

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ  
ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ім. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Дзюблик Олександр Ярославович,  
доктор медичних наук, професор

Київ – 2015

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	5
Розділ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	11
1.1. Проблема захворюваності на пневмонію серед військовослужбовців. ....	12
1.2. Збудники негоспітальної пневмонії. ....	13
1.3. Особливості етіологічної діагностики негоспітальної пневмонії, яка виникла у хворих з ГРВІ.....	21
1.4. Особливості виникнення та перебігу негоспітальної пневмонії у військовослужбовців строкової служби. ....	26
1.5. Лікування хворих на негоспітальну пневмонію. ....	29
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	40
2.1. Загальна характеристика хворих .....	40
2.2. Методи досліджень .....	42
2.3. Антимікробна терапія та оцінка її ефективності .....	48
Розділ 3. АЛГОРИТМ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ІІІ КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ. СПЕКТР ТА ЧАСТОТА ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗБУДНИКІВ У ЦЬОГО КОНТИНГЕНТУ ХВОРИХ 51	
3.1. Алгоритм етіологічної діагностики .....	51
3.2. Діагностика вірусних збудників.....	57
3.3. Діагностика бактеріальних збудників.....	60
3.4. Узагальнені висновки з розділу.....	63
Розділ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АНТИМІКРОБНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВСЦІВ ЗСУ, ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ІІІ КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ.....	66

4.1. Ефективність та безпека антибактеріальної терапії хворих на НП з нетяжким перебігом .....	66
4.2. Лікування хворих на негоспітальну пневмонію з урахуванням ролі вірусних збудників.....	79
4.3. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології.....	85
4.4. Узагальнені висновки з розділу.....	86
Розділ 5. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНО- БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ІІІ КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ.....	88
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	92
ВИСНОВКИ.....	107
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	109
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	110

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

Абс. число	абсолютне число
АЛТ	аланінамінотрансфераза
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГВКГ	Головний військовий клінічний госпіталь МО України
ГРВІ	гострі респіраторні вірусні інфекції
ДК	дієнові кон'югати
ЗСУ	Збройні Сили України
ІФА	імуноферментний аналіз
ІХА	імунохроматографічний аналіз
МФА	метод флуоресціюючих антитіл
НП	негоспітальна пневмонія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РГадс	реакція гемадсорбції
РГГА	реакція гальмування гемаглютинації
РНГА	реакція непрямой гемаглютинації
РС-вірус	респіраторно-синцитіальний вірус
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
GLP	належна лабораторна практика
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Негоспітальна пневмонія (НП) і на сьогодні залишається глобальною та актуальною медико-соціальною проблемою. Вона як і 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 [1–5, 23, 50].

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 [1–5, 26, 46].

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 % [1, 27]. Серед військовослужбовців строкової служби Збройних сил України (ЗСУ) та Збройних сил Республіки Білорусь показник захворюваності у 2006 р. склав біля 15 ‰ [7, 25]. 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 ‰ [15, 27, 51].

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 [11, 106]. 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 [38].

Результати проведених численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено посідають друге місце серед причин НП [220, 222]. При цьому частота ідентифікації вірусних збудників істотно залежить від тяжкості перебігу та місця лікування таких хворих [67]. За даними консенсусу Британського торакального товариства 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 [106].

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 [39]. 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 [38].

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 ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»: «Вивчити роль вірусних збудників у виникненні негоспітальної пневмонії для оптимізації діагностики та лікування цього захворювання» (№ 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 вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних сил України.
2. Дослідити спектр та частоту етіопатогенів вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних сил України.
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 III клінічної групи 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**

Вперше розроблено алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у військовослужбовців ЗСУ, за допомогою якого встановлено, що в  $(70,1 \pm 2,4) \%$  випадків у виникненні

захворювання беруть участь вірусні збудники, серед яких найпоширенішими є віруси грипу А та парагрипу, риновірус та аденовірус. Бактеріальні збудники ідентифіковані в  $(64,9 \pm 4,6)$  % випадків. Серед них найбільш частими були *S. pneumoniae*, *S. aureus* та *H. influenzae*.

Встановлено, що клінічною особливістю вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи 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 тилороном, 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 вірусно-бактеріальної НП III клінічної групи у 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 біологічного матеріалу 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 та імуномодулюючим препаратом тилороном у дозі 0,125 г в 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 разу.

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

За результатами дисертаційної роботи опубліковані методичний посібник «Негоспітальна та госпітальна (нозокоміальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія» (Київ, 2012 р.) та 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 відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень у ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», відділення пульмонології Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ», терапевтичного відділення Центрального госпіталю СБУ, терапевтичного відділення Деснянського військового госпіталю, терапевтичного відділення Чернігівського військового госпіталю та терапевтичного відділення 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 та підгрупи, клініко-лабораторне обстеження та лікування пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Висновки та практичні рекомендації

сформульовані разом із науковим керівником. Наукові публікації виконані самостійно і в співавторстві з науковим керівником, а також співробітниками ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» і кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи висвітлювались на Українській школі з антибіотикотерапії (Київ, 2010 р.), 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 8 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 2 тез в матеріалах науково-практичних конференцій.

#### **Обсяг і структура дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 140 сторінках друкованого тексту, містить 17 таблиць та 3 рисунків, які сприяють кращому висвітленню результатів дослідження. Перелік використаних джерел нараховує 275 найменувань: 134 кирилицею та 141 латиницею.

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

## РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІОЛОГІЮ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Пневмонія – гостре інфекційне захворювання переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та обов'язковою наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні. І у XXI столітті запалення легень залишається важливою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, достатньо високими показниками інвалідизації та смертності, а також суттєвими економічними втратами внаслідок цього захворювання [1–3]. Захворюваність на пневмонію в різних регіонах світу коливається від 3,5 до 15 випадків на 1 тис. населення [5–27]. Рівень смертності — від 2–3 до 25 % [5, 7]. Щороку в США більше 4 млн дорослого населення хворіють на цю недугу, з яких до 25 % мають потребу в лікуванні в умовах стаціонару [47, 50, 58]. Пневмонія займає перше місце серед причин летальності і смертності від інфекційних захворювань, шосте — серед усіх причин летальності і четверте — серед причин смертності у хворих старше 65 років [17, 23, 21]. В США від цього захворювання помирає приблизно 60 тис. чоловік щороку [35, 57]. В Росії смертність становить біля 18 випадків на 100 тис. населення [8]. В Україні захворюваність на пневмонію серед дорослого населення за 2013 р. складала 448,7 випадку випадки на 100 тис. населення, смертність — 12,0 випадку на 100 тис. населення, летальність — 1,08 % [1–5]. Смертність — 11,8 випадку на 100 тис. населення, летальність — 1,11 % [1–4, 6, 25].

Пневмонія є причиною значних економічних та психологічних втрат. Загальні витрати на лікування хворих на пневмонію у США в 1994 р. склали приблизно 10 млрд доларів. При цьому вартість лікування одного пацієнта в амбулаторних умовах досягала 264 доларів, а в стаціонарі — 5700

[39, 74]. В Україні непрацездатність, зумовлена пневмонією, у 2010 р. становила 9,3 дня на 100 працюючих, при середній тривалості 19,9 дня на одного працюючого [5, 22].

Така епідеміологічна ситуація щодо пневмонії постійно викликає підвищену увагу до цього захворювання, що знаходить своє відображення у прийнятті низки міжнародних та національних консенсусів з питань етіології, патогенезу, класифікації, діагностики та лікування пневмонії — Великобританія, Канада, США, Франція, Росія [6, 19, 50, 183]. В Україні також були прийняті погодження з цього захворювання, останнє з яких відображене в Наказі Міністерства охорони здоров'я України №128 від 19.03.2007 р. [3].

Слід звернути увагу на досить складну епідемічну ситуацію яка складається в організованих колективах: військовослужбовці, контингент домів людей похилого віку, інтернатів; де показник захворюваності може виявлятися суттєво більше загального.

### 1.1. Проблема захворюваності на пневмонію серед військовослужбовців.

Проблема негоспітальної пневмонії (НП) продовжує залишатися однією з найактуальніших для військової медицини. Перебування осіб молодого віку в умовах організованого колективу, моделлю якого можна вважати військові частини, їх тісне спілкування сприяє обміну як патогенної так і умовно-патогенної мікрофлори, яка колонізує верхні дихальні шляхи, що в свою чергу сприяє виникненню і розповсюдженню НП. Так, у Збройних Силах Російської Федерації (ЗС РФ) в 2005 р захворюваність на пневмонію військовослужбовців строкової служби в 2005–2008 рр. склала 29,6–50 % [7, 9, 10]. В той же час серед офіцерів захворюваність була 4,7 % , що можна порівняти з рівнем захворюваності цивільного населення [12]. Економічні втрати внаслідок пневмонії у військовослужбовців ЗС РФ склали більше 4 млн. доларів США. У Республіці Білорусь захворюваність на пневмонію серед військовослужбовців строкової служби досягала 30 %, в той час як

серед офіцерів і прапорщиків – 4,9 ‰ (Лапицький Д.В. та співавт., 2005) [272]. Найбільш вразливим контингентом залишаються новоприбулі військовослужбовці в навчальних підрозділах (Жоголев С.Д. Н співавт., 2005)[31, 159].

Захворюваність на негоспітальну пневмонію в ЗСУ у 2000–2008 рр. коливалась в межах 15,2–19 ‰ [12, 15].

У структурі загальної захворюваності і втрати працездатності серед особового складу ЗСУ частка пневмоній дуже значна. Пневмонії наносять істотну шкоду здоров'ю військовослужбовців. За даними медичного дослідницького центру Військово-морських сил США, в структурі інфекційної патології 25–30 ‰ госпіталізацій обумовлено пневмонією. За даними Сгum N. F. (2003) до 20% новобранців а перші два місяці служби вимагали стаціонарного лікування у зв'язку з гострими інфекціями нижніх дихальних шляхів. Вірогідність тяжкого клінічного перебігу із загрозою летального кінця, наявність таких небезпечних ускладнень як ексудативний плеврит, збільшення частоти розвитку затяжних форм і повторних захворювань, за даними Ракова А. Л. та співавт. (2001); Смолянiнова Д. Б. та співавт. (2002), створює суттєві проблеми для військово-медичної служби. Військовослужбовці, що перехворіли на пневмонію, потребують надання відпустки на реабілітацію. Важкі форми захворювання та його ускладнення можуть бути причиною звільнення військовослужбовців з лав Збройних Сил (Сінопальiнков Д.І, і співавт. 2002). Проблема пневмоній надзвичайно важлива для медичного забезпечення особового складу, який бере участь у війнах та збройних конфліктах (Комаревцев В.Н. і співавт., 2000).

Виходячи з вищезазначеного, НП становить серйозну проблему військово-медичної служби різних країн світу.

## 1.2. Збудники негоспітальної пневмонії.

Етіологія НП безпосередньо пов'язана з нормальною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів (порожнини роту, носу, рото- і носоглотки) [1–5,

36]. Із великої кількості видів мікроорганізмів, які колонізують верхні дихальні шляхи, тільки деякі, які мають підвищену вірулентність, здатні при проникненні в респіраторні відділи легень викликати запальну реакцію навіть за мінімальних порушень захисних механізмів [59]. Типовими бактеріальними збудниками НП є:

— *S. pneumoniae* — грампозитивні коки, найбільш поширений збудник пневмонії в усіх вікових групах хворих (від 11 до 50 % та більше випадків) [3, 38, 73, 184];

— *H. influenzae* — грамнегативні палички, які призводять до розвитку пневмонії у 5–18 % дорослих, частіше у курців тютюну [2, 8, 79] та хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (в етіології пневмонії головну роль відіграють безкапсульні, серологічно нетиповані штами) [209];

— *M. catarrhalis* — грамнегативні кокобацили, менш актуальний збудник пневмонії (у 1–2 % хворих), має етіологічне значення, як правило, у хворих із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень [3, 209];

— *M. pneumoniae* — мікроорганізм, який не має зовнішньої мембрани, що обумовлює його природну стійкість до  $\beta$ -лактамних антибіотиків, спричиняє НП у 20–30 % осіб, які молодші 35 років; етіологічне значення цього збудника в старших вікових групах незначне (1–9 %) [23, 227];

— *C. pneumoniae* — мікроорганізм, який є виключно внутрішньоклітинним паразитом, близьким за структурою до грамнегативних бактерій; спричиняє пневмонію в 2–3 % випадків [3, 50, 51] (за даними ряду дослідників — до 11–16 % випадків [57, 58]), як правило, з нетяжким перебігом, досить часто в асоціації з іншими «легеневими» патогенами.

Деякі мікроорганізми в нормі рідко зустрічаються в складі мікрофлори верхніх дихальних шляхів. Частота їх виявлення, а відповідно, і значення в етіології НП підвищується у осіб старших вікових груп, із супутніми хронічними захворюваннями та іншими факторами ризику розвитку НП [23, 50]. До таких мікроорганізмів відносяться:

— *E. coli*, *K. pneumoniae* (дуже рідко інші представники родини *Enterobacteriaceae*) — ці збудники НП (менше 7 % випадків), як правило, зустрічаються у хворих із супутніми захворюваннями (цукровий діабет, застійна серцева недостатність, ниркова, печінкова недостатність та інші) [13, 77];

— *S. aureus* — збудник НП (менше 5 % випадків), як правило, у хворих з відомими факторами ризику (похилий вік, наркоманія, хронічний гемодіаліз, під час захворювання на грип) [51, 236].

До збудників НП відносяться і мікроорганізми роду *Legionella* — грамнегативні палички, що є облігатними патогенами. *Legionella spp.* (перш за все *L. pneumophila*) — нечастий збудник НП (2–10 %); однак легіонельозна пневмонія займає друге місце (після пневмококової) за частотою смертельних випадків від цього захворювання [6, 65–69].

Викликати НП може широке коло вірусних збудників: вірус грипу А і В, парагрипу, аденовіруси, РС-вірус, метапневмовірус, коронавірус, хантавірус, бокавірус, вірус кору та ін. [224]. За даними досліджень К. Нага в період 2006–2008 рр., М. Marcos в період 2007–2009 рр. найбільш розповсюдженими вірусними агентами серед хворих на НП були вірус грипу А (5–9 %), РСВ (2–5 %), ріновірус (2–3 %), а також аденовірус, вірус парагрипу типів 1, 2, 3, коронавірус – по 1 % [96, 127]. Дані отримані Т. Marrie (1994), вказують, що в етіології НП у амбулаторних пацієнтів частка респіраторних вірусів складає близько 15 %, і за цим показником вони перевищують навіть пневмокок [46]. За результатами досліджень J. Almirall (2000) та L. Jenings (2008), вірусна етіологія підтверджена у 29 %, при чому основними збудниками були ріновіруси і вірус грипу серотипу А, два і більше збудників виявлено у 16 %, у абсолютній більшості з переважанням вірусно-бактеріальної природи захворювання [58, 138]. Ще більш високий рівень наводять de Roux (2004) та К. Radigan (2011) – віруси є причиною НП більше ніж у 30 % амбулаторних пацієнтів [67,69]. Ряд дослідників наводить орієнтовні дані щодо 200 млн. щорічно виникаючих у світі випадків вірусної

пневмонії, вказуючи на факт значної недооцінки вірусів, як етіологічного фактора в розвитку інфекцій нижніх дихальних шляхів [119].

На долю мікст-інфекційної (вірусно-бактеріальної, вірусно-вірусної) природи пневмонії припадає від 8 до 70 % випадків [86, 126, 128, 218]. Визначення справжньої частоти змішаної етіології НП утруднене з ряду причин. По-перше, відсоток змішаних інфекцій зазвичай не перевершує 30 % за результатами більшості досліджень, що зумовлює необхідність обстеження достатньої кількості випадків НП. По-друге, наявність вірусних і «атипових» збудників зазвичай визначають за допомогою методу парних сироваток, що потребує як мінімум 14-денного терміну між зборами зразків сироватки. Це цілком можливо у випадку госпіталізації пацієнта, але завдає чималих труднощів у амбулаторних пацієнтів. По-третє, наявність різних видів комбінацій змішаних інфекцій. Приймаючи до уваги ці обмеження на сьогодні залишається дискусійним питання щодо тенденції відмінностей клінічного перебігу і наслідків НП в залежності від її етіологічного фактору. Встановлено, що серед пацієнтів інфікованих одночасно вірусом і бактеріальним патогеном, частіше розвивається тяжкий перебіг НП, ніж у випадку ізольованої бактеріальної етіології [70, 122]. Дане твердження стосується також рівня смертності хворих на вірусно-бактеріальну пневмонію в порівнянні з вірусною, зокрема грип-асоційованою. Так, за даними дослідження, проведеного von Baum та співавт. (2011), летальність склала 9 % і 3,2 % відповідно [71, 72].

Хоча самостійне значення вірусних збудників в якості безпосереднього етіологічного агента НП визнається не всіма дослідниками, більшість з них визнає, що ураження вірусами захисних механізмів легень сприяє створенню відповідних умов для бронхогенного інфікування респіраторної системи бактеріальними збудниками [219]. Це, в першу чергу, пов'язане з масивним ушкодженням війкового епітелію бронхів, насамперед вірусами грипу і аденовірусом [196].



При вірусній НП, яка в подальшому ускладнилась вторинною інфекцією, встановлено більш інтенсивний розвиток цитотоксичних реакцій в порівнянні з активністю Т-хелперів, що створює сприятливі умови для приєднання бактеріальної інфекції [207].

В окремих дослідженнях порівнювалось виявлення респіраторних вірусів серед різних груп хворих та у здорових осіб. Встановлено, що віруси як можливий етіологічний фактор були виявлені серед 31,7 % хворих на НП, а також у 7,1 % здорових осіб і у 51,7 % хворих на непневмонічні інфекції нижніх дихальних шляхів [117].

НП є одним з найтяжких ускладнень грипу. До середини ХХ сторіччя, в зв'язку із труднощами ідентифікації збудників, залишалось незрозумілим, чи може вірус самостійно викликати пневмонію, або її розвиток пов'язаний виключно із вторинною бактеріальною інфекцією. Перша можливість ретельного вивчення ролі бактерій та вірусів в розвитку пневмонії з'явилась лише під час пандемії 1957-1958 рр, коли було показано, що біля 25 % всіх фатальних пневмоній мали вірусну природу [163, 164, 165].

