год, на курс лікування 750 мг (6 таблеток). Тилорон має протівірусну активність за рахунок пригнічення трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, а також стимулює Т-клітини хелпери, підвищує антитілоутворення та продукцію інтерферонів.

Решті хворим, з негативним результатом швидких тестів, призначали тільки емпіричну антибактеріальну терапію. Після отримання результатів вірусологічного дослідження ці пацієнти були розподілені на дві групи. До складу 2-ї групи увійшли хворі ($n = 107$), у яких був позитивний результат вірусологічного дослідження щодо наявності вірусних етіопатогенів.

До складу 3-ї групи увійшли хворі ($n = 67$), у яких жодним використаним нами методом не виявили вірусних збудників.

Усім пацієнтам була призначена емпірична антибактеріальна терапія відповідно до національних рекомендацій. В залежності від отриманої антибактеріальної терапії хворих кожної групи рандомізували простим методом у 2 підгрупи.

Пацієнти підгрупи 1.1 ($n = 25$), 2.1 ($n = 76$) та 3.1 ($n = 32$) в якості антибактеріальної терапії отримували комбінацію амоксициліну/клавуланат (спочатку внутрішньовенно у дозі 1,2 г 3 рази на добу протягом 3–5 діб, а потім перорально у дозі 625 мг 3 рази на добу або у дозі 1000 мг 2 рази на добу) з азитроміцином (в дозі 500 мг на добу протягом 3 днів).

В підгрупах 1.2 ($n = 25$), 2.2 ($n = 31$) та 3.2 ($n = 35$) в якості антибактеріальної терапії пацієнти отримували ступінчасту монотерапію левофлораксацином спочатку внутрішньовенно у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3–5 днів, а потім перорально у дозі 500 мг 1 раз на добу.

Загальна тривалість антибіотикотерапії складала 7–10 діб.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена терапія сприяла досягненню практично однакових ($p > 0,05$) позитивних результатів у пацієнтів 1-ї групи (одужання — у $(86,0 \pm 4,9)$ %, покращання — у $(14,0 \pm 4,9)$ %) та 3-ї (одужання — у $(97,0 \pm 2,1)$ %, покращання — у

($3,0 \pm 2,1$) %), але у достовірно ($p > 0,05$) меншій кількості пацієнтів 2-ї групи (одужання — у ($68,2 \pm 4,5$) %, покращання — у ($28,0 \pm 4,3$) %). (Таблиця)

Таблиця
Результати лікування військовослужбовців ЗСУ хворих на НП III клінічної групи

Показник	Група хворих		
	2-га (n = 50)	3-тя (n=107)	4-га (n = 67)
Тривалість антибіотикотерапії, діб	$7,4 \pm 1,0$	$9,2 \pm 0,9$	$7,4 \pm 0,9$
Тривалість перебування в стаціонарі, діб	$15,9 \pm 2,3$	$21,2 \pm 2,0$	$16,6 \pm 2,0$
Результат стаціонарного етапу лікування			
одужання	$86,0 \pm 4,9$	$68,2 \pm 4,5^*$	$97,0 \pm 2,1\#$
покращання	$14,0 \pm 4,9$	$28,0 \pm 4,3^*$	$3,0 \pm 2,1\#$

При оцінці безпеки та переносимості антимікробної терапії не виявили достовірних відмінностей відносно частоти виникнення небажаних явищ під час лікування між групами та підгрупами порівняння, які зареєстрували у 7–12 % хворих. Всі небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або ж корекції призначеної терапії. Найбільш часто у хворих виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ.

У ході проведеного дослідження не встановлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$) клініко-рентгенологічних проявів НП у хворих III клінічної групи в залежності від етіології захворювання. Також з'ясовано, що у хворих на НП з наявністю вірусного етіопатогену була більш торпідною динаміка інтоксикаційного синдрому, більший термін госпіталізації, менш успішними результати лікування у разі відсутності етіотропної (протівірусної) терапії.

Пацієнтам 1-ї групи разом з антибактеріальною терапією призначали тилорон, що зумовило більш швидку динаміку зникнення інтоксикаційного синдрому – скорочення терміну госпіталізації в середньому на 5,0 діб та підвищення частоти одужання майже на 15 %.