За сучасними даними, на долю грипу А і В припадає більше ніж 50 % всіх випадків вірусної пневмонії, при чому загальна кількість хворих на пневмонію в епідемічний період зростає в 2-3 рази [128, 136, 142]. Загальноприйняте твердження стосується ускладненого перебігу грипу, який проявляється первинною вірусною і вторинною бактеріальною пневмонією. За даними К. Nicholson (1999), пневмонія ускладнює перебіг грипу А у 5 – 38 % пацієнтів і грипу В – у 10 % [162]. Первинна вірусна пневмонія розвивається в результаті безпосереднього вірусного ураження легень та виникає через 2-3 дні після типового початку грипу. Найтяжчим проявом первинного вірусного враження легень є гострий респіраторний дистрес-синдром, що може призвести до летального наслідку через 4-5 днів від початку захворювання [166, 221]. Ретроспективний аналіз поширеності вторинних бактеріальних пневмоній під час епідемій грипу в 1918-1919 рр. та

1957-1958 рр. вказує на досить широкий інтервал від 2 до 18 %, що пов'язано насамперед з якістю діагностики [180, 182].

Первинна грипозна пневмонія виникає в результаті патологічної дії самого вірусу на епітелій респіраторного тракту. Слід зазначити, що не всі штами вірусу грипу мають однакову здатність вражати нижні відділи дихальних шляхів. Найбільш виражену тропність до нижніх дихальних шляхів мають штами вірусу грипу А (H1N1): вони виявляють здатність вражати епітелій практично всієї дихальної системи, аж до найдрібніших бронхів та бронхіол, в той час як вірус сезонного грипу вражає переважно епітелій ротоглотки. Це пов'язано з подвійною специфічністю вірусу H1 як до сіалових кислот ротоглотки, так і до сіалових кислот нижніх дихальних шляхів. Така тропність вірусу до сіалових кислот, що вистилають нижні дихальні шляхи, і зумовила головну його особливість – здатність викликати первинне ураження легень з розвитком гострого пошкодження легень [209].

Гістологічні зміни при первинних вірусних пневмоніях 1995 і 2009 років мало чим відрізняються. При первинній вірусній пневмонії характерною знахідкою є інтраальвеолярні геморагії. При вірусно-бактеріальній пневмонії інтервал між виникненням перших респіраторних симптомів та ознак втягнення в процес паренхіми легень може складати 4 доби. Вторинна бактеріальна пневмонія є найчастішим ускладненням грипу. За деякими даними, у 50% випадків її причинним мікробним фактором є *S. aureus* [87]. За даними іншого дослідження, при засіві шматочків легень хворих, які померли від грипу А (H1N1), з розвитком пневмонії у 2/3 виявлена мікст-інфекція: в 61 % – *Enterococcus faecium*, що не відповідає даним літератури, відповідно до яких основну етіологічну роль в розвитку пневмонії при грипі відіграють стрептококи [95]. Згідно з даними Центру контролю та профілактики захворювань США, під час останньої пандемії грипу в 2009 р. найчастішими бактеріальними збудниками НП були *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* [180].

Інфекція, яка викликана респіраторно-сінцитіальним вірусом, є провідною причиною пневмонії, бронхіолітів і трахеобронхітів у дітей перших років життя [93].

Коронавіруси стали причиною виникнення пандемії важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) в 2003 р., внаслідок чого захворіло більше 8000 людей в 29 країнах світу, з яких 774 людини померло. В наслідок результатів морфологічного дослідження легеневої тканини померлих від SARS, постало питання: чи пов'язаний бактеріальний запальний процес в легенях з природним перебігом хвороби, або ж він був ятрогенним внаслідок терапії антибіотиками і кортикостероїдами [94, 132].

Доведена вагома роль цитомегаловірусної, герпесвірусної інфекції в розвитку пневмонії серед імунокомпрометованих осіб, таких, як хворі на ВІЛ/СНІД, реципієнти трансплантованих органів [133, 134].

Аденовірусна інфекція може протікати з різноманітними проявами, від безсимптомних форм, до розвитку важкої пневмонії, спалах якої спостерігався в 2005, 2007 рр. в навчальних центрах армії США. З числа всіх хворих 76 % потребували госпіталізації, 47 % потребували проведення інтенсивної терапії, 18 % померло [129, 130]. Висока контагіозність аденовірусної інфекції підтверджена дослідженнями сероконверсії серед новобранців навчального центру Техаса, яка за 6 тижнів зростає з 34 до 97 % [131].

В літературних джерелах вказується на необхідність подальшого вивчення особливостей клінічного перебігу, стратифікації ризику, відмінностей лабораторно-інструментальних та рентгенологічних досліджень вірусних пневмоній, оскільки на сьогоднішній день вони достеменно не встановлені [118, 142, 179].

В сучасних рекомендаціях з лікування хворих на НП підкреслюють бажаність встановлення етіологічного діагнозу для обґрунтування призначення етіотропної терапії, що суттєво підвищує вимоги до рівня мікробіологічного дослідження клінічного матеріалу, отриманого у хворих

[25–31, 36]. Однак близько у 50 % пацієнтів, навіть за умови використання усіх можливих методів дослідження, не вдається визначити етіологію захворювання (з урахуванням атипичних, вірусних та анаеробних збудників) [77–79]. Пізня етіологічна діагностика у хворих на НП може призвести до зростання смертності, тому своєчасна і точна їх ідентифікація являється необхідною. Молекулярно-біологічні методи, в першу чергу ПЛР та її модифікації, відіграють дуже важливе значення в виявленні збудників НП [53, 54, 99, 153].

Для встановлення етіології НП використовують бактеріоскопічні, бактеріологічні, вірусологічні, серологічні та молекулярно-генетичні методи діагностики. Важливо оцінити наскільки результати, які отримані за допомогою даних методів, при дослідженні клінічного матеріалу, підтверджують наявність збудника в легенях або його етіологічну значущість у виникненні НП у даного пацієнта [1, 50, 77, 81–89].

Дослідження мокротиння є найбільш поширеним методом діагностики. За умови належного дотримання методики збору та транспортування мокроти це дослідження може бути досить інформативним. Основних етіологічних агентів НП виявляють за результатами мікробіологічного дослідження гнійної мокроти (наявність не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ( $\times 100$ )) шляхом засіву на відповідні щільні поживні середовища та виділенні їх в діагностично значущому титрі (не нижче  $10^6$  колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл) [7, 12, 13, 16].

Традиційний культуральний метод діагностики цілком виправдовує себе у випадку пошуку етіопатогенів НП, що легко культивуються, та визначенні їх чутливості до антибіотиків. Однак деякі мікроорганізми (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, облігатні анаероби та ін.) є надто чутливими до умов забору клінічного матеріалу, транспортування та культивування, наявності специфічних факторів росту або ж здатні до розмноження *in vitro* лише в культурі клітин (віруси, *S. pneumoniae*). Ще одним природним обмеженням культурального методу є повільний ріст

мікроорганізмів (особливо, мікобактерій та грибів) на штучних середовищах. Крім того, навіть за умови успішного культивування існує необхідність в послідуєчій ідентифікації виділених мікроорганізмів. Традиційні мікробіологічні методи ідентифікації ґрунтуються на використанні різних фенотипових тестів: виявлення специфічної ферментативної активності та особливостей метаболізму або здатності до підтримки росту на середовищах із селективними добавками. Складність стандартизації умов таких тестів, а також природна фенотипова варіабельність, яка притаманна багатьом мікроорганізмам, можуть бути причиною невірної ідентифікації [87, 90].

Більшість дослідників одноставно стверджують про високу чутливість методу ПЛР у виявленні вірусних агентів при ураженні верхніх і нижніх відділів дихальної системи [213, 214, 233]. Проте, залишається дискусійним питання доцільності проведення такого обстеження всім хворим на НП. Так, окремі дослідження вказують на те, що рання ідентифікація вірусної етіології сприяє зменшенню частоти призначення антибактеріальних препаратів, яка може досягати 52% [215, 216]. Інша думка стосується того, що витрати на проведення досліджень не компенсують очікуваного економічного результату [217].

На сучасному етапі актуальним питанням стає можливість застосування методів експрес діагностики, з метою виділення збудника НП за допомогою проведення полімеразної ланцюгової реакції, імунохроматографічних («швидких») тестів, безпосередньо в перші години звернення хворого [89, 90, 91, 92, 98].

### 1.3. Особливості етіологічної діагностики негоспітальної пневмонії, яка виникла у хворих з ГРВІ

Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) — збірна група захворювань, спричинених різними збудниками, що поєднані на основі спільності особливостей епідеміології, патогенезу та особливостей клініки [103].

Захворювання верхніх дихальних шляхів є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце — навіть в міжепідемічний період на них хворіє шоста частина населення планети. В Україні щорічно на ГРЗ хворіє від 10 до 14 млн осіб, що становить 25–30 % усієї та близько 75–90 % інфекційної захворюваності в країні. ГРЗ, які спричинюються вірусами, називають гострими респіраторними вірусними захворюваннями (ГРВЗ) [5].

Поширеність цих хвороб на земній кулі, залучення в епідемічний процес великої кількості людей, інколи тяжкі наслідки, значні економічні збитки зумовлюють актуальність респіраторних інфекцій для людства [39].

Респіраторні віруси розповсюджені як в людській популяції, так і серед тварин. У природних умовах вони непатогенні або мало патогенні для людини. Але, за певних умов, вони можуть викликати захворювання у людини — тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS), пташиний грип [114].

У міжепідемічний період грипу сезонне підвищення захворюваності на ГРЗ має зовсім іншу структуру, коли переважають збудники інших як ГРВЗ, так і ГРЗ. Визначення етіологічної структури сезонної захворюваності на ГРЗ має надзвичайно важливе значення, адже воно визначатиме лікувальну та профілактичну тактику [128, 129, 131, 132].

В Україні такі дослідження були проведені у Харківській області протягом сезонів 2003–2005 рр. Показано, що сезонне підвищення захворюваності на ГРЗ характеризувалося невеликою питомою часткою грипу, поліморфізмом збудників з переважанням вірусу парагрипу. У цілому, визначити етіологію ГРВЗ вдалося у 53,3 % пацієнтів, антигени грипу виявили не більше ніж у 2 % пацієнтів [133].

Є численні літературні дані за кордоном і в країнах СНД про роль респіраторних вірусів у розвитку НП у дітей, які складають 80–90 % в етіологічній структурі даного захворювання [10]. Інформації про поширеність; клінічні особливості, патогенетичні механізми вірусної

пневмонії у дорослих осіб у вітчизняній літературі мало [34, 95, 96]. За даними різних авторів, частка вірусів становить від 2 до 35% в етіологічній структурі НП [97–99]. Більш значуща роль в розвитку пневмонії у дорослих осіб відводиться вірусно-бактеріальній ко-інфекції, в основному поєднанню бактерій і вірусів грипу, особливо високопатогенного грипу типу А.

Вірусна пневмонія може бути первинною, коли вірус безпосередньо відповідальний за запальний процес в легеневій тканині, або ж вірусна інфекція, викликаючи порушення місцевого і загального імунітету, створює сприятливі умови для приєднання бактеріальної флори. Існує думка про можливість розвитку вірусної пневмонії у дорослих тільки при особливих станах: серцевій недостатності, ХОЗЛ та вагітності [30]. Але більшість дослідників виділяють вірусну пневмонію як окрему нозологічну форму [34, 96, 100–102].

Клінічний перебіг вірусної пневмонії, як і бактеріальної, залежать від виду інфекції та від стану імунної системи хворого. До найбільш поширених респіраторних вірусів, відповідальних за розвиток пневмонії, відносяться віруси грипу А (ВГА) і В (ВГВ), респіраторно-синцитіальний вірус (РС), вірус парагрипу, аденовірус (АДВ), ріновіруси та коронавірус, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (ТОРС) [20, 97, 103, 104].

Вторинна бактеріальна НП частіше розвивається у літніх і осіб з хронічною патологією легень. Вона виникає після 4–5-го дня захворювання, коли в клініці переважають симптоми вірусної інфекції, а фізикальна і рентгенологічна симптоматика майже не виражені [2, 18]. Зазвичай розвивається пневмококова пневмонія, рідше — стафілококова, яка на тлі грипу характеризується тяжким перебігом і високою летальністю [11, 40, 72].

Грипозна пневмонія найчастіше виникає в зимові місяці року, з листопада по лютий [105, 109, 110].

РСВ відноситься до РНК вірусів, до родини Paramyxoviridae, він менш схильний до мутацій на відміну від вірусу грипу. РС-інфекція зустрічається у всіх регіонах і реєструється круглий рік з піками захворюваності з листопада

по квітень. Реплікація вірусів відбувається в епітеліальних клітинах всіх відділів дихальних шляхів. Характерним є розвиток синдрому гострої бронхіальної обструкції. НП виникає у 2–11 % осіб, що переносять цю інфекцію. Частіше хворіють літні особи, особливо, які страждають хронічними захворюваннями серця і легень [104, 111–113]. Є зв'язок між піком активності РС-вірусу і розвитком у дорослих хворих тяжких випадків пневмококової пневмонії [109].

Вірус парагрипу, як і РС-вірус, відноситься до родини *Paramyxoviridae*, має оболонку, що містить гемаглютинін і нейрамінідазу. Виділяють 3 серотипи вірусу, здатних викликати пневмонію у молодих і літніх осіб. Найбільш типовим проявом цієї інфекції є ларингіт, часто розвиваються риніт та фарингіт. У дітей раннього віку можливий розвиток стенозу гортані [30]. Розвиток пневмонії при цій інфекції є частим і серйозним ускладненням і пов'язаний з приєднанням бактеріальної мікрофлори. Спорадичні випадки інфекції спричиненої вірусом парагрипу реєструються протягом усього року, підйом захворюваності спостерігається в осінньо-весняний період [31]. Активність парагрипозної, як і аденовірусної інфекції, не корелює з частотою розвитку інвазійної пневмококової інфекції [109].

Коронавірус відноситься до РНК-вірусів, до родини *Coronaviridae*, вірусний капсид вкритий відростками булавоподібної форми [114]. Спалахи коронавірусної інфекції реєструються протягом усього року в усіх вікових групах, підвищення захворюваності спостерігається взимку та ранньої весни. У 2002 році в Китаї виявлено захворювання, викликане коронавірусом, який не належав до відомих серологічних типів вірусів і викликав ТОРС або «атипову пневмонію». При цьому спостерігається дифузне ураження альвеол з підвищенням проникності аерогематичного бар'єру. У перші дні захворювання розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром, при якому відбувається випіт плазми і клітин крові в альвеоли і інтерстицій легень. Перебіг захворювання супроводжується високою лихоманкою, тяжкою інтоксикацією, вираженим кашлем і задишкою. При фізикальному



обстеженні виявляють ознаки пневмонії, при рентгенологічному — мультифокальні зливні інфільтрати. Перебіг захворювання часто ускладнюється бактеріальною суперінфекцією, периферичною полінейропатією, гострою нирковою недостатністю. Даний вірус має високий епідемічний і пандемічний потенціал [20, 71].

Аденовірус відноситься до ДНК-вірусів родини Adenoviridae. Він має тропність до клітин дихальної системи від слизової оболонки носа до альвеол, викликаючи бронхіт і пневмонію. Аденовірусна інфекція реєструється протягом усього року з сезонним підйомами в зимово-весняний період з листопада по березень [2; 31, 109]. Тяжкий перебіг захворювання може бути у осіб, які страждають хронічними захворюваннями серця і легень або мають пригнічення імунної системи [2, 31].

Риновірус відноситься до родини *Picornaviridae*, найчастіше є причиною респіраторних інфекцій у всіх вікових групах протягом усього року, але рідко в якості моноінфекції викликає розвиток пневмонії у дорослого населення [30].

Дані про частоту виявлення інших респіраторних вірусів серед дорослих осіб, що страждають на пневмонію, істотно різняться. Так, при обстеженні 300 дорослих хворих на НП в Новій Зеландії L. C. Jennings та співавтори (2008) [116] виявили вірусну інфекцію у 29 % пацієнтів, з них риновірус — у 10 %, ВГА — у 8 %, РСВ — у 4 %, АДВ — у 4 %, ПГВ — у 1 %, коронавірус — у 2 % обстежених осіб. В Іспанії M. Roux та співавтори (2004) [113] вірусну етіологію пневмонії у дорослих встановили в 18 % випадків: ВГА — у 44 % хворих, ВФВ — у 16 %, ПГВ — у 18 %, АДВ і РСВ — у 8,2 %. У Голландії, за даними J. J. Oosreheert та співавторів (2005) [93], вірусні пневмонії складала 12 % серед обстежених осіб: найчастіше виявлявся ВГА — у 13 %, рідше — риновірус — у 3 %, коронавірус — у 5 % і РСВ і ПГВ — у 1 % хворих. У США серед осіб після 50 років найбільш часто пневмонію викликав вірус грипу і РС-вірус [112, 117]. В Таїланді серед осіб з НП у віці старше 50 років переважав ВГА [63]. У Китаї в 2003–2004 рр.

серед обстежених хворих на НП у 19 % виявляли респіраторні віруси, найбільш часто — аденовірус — у 8,7 % пацієнтів, з них більш ніж у половини (у 65,7 %) вірусна інфекція поєднувалася з бактеріальною та переважно з мікоплазмою і гемофільною паличкою [20]. Відмічено, що НП змішаної вірусно-бактеріальної етіології протікає тяжче, супроводжується вираженою клінічною симптоматикою.

В Росії Ю. В. Щерба і І. В. Гончарова (2005) досліджували етіологію НП у дорослого населення Санкт-Петербурга із застосуванням методу імуноферментного аналізу сироватки крові. У 70 % випадків вони встановили наявність вірусно-бактеріальних та вірусно-вірусних асоціацій. У період сезонного підйому 2003–2004 рр. в 60 % випадків переважав ВГА (H3N2). РСВ, АДВ, ПГВ визначали з частотою 10–20 %. Асоціації збудників були типові для дуже молодих людей та осіб похилого віку, і вони не обтяжували клініку в порівнянні з моноінфекцією [218].

#### 1.4. Особливості виникнення та перебігу негоспітальної пневмонії у військовослужбовців строкової служби.

В структурі захворюваності військовослужбовців на НП провідна роль належить хворим з числа молодого поповнення. З ними пов'язано біля 80 % усіх випадків захворювання [10]. Проблема НП найбільш актуальна в з'єднаннях і частинах, в яких суттєве поповнення військових колективів відбувається за рахунок молоді, насамперед, у навчальних центрах. Так, захворюваність на НП в окремих навчальних центрах Збройних Сил України в декілька разів перевищує розповсюдженість НП серед військовослужбовців вцілому [10, 27, 29].

Надходження молодого поповнення у військові частини є пусковим фактором активації епідемічного процесу захворювання на НП [121, 124]. Дія цього фактору пов'язана із активізацією механізму передачі пневмотропних збудників, збільшенням кількості їх носіїв у колективі, підвищенням вірулентності збудників захворювання, внаслідок пасажу серед в/сл зі

зниженою імунорезистентністю. Доля останніх в колективах в період надходження молодого поповнення збільшується до 35 %, а їх загальна питома вага в структурі захворюваності НП досягає 65% і більше [199]. При цьому в зимовий період підвищення захворюваності значно вище, ніж влітку в результаті впливу ряду факторів, характерних для холодної пори року: зниження загальної імунорезистентності організму і його переохолодження, активація механізму передачі інфекції, більш тривале перебування військовослужбовців у закритих приміщеннях [29].

Перші дні і тижні військової служби найбільш впливають та ослаблюють захисні сили організму новобранця внаслідок стресової адаптації, військово-професійного, кліматичного та екологічного впливу на організм [237]. Ендокринно-метаболічні порушення, які виникають під впливом вказаних факторів, призводять до дисфункції і дисбалансу імунної системи, депресії загальної резистентності організму [204 238].

Захворюваність на НП у військових колективах характеризується спалаховим характером та зумовлює підвищення коефіцієнту неефективного використання особового складу, що призводить до дезорганізуючого впливу на процес бойової підготовки [197, 198]. Окрім того, звертає увагу й той факт, що епідемічні спалахи інфекцій дихальних шляхів, зокрема НП, являють реальну загрозу боєздатності військ, оскільки заходи які проводяться, не завжди призводять до суттєвого зниження захворюваності [65, 66].

Встановлено, що за останні 15 років стан здоров'я в/сл усіх категорій погіршився. Частка в/сл строкової служби з "добрим" рівнем фізичного розвитку знизилась на 17,5% і складала 62,8 % в 1997р. та 45,3 % в 2008 р. Медико-соціологічними дослідженнями доведено, що соціально-побутові умови майже у 50% в/сл усіх категорій були незадовільними. Вживання алкогольних напоїв притаманні 46,7 %, тютюнопаління 55,3 % анкетованим [235].

Широке розповсюдження тютюнопаління, особливо серед в/сл, підвищує частоту колонізації бронхіального дерева гемофільною паличкою, підвищує ризик пневмококової бактеріємії, а також визнається незалежним фактором ризику розвитку легіонельозної інфекції. При захворюванні на ГРЗ в мокротинні виникає неінвазивне розмноження пневмокока і гемофільної палички, ерадикація яких не впливає на перебіг захворювання [234].

Окремим фактором також виступає дефіцит маси тіла у окремих в/сл [15, 29, 31, 125, 194]. Так, в дослідженнях серед новобранців США, проведених R. Moore (1997), переконливо доказано зниження функції клітинної Т-ланки імунітету, який визначає елімінацію внутрішньоклітинних збудників, яке було асоційоване із впливом в перші 4-6 тижнів постійного стресу та обумовлене недостатнім енергетичним раціоном зі зниженням маси тіла [158].

Досить складним завданням є контроль над розповсюдженням респіраторних інфекцій та НП в колективах, що характеризуються скупченими умовами проживання, підвищеним фізичним навантаженням. Міри санітарно-гігієнічного характеру найчастіше не дають очікуваного ефекту [202, 237]. Навіть в найбільш сприятливих за санітарними показниками умовах Збройних Сил США, кількість нових випадків НП в період найбільш інтенсивної бойової підготовки досягає 7,1% [170]. В дослідженні Лучанінова Е. В. та співавт. (2006) було встановлено, що 85% призовників захворіли на НП вперше, а в 75% випадків пневмонія виникла на фоні ГРЗ [239]. За даними Агапітова С. А. (2007), при ретроспективному аналізі більше 800 випадків НП серед в/сл, встановлено, що у 60,5% захворювання виникло впродовж перших 6 місяців після призова [240].

Протиінфекційна резистентність людини до збудників респіраторної інфекції генетично детермінована. Вона залежить від багатьох соціальних і природних факторів і забезпечується впливом комплексу специфічних і неспецифічних захисних механізмів [39]. Біля 25 % військовослужбовців мають низьку імунорезистентність у відношенні до вірогідних збудників

інфекцій дихальних шляхів..Безперечний зв'язок захворюваності військовослужбовців ГРВІ і НП: рівні їх річної динаміки тісно корелюють, що вказує на спільність причин, зумовлених виникненням і розвитком епідемічного процесу при кожній нозологічній формі [12, 15].

Але на сьогодні неможливо отримати даних про вірусних збудників НП в організованих колективах, зокрема у військових частинах, серед військовослужбовців строкової служби, хворих цю недугою.

#### 1.5. Лікування хворих на негоспітальну пневмонію.

Інфекції нижніх дихальних шляхів, зокрема НП, є найбільш розповсюдженою причиною призначення АБТ, та за даними фармацевтичних компаній на їх лікування припадає приблизно 2/3 всіх антибактеріальних препаратів, що призначаються в світі.

Завдання АБТ полягає в досягненні не тільки клінічного ефекту, але й, по-можливості, бактеріологічного – повної ерадикації збудника [81, 173, 183].

Емпіричні режими АБТ, в залежності від перебігу та важкості НП, відображені у відповідних Національних рекомендаціях, які базуються на принципах доказової медицини та пропонують різні схеми лікування: β-лактами (особливо з інгібіторами β-лактамаз), макроліди, фторхінолони, тетрацикліни, комбінації різних груп [1, 21, 33, 42, 59]. Вибір стартової АБТ слід проводити із врахуванням даних етіології, профілю безпеки, зручності застосування, а також результатів клініко-економічного аналізу, який надає статистично значиме зменшення випадків НП, що можуть несприятливо протікати та призводить до зниження витрат на лікування [100–104, 106].

Головна особливість емпіричної терапії – вибір препарату на основі прогнозування можливого збудника в конкретній клінічній ситуації. Одночасно, за даними 13 проведених досліджень які охопили більше 4 тис. хворих на неважку НП, не досягнуто чіткого порозуміння у виборі стартової антибактеріальної пневмонії [140, 141, 231]. Найуживанішими препаратами

для проведення АБТ за даними S. Jane (2009) були азитромицин, цефтріаксон, ванкомицин, левофлоксацин [87].

Звертає увагу важливість призначення АБТ впродовж перших 4-х годин (в попередніх рекомендаціях впродовж 6-ти, 8-ми годин) після госпіталізації хворих та уточнення її режимів серед різних груп пацієнтів [50, 107, 108, 109, 110]. Два ретроспективних дослідження Medicare показали статистично значиме зниження смертності серед пацієнтів, які отримали ранню АБТ, в той час, як відкладена АБТ може призвести до розвитку фатальних ускладнень [103].

Одним з основних принципів лікування госпіталізованих пацієнтів з НП в теперішній час є ступінчаста АБТ, яка передбачає двоетапне застосування антибіотиків: на початку лікування застосовується парентеральна форма антибактеріального засоба, а за наявності позитивної динаміки стану – пероральна. Основною перевагою ступінчастої терапії є скорочення тривалості парентерального введення антибактеріального препарату, що призводить до значного зменшення вартості лікування, скороченню термінів перебування хворого в стаціонарі при збереженні високої ефективності лікування [2, 18, 59, 68, 210].

Противірусні засоби застосовують при тяжкому та середньотяжкому перебігові ГРВІ. Принципи проведення та тривалість відповідної противірусної терапії при ідентифікації вірусних збудників НП на даний час чітко не відображені в клінічних протоколах, окрім випадків призначення інгібіторів нейрамінідази у хворих з ускладненим перебігом грипу [119, 120].

Перелік медикаментозних засобів для проведення комплексного лікування НП є досить великим і включає проведення бронхолітичної, дезінтоксикаційної, протизапальної (в деяких випадках глюкокортикостероїдної), антикоагулянтної та/або дезагрегантної, імунокорегуючої, антиоксидантної терапії, застосування інгаляцій кисню, методів фізіотерапевтичного лікування, вітамінів тощо. Однак, для багатьох з них ефективність застосування не доказана [210].

Амантадин та римантадин є специфічними противірусними засобами, які діють лише на вірус грипу А шляхом блокади так званих М2-каналів. Однак ці препарати, поряд з вузьким спектром дії, недостатньо ефективні в лікуванні та профілактиці. У міжепідемічний період грипу їхнє масове застосування малоефективне. При відносно невеликій вартості їхніми недоліками є можливість виникнення серйозних побічних реакцій, а також стійкість до них вірусів грипу А, яку все частіше реєструють в багатьох країнах світу. Стійкими до них є і віруси пташиного та свинячого грипу [163, 186].

Осельтамівір та занамівір (інгібітори специфічної вірусної нейрамінідази) мають меншу частоту побічних реакцій, діють на віруси грипу А і В, рідше призводять до резистентності вірусу, однак висока вартість різко обмежує їх застосування.

Занамівір призначають в інгаляціях 2 рази на день по 5 мг для особам старше 12 років. Слід враховувати, що занамівір може спричинювати загострення бронхіальної астми чи інших хронічних неспецифічних захворювань легень.

Осельтамівір застосовують для лікування дітей від 1 року життя та дорослих у вигляді суспензії. Препарат також має досить вузький спектр дії (віруси грипу А і В, вірус пташиного грипу H5N1). За останніми публікаціями, віруси свинячого грипу також є чутливими до осельтамівіру, хоча дані рандомізованих досліджень щодо його ефективності відсутні. Суттєво звужує можливості його застосування з метою лікування та профілактики висока вартість препарату та відсутність впливу на інші збудники ГРВЗ.

Для лікування дорослих (від 18 років) хворих на грип застосовують рибавірин за відсутності протипоказань — вагітності, супутньої ниркової недостатності та гематологічної патології (в першу чергу гемолітичної анемії) — по 200 мг х 3–4 рази на добу під час їжі протягом 5–7 днів.

Найефективнішими засобами у лікуванні та профілактиці переважної більшості ГРВЗ, в тому числі й грипу, є препарати, провідним механізмом дії яких є стимуляція утворення інтерферону. До них відносяться тилорон, кагоцел, арбідол, бендазол, амізон і мефенамінова кислота. Серед них тилорон та кагоцел є найпотужнішими стимуляторами утворення ендогенного інтерферону [273].

Тилорон застосовують для лікування як дорослих, так і дітей з 7 років. Він є ефективним не лише при грипі, спричиненому людськими типами вірусу, а й інших ГРВЗ, в тому числі й пташиному грипі H5N1. Найефективнішим є призначення цього препарату у перші 3 доби від початку хвороби у дозі 125 мг двічі на день, у подальшому — через день. Усього 3–6 прийомів на курс лікування, можливі інші варіанти застосування. Крім того, тилорон має і пряму противірусну дію. Для профілактики препарат застосовується по 125 мг на тиждень протягом періоду епідемічного спалаху (1 місяць). Йому властивий так званий ефект післядії, при якому підвищений синтез інтерферону зберігається протягом 2 тижнів після закінчення прийому препарату. Вартість препарату суттєво менша, ніж осельтамівіру та занамівіру. Серйозні побічні ефекти не зареєстровані.

Кагоцел є потужним стимулятором утворення ендогенного інтерферону, який надає пряму противірусну дію, застосовують як для лікування, так і для профілактики у дорослих і дітей (включаючи пташиний грип H5N1 та свинячий грип A/H1N1). Препарат реалізує свою противірусну активність у перші 4 дні від початку захворювання. Він стимулює утворення ендогенних інтерферонів (альфа, бета, гамма) на рівні кишкового тракту, основна його маса (90 %) виводиться через травний тракт у незміненому вигляді, здійснюючи свою дію через рецепторний апарат клітин слизової оболонки травного тракту, є прикладом нешкідливого лікарського засобу.

Арбідол також є стимулятором утворення ендогенного інтерферону, але має дещо слабшу інтерферонстимулюючу дію, відтак і клінічний та профілактичний ефект менший [274].



Амізон та мефенамінова кислота належать до групи нестероїдних протизапальних засобів, мають помірну інтерфероніндукуючу активність. Їх застосовують під час лікування при необхідності зниження температури тіла.

Бендазол — найменш токсичний і найдешевший засіб. Призначають лише з метою профілактики грипу по 20 мг на день у дітей шкільного віку. Засіб вимагає щоденного прийому, може зрідка спричинювати зниження артеріального тиску. Однак невідома його профілактична дія по відношенню до більшості збудників ГРВЗ негрипозної етіології, ефективність його для профілактики грипу також помірна.

Доцільність застосування специфічного чи людського нативного імуноглобуліну на даний момент є дискутабельною, зважаючи на його сумнівну ефективність з одного боку, досить високу вартість та потенційну небезпеку інфікування різноманітними патогенами, що можуть бути передані через кров, з іншого.

Препарати рекомбінантного альфа-інтерферону використовують для лікування переважно пацієнтів з тяжкою формою грипу. Однак їхня ефективність стосовно грипу, спричиненого вірусом людського грипу, практично невідома, вони виявилися неефективними при лікуванні пацієнтів з пташиним грипом [0].

Специфічна профілактика грипу та інших ГРВЗ є важливою проблемою сьогодення з огляду на високу сезонну захворюваність. Специфічна профілактика має 2 основних компоненти, співвідношення між якими залежить від рівня захворюваності на грип та інші ГРВЗ:

- вакцинопрофілактика;
- хіміопрофілактика.

При загрозі розвитку епідемії (пандемії) грипу специфічна вакцинопрофілактика проводиться за 2–3 місяці до передбачуваного початку епідемії. Під час епідемії вона доповнюється хіміопрофілактикою противірусними препаратами та індукторами інтерферону в осіб, які з певних причин не отримали щеплення проти грипу.

Іншим повинен бути підхід до профілактики грипу та інших ГРВЗ в міжепідемічний період під час сезонного підйому захворюваності. Основне значення має хіміопрфілактика препаратами, що стимулюють утворення інтерферону. Її може доповнювати щеплення окремих груп ризику у випадку можливості розвитку обмеженого спалаху грипу. Однак для цього повинен проводитися серологічний та вірусологічний моніторинг поширення вірусів респіраторної групи [140].

Важливим питанням залишається профілактика захворювання на НП, доведеним засобом якої є проведення активної специфічної імунізації. В довакцінальну еру більше ніж 20 % військовослужбовців знімалися з бойового чергування через хвороби [135]. В багатьох дослідженнях свою ефективність довели ряд полівалентних вакцин, такі як пневмококова полісахаридна 23-х валентна (pneumococcal polysaccharide vaccine – PPV, Pneumo 23), 7-ми валентна кон'югована (PCV-7, Prevenar), а також 8-ми (Synflorix) та 16-ти валентні (Prevenar -13) вакцини. Ефективність PCV-7 складає понад 97% у відношенні до інвазивної пневмококової інфекції, викликаній серотипами збудника, полісахариди яких входять до складу вакцини, і понад 89% – стосовно всіх серотипів [111, 112, 113,]. В окремих дослідженнях вказується на суттєве збільшення, зокрема в організованих колективах, випадків безсимптомного перебігу НП, серед осіб які отримали пневмококову вакцину [161]. За даними Шаповалової Т. Г. та ін. (2012) виявлено більш скорішу регресію НП, зменшення в 2,2 рази загальної кількості хворих з важким перебігом НП серед вакцинованих осіб в порівнянні з невакцинованими, а також вдвічі меншу кількість парапневмонічних ускладнень [205].

В дослідженні Жоголева С. Д. (2011) виявлений значний епідеміологічний ефект у вигляді зниження захворюваності на НП в 2,7-1,7 рази впродовж 5 міс. після вакцинації (вакцини Грипол, Pneumo 23) та застосування препарату арбідол [208].

Також суттєво впливає на рівень захворюваності проведення вакцинації населення проти грипу, з метою недопущення розвитку можливого ускладнення у вигляді НП [114, 115]. Достатньо показовим є проведене у Польщі фармакоекономічне порівняльне дослідження, яке показує, що вакцинація суттєво зменшує загальні витрати: так для лікування одного хворого на ГРЗ та грип в середньому витрачається біля €25, а хворого на амбулаторну НП – €48, в той час як собівартість вакцини значно нижче [116]. В ряді досліджень показана ефективність проведення курсів антибактеріальної хіміопрофілактики НП, яка набуває актуальності саме у осіб, що перебувають в організованих колективах [9].

На даний час в Україні не достатньо вивчені питання вірусно-бактеріальних пневмоній нетяжкого перебігу в організованих колективах. Таким чином, проведення роботи, яка спрямована на підвищення якості діагностики та лікування таких хворих, з урахуванням особливостей її клінічного перебігу стало метою даної роботи.

Економічний аналіз витрат на діагностику та лікування є необхідною складовою системи охорони здоров'я, оскільки, незалежно від того, наскільки багате суспільство, ресурсів на медицину недостатньо і потреба в них залишається необмеженою. Одним із найважливіших підрозділів економіки охорони здоров'я є фармакоекономіка — економічний аналіз результатів і вартості медичних програм для визначення доцільності їх подальшого застосування. Підвищує значущість економічних аспектів фармакотерапії невинне щорічне збільшення фармацевтичних витрат — затрати стаціонарів на лікарські засоби в середньому складають 15–20 % від їх бюджету, з них на долю антибактеріальних та противірусних препаратів припадає 50–60 % [50, 141–147].

Серед організаційних методів, які запропоновані в останні роки для скорочення витрат на проведення антибактеріальної та противірусної терапії, виділяють програми, що спрямовані на підвищення якості діагностики та лікування пневмонії, використання більш раціональних методів лікування,

зниження витрат на перебування хворого в стаціонарі або амбулаторне лікування хворих, обмеження використання медикаментів і т.п. [148, 149].

Першочерговим завданням вважають підвищення кваліфікації лікарів у галузі щодо антимікробної та противірусної терапії, урахування локальної структури антибіотикорезистентності та підвищення якості досліджень в лабораторіях клінічної мікробіології та вірусології [150].

Ці умови тісно взаємозв'язані та вкрай необхідні, так як тільки володіння сучасними знаннями в області антиінфекційної хіміотерапії та клінічної мікробіології, а також об'єктивної епідеміологічної ситуації допоможе лікарю уникнути помилок при призначенні антибіотиків та противірусних препаратів, зменшити селекцію резистентних штамів, знизити кількість випадків невиправданого призначення медикаментів та витрати на них, підвищити контроль за застосуванням антиінфекційних препаратів [151, 152].

Найбільш повно вивченою організаційною програмою щодо раціоналізації антибактеріальної терапії є програма її спрощення з ранньою заміною парентеральної терапії пероральною — ступінчаста терапія [153–155]. Потенційні переваги раннього переходу на пероральний прийом антибіотиків полягають в суттєвому зниженні вартості лікування (витрати на закупівлю та введення антибіотиків; зменшення кількості ускладнень, які обумовлені парентеральним введенням препаратів та ін.), а також в зменшенні тривалості госпіталізації, що дозволяє завершити реабілітацію пацієнтів у більш сприятливому оточуючому середовищі та уникнути ризику приєднання нозокоміальної інфекції [153].

Ще більш активною стратегією, ніж ступінчаста терапія, є пероральне застосування антибіотиків із самого початку лікування [38, 156, 157]. Результати проведених досліджень показали, що ретельно відібрані пацієнти з малою кількістю факторів ризику (вік більше 65 років, хронічний алкоголізм, паління тютюну, цукровий діабет та ін.) можуть бути успішно вилікувані пероральним прийомом антибіотиків широкого спектру дії в

якості початкової терапії. Зниження витрат при застосуванні цієї стратегії зумовлене різницею у вартості пероральних і парентеральних антибіотиків, значним зниженням вартості введення антибіотика, можливістю ранньої виписки пацієнта із стаціонару та зниженням ризику розвитку нозокоміальної інфекції. Окрім того, лікування для хворого є більш комфортним.