В усіх підгрупах хворих вартість комбінованої антибактеріальної терапії амоксицилін/клавуланатом у поєднанні із азитроміцином була достовірно більшою такої монотерапії левофлоксацином, що і зумовило таку ж достовірну різницю загальної вартості медикаментозної терапії між підгрупами. Однак достовірної відмінності загальної вартості лікування хворих в підгрупах кожної групи не виявили, так як питома вага загальної вартості медикаментозної терапії в загальній вартості лікування складала від 6 до 9 %.

Результати виконаного фармакоекономічного дослідження свідчать, що загальна вартість лікування хворих на НП, залежить, головним чином, від витрат на проведення лабораторних та діагностичних досліджень і за однакової ефективності антибактеріальної та противірусної терапії варіабельність її вартості є значною. Застосування методів фармакоекономічного аналізу дозволяє визначити оптимальний алгоритм діагностики та лікування НП III клінічної групи, та скоротити витрати на лікування шляхом скорочення перебування хворого у стаціонарі. Доцільним є призначення військовослужбовцям ЗСУ, хворим на НП вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи, ступінчастої антибактеріальної терапії левофлоксацином у поєднанні з тилороном, оскільки це призводить до зменшення витрат за рахунок скорочення терміну госпіталізації.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі сучасної пульмонології – оптимізація етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних Сил України та підвищення ефективності лікування цього контингенту хворих шляхом застосування противірусного засобу з урахуванням фармакоекономічних аспектів.

1. Розроблено алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних сил України з використанням швидких ІХА-тестів, мультиплексної ПЛР у реальному часі та класичних бактеріологічних методів, що дає можливість встановити причину цього захворювання в 78,6 % випадків.

2. У військовослужбовців Збройних сил України, хворих на негоспітальну пневмонію III клінічної групи, вірусні збудники є причиною виникнення та розвитку захворювання у $(70,1 \pm 2,4)$ % випадків, серед яких найпоширенішими є вірус грипу А, риновірус, парагрип та аденовірус.

3. Бактеріальні збудники виявляються у $(64,9 \pm 4,6)$ % військовослужбовців Збройних сил України, хворих на негоспітальну пневмонію III клінічної групи, серед яких найбільш частими є *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *S. aureus*.

4. Особливостями перебігу вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у військовослужбовців Збройних сил України є початкове ураження верхніх дихальних шляхів (нежить, почервоніння слизової оболонки та біль у горлі, тощо) з подальшою, через 4–7 днів, появою симптомів запалення легень.

5. Військовослужбовцям Збройних сил України з вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією III клінічної групи слід призначати схему лікування – поєднання емпіричної антибактеріальної ступеневої терапії з противірусним та імуномодулюючим препаратом тилороном, що дозволяє достовірно збільшити на 17,8 % частоту одужання військовослужбовців Збройних сил України з вірусно-

бактеріальною негоспітальною пневмонією III клінічної групи та скоротити термін перебування в стаціонарі в середньому на 5,3 доби.

7. За результатами фармакоеконічного аналізу доведено доцільність призначення військовослужбовцям Збройних сил України, хворим на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, ступінчастої терапії левофлоксацином у поєднанні з тилороном.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для встановлення етіології НП III клінічної групи у військовослужбовців ЗСУ рекомендується використовувати розроблений алгоритм етіологічної діагностики на основі нових технологій із використанням швидких ІХА-тестів, мультиплексної ПЛР в режимі реального часу, а також бактеріоскопії з подальшим засівом на поживні середовища.

2. У військовослужбовців ЗСУ, хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи емпіричну антибактеріальну терапію слід поєднувати з противірусним і імунomodуючим препаратом тилороном.

3. Хворим на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи військовослужбовцям ЗСУ фармакоеконічно обґрунтованим є призначення ступінчастої терапії левофлоксацином у дозі 500 мг на добу протягом 10 діб у поєднанні з тилороном у дозі 0,125 г перші 2 доби та 0,125 г через 48 год., загальна доза препарату на курс лікування 0,75 г.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, Р. Є. Сухін, Н. М. Недлінська, В. Я. Клягін, К. А. Гончаров, В. А. Ячник // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 27–30.

Дисертантом проведено пошук та клінічне обстеження хворих, відбір матеріалу для проведення вірусологічного дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих даних

2. Діагностика та лікування хворих на негоспітальну пневмонію вірусної етіології нетяжкого перебігу. [Текст] / О. Я. Дзюблик, В. А. Стежка, І. В. Дзюблик, Р. Є. Сухін, Н. М. Недлінська, О. О. Мухін, В. Я. Клягін, К. А. Гончаров, В. В. Дяченко, Г. Б. Капітан, Т. М. Енгаличева, Л. В. Чечель // Сімейна медицина. – 2010. – № 2. – С. 18–23.