Очевидні переваги цього методу дозволяють максимально знизити частоту госпіталізації, за винятком випадків, коли мають місце інші показання для стаціонарного лікування (тяжкість супутньої патології, зміни в психічному статусі та ін.) [154]. Результати проведених досліджень піднімають важливе питання про показання для стаціонарного лікування у великої кількості хворих на НП, а також визначення критеріїв вибору пацієнтів, яким безпечно призначити для початкової терапії пероральні антибіотики.

При проведенні фармакоеконімічного аналізу враховують усі затрати, які пов'язані з проведенням досліджуваного лікування [163, 164]. У поняття вартість включають три основних компоненти [164, 165]: пряма вартість, побічна вартість та нематеріальна вартість.

В свою чергу пряму вартість поділяють на перемінну та фіксовану вартості. Перемінна вартість напряму залежить від кількості пацієнтів — це вартість препаратів, лабораторних методів досліджень та т. п.; фіксована вартість протягом визначеного часу (звичайно протягом 1 року) не залежить від кількості пацієнтів — це капітальні витрати, вартість устаткування, зарплата медперсоналу. Побічна вартість не залежить прямо від надання медичної допомоги. Вона включає в себе витрати, що пов'язані з тимчасовою або постійною втратою працездатності, витрати самого пацієнта або його родичів.

Нематеріальна вартість пов'язана зі зниженням якості життя пацієнта внаслідок захворювання. Її важко виразити в грошовому еквіваленті, однак вона може мати визначальний вплив в деяких медичних програмах.

Достовірність результатів фармакоекономічних досліджень визначається дотриманням наступних вимог [163]:

- результати і вартість застосування досліджуваного методу повинні оцінюватись одночасно,
- дослідження повинне бути порівняльним, рандомізованим та, за можливості, проспективним; не виключається можливість використання і ретроспективного аналізу; однак в такому випадку необхідно бути повністю впевненим в достовірності наявних даних — оцінювати результати, які отримані в ході контрольованих клінічних випробувань, або загальнопризнані бази даних.

При проведенні фармакоекономічних досліджень використовують 4 основних типи фармакоекономічного аналізу [165]:

- «мінімізація вартості» (cost-minimisation analysis — CMA),
- «вартість-ефективність» (cost-effectiveness analysis — CEA),
- «вартість-перевага» (cost-benefit analysis — CBA),
- «вартість-користь» (cost-utility analysis — CUA).

Аналіз «мінімізація вартості» — найбільш простий метод фармакоекономічного аналізу. Основною умовою його проведення є достовірно доказана однакова клінічна ефективність та безпека досліджуваних методів лікування. При цьому проводиться порівняння тільки вартості цих методів. Цей вид фармакоекономічного аналізу використовується менш частіше ніж інші, так як більшість препаратів мають різну клінічну ефективність. Обґрунтованим є застосування цього виду аналізу при порівнянні препаратів генериків з торговими аналогами, різні умови введення препарату (вдома, в стаціонарі). В інших випадках для проведення аналізу «мінімізація вартості» необхідно довести відсутність відмінностей в ефективності препаратів дослідження.

Фармакоекономічні дослідження специфічні для кожної країни. Специфіка досліджень не пов'язана з різними підходами до їх планування, проведення та аналізу отриманих результатів. Вона зумовлена різницею між

країнами в епідеміології захворювань, вартості лікарських препаратів та медичних послуг, в організації системи охорони здоров'я та джерелах їх фінансування [150, 160, 169–173].

В Україні, як і в інших країнах, існують свої особливості застосування антибактеріальних та противірусних препаратів в терапії НП, що пов'язано з етіологічною структурою захворювання, доступністю медикаментів, прийнятими підходами до лікування. В зв'язку з цим, зарубіжні фармакоеконімічні дані не завжди можливо екстраполювати на нашу систему охорони здоров'я. Для отримання достовірних фармакоеконімічних даних необхідно провести власні локальні фармакоеконімічні дослідження з використанням загальноприйнятих статистичних методів розрахунку [174].

На даний час в Україні не достатньо вивчені питання призначення антибактеріальних та противірусних препаратів при захворюваннях органів дихання з урахуванням не тільки клінічної ефективності, але й економічних факторів. Таким чином, проведення роботи, яка спрямована на фармакоеконімічну оптимізацію антимікробної терапії хворих на вірусно-бактеріальну НП є актуальною і перспективною. Все це склало передумови виконання даної роботи, визначило мету і завдання дослідження.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Загальна характеристика хворих

В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення антиінфекційної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік 18 років та більше;
- наявність клінічних та рентгенологічних ознак пневмонії, яка виникла у них в амбулаторних умовах та мала нетяжкий перебіг, але потребувала госпіталізації до соматичного стаціонару (терапевтичного або пульмонологічного).

Критерії виключення:

- наявна або передбачувана непереносимість препаратів дослідження;
- проведення антибактеріальної терапії НП препаратами дослідження впродовж останніх 3 міс з приводу будь-якого захворювання;
- вагітність або лактація;
- тривале лікування системними глюкокортикостероїдами (прийом преднізолону в дозі 10 мг/добу та вище);
- захворювання на туберкульоз;
- наявність бронхоектазів;
- злоякісні новоутворення;
- ВІЛ/СНІД;
- алкогольна та/або наркотична залежність.

Для вирішення задач дослідження обстежили та пролікували 224 хворих на НП, які перебували на лікуванні в соматичних відділеннях (пульмонологічному та терапевтичному) Чернігівського військового



госпітально Міністерства оборони України, Деснянського військового госпітально Міністерства оборони України, Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» Міністерства оборони України (ГВМКЦ). Діагноз негоспітальної пневмонії встановлювали відповідно до рекомендацій, наведених в Наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [3].

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 аускультатії. До початку лікування та на 10 – 15 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 проекціях) та електрокардіографію.

На підставі аналізу даних клінічного, рентгенологічного та лабораторних методів дослідження відповідно до рекомендацій, наведених в наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р., усі хворі на НП належали до III клінічної групи і були госпіталізовані до терапевтичного або пульмонологічного стаціонару.

За даними рентгенологічного дослідження у  $(21,2 \pm 5,7)$  % хворих спостерігали двобічне ураження, у  $(34,8 \pm 7,7)$  % хворих інфільтрація була виявлена в лівій легені, а у  $(44,0 \pm 8,4)$  % — правобічна локалізація.

Більшість хворих надходили до стаціонару на 6 – 7 добу від початку захворювання, в середньому на  $(6,2 \pm 3,5)$  дня.

Більшість хворих  $(79,9 \pm 5,5)$  % палили, причому  $(50,4 \pm 8,5)$  % пацієнтів мали стаж паління більше 3-х років. Супутні захворювання були виявлені у  $(14,4 \pm 4,2)$  % хворих: синусит у 19, тонзиліт у 13, хронічний

тонзиліт у 6, гастрит у 4. Невисоку кількість супутніх захворювань можна пояснити тим, що переважну кількість хворих ( $94,2 \pm 1,9$ ) % склали військовослужбовці строкової служби, яки пройшли медичну комісію у військових комісаріатах за містом проживання.

## 2.2. Методи досліджень

Для виявлення основних етіологічних агентів НП усім хворим проводили мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу, який був інформативним у 146 хворих (згідно критеріїв наказу МОЗ України № 30 від 09.02.98 та № 128 від 19.03.2007 р., а також Наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р., який адаптований у відповідності до правил GLP) [10].

Матеріалом для мікробіологічного дослідження було мокротиння, змиви або мазки із носової порожнини та кров, яку отримували шляхом венепункції. При виборі проб в кожному випадку враховували особливості інфекційного процесу, місце максимальної локалізації збудника, шляхи та термін його виділення в оточуюче середовище. Матеріал відбирали у найбільш ранні терміни — 2 – 3 добу від початку захворювання.

Під час забору проб суворо дотримувались запобіжних заходів щодо зараження медичного персоналу, обмеження контамінації матеріалу та збереження життєздатності збудника.

Для бактеріологічного дослідження використовували мокротиння, отримане з нижніх дихальних шляхів при глибокому відкашлюванні до прийому їжі. Матеріал збирали до початку антибактеріальної терапії в стерильні контейнери. Термін зберігання матеріалу від забору до подальшого дослідження не перевищував 1 – 2 год при кімнатній температурі.

Перед бактеріологічним дослідженням мокротиння його мікроскопували в нативному стані для визначення доцільності подальшого проведення мікробіологічного аналізу. Мазок мокротиння, пофарбованого за Грамом, вважали інформативним за наявності не менше 25 лейкоцитів та не більше 10 епітеліальних клітин в полі зору ( $\times 100$ ) [11].

Кількісну оцінку мікробної популяції в мокротинні проводили кількісним методом за Dixon та Miller в модифікації Л. Г. Селіної шляхом засіву на відповідні щільні поживні середовища. Діагностично значущими вважали результати дослідження мокротиння у разі виявлення потенційного патогену в титрі не нижче  $10^6$  колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл [14, 15, 80].

Первинний засів мокротиння проводили кількісним методом на кров'яний та шоколадний агар, основу яких складав Колумбійський агар. Для виділення проблемних мікроорганізмів (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) до кров'яного або шоколадного агару додавали 5 % еритроцитарну масу. Для виявлення умовно-патогенної мікрофлори (*S. aureus*, *Enterobacter spp.*, а також дріжджоподібні та плісняві гриби) засів проводили на середовища Сабуро, ЖСА та Ендо. Засів на ці середовища здійснювали традиційними методами (методом секторних засівів, об'ємним методом з розведенням матеріалу та ін.) для одержання ізольованих колоній, які використовували для отримання чистих культур, їх диференціації та подальшої ідентифікації. Паралельно досліджуваний матеріал засівали на рідкі середовища збагачення (цукровий бульйон і сировотковий бульйон). Посіви інкубували при температурі 37 °С в атмосфері з 5,0 % вмістом вуглекислого газу (CO<sub>2</sub>-інкубатор) [12].

Виділенні культури мікроорганізмів ідентифікували за допомогою тест-систем API виробництва фірми «bioMérieux», Франція.

Чутливість виділених мікроорганізмів до антибіотиків визначали дискодифузійним методом на поживних середовищах Мюллер-Хінтон агар виробництва «bioMérieux», Франція. Використовували диски виробників — фірм Росії та США (BBL). Для визначення чутливості використовували контрольні штами NCCLS (*S. pneumoniae* ATCC 49619, *H. influenzae* ATCC 49247, *S. aureus* ATC 25923, *E. coli* ATC 25922, *P. aeruginosae* ATC 27953 та ін.).

В роботі використовували комплекс методичних підходів, що включали в себе класичні вірусологічні дослідження (виділення та ідентифікацію вірусу в культурі клітин, реакція гальмування гемаглютинації (РГГА), реакції гемадсорбції (РГадс), серологічні дослідження у парних сироватках крові та сучасні експрес методи індикації вірусів та вірусних антигенів в клінічному матеріалі та в культурі клітин (імуноферментний аналіз (ІФА), метод флуоресціюючих антитіл (МФА) у прямому варіанті, прості/швидкі тести на основі імунохроматографічного аналізу (ІХА) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) з фіксацією результату або в реальному часі – realtime-PCR, або з використанням агарозного гелю та забарвлення зразків ДНК бромідом етідію.

Виділення та ідентифікацію ізолятів вірусів грипу А і В здійснювали у відповідності до рекомендацій Наказу МОЗ України №30 від 09.02.1998 р.

Алгоритм тестування на віруси грипу включав в себе наступні етапи:

— центрифугування матеріалу, взятого від хворого з метою одержання осаду клітин, який у подальшому використовували для приготування мазків із флуоресціюючими імуноглобулінами та проведення МФА;

— інокуляцію культури клітин MDCK або курячих ембріонів матеріалом від хворого з метою виділення вірусу грипу;

— ідентифікацію виділеного вірусу грипу в РГГА із типоспецифічними або штамоспецифічними сироватками для встановлення типової або штамової приналежності вірусу [11, 13].

Специфічну діагностику РС-вірусу проводили шляхом виділення збудника у чутливій культурі клітин (Нер-2) з подальшою індикацією вірусу у РГадс, або за характерною цитопатичною дією (ЦПД), або за наявністю внутрішньоядерних включень, що виявляли за допомогою МФА.

В роботі використовували типоспецифічні імунні сироватки до вірусів грипу А(Н1N1), А(Н3N2), В; РС-вірусу виробництва Науково-дослідного інституту грипу РАМН (Росія).

Серологічна діагностика вірусної інфекції ґрунтувалася на виявленні збільшення титру противірусних антитіл у 4 і більше рази за результатами класичного серологічного методу дослідження — РГГА, яку виконували мікрометодом із застосуванням мікропланшетів для імунологічних досліджень.

Імуноферментний аналіз (ІФА) застосовували тільки для етіологічної діагностики грипу у хворих з метою виявлення рибонуклеопротейного родоспецифічного антигену вірусу грипу в носоглотковому секреті (змиви) хворих. У якості досліджуваного матеріалу використовувати і мазок із носу, що є допустимим, при цьому ватний тампон із слизовим виділенням і клітинами ресуспензували в 2 мл ФСБ з 0,05 % ТВІН-20, а перед постановкою двічі заморожували та розморожували для видалення вірусних антигенів із клітин. Підготовлені у такий спосіб матеріали зберігали при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до постановки ІФА.

Для імуноферментного аналізу (ІФА) використовували наступні тест-системи:

- RIDASCREEN Influenza A IgA (K 6311) R-biopharm, Німеччина;
- DIA-HSV $\frac{1}{2}$ -IgG набір Т 1-12, кат.№Т-14G07С с. № 031\1-09, термін придатності до 07.08.2010, ДіапрофМед, Україна;
- DIA-CMV-IgG набір Т 1-12, кат. № Т-13G07С с. № 035-09, термін придатності до 07.08.2010, ДіапрофМед, Україна;
- DIA-Chlamydia набір Т 1-12, кат. № Т-0907С с. № 054\1-09, термін придатності до 12.05.2010, ДіапрофМед, Україна.

Для діагностики грипу А та грипу В використовували одночасно по дві тест-системи виробництва Науково-дослідного інституту грипу РАМН (Росія). Дослідження за методом ІФА здійснювали у відповідності з інструкцією до тест-системи.

Для ІФА використовували: автоматичний промивач «WELLWASH-4Mk-2» (Termo Electron, Фінляндія), спектрофотометер «MULTISKAN

ASCENT» (Termo Electron, Фінляндія), одно- та восьмиканальні автоматичні дозатори, (Termo Electron, Фінляндія).

МФА використовували для виявлення вірусних антигенів у мазку із носової порожнини за допомогою мічених флюорохромами специфічних противірусних глобулінів. Для діагностики використовували імунні сироватки до вірусів грипу А(Н1N1), А(Н3N2), В; парагрипу 1, 2, 3, 4; РС-вірусу, ріновірусу та аденовірусу виробництва Науково-дослідного інституту грипу РАМН, Росія. Аналіз препаратів проводили на люмінісцентному мікроскопі «Люмам Р-3» з використанням імерсійного об'єктиву 90×1,25 Л, окуляра ×5, синьо- фіолетових світлофільтрів збудження СФ1-2 та теплозахисних світлофільтрів СЗС 7–2 та СЗС 14–4. Результат дослідження вважали діагностично значущим у разі виявлення специфічного дифузного або гранулярного світіння в цитоплазмі або ядрі 3 – 4 клітин циліндричного епітелію з яскравістю, що оцінюється за системою чотирьох плюсів (4+), не менше як на (2+) [10].

Серологічна діагностика грипу ґрунтувалась на виявленні збільшення титру протигрипозних антитіл в 4 і більше разів у динаміці захворювання або на визначенні специфічних імуноглобулінів класу М (IgM), яку здійснювали класичними серологічними методами дослідження.

Для реакції непрямой гемаглютинації (РНГА) застосовували стандартні еритроцитарні діагностикуми для визначення збудників грипу А і В та респіраторних коронавірусів.

Проведення досліджень методами ІФА, ПЛР та РНГА проводили у відповідності з інструкцією до тест-системи.

РНГА здійснювали в парних сироватках крові. Чутливість методу по відношенню до вірусів грипу та коронавірусів складала відповідно 92,9 % та 88,0 %. Еритроцитарний діагностикум на коронавіруси був виготовлений із штаму 229Е.

Дослідження здійснювали в 2 етапи. На першому етапі усі біоматеріали, що були отримані від хворих на НП у 2008 році, та 15

матеріалів, отриманих на початку 2009 року, були досліджені методами ІФА та РНГА. Оскільки матеріалом для дослідження були парні сироватки крові, отримані на початку захворювання та при виписці хворих зі стаціонару, було проведено визначення специфічних антитіл до збудників респіраторної групи (вірусів грипу А і В, респіраторних коронавірусів).

Вперше в Україні з метою етіологічної діагностики грипу А був апробований метод ІФА на визначення імуноглобулінів класу А в сироватці крові хворих. Метод доповнює вірусологічні дослідження, здійснені за допомогою РНГА із специфічним еритроцитарним діагностикомом. ІФА на ІgА дозволяє встановити етіологічний діагноз грипу А за однією сироваткою крові. Принцип методу полягав у специфічній взаємодії поверхневих антигенів вірусу грипу А, сорбованих на дні лунок полістиролового мікропланшету для ІФА з імуноглобулінами класу А, що містяться у сироватці крові хворого. В якості хромогену використовували ТМБ. Облік результатів здійснювали у 2-х хвильовому режимі (450/620 нм).

На другому етапі дослідження, яке здійснювали в сезон епідемічного підйому захворюваності на грип та інші гострі респіраторні інфекції та об'явленої пандемії, викликаній вірусом грипу А Н1N1 (swine) Каліфорнійський, ми врахували відповідні рекомендації ВООЗ щодо діагностики штамів вірусу грипу за допомогою молекулярних методів діагностики. Для цього використовували рекомендації протоколу: «Специфічна для грипу типу А звичайна ПЛР та ПЛР у реальному часі», а також «Протокол ЗТ-ПЛР у реальному часі», розробленого CDC, для виявлення та характеристики вірусу грипу А (Н1N1) (версії 2009 року).

Особливу увагу в роботі приділяли методам лабораторної діагностики грипу, оскільки віруси грипу людини А і В мають найбільше епідемічне значення для практики охорони здоров'я. Саме вони викликають практично щорічні епідемії, а з появою нових високо патогенних штамів – пандемії, які, зазвичай, охоплюють майже третину населення планети. Важливо, що найближчим часом, за даними експертів ВООЗ, очікується шифтова зміна

вірусу грипу, що має призвести саме до нової пандемічної ситуації. ВООЗ прогнозує, що початок пандемії є не передбачуваним, а тому загроза глобального масштабу має привертати особливу увагу кожного лікаря до специфічної діагностики грипу.

Враховуючи появу та стрімке розповсюдження територією України пандемічного збудника вірусу грипу А (H1N1) 2009, паралельна циркуляція його з сезонними вірусами грипу А і В, дослідження здійснювали експресними методами, акцентуючи увагу на молекулярно-генетичних дослідженнях методом ПЛР у реальному часі. Використовували набори реактивів Російського та Корейського виробництва. Набір RV-12 застосовували для одночасного визначення в одному клінічному матеріалі 12 збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій. Набори реактивів «Амплісенс» (Росія) використовували для диференціації вірусу пандемічного грипу та вірусу пташиного грипу.

### 2.3. Антимікробна терапія та оцінка її ефективності

Основу терапії хворих на НП складали антибактеріальні препарати, які усім хворим призначали емпірично, до отримання результатів бактеріологічного дослідження, згідно критеріїв Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

#### Оцінка ефективності лікування

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-лабораторних та рентгенологічних показників з урахуванням критеріїв, які наведені в Європейському посібнику з клінічної оцінки антимікробних лікарських засобів (Пер. под ред. А.Г. Чучалина, 1996). Для оцінки клінічної ефективності препаратів дослідження використали 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. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращення) вираженість симптомів та рентгенологічних ознак захворювання.

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 виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного препарату дослідження. Для кожного небажаного явища у відповідності з визначеними критеріями оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий). Для аналізу безпеки та переносимості антибіотиків дослідження використали результати обстеження усіх рандомізованих пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату дослідження, незалежно від того, закінчили вони дослідження чи ні.

#### Статистична обробка отриманих результатів

Усі отримані результати досліджень накопичували у розробленій нами електронній базі даних на основі програми «Excel», що дозволило проаналізувати отримані результати із використанням методів варіаційного аналізу. Збереження баз даних та їх математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Описова статистика (кількість спостережень, середнє значення, помилка середнього значення, частота, процент) наведена для усіх показників аналізу з урахуванням їх типу (кількісний, якісний) [59].

Оскільки групи спостережень були невеликими, достовірність змін показників для кожної групи перевіряли з використанням парного t-критерію Ст'юдента (для незалежних спостережень і зв'язаних серій спостережень), критерію Фішера (для розподілень, далеких від нормальних, і за кількості спостережень менше 30), а також критерію Менна-Уїтні (при порівнянні якісних показників) (Лапач, Чубенко, & Бабич, 2000).

### **РОЗДІЛ 3. АЛГОРИТМ ЕТІОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ВІРУСНО- БАКТЕРІАЛЬНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ШІ КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ. СПЕКТР ТА ЧАСТОТА ВІРУСНИХ І БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗБУДНИКІВ У ЦЬОГО КОНТИНГЕНТУ ХВОРИХ**

До початку антибактеріальної терапії, для визначення спектру збудників НП, всім хворим провели вірусологічне та мікробіологічне дослідження харкотиння, змиву та/або мазка з носу.

#### **3.1. Алгоритм етіологічної діагностики**

Для вирішення першого завдання було вивчено інформативність різних методів діагностики вірусних збудників НП. За результатами проведеного вірусологічного дослідження парних сироваток крові у 224 хворих встановили діагностичне зростання титрів антитіл (4 і більше рази) до вірусу грипу А у 35,7 % осіб, до респіраторного коронавірусу – у 10,2 % осіб. Методом ІФА з застосуванням тест-системи на виявлення імуноглобулінів класу А до вірусу грипу кількість позитивних результатів співпала з результатами в РНГА і склала 33,3 %.

Таким чином, отримані показники 100 % чутливості та специфічності дещо відрізняються від заявлених 99,2 %, що може бути пояснено відносно невеликою вибіркою досліджень у порівнянні з масовими дослідженнями виробника.

Серологічні методи дослідження були спрямовані на виявлення збільшення титрів специфічних антитіл у 4 і більше разів до вірусів грипу, парагрипу, аденовірусів та РС-вірусу. У більшості випадків вони підтвердили результати вірусологічних досліджень та результати, отримані методами експрес-діагностики. З нашої точки зору серологічні методи займають дуже багато часу (результат можна отримати через 3 – 4 тижні) і мало інформативні.

Встановлено однакову високу інформативність методів експрес-діагностики — імуноферментного аналізу (ІФА) та імунохроматографічного аналізу (ІХА), в порівнянні з класичним вірусологічним методом виділення вірусів грипу в культурі клітин — 100 %.

Швидкість, простота виконання, висока інформативність та відсутність потреби в додаткових коштовних реактивах та устаткуванні надають переваги швидким ІХА-тестам перед традиційними методами досліджень. Необхідно підкреслити, що наказом МОЗ України № 158 від 24.03.2006 р. було затверджено облікову форму №498-2/о «Результат імунохроматографічного дослідження (СІТО TEST)» та наказом № 304 від 06.06.2007р. – форму № 498-3/о «Журнал протоколів проведення імунохроматографічного дослідження швидкими тестами (СІТО TEST)». Ці зручні форми можуть використовувати лікарі, які проводять дослідження за допомогою швидких тестів.

За умови спів ставної чутливості та специфічності імуноферментного аналізу та імунохроматографічного аналізу (табл. 3.1) останній відрізняється такими позитивними моментами: не потребує спеціальної лабораторної бази; не потребує додаткового персоналу (лаборанта) для проведення тестування; результати аналізу лікар отримує протягом 15–20 хв.

Для вірусологічного дослідження в усіх хворих проводили забір біоматеріалу:

- мазок або змив з носової порожнини;
- парні сироватки крові (перша проба — при надходженні до стаціонару, друга — через 14 діб).

Відбір сироваток крові здійснювали у стерильні бактеріологічні пробірки. Мазки з носу відбирали сухими стерильними зондами з ватними тампонами. Для ПЛР-дослідження після взяття матеріалу тампон (робочу частину зонда з ватним тампоном) поміщали в стерильну одноразову мікропробірку з 500 мкл стерильного транспортного середовища. Кінчик зонда відламували або відрізали з розрахунку можливості щільно закрити

кришку пробірки. Пробірку із транспортним середовищем та частиною зонду закривали, поміщали у спеціальний штатив та транспортували до лабораторії.

Таблиця 3.1

**Порівняльна характеристика методів виявлення вірусу грипу, %**

Метод діагностики	Кількість	Чутливість	Специфічність
РНГА	26	92,9 ± 5,0	33,3 ± 9,2
МФА	23	85,2 ± 7,4	96,0 ± 4,1
ІФА	183	92 ± 2,0	95,0 ± 1,6
Культуральний	22	100	100
ІХА	224	99,1 ± 0,5	92,2 ± 1,3
ПЛР	224	100	100

Примітка. Достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ) між референс методами (культуральний та ПЛР) і ІХА (прости тести) не виявили.

Для запобігання інактивації вірусів мазок з носової порожнини вміщували в пробірку з 2,0 – 3,0 мл спеціального вірусного транспортного середовища (ВТС) або у фізіологічний розчин. Матеріал (змив або мазок із носової порожнини та сироватку крові) для дослідження транспортували у контейнерах з холодоагентом при температурі + 4 °С.

Лабораторну діагностику вірусної інфекції здійснювали по відношенню до вірусів грипу людини А і В, 4 типів вірусів парагрипу, коронавірусів 1 і 2 типу, 32 серотипів аденовірусів та РС-вірусу, риновірусів 1 і 2 типу.

Для експрес-діагностики грипу А и В, аденовірусу та РС-вірусу використовували прості/швидкі тести «Cito Test Influenza A&B» (Фармаско, Україна). В основі їх дії лежить метод імунохроматографічного аналізу (ІХА) — специфічної взаємодії антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані тесту після її змочування рідиною досліджуваного зразка від хворого. Така взаємодія відбувається внаслідок дифузного переміщення індикаторного

імунного компоненту, забарвленого колоїдним золотом (КЗ), заздалегідь нанесеного на мембрану, та антигенів досліджуваного зразка після нанесення останнього на мембрану. Для візуального виявлення специфічної імунної реакції в певній зоні-смугі хроматографічної мембрани попередньо жорстко сорбовані необхідні компоненти, які дозволяють сконцентрувати барвник у вигляді забарвленої смуги. Матеріалом для дослідження служили мазок з носу або змив носоглоткового секрету.

Послідовність ідентифікації грипу А+В при застосуванні швидких ІХА-тестів наведена на рисунках 2.1–2.3

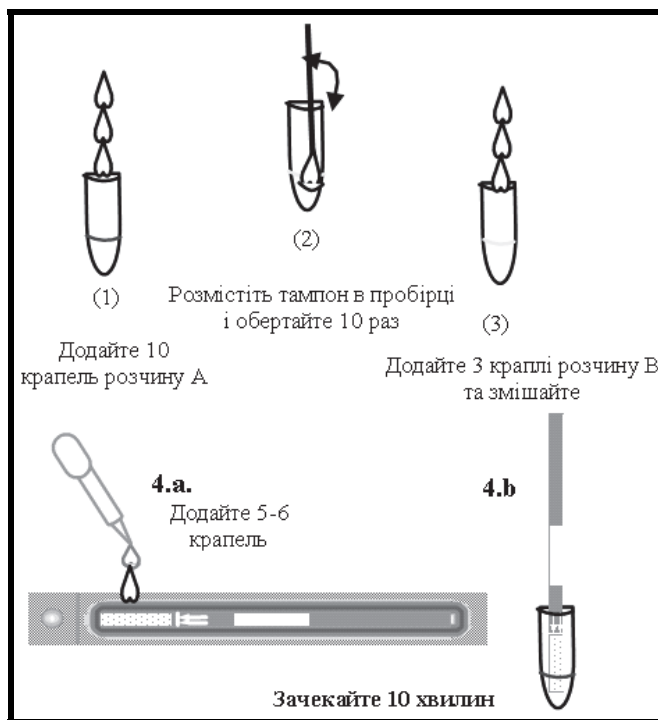


Рисунок 3.1 – Порядок дослідження на грип А+В при застосуванні швидких ІХА-тестів (мазок із носу)

Результат дослідження враховували через 5 – 15 хв. За наявності антигенів вірусу грипу виявляються дві (один збудник) або три (два збудники) червоні смуги, одна з яких контрольна. Інтерпретація результатів дослідження наведена на рисунку 2.3.

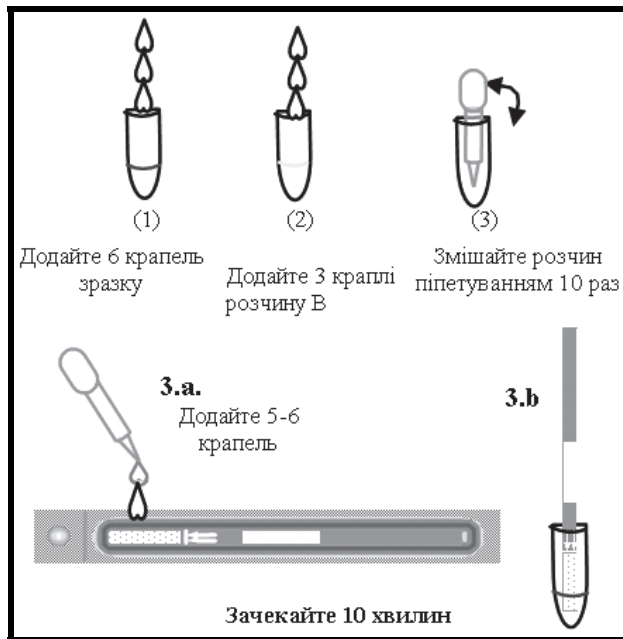


Рисунок 3.2 – Порядок дослідження на грип А+В при застосуванні швидких ІХА-тестів (змив з носу)

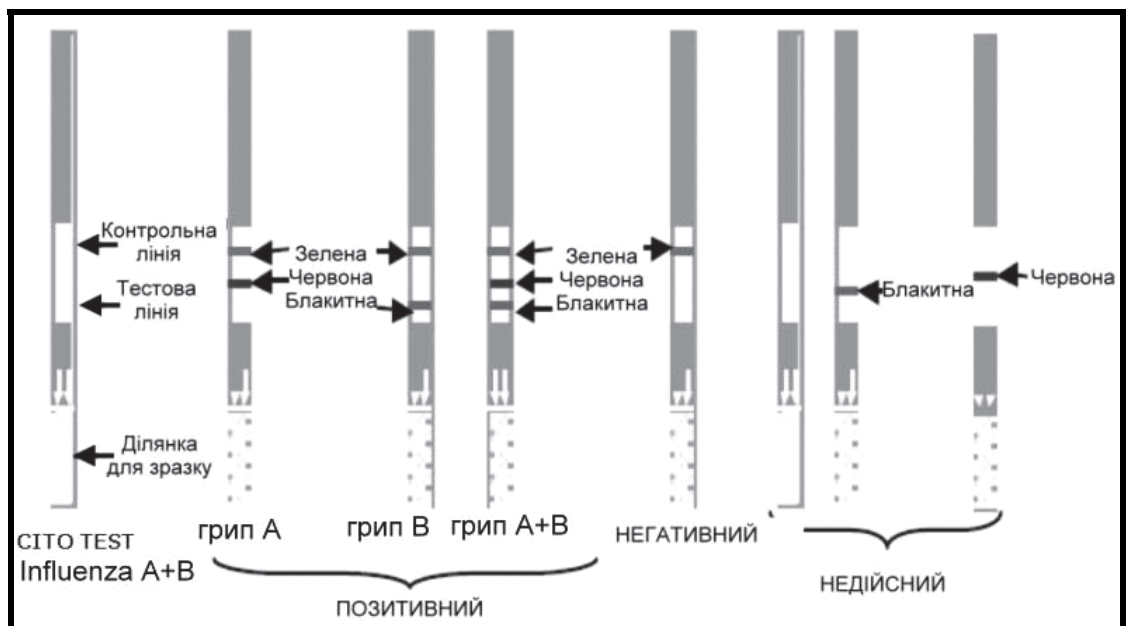


Рисунок 3.3 – Інтерпретація результату дослідження на грип А+В при застосуванні швидкого ІХА-тесту

Для проведення полімерної ланцюгової реакції (ПЛР) використовували тест-системи:

- набір реагентів для виділення РНК та ДНК Рибо-сорб;

- набір реагентів для проведення зворотної транскрипції – Реверта – L;
- набір реагентів для виявлення та диференціації вірусів грипу А та В – Ампли-Сенс Influenza virus A/B- FL;
- набір реагентів для виявлення та ідентифікації вірусу грипу А (H1N1) 2009 Ампли-Сенс Influenza virus A/H1swine - FL;
- набір реагентів для виявлення та ідентифікації пташиного грипу - Ампли-Сенс Influenza virus A H5N1- FL;
- набір реагентів для виявлення 12-ти вірусів-збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій RV-12 SEE GENE (ALT, Україна).

Для постановки ПЛР у реальному часі використовували ампліфікатор RotorGene 6000, ( Corbett Research, Австралія).

За допомогою ПЛР визначали наявність наступних маркерів – ДНК/РНК збудників: аденовірусу, метапневмовірусу, коронавірусу 229Е, парагрипу 1-го, 2-го, 3-го типів, вірусу грипу А субтипів H1, H3, H5, вірусу грипу В, вірусу пандемічного грипу А (H1N1) 2009, РС-вірусу А і В, ріновірусу А і В, коронавірусу ОС43.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити співставність специфічності та чутливості досліджених методик, що дало можливість запропонувати для використання в розробленому алгоритмі етіологічної діагностики НП найбільш зручні та швидкі з них – швидкі ІХА тести та мультиплексна ПЛР у реальному часі. Крім того, для ідентифікації бактеріальних патогенів були використані бактеріоскопія зафарбованого за Грамом мокротиння і, в разі її інформативності, посів матеріалу на поживні середовища з визначення антибіотикорезистентності виділених штамів бактерій (рис. 3.1).



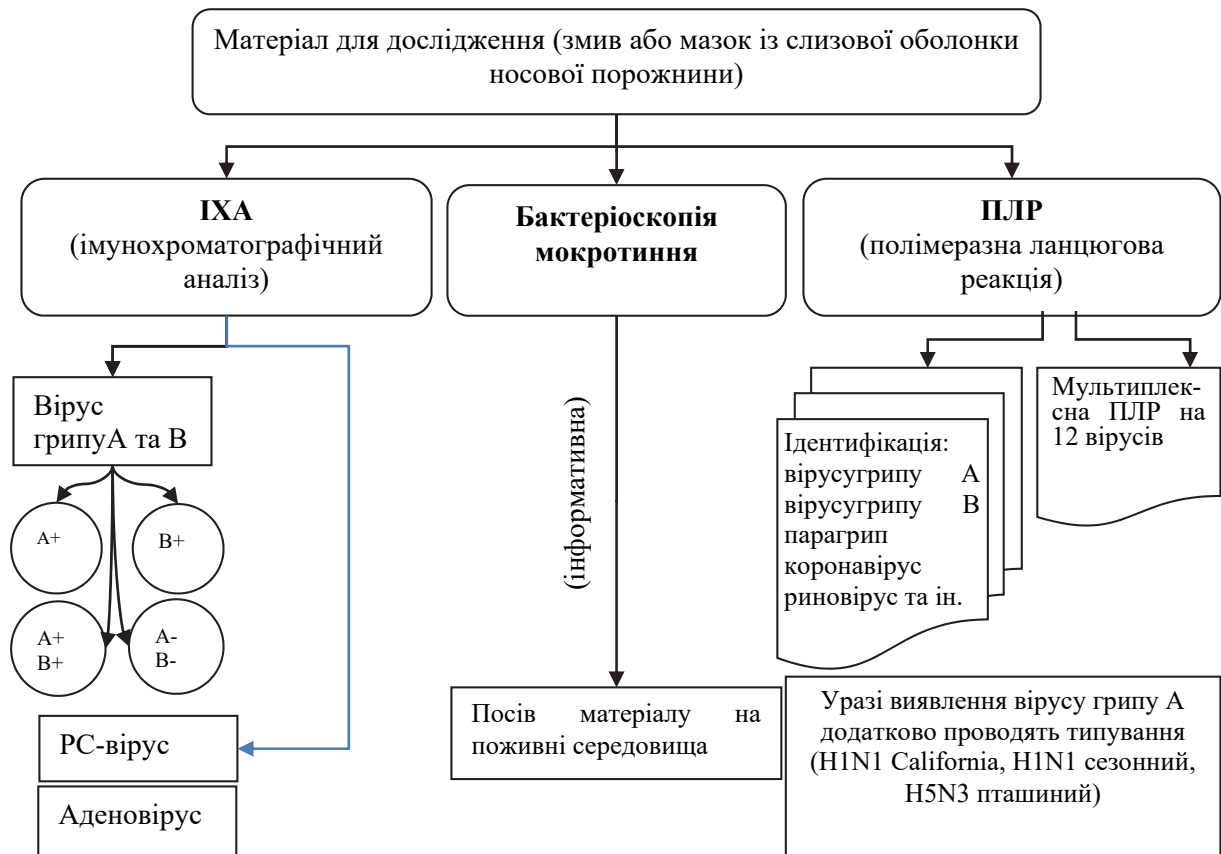


Рисунок 3.4 – Алгоритм діагностики збудників у хворих на НП

### 3.2. Діагностика вірусних збудників

У 224 хворих на НП військовослужбовців ЗСУ, яки потребували госпіталізації у терапевтичне відділення загалом було ідентифіковано 162 штамп вірусів у 157 (70,1 %) пацієнтів (табл. 3.2). Найчастішим виявленим вірусним збудником бів вірус грипу А ( $34,6 \pm 3,7$ ) % випадків, причому у ( $10,5 \pm 2,4$ ) % випадків ідентифікували штамп вірусу типу H1N1 California. Другим за частотою виявився вірус парагрипу типу 2 – ( $10,9 \pm 1,8$ ) % випадків. Третім за поширеністю виявились РС-вірус типу В та риновірус – по ( $8,2 \pm 1,6$ ) % випадків. Поєднання вірусних збудників ми спостерігали у 3,2 % хворих (у більшості випадків це були вірус грипа А та риновірус).