Дисертантом здійснено пошук та клінічне обстеження хворих, відбір матеріалу для проведення вірусологічного дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих даних.

3. Гончаров, К. А. Застосування препарату Лавомакс в комплексній терапії хворих на негоспітальну пневмонію нетяжкого перебігу [Текст] / К. А. Гончаров // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010. – № 1–2. – С. 61–64.

4. Роль вирусных возбудителей в возникновении негоспитальной пневмонии у взрослых [Текст] / Н. Н. Недлинская, А. А. Мухин, Р. Е. Сухин, В. Я. Клягин, О. В. Обертинская, К. А. Гончаров // Вестник Академии наук Молдовы. – 2011.– № 4 (32). – С. 122.

Дисертантом здійснено пошук та клінічне обстеження хворих, відбір матеріалу для проведення вірусологічного дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих даних.

5. Опыт применения индукторов интерферона в комплексном лечении негоспитальной пневмонии / К. А. Гончаров // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – №2. – С. 66–70.

Дисертантом здійснено пошук та клінічне обстеження хворих, відбір матеріалу для проведення вірусологічного дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих даних.

6. Пневмонія в організованих колективах (огляд літератури) [Текст] / К. А. Гончаров // Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. – Вип. 20. – 2011. – С. 220–227.

7. Застосування ступінчастої монотерапії гатифлоксаціном в лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію нетяжкого перебігу [Текст] / О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін, Г. Б. Капітан, Р. Є. Сухін, В. Я. Клягін, А. П. Гришило, К. А. Гончаров // Матеріали симпозиуму «Неінтенсивна інфузійна терапія у фтизіопульмонології та інших галузях медицини» / Український хіміотерапевтичний журнал. – 2012. – № 3. – С. 183.

Дисертантом здійснено пошук та клінічне обстеження хворих, відбір матеріалу для проведення вірусологічного дослідження, аналіз та статистичну обробку отриманих даних.

8. Негоспітальна пневмонія: погляд на проблему (огляд літератури) [Текст] / К. А. Гончаров // Військова медицина України – 2011. – Том 11, – № 2. – С. 37–41.

9. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) частина I [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 5–17.

Дисертантом здійснено підбір матеріалу, збирання віддалених результатів лікування хворих, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тексту статті.

10. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) частина II [Текст] / Ю.І. Феценко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 5–21.

Дисертантом здійснено підбір матеріалу, збирання віддалених результатів лікування хворих, аналіз та статистичну обробку отриманих даних, написання тексту статті.

АНОТАЦІЯ

Гончаров К. А. Особливості діагностики і лікування негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології нетяжкого перебігу у військовослужбовців Збройних сил України

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2015.

Розроблено алгоритм діагностики збудників у хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи військовослужбовців ЗСУ, який включає нові технології – мультиплексну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в реальному часі, швидкі тести на основі імунохроматографічного методу (ІХА-тести), а також бактеріоскопію мокроти з подальшим засівом на поживні середовища

Доведено, що в $(70,1 \pm 2,4)$ % випадків у виникненні вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у військовослужбовців ЗСУ беруть участь вірусні збудники, серед яких найпоширенішими є віруси грипу А, парагрипу, риновірус та аденовірус. Бактеріальні збудники ідентифіковані в $(64,9 \pm 4,6)$ % випадків. Серед них найбільш частими були *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*.

Встановлено, що клінічною особливістю вірусно-бактеріальної НП у військовослужбовців ЗСУ є початкове ураження верхніх дихальних шляхів (нежить, почервоніння слизової оболонки та біль у горлі, тощо) з подальшою, через 4–7 днів, появою симптомів запалення легень.

Запропоновано схему лікування військовослужбовців Збройних сил України, хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, яка включає в себе антибактеріальні засоби в поєднанні із противірусним та імуномодулюючим препаратом тилорон, що дозволяє достовірно покращити результати лікування таких хворих.

За результатами фармакоеконічного аналізу доведено доцільність призначення військовослужбовцям ЗСУ, хворим на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи, ступінчастої терапії левофлоксацином у поєднанні з тилороном.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, вірусні збудники, діагностика, противірусні засоби.