Таким чином у ( $70,1 \pm 2,4$ ) % хворих на НП військовослужбовців ЗСУ, що лікувались в умовах терапевтичного стаціонару встановили наявність вірусних етіопатогенів.

Таблиця 3.2

**Поширеність вірусних збудників у військовослужбовців ЗСУ, хворих на НІ нетяжкого перебігу, що лікувались у терапевтичному стаціонарі**

Збудник	Кількість штамів	Поширеність	
		Серед хворих, % (n = 157)	Серед штамів вірусів, % (n = 162)
Adenovirus	7	4,3 ± 1,6	4,5 ± 1,6
Corona virus OC43	5	3,1 ± 1,4	3,2 ± 1,4
Corona virus 229E	11	6,8 ± 2,0	7,0 ± 2,0
Parainfluenza virus 1	9	5,6 ± 1,8	5,7 ± 1,9
Parainfluenza virus 2	18	11,1 ± 2,5	11,5 ± 2,5
Parainfluenza virus 3	12	7,4 ± 2,1	7,6 ± 2,1
Influenza A virus	56	34,6 ± 3,7	35,7 ± 3,8
Influenza A virus (H1N1 California)	17	10,5 ± 2,4	10,8 ± 2,5
Influenza B virus	2	1,2 ± 0,9	1,3 ± 0,9
Respiratory syncytial virus B	9	5,6 ± 1,8	5,7 ± 1,9
Respiratory syncytial virus A	11	6,8 ± 2,0	7,0 ± 2,0
Rhino virus A/B	24	14,8 ± 2,8	15,3 ± 2,9

Слід відмітити, що в (15,7 ± 2,1) % випадків ми спостерігали поєднання вірусних та бактеріальних патогенів. Найбільш частою комбінацією було ідентифікація вірусу грипу А та виділення *S. pneumoniae* або *S. aureus*.

Ми, також, спостерігали значні сезонні коливання частоти та спектру виявлених вірусних збудників у військовослужбовці ЗСУ, хворих на НІ (рис. 3.2).

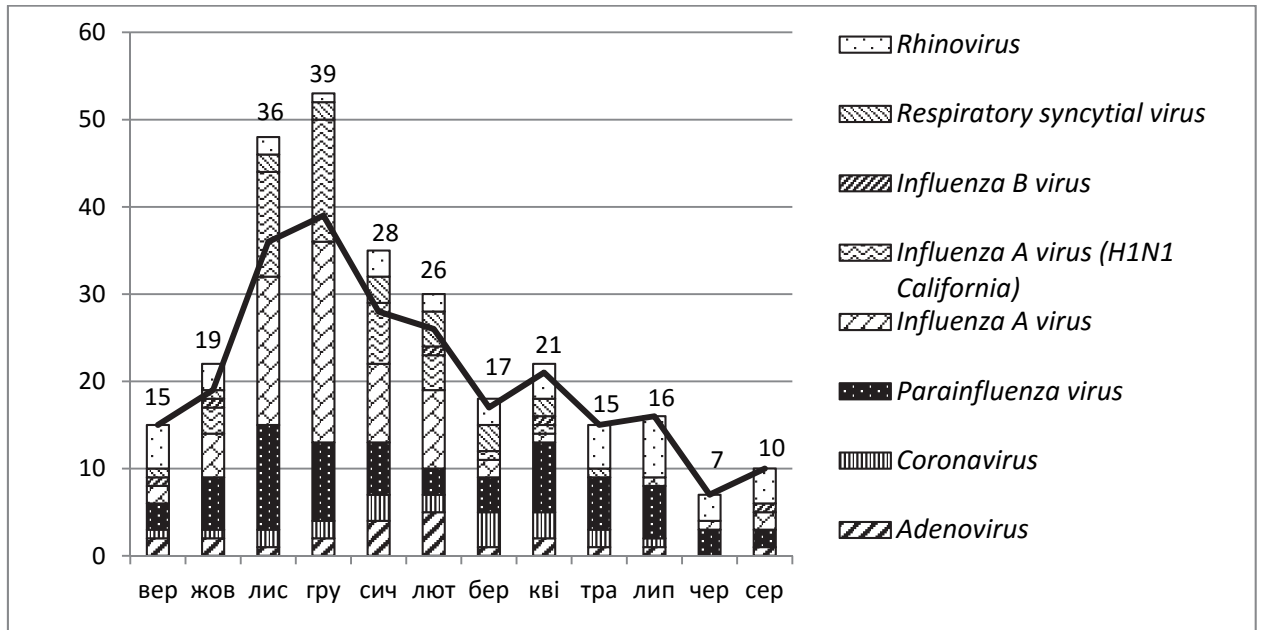


Рисунок 3.5 – Сезонні коливання поширеності вірусних збудників у військовослужбовці ЗСУ, хворих на НП нетяжкого перебігу, які лікувались у терапевтичному стаціонарі

Звертає на себе увагу наявність двох максимумів – більш виражений в грудні (це цілком збігається з літературними даними про сезонні коливання захворюваності на ГРВІ), та другий у квітні. Причому квітневий підйом захворюваності на ГРВІ (і, як слід, на НП) має значні відмінності щодо спектру вірусних збудників. Якщо основним збудником у грудні виявляли вірус грипу А ( $59,0 \pm 7,9$  %), то у квітні у ( $38,1 \pm 10,6$  %) випадків виявили вірус парагрипу. На нашу думку, це може бути пов'язано з особливостями функціонування ЗСУ, зокрема прибуття молодого поповнення до навчальних центрів.

Ефективність застосування простих швидких тестів для діагностики вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію.

Нами проведено вивчення інформативності швидких ІХА-тестів «СІТО TEST INFLUENZA A+B» в дослідженнях щодо ролі вірусів грипу у виникненні НП та оптимізації їх діагностики. Чутливість та специфічність

ІХА-тестів порівнювали з такими у ІФА та з класичного виділення вірусу в культурі клітин.

При паралельному тестуванні на наявність вірусів грипу методом ІФА та простими/швидкими тестами встановили, що всі 16 позитивних зразків в ІФА були підтверджені в ІХА-тестах. При цьому наявність чіткої яскравої лінії результату спостерігали у 100 % випадків. При дослідженні негативних щодо вірусів грипу зразків матеріалів від хворих у 100 % випадків результати співпадали та були інтерпретовані як «негативні».

### 3.3. Діагностика бактеріальних збудників

При дослідженні мокроти, за умови її відповідної інформативності, у 38 хворих 1-ї групи було виділено 26 штамів етіопатогенів, що становило  $(68,4 \pm 9,1)$  %. Основним проблемним збудником НП у хворих виступав *S. pneumoniae* – у  $(26,3 \pm 8,6)$  % випадків. На другому місці за частотою була *H. influenzae* –  $(10,5 \pm 6,0)$  % хворих. Також виявили *M. catarrhalis* – у  $(10,5 \pm 6,0)$  % хворих; *S. aureus* – у  $(13,2 \pm 6,6)$  % хворих; *K. pneumoniae* – у  $(7,9 \pm 5,3)$  % хворих.

При дослідженні мокротиння хворих 2-ї групи, за умови її відповідної інформативності, у 80 з них було виявлено 51 штам бактерій, що становило  $(63,8 \pm 9,1)$  %. Основним проблемним збудником НП у хворих виступав *S. pneumoniae* – у  $(26,3 \pm 6,2)$  % випадків. Також виявили *H. influenzae* –  $(15,0 \pm 5,0)$  % хворих; *M. catarrhalis* – у  $(7,5 \pm 3,7)$  % хворих; *S. aureus* – у  $(8,8 \pm 4,0)$  % хворих; *K. pneumoniae* – у  $(6,3 \pm 3,4)$  % хворих.

При дослідженні мокроти, за умови її відповідної інформативності, у 50 хворих 3-ї групи було виділено 32 штамів етіопатогенів, що становило  $(64,0 \pm 9,4)$  %. Основним проблемним збудником НП у хворих виступав *S. pneumoniae* – у  $(22,0 \pm 8,1)$  % випадків. На другому місці за частотою була *H. influenzae* –  $(14,0 \pm 6,8)$  % хворих. Також виявили *M. catarrhalis* і *S. aureus* по  $(10,0 \pm 5,9)$  % хворих; *K. pneumoniae* – у  $(8,0 \pm 5,3)$  % хворих.

Поширеність бактеріальних збудників НП в різних групах дослідження не виявило статистично значущих відмінностей.

Загалом, за умови її відповідної інформативності, у 168 хворих виділили 109 штами етіопатогенів ((64,9 ± 4,6) %). Основним проблемним збудником НП у хворих виступав *S. pneumoniae* – у (23,8 ± 4,1) % випадків (рис. 3.1), з яких резистентними до пеніцилінів та амінопеніцилінів були 8,6 % штамів (табл. 3.3). На другому місці за частотою була *H. influenzae* – (12,5 ± 3,2) % хворих, причому резистентність її до амінопеніцилінів була клінічно не значущою (10,3 % штамів). Також виявили *M. catarrhalis* – у (10,1 ± 2,9) % хворих, резистентними до пеніцилінів було 80,0 % штамів; *S. aureus* – у (11,3 ± 3,0) % хворих, резистентними до пеніцилінів було 81,5 % штамів, проте вони були чутливими до захищених амінопеніцилінів і цефалоспоринів, *K. pneumoniae* – у (7,1 ± 2,5) % хворих, резистентними до пеніцилінів були 75,0 % штамів, до цефалоспоринів I – IV покоління – 25,0 % штамів.

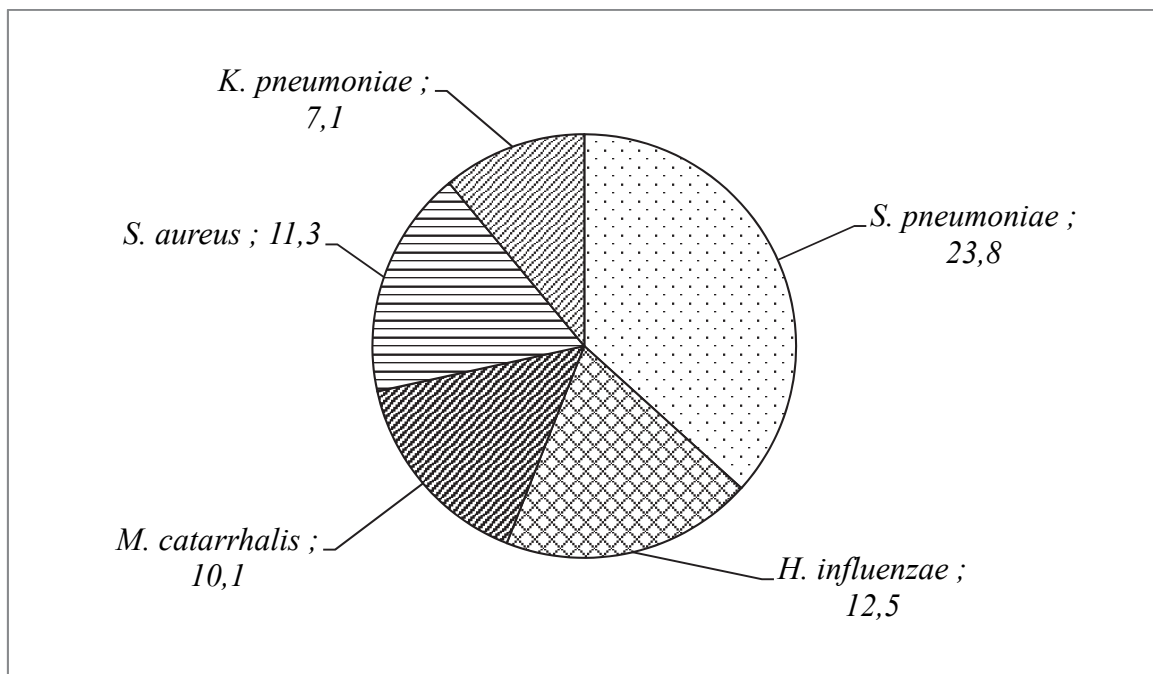


Рисунок 3.6 Поширеність бактеріальних збудників у військовослужбовців ЗСУ, хворих на НП III клінічної групи

Дані мікробіологічного дослідження дають змогу стверджувати, що провідним бактеріальним збудником НП залишається пневмокок. Визначення чутливості найбільш актуальних бактеріальних збудників НП III клінічної групи у військовослужбовців ЗС України свідчать про відсутність клінічно-значущих рівнів антибіотикорезистентності до рекомендованих препаратів для лікування хворих на НП.

Таблиця 3.3

**Резистентність етіопатогенів НП до антибактеріальних препаратів, %**

Антибіотик	Мікроорганізм				
	<i>S. pneumoniae</i> (n = 40)	<i>H. influenzae</i> (n = 21)	<i>M. catarrhalis</i> (n = 17)	<i>S. aureus</i> (n = 19)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 12)
1	2	3	4	5	6
Пеніцилін	8,6	10,3	80,0	81,5	–
Ампіцилін	8,6	10,3	–	81,5	75,0
Оксацилін	–	–	–	0,0	–
Карбеніцилін	0,0	10,3	36,0	0,0	75,0
Ампіцилін/сульбактам	8,6	0,0	0,0	0,0	18,8
Амоксицилін/клавуланат	8,6	0,0	0,0	0,0	18,8
Хлорамфенікол	36,2	51,7	44,0	0,0	0,0
Еритроміцин	12,1	–	40,0	0,0	–
Рокситромицин	12,1	0,0	0,0	0,0	–
Азитроміцин	12,1	0,0	0,0	0,0	–
Гентаміцин	–	41,4	40,0	0,0	31,3
Тобраміцин	0,0	0,0	0,0	0,0	31,3

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6
Амікацин	0,0	0,0	0,0	0,0	31,3
Лінкоміцин	0,0	0,0	0,0	0,0	–
Кліндаміцин	0,0	0,0	0,0	0,0	–
Рифампіцин	0,0	0,0	0,0	0,0	–
Цефалексин	8,6	0,0	0,0	0,0	–
Цефазолін	8,6	0,0	0,0	0,0	–
Цефокситин	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
Цефуроксим	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
Цефоперазон	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
Цефотаксим	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
Цефтазидим	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
Цефтриаксон	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
Ципрофлоксацин	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5
Офлоксацин	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5
Норфлоксацин	–	0,0	0,0	–	12,5
Левовфлоксацин	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Іміпенем	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ванкоміцин	0,0	–	–	0,0	–

#### 3.4. Узагальнені висновки з розділу

Запропонований алгоритм етіологічної діагностики НП III клінічної групи на основі нових технологій із використанням мультиплексної ПЛР в режимі реального часу, експрес тестування швидкими ІХА тестами, а також

бактеріоскопії пофарбованого за Грамом мазка мокротиння і, в разі її інформативності, посівом на поживні середовища з визначення антибіотикорезистентності виділених штамів, дає можливість встановити причину захворювання в 78,6 % випадків.

Із 224 обстежених пацієнтів на НП у 157 осіб (70,1 %) було ідентифіковано 162 штами вірусів. Найчастіше виявили вірус грипу А ((34,6 ± 3,7) % випадків), причому у (10,5 ± 2,4) % випадків ідентифікували штам вірусу типу H1N1 California. Другим за частотою виявляли вірус парагрипу типу 2 – у (24,1 ± 3,4) % випадків. Доля риновірусу та РС-вірусу відповідно складала (14,8 ± 2,8) % і (12,4 ± 1,9) % випадків. Поєднання вірусних збудників ми спостерігали у 2,2 % хворих (у більшості випадків це були вірус грипа А та риновірус).

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

#### **Матеріали розділу висвітлені у публікаціях:**

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.
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. Енгалічева, Л. В. Чечель // Сімейна медицина. – 2010. – № 2. – С. 18–23.

3. 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.

## **РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА АНТИМІКРОБНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВСЦІВ ЗСУ, ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ІІІ КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ**

4.1. Ефективність та безпека антибактеріальної терапії хворих на НП з нетяжким перебігом

Відповідно до критеріїв Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. пацієнти отримували один з наступних режимів антибактеріальної терапії:

1. Амоксициліну/клавуланат (Аугментин, ГлаксоСмітКляйн, Великобританія) 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 (ступінчаста терапія) у поєднанні з азитроміцином (Сумамед, Teva, Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб.

2. Левофлоксацин (Лефлоцин, «ЮРІЯ-ФАРМ», Україна) спочатку внутрішньовенно у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3-5 діб, а потім перорально (Леволет, Dr. Reddy's, Індія) у дозі 500 мг 1 раз на добу.

За наявності супутніх захворювань хворим призначали відповідну медикаментозну терапію.

Всі хворі на НП в залежності від результатів вірусологічного дослідження були розподілені на 3 групи.

До складу 1-ї групи включили 50 хворих із наявністю вірусного збудника, який був ідентифікований за результатами швидких тестів на момент призначення етіотропної терапії. Ці пацієнти антибактеріальну терапію поєднували з противірусною – тилорон (Лавомакс, Stada, Німеччина) 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 імуномодулюючий та противірусний ефекти, стимулює клітини косного мозку. В залежності від дози, підвищує антитілоутворення, відновлює

співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів. Стимулює продукцію основних класів інтерферонів ( $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ ). Ефективен по відношенню до вірусів грипу, гепатиту та герпесу. Механізм противірусної дії пов'язаний з пригніченням трансляції вірусспецифічних білків в інфікованих клітинах, внаслідок чого уповільнюється репродукція вірусів.

До складу 2-ї групи увійшли хворі ( $n = 107$ ), з негативним результатом «швидкого тесту», які отримували емпіричну антибактеріальну терапію, але у яких був позитивний результат щодо наявності вірусних етіопатогенів за допомогою ПЛР. З технічних причин (віддаленість лікувальних закладів від центральної лабораторії) результат ПЛР отримували значно пізніше моменту вибору лікування хворих, ці дані використали для ретроспективного аналізу.

До складу 3-ї групи увійшли хворі ( $n = 67$ ) у яких жодним доступним нам методом не було виявлено ознак вірусної інфекції та призначили тільки антибактеріальну терапію.

В залежності від отриманої антибактеріальної терапії в кожній з груп хворих на НП нетяжкого перебігу, що потребували госпіталізації у терапевтичний стаціонар (III група), рандомізували (методом конвертів) на 2 підгрупи.

Пацієнти підгрупи 1.1 ( $n = 25$ ), 2.1 ( $n = 76$ ) та 3.1 ( $n = 32$ ) в якості антибактеріальної терапії отримували комбінацію амоксициліну/клавуланату та азитроміцину.

Пацієнти підгрупи 1.2 ( $n = 25$ ), 2.2 ( $n = 31$ ) та 3.2 ( $n = 35$ ) в якості антибактеріальної терапії отримували монотерапію левофлоксацином спочатку внутрішньовенно, а потім перорально.

Тривалість антибіотикотерапії зазвичай становила 7 – 10 днів.

В залежності від призначеної емпіричної антибактеріальної терапії пацієнтів кожної групи рандомізували простим методом на 2 підгрупи за умови співставності за усіма показниками дослідження.

Хворі підгрупи 1 відповідних груп – 1.1 ( $n = 25$ ), 2.1 ( $n = 76$ ) та 3.1 ( $n = 32$ ) в якості антибактеріальної терапії отримували комбінацію

амоксициліну/клавуланату 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 (ступінчаста терапія) у поєднанні з азитроміцином у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб.

Пацієнти підгрупи 2 відповідних груп – 1.2 (n = 25), 2.2 (n = 31) та 3.2 (n = 35) в якості антибактеріальної терапії отримували монотерапію левофлоксацином спочатку внутрішньовенно у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3–5 діб, а потім перорально у дозі 500 мг 1 раз на добу (ступінчаста терапія).

Середній вік хворих підгрупи 1.1 складав ( $19,0 \pm 3,8$ ) року. У ( $20,0 \pm 8,0$ ) % хворих на початку лікування температура тіла була нормальною, у ( $44,0 \pm 9,9$ ) % — не перевищувала  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а у ( $36,0 \pm 9,6$ ) % — не перевищувала  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$  (табл. 4.1). Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ( $72,0 \pm 9,0$ ) % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в ( $88,0 \pm 6,5$ ) % випадку супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепітуючі хрипи над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях вислуховували у ( $92,0 \pm 5,4$ ) % хворих. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(9,5 \pm 1,9) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ — ( $12,2 \pm 3,0$ ) мм/год.

Середній вік хворих підгрупи 1.2 складав ( $20,2 \pm 4,0$ ) року. У ( $16,0 \pm 7,3$ ) % хворих на початку лікування температура тіла була нормальною, у ( $44,0 \pm 9,9$ ) % — не перевищувала  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а у ( $40,0 \pm 9,8$ ) % — не перевищувала  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ( $72,0 \pm 9,0$ ) % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в ( $92,0 \pm 5,4$ ) % випадку супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у ( $92,0 \pm 5,4$ ) % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(8,8 \pm 1,8) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ — ( $17,5 \pm 3,5$ ) мм/год.

**Клінічна характеристика хворих 1-ї групи до початку лікування,  $M \pm m$** 

Показник	Підгрупа хворих	
	1.1 (n = 25)	1.2 (n = 25)
Вік, роки	19,0 ± 3,8	20,2 ± 4,0
Температура тіла:		
– < 37 °С, % хворих	20,0 ± 8,0	16,0 ± 7,3
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	44,0 ± 9,9	44,0 ± 9,9
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	36,0 ± 9,6	40,0 ± 9,8
Задишка, % хворих	72,0 ± 9,0	72,0 ± 9,0
Кашель, % хворих	100	100
Харкотиння, % хворих	88,0 ± 6,5	92,0 ± 5,4
Крепитуючі хрипи, % хворих	92,0 ± 5,4	92,0 ± 5,4
К-ть лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	9,5 ± 1,9	8,8 ± 1,8
ШОЕ, мм/год	12,2 ± 3,0	17,5 ± 3,5

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Достовірні відмінності за основними показниками НП між обома підгрупами пацієнтів 1-ї групи до початку лікування відсутні, що свідчить про їх співставність.

В процесі лікування спостерігали позитивну динаміку основних клінічних проявів НП практично в усіх хворих обох підгруп вже на 2–3-й день від початку антибактеріальної терапії (табл. 4.2). На цей термін лікування температура тіла залишалась субфебрильною у (32,0 ± 9,3) % хворих кожної з підгруп. Статистично значущих розбіжностей між підгрупами хворих 1-ї групи в процесі лікування не виявили.

**Клінічна характеристика хворих 1-ї групи  
через 48 – 72 год. від початку лікування,  $M \pm m$**

Показник	Підгрупа хворих	
	1.1 (n = 25)	1.2 (n = 25)
Температура тіла:		
– < 37 °С, % хворих	68,0 ± 9,3	68,0 ± 9,3
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	32,0 ± 9,3	32,0 ± 9,3
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	0	0
Задишка, % хворих	12,0 ± 6,5	8,0 ± 5,4
Кашель, % хворих	56,0 ± 9,9	60,0 ± 9,8
Харкотиння, % хворих	28,0 ± 9,0	36,0 ± 9,6
Крепитуючі хрипи, % хворих	40,0 ± 9,8	40,0 ± 9,8

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Після закінчення лікування субфебрильна температура залишалась у (4,0 ± 3,9) % хворих підгрупи 1.1. та 1.2 (табл. 4.3). Задишку не спостерігали у жодного хворого, кашель залишився у (8,0 ± 5,4) % хворих підгрупи 1.1. та у (4,0 ± 3,9) % — підгрупи 1.2.

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не виявили достовірних відмінностей відносно частоти виникнення небажаних явищ під час лікування між підгрупами порівняння, які зареєстрували у (12,0 ± 6,5) % хворих підгрупи 1.1 та 1.2. Всі небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або ж корекції призначеної терапії. Найбільш часто у хворих всіх підгруп виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ.

**Клінічна характеристика хворих 1-ї групи наприкінці лікування,  $M \pm m$** 

Показник	Підгрупа хворих	
	1.1 (n = 25)	1.2 (n = 25)
Температура тіла:		
– < 37 °С, % хворих	96,0 ± 3,9	96,0 ± 3,9
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	4,0 ± 3,9	4,0 ± 3,9
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	0	0
Задишка, % хворих	0	0
Кашель, % хворих	8,0 ± 5,4	4,0 ± 3,9
Харкотиння, % хворих	4,0 ± 3,9	4,0 ± 3,9
Крепітуючі хрипи, % хворих	0	4,0 ± 3,9
К-ть лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	6,4 ± 1,3	6,6 ± 1,3
ШОЕ, мм/год	4,8 ± 1,0	5,2 ± 1,1
Тривалість антибіотикотерапії, діб	7,2 ± 1,4	7,6 ± 1,5
Тривалість перебування в стаціонарі, діб	16,0 ± 3,2	15,9 ± 3,2
Результат лікування:		
– одужання	88,0 ± 6,5	84,0 ± 7,3
– покращання	12,0 ± 6,5	16,0 ± 7,3

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена антибактеріальна терапія сприяла досягненню практично однакових ( $p > 0,05$ ) позитивних результатів в підгрупах порівняння: одужання спостерігали у (88,0 ± 6,5) % хворих підгрупи 1.1, покращання — у (12,0 ± 6,5) %, а в підгрупі 1.2. — у (84,0 ± 7,3) та у (16,0 ± 7,3) % пацієнтів відповідно.

Статистично значущих відмінностей клінічних показників перебігу НП між підгрупами хворих не виявлено.

Таким чином, у хворих на НП ІІІ клінічної групи із наявністю вірусного збудника, який був ідентифікований за результатами «швидких» тестів, антибактеріальна терапія амоксицилін/клавуланатом (ступінчаста) у поєднанні з азитроміцином (пероральна) або монотерапія левофлоксацином (ступінчаста) була однаково ( $p > 0,05$ ) високоефективною та безпечною.

Середній вік хворих підгрупи 2.1 складав ( $19,2 \pm 2,2$ ) року. У ( $19,7 \pm 4,6$ ) % хворих на початку лікування температура тіла була нормальною, у ( $48,7 \pm 5,7$ ) % — не перевищувала  $38^\circ\text{C}$ , а у ( $31,6 \pm 5,3$ ) % — не перевищувала  $39^\circ\text{C}$  (табл. 4.4). Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ( $59,2 \pm 5,6$ ) % хворих. В усіх хворих був кашель, який в ( $84,2 \pm 4,2$ ) % випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл. на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепітуючі хрипи над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях вислуховували у ( $96,1 \pm 2,2$ ) % хворих. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(9,8 \pm 1,1) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ — ( $16,6 \pm 2,1$ ) мм/год.

Середній вік хворих підгрупи 2.2 складав ( $20,5 \pm 3,7$ ) року. У ( $19,4 \pm 7,1$ ) % хворих на початку лікування температура тіла була нормальною, у ( $51,6 \pm 9,0$ ) % — не перевищувала  $38^\circ\text{C}$ , а у ( $29,0 \pm 8,2$ ) % — не перевищувала  $39^\circ\text{C}$ . Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ( $58,1 \pm 8,9$ ) % хворих. У всіх хворих був кашель, який в ( $87,1 \pm 6,0$ ) % випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у ( $93,5 \pm 4,4$ ) % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(10,1 \pm 1,8) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ — ( $17,3 \pm 3,2$ ) мм/год.

Таким чином, відсутність достовірних відмінностей за основними показниками до початку лікування свідчить про співставність обох підгруп хворих 2-ї групи.



**Клінічна характеристика хворих 2-ї групи до початку лікування,  $M \pm m$** 

Показник	Підгрупа хворих	
	2.1 (n = 76)	2.2 (n = 31)
Вік, роки	19,2 ± 2,2	20,5 ± 3,7
Температура тіла:		
– < 37 °С, % хворих	19,7 ± 4,6	19,4 ± 7,1
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	48,7 ± 5,7	51,6 ± 9,0
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	31,6 ± 5,3	29,0 ± 8,2
Задишка, % хворих	59,2 ± 5,6	58,1 ± 8,9
Кашель, % хворих	100	100
Харкотиння, % хворих	84,2 ± 4,2	87,1 ± 6,0
Крепінуючі хрипи, % хворих	96,1 ± 2,2	93,5 ± 4,4
К-ть лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	9,8 ± 1,1	10,1 ± 1,8
ШОЕ, мм/год	16,6 ± 2,1	17,0 ± 3,3

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Позитивну динаміку основних клінічних проявів НП у значної більшості хворих обох підгруп спостерігали вже на 2–3-й день від початку антибактеріальної терапії (табл. 4.5). Але у (3,9 ± 2,2) % хворих підгрупи 2.1. та (3,2 ± 3,2) % — підгрупи 2.2 температура тіла залишилася фібрильною, що було розцінено як неефективне лікування і цим пацієнтам змінили режим антибіотикотерапії (в підгрупі 2.1. на левофлоксацин внутрішньовенно, в підгрупі 2.2. на комбінацію цефтриаксона в поєднанні з кларитроміцином внутрішньовенно). Субфібрильною залишалась температура тіла у (40,8 ± 5,6) % хворих підгрупи 2.1 та у (41,9 ± 8,9) % — підгрупи 2.2. Достовірних відмінностей між підгрупами хворих 2-ї групи в процесі лікування не виявили.

**Клінічна характеристика хворих 2-ї групи через 48 – 72 год. від початку лікування,  $M \pm m$**

Показник	Підгрупа хворих	
	2.1 (n = 76)	2.2 (n = 31)
Температура тіла:		
– < 37 °С, % хворих	55,3 ± 5,7	54,8 ± 8,9
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	40,8 ± 5,6	41,9 ± 8,9
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	3,9 ± 2,2	3,2 ± 3,2
Задишка, % хворих	6,6 ± 2,8	6,5 ± 4,4
Кашель, % хворих	57,9 ± 5,7	54,8 ± 8,9
Харкотиння, % хворих	43,4 ± 5,7	45,2 ± 8,9
Крепитуючі хрипи, % хворих	68,4 ± 5,3	71,0 ± 8,2

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Після проведеного антибактеріального лікування отримали практично однакові ( $p > 0,05$ ) позитивні результати в обох підгрупах пацієнтів: одужання спостерігали у (67,1 ± 5,4) % хворих підгрупи 2.1, покращання — у (28,9 ± 5,2) %, а в підгрупі 2.2 — відповідно у (71,0 ± 8,2) % і (25,8 ± 7,9) % (табл. 4.6).

Статистично значущих відмінностей клінічних показників перебігу НП між підгрупами хворих не виявлено.

Таким чином, у хворих на НП III клінічної групи із наявністю вірусного збудника, підтвердженою за допомогою ПЛР, антибактеріальна терапія амоксицилін/клавуланатом (ступінчаста) у поєднанні з азитроміцином (пероральна) або монотерапія левофлоксацином (ступінчаста) була однаково ( $p > 0,05$ ) високоефективною та безпечною.

**Клінічна характеристика хворих 2-ї групи наприкінці лікування,  $M \pm m$** 

Показник	Підгрупа хворих	
	2.1 (n = 76)	2.2 (n = 31)
Температура тіла:		
– < 37 °С, % хворих	76,3 ± 4,9	80,6 ± 7,1
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	23,7 ± 4,9	19,4 ± 7,1
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	0	0
Задишка, % хворих	0	0
Кашель, % хворих	6,6 ± 2,8	6,5 ± 4,4
Харкотиння, % хворих	3,9 ± 2,2	3,2 ± 3,2
Крепитуючі хрипи, % хворих	0	0
К-ть лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	6,2 ± 0,7	6,2 ± 1,1
ШОЕ, мм/год	5,1 ± 0,6	5,4 ± 1,0
Тривалість антибіотикотерапії, діб	9,2 ± 1,5	9,4 ± 1,6
Тривалість перебування в стаціонарі, діб	20,7 ± 3,4	20,9 ± 3,6
Результат лікування:		
– одужання	67,1 ± 5,4	71,0 ± 8,2
– покращання	28,9 ± 5,2	25,8 ± 7,9

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Середній вік хворих підгрупи 3.1 складав ( $20,1 \pm 3,5$ ) року. У ( $21,9 \pm 7,3$ ) % хворих на початку лікування температура тіла була нормальною, у ( $56,3 \pm 8,8$ ) % — не перевищувала 38 °С, а у ( $21,9 \pm 7,3$ ) % — не перевищувала 39 °С (табл. 4.7).

Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ( $71,9 \pm 7,9$ ) % хворих. У всіх хворих був кашель, який в ( $78,1 \pm 7,3$ ) % випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепитуючі хрипи над

зоною проекції запальної інфільтрації в легенях вислуховували у  $(96,9 \pm 3,1) \%$  хворих. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(7,8 \pm 1,4) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ —  $(15,0 \pm 2,7)$  мм/год.

Таблиця 4.7

**Клінічна характеристика хворих 3-ї групи до початку лікування,  $M \pm m$**

Показник	Підгрупа хворих	
	3.1 (n = 32)	3.2 (n = 35)
Вік, роки	$20,1 \pm 3,5$	$19,4 \pm 3,3$
Температура тіла:		
– $< 37 \text{ }^\circ\text{C}$ , % хворих	$21,9 \pm 7,3$	$20,0 \pm 6,8$
– $< 37 \text{ }^\circ\text{C} \leq 38 \text{ }^\circ\text{C}$ , % хворих	$56,3 \pm 8,8$	$54,3 \pm 8,4$
– $> 38 \text{ }^\circ\text{C} \leq 39 \text{ }^\circ\text{C}$ , % хворих	$21,9 \pm 7,3$	$25,7 \pm 7,4$
Задишка, % хворих	$71,9 \pm 7,9$	$68,6 \pm 7,8$
Кашель, % хворих	100	100
Харкотиння, % хворих	$78,1 \pm 7,3$	$80,0 \pm 6,8$
Крепітуючі хрипи, % хворих	$96,9 \pm 3,1$	$97,1 \pm 2,8$
К-ть лейкоцитів в крові, $10^9/\text{л}$	$7,8 \pm 1,4$	$8,1 \pm 1,4$
ШОЕ, мм/год	$15,0 \pm 2,7$	$17,7 \pm 2,5$

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Середній вік хворих підгрупи 3.2 складав  $(19,4 \pm 3,3)$  року. У  $(20,0 \pm 6,8) \%$  хворих на початку лікування температура тіла була нормальною, у  $(54,3 \pm 8,4) \%$  — не перевищувала  $38 \text{ }^\circ\text{C}$ , а у  $(25,7 \pm 7,4) \%$  — не перевищувала  $39 \text{ }^\circ\text{C}$ . Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала  $(68,6 \pm 7,8) \%$  хворих. У всіх хворих був кашель, який в  $(80,0 \pm 6,8) \%$  випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокротини.

Крепитуючі хрипи в легенях вислуховували у  $(97,1 \pm 2,8)$  % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(8,1 \pm 1,4) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ —  $(17,7 \pm 2,5)$  мм/год.

Таким чином, відсутність достовірних відмінностей між підгрупами пацієнтів 3-ї групи до початку лікування свідчить про їх співставність.

В процесі лікування спостерігали позитивну динаміку основних клінічних проявів НП практично в усіх хворих обох підгруп вже на 2–3-й день від початку антибактеріальної терапії (табл. 4.8).

На цей термін лікування температура тіла залишалась субфебрильною у  $(31,3 \pm 8,2)$  % хворих підгрупи 3.1 та у  $(31,4 \pm 7,8)$  % — підгрупи 3.2. Статистично значущих розбіжностей між підгрупами хворих 3-ї групи в процесі лікування не виявили.