SUMMARY

Goncharov K. A. Features diagnosis and treatment community-acquired pneumonia viral and bacterial etiology mild course of the Armed Forces of Ukraine

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.27 - pulmonology. - State Institution «National Institute of Tuberculosis and Pulmonology n. a. F. G. Yanovskiy NAMS of Ukraine», Kyiv, 2015.

The study developed diagnostic algorithm pathogens in patients with viral and bacterial NP III clinical group of Armed Forces servicemen, which includes new technologies – multiplex polymerase chain reaction in real time, rapid tests based on immunochromatographic method and sputum microscopy and then sat down on nutrient media.

We prove that $(70,1 \pm 2,4)\%$ of cases in the emergence of viral and bacterial CAP clinical group III of Armed Forces troops participating viral pathogens, among which is the most common influenza viruses, parainfluenza, rhinovirus and adenovirus. Bacterial pathogens identified in $(64,9 \pm 4,6)\%$ of cases. Among the most frequent were *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis*.

Established that clinical feature of viral and bacterial NP in Armed Forces troops have initial upper respiratory tract infection (runny nose, redness of the mucous membranes and sore throat, etc.) followed, 4-7 days, the onset of pneumonia.

The scheme treatment of the Armed Forces of Ukraine suffering from viral and bacterial NP III clinical group, which includes antibacterial agents in combination with the antiviral drug and immunomodulatory Tilorone that reliably improve the results of treatment of such patients. The expediency of appointment Armed Forces servicemen suffering from viral and bacterial community acquired pneumonia III clinical group sequential therapy with levofloxacin in combination with Tilorone.

Keywords: community-acquired pneumonia, viral pathogens, diagnostics, antiviral drugs.

АННОТАЦИЯ

Гончаров К. А. Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии вирусно-бактериальной этиологии нетяжелым течением у военнослужащих Вооруженных сил Украины

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2015.

Негоспитальная пневмония (НП) до сих пор остается глобальной и актуальной медико-социальной проблемой. Она по-прежнему входит в группу наиболее распространенных заболеваний, является ведущей причиной смертности от

инфекционных заболеваний и приводит к огромным экономическим потерям во всех странах мира независимо от уровня их развития.

Согласно современным воззрениям ведущей причиной НП является бактериальные возбудители. Вместе с тем, нельзя недооценивать роль других микроорганизмов, в частности вирусов, грибов и паразитов. Однако, даже при использовании широкого круга микробиологических исследований, определить этиологию ЧП удастся лишь в половине случаев. Результаты проведенных многочисленных микробиологических исследований убедительно свидетельствуют о том, что вирусы уверенно занимают второе место среди причин НП.

Целью исследования было оптимизировать этиологическую диагностику вирусно-бактериальной НП III клинической группы в военнослужащих Вооруженных сил Украины (ВСУ) и повысить эффективность лечения этого контингента больных за счет применения противовирусного средства.

Разработан алгоритм диагностики возбудителей у больных вирусно-бактериальной НП III клинической группы военнослужащих ВСУ, который включает новые технологии – мультиплексную полимеразную цепную реакцию в реальном времени, быстрые тесты на основе иммунохроматографического метода, а также бактериоскопию мокроты с последующим посевом на питательные среды

Доказано, что в $(70,1 \pm 2,4)$ % случаев в возникновении вирусно-бактериальной НП III клинической группы в военнослужащих ВСУ участвуют вирусные возбудители, среди которых наиболее распространены вирусы гриппа А, парагриппа, риновирусы и аденовирус. Бактериальные возбудители идентифицированы в $(64,9 \pm 4,6)$ % случаев. Среди них наиболее частыми были *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

Установлено, что клинической особенностью вирусно-бактериальной НП у военнослужащих ВСУ является первоначальное поражение верхних дыхательных путей (насморк, гиперемия слизистой оболочки глотки и боль в горле и т.д.) с последующей, через 4-7 дней, появлением симптомов воспаления легких.

Предложена схема лечения военнослужащих ВСУ, больных вирусно-бактериальной НП III клинической группы, которая включает в себя антибактериальные средства в сочетании с противовирусным и иммуномодулирующим препаратом тилорон, позволяющая достоверно улучшить эффективность лечения таких больных.

По результатам фармакоэкономического анализа доказана целесообразность назначения военнослужащим ВСУ, больным вирусно-бактериальной НП III клинической группы, ступенчатой терапии левофлоксацином в сочетании с тилороном.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, вирусные возбудители, диагностика, противовирусные средства.