Таблиця 4.8

**Клінічна характеристика хворих 3-ї групи через 48 – 72 год. від початку лікування,  $M \pm m$**

Показник	Підгрупа хворих	
	3.1 (n = 32)	3.2 (n = 35)
Температура тіла:		
– $< 37^\circ\text{C}$ , % хворих	$68,8 \pm 8,2$	$68,6 \pm 7,8$
– $< 37^\circ\text{C} \leq 38^\circ\text{C}$ , % хворих	$31,3 \pm 8,2$	$31,4 \pm 7,8$
– $> 38^\circ\text{C} \leq 39^\circ\text{C}$ , % хворих	0	0
Задишка, % хворих	$9,4 \pm 5,2$	$8,6 \pm 4,7$
Кашель, % хворих	$56,3 \pm 8,8$	$57,1 \pm 8,4$
Харкотиння, % хворих	$43,8 \pm 8,8$	$42,9 \pm 8,4$
Крепитуючі хрипи, % хворих	$53,1 \pm 8,8$	$54,3 \pm 8,4$

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Після закінчення лікування субфібрильну температуру спостерігали у  $(3,1 \pm 3,1)$  % хворих підгрупи 3.1 та у  $(2,9 \pm 2,8)$  % — підгрупи 3.2 (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Клінічна характеристика хворих 3-ї групи наприкінці лікування,  $M \pm m$**

Показник	Підгрупа хворих	
	3.1 (n = 32)	3.2 (n = 35)
Температура тіла:		
– $< 37^\circ\text{C}$ , % хворих	$96,9 \pm 3,1$	$97,1 \pm 2,8$
– $< 37^\circ\text{C} \leq 38^\circ\text{C}$ , % хворих	$3,1 \pm 3,1$	$2,9 \pm 2,8$
– $> 38^\circ\text{C} \leq 39^\circ\text{C}$ , % хворих	0	0
Задишка, % хворих	0	0
Кашель, % хворих	$6,3 \pm 4,3$	$5,7 \pm 3,9$
Харкотиння, % хворих	$3,1 \pm 3,1$	$2,9 \pm 2,8$
Крепінюючі хрипи, % хворих	0	0
К-ть лейкоцитів в крові, $10^9$ /л	$6,2 \pm 1,1$	$6,3 \pm 1,1$
ШОЕ, мм/год	$4,5 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,7$
Тривалість антибіотикотерапії, діб	$7,4 \pm 1,3$	$7,4 \pm 1,2$
Тривалість перебування в стаціонарі, діб	$17,2 \pm 3,0$	$15,9 \pm 2,7$
Результат лікування:		
– одужання	$96,9 \pm 3,1$	$97,1 \pm 2,8$
– покращання	$3,1 \pm 3,1$	$2,9 \pm 2,8$

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Задишки не було у жодного хворого, кашель залишився у  $(6,3 \pm 4,3)$  % хворих підгрупи 3.1,  $(5,7 \pm 3,9)$  % — підгрупи 3.2. Крепінюючі хрипи не вислуховувались у жодного пацієнта.

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не виявили достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ

під час лікування між підгрупами пацієнтів, які зареєстрували у  $(18,8 \pm 6,9)$  % хворих підгрупи 3.1 та у  $(17,1 \pm 6,4)$  % — підгрупи 3.2 ( $p > 0,05$ ). Найбільш часто у хворих обох підгруп виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ. Всі небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або ж корекції призначеної терапії.

Після проведеного антибактеріального лікування отримали практично однакові ( $p > 0,05$ ) позитивні результати в обох підгрупах пацієнтів: одужання спостерігали в  $(96,9 \pm 3,1)$  % та покращання — у  $(3,1 \pm 3,1)$  % випадків, а в підгрупі 3.2 — відповідно в  $(97,1 \pm 2,8)$  % та  $(2,9 \pm 2,8)$  % випадків.

Таким чином, антибактеріальна терапія амоксициліну/клавуланатом (спочатку внутрішньовенно у дозі 1,2 г 3 рази на день протягом 3–5 діб, а потім перорально у дозі 625 мг 3 рази на добу або у дозі 1000 мг 2 рази на добу (ступінчаста терапія)) у поєднанні з азитроміцином (перорально у дозі 500 мг на добу 3 дні) або левофлоксацином (спочатку внутрішньовенно у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3–5 діб, а потім перорально у дозі 500 мг 1 раз на добу (ступінчаста терапія)) однаково ( $p > 0,05$ ) є високоефективною та безпечною у хворих на НП III клінічної групи як з наявністю, так і за відсутності вірусних етіопатогенів.

#### 4.2. Лікування хворих на негоспітальну пневмонію з урахуванням ролі вірусних збудників

Наступним завданням роботи було розробити схему лікування НП нетяжкого перебігу у хворих військовослужбовців ЗСУ з урахуванням ролі вірусних збудників. Досліджували вплив противірусної терапії препаратом тилороном на перебіг НП у цих пацієнтів.

В залежності від отриманих результатів вірусологічного дослідження всі хворі на 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 цих пацієнтів антибактеріальну терапію поєднували з противірусною — перпарат 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).

Решта хворих, з негативним результатом «швидких» тестів, отримувала тільки емпіричну антибактеріальну терапію, але після отримання результатів вірусологічного дослідження 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 доступним нам методом не виявили ознак вірусної інфекції.

Середній вік хворих 1-ї групи складав ( $19,6 \pm 2,8$ ), 2-ї – ( $19,5 \pm 1,9$ ) та 3-ї – ( $19,7 \pm 2,4$ ) роки (табл. 4.10).

До початку лікування у хворих 1-ї групи температура тіла була нормальною у ( $18,0 \pm 5,4$ ) %, не перевищувала  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  у ( $44,0 \pm 7,0$ ) %, а у ( $38,0 \pm 6,9$ ) % — не перевищувала  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ( $28,0 \pm 6,3$ ) % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в ( $84,0 \pm 3,9$ ) % випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у ( $92,0 \pm 3,8$ ) % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(9,1 \pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ — ( $16,4 \pm 1,3$ ) мм/год.

Середній вік пацієнтів 2-ї групи складав ( $19,5 \pm 1,9$ ) року. У ( $19,6 \pm 3,8$ ) % хворих на початку лікування температура тіла була нормальною, у ( $49,5 \pm 4,8$ ) % — не перевищувала  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а у ( $30,8 \pm 4,5$ ) % — не перевищувала  $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала ( $41,1 \pm 4,8$ ) % хворих. В усіх хворих був кашель, який в ( $85,0 \pm 3,4$ ) % випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепітуючі хрипи в легенях



вислуховували у  $(95,3 \pm 2,0)$  % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(9,8 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ —  $(16,7 \pm 1,0)$  мм/год.

Таблиця 4.10

**Клінічна характеристика груп хворих до початку лікування,  $M \pm m$**

Показник	Група хворих		
	1-ша (n = 50)	2-га (n=107)	3-тя (n = 67)
Вік, роки	$19,6 \pm 2,8$	$19,5 \pm 1,9$	$19,7 \pm 2,4$
Температура тіла:			
– $< 37^\circ\text{C}$ , % хворих	$18,0 \pm 5,4$	$19,6 \pm 3,8$	$20,9 \pm 5,0$
– $< 37^\circ\text{C} \leq 38^\circ\text{C}$ , % хворих	$44,0 \pm 7,0$	$49,5 \pm 4,8$	$55,2 \pm 6,1$
– $> 38^\circ\text{C} \leq 39^\circ\text{C}$ , % хворих	$38,0 \pm 6,9$	$30,8 \pm 4,5$	$23,9 \pm 5,2$
Задишка, % хворих	$28,0 \pm 6,3$	$41,1 \pm 4,8$	$29,9 \pm 5,6$
Кашель, % хворих	100	100	100
Харкотиння, % хворих	$84,0 \pm 3,9$	$85,0 \pm 3,4$	$79,1 \pm 5,0$
Крепітуючі хрипи, % хворих	$92,0 \pm 3,8$	$95,3 \pm 2,0$	$97,0 \pm 2,1$
К-ть лейкоцитів в крові, $10^9/\text{л}$	$9,1 \pm 0,5$	$9,8 \pm 0,6$	$8,3 \pm 0,3$
ШОЕ, мм/год	$16,4 \pm 1,3$	$16,7 \pm 1,0$	$15,0 \pm 1,3$

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Середній вік хворих 3-ї групи складав  $(19,7 \pm 2,4)$  року. Температура тіла на початку лікування була нормальною у  $(20,9 \pm 5,0)$  % пацієнтів, не перевищувала  $38^\circ\text{C}$  у  $(55,2 \pm 6,1)$  % —, а у  $(23,9 \pm 5,2)$  % — не перевищувала  $39^\circ\text{C}$ . Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала  $(29,9 \pm 5,6)$  % хворих. У всіх пацієнтів був кашель, який в  $(79,1 \pm$

5,0) % випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійної або слизистої мокроти. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у  $(97,0 \pm 2,1)$  % хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів в крові становила  $(8,3 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ —  $(15,0 \pm 1,3)$  мм/год.

Таблиця 4.11

**Клінічна характеристика груп хворих через 48 – 72 год. від початку лікування,  $M \pm m$**

Показник	Група хворих		
	2-га (n = 50)	3-тя (n=107)	4-та (n = 67)
Температура тіла:			
– < 37 °С, % хворих	68,0 ± 6,6	55,1 ± 4,8	68,7 ± 5,7
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	32,0 ± 6,6	41,1 ± 4,8	31,3 ± 5,7
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	0	3,7 ± 1,8	0
Задихка, % хворих	10,0 ± 4,2	6,5 ± 2,4	9,0 ± 3,5
Кашель, % хворих	68,0 ± 6,6	71,0 ± 4,4	70,1 ± 5,6
Харкотиння, % хворих	44,0 ± 7,0	58,9 ± 4,8	58,2 ± 6,0
Крепітуючі хрипи, % хворих	40,0 ± 6,9	69,2 ± 4,5	53,7 ± 6,1

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено ( $p > 0,05$ ).

За основними показниками клініко-лабораторних проявів НП на початку лікування усі три групи пацієнтів були співставними,  $p > 0,05$ .

В процесі лікування хворих всіх груп спостерігали позитивну динаміку основних клінічних проявів НП практично в усіх хворих вже на 2–3-й день від початку антибактеріальної терапії. Після цього терміну лікування

температура тіла залишалась субфебрильною у  $(32,0 \pm 6,6)$  % хворих 1-ї групи, у  $(41,1 \pm 4,8)$  % — 2-ї. Слід відмітити, що у  $(3,7 \pm 1,8)$  % пацієнтів 2-ї групи температура тіла перевищувала  $38^{\circ}\text{C}$ , що було розцінено як неефективне лікування і цим пацієнтам змінили режим антибіотикотерапії (в залежності від початкової антибактеріальної терапії призначали левофлоксацин внутрішньовенно або комбінацію цефтриаксона та кларитроміцина внутрішньовенно) (табл. 4.11). У хворих 3-ї групи температура тіла залишалась субфібрильною у  $(31,3 \pm 5,7)$  % випадків. Однак, у 2-й групі, порівняно з 1-ю і 3-ю, достовірно більшою була кількість хворих з крепітуючими хрипами в зоні ураження легень (відповідно  $(42,0 \pm 5,9)$ ,  $(40,0 \pm 6,9)$  та  $(53,7 \pm 6,1)$  % пацієнтів).

Після проведеного лікування достатньо інтенсивною була динаміка задишки — в усіх обстежених хворих вона не визначалась (табл. 4.12). Динаміка кашлю, виділення мокроти та наявності крепітуючих хрипів в легенях була менш інтенсивною, однак після лікування і ці симптоми зникли у переважної більшості пацієнтів усіх груп. Слід відмітити, що у 2-й групі, порівняно з 1-ю, і 3-ю, залишилась достовірно більшою кількість хворих із субфебрильною температурою тіла — відповідно  $(3,0 \pm 2,1)$ ,  $(4,1 \pm 2,8)$  та  $(3,0 \pm 2,1)$  % пацієнтів.

Позитивна клінічна динаміка також супроводжувалась покращанням показників клінічного аналізу крові. Після лікування зменшилась кількість лейкоцитів в крові пацієнтів усіх груп: 1-ї — до  $(6,4 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$ , 2-ї — до  $(6,2 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л}$  і 3-ї — до  $(6,3 \pm 0,2) \times 10^9/\text{л}$ . Значною була позитивна динаміка ШОЕ. Після лікування цей показник знизився у хворих усіх груп: 1-ї — до  $(5,0 \pm 0,4)$  мм/год, 2-ї — до  $(5,2 \pm 0,5)$  мм/год і 3-ї — до  $(4,4 \pm 0,4)$  мм/год.

При рентгенологічному обстеженні повне зникнення інфільтративних змін в легенях на 14 день виявили у  $(86,0 \pm 4,9)$  % пацієнтів 1-ї групи, у  $(68,2 \pm 4,5)$  % — 2-ї, у  $(88,3 \pm 2,1)$  % — 3-ї.

**Клінічна характеристика груп хворих наприкінці лікування,  $M \pm m$** 

Показник	Група хворих		
	2-га (n = 50)	3-тя (n=107)	4-та (n = 67)
Температура тіла:			
– < 37 °С, % хворих	96,0 ± 2,8	77,6 ± 4,0*	97,0 ± 2,1#
– < 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	4,0 ± 2,8	22,4 ± 4,0*	3,0 ± 2,1#
– > 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	0	0	0
Задишка, % хворих	0	0	0
Кашель, % хворих	6,0 ± 3,4	6,5 ± 2,4	6,0 ± 2,9
Харкотиння, % хворих	4,0 ± 2,8	3,7 ± 1,8	3,0 ± 2,1
Крепітуючі хрипи, % хворих	0	0	0
К-ть лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	6,4 ± 0,2	6,2 ± 0,1	6,2 ± 0,2
ШОЕ, мм/год	5,0 ± 0,4	5,2 ± 0,4	4,4 ± 0,4
Тривалість антибіотикотерапії, діб	7,4 ± 1,0	9,2 ± 0,9	7,4 ± 0,9
Тривалість перебування в стаціонарі, діб	15,9 ± 2,3	21,2 ± 2,0	16,6 ± 2,0
<b>Результат стаціонарного етапу лікування</b>			
одужання	86,0 ± 4,9	68,2 ± 4,5*	97,0 ± 2,1#
покрацання	14,0 ± 4,9	28,0 ± 4,3*	3,0 ± 2,1#

Примітки:

1. \* —  $p < 0,05$  порівняно з таким 1-ї та 2-ї груп.
2. # —  $p < 0,05$  порівняно з таким 3-ї групи.

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не виявили достовірних відмінностей відносно частоти виникнення небажаних явищ під час лікування між групами порівняння, які зареєстрували у (14,0 ± 4,9) % хворих 1-ї групи, (18,7 ± 3,8) % — 2-ї групи; у (17,9 ± 4,7) % — 3-ї ( $p >$

0,05). Усі небажані явища були незначно вираженими та не вимагали відміни або ж корекції призначеної терапії. Найбільш часто у хворих всіх підгруп виявляли транзиторне підвищення рівня АЛТ.

Тривалість стаціонарного етапу лікування хворих 1-ї групи ( $(15,9 \pm 2,3)$  доби), 3-ї ( $(16,6 \pm 2,0)$  доби) була однаковою ( $p > 0,05$ ) та достовірно ( $p < 0,05$ ) меншою ніж у пацієнтів 2-ї групи ( $(21,2 \pm 2,0)$  доби).

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  $(28,0 \pm 4,3)$  %).

Таким чином, слід відмітити, що у хворих на НП III клінічної групи з ідентифікованим вірусним етіопатогеном була більш торпідною динаміка інтоксикаційного синдрому, більший термін госпіталізації, менш успішними результати лікування у разі відсутності етіотропної терапії. Поєднання емпіричної антибактеріальної терапії таких пацієнтів з противірусним препаратом арбідол або тилорон дозволило прискорити динаміку зникнення інтоксикаційного синдрому, достовірно ( $p < 0,05$ ) поліпшити ефективність лікування (одужання у  $(86,0 \pm 4,9)$  % та покращання у  $(14,0 \pm 4,9)$  % хворих 1-ї групи порівняно з одужанням у  $(68,2 \pm 4,5)$  % та покращанням у  $(28,0 \pm 4,3)$  % — 2-ї) та скоротити термін госпіталізації (з  $(21,2 \pm 2,0)$  дня у пацієнтів 2-ї групи до  $(15,9 \pm 2,3)$  дня — 1-ї).

#### 4.3. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології

Ми не спостерігали відмінностей у перебігу НП, що дають змогу встановити етіологічний діагноз. Проте деякі особливості клінічної картини НП у хворих з наявністю вірусного збудника були виявлені.

По-перше у  $(66,8 \pm 3,1)$  % хворих на НП, із наявністю вірусного збудника, захворювання починалось з катаральних явищ протягом 4-7 діб, короткотривалого покращання стану та наступною появою симптомів НП. У пацієнтів, в яких вірусний збудник знайдено не було частота появи катаральних явищ була достовірно меншою —  $(20,9 \pm 5,0)$  %.

По-друге, у хворих на НП із наявністю вірусного збудника захворювання вірогідно ( $p < 0,05$ ) частіше мало затяжний перебіг, що призводило до виписки пацієнта зі стаціонару з «покращанням» (у  $(28,0 \pm 4,3)$  % випадків) проти  $(3,0 \pm 2,1)$  % у хворих без вірусного збудника.

Таким чином, розроблено схему лікування військовослужбовців ЗС України, хворих на НП вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи з урахуванням ролі вірусних збудників із застосуванням імуномодулюючого засобу тилорону, що дозволяє достовірно покращити результати лікування таких хворих.

#### 4.4. Узагальнені висновки з розділу

Основу лікування військовослужбовців ЗСУ, хворих на НП, повинна складати антибактеріальна терапія, яка завжди є емпіричною, наявності супутньої патології та попереднього прийому антибактеріальних засобів впродовж 3 міс. до початку захворювання. Слід використовувати комбіновану ступеневу антибактеріальну терапію: парентерально амоксициліну/клавуланат в поєднанні з пероральною формою макролідів. Після досягнення позитивних результатів парентеральна форма антибіотика замінюється на пероральну. В якості альтернативи доцільно використовувати ступенево респіраторний фторхінолон.

У хворих з вірусно-бактеріальною НП фармакоеконімічно доцільним є додаткове призначення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії протівірусного засобу тилорон, що дозволяє достовірно зменшити строки госпіталізації, а також підвищити ефективність лікування.

**Матеріали розділу висвітлені у публікаціях:**

1. Опыт применения индукторов интерферона в комплексном лечении негоспитальной пневмонии / К. А. Гончаров // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – №2. – С. 66–70.
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.
3. 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.

## **РОЗДІЛ 5. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНУ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ III КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ**

Проведений фармакоеконічний аналіз антимікробної терапії 224 хворих на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи, що були включені в дослідження і завершили антибіотикотерапію згідно протоколу, в тому числі пацієнтів, лікування яких антибіотиком/антибіотиками дослідження було призупинено у зв'язку з клінічною неефективністю. Складовими фармакоеконічного аналізу в групах дослідження були:

- 1) порівняльний аналіз клінічної ефективності,
- 2) порівняльний аналіз безпеки,
- 3) порівняльний аналіз вартості антибактеріальної терапії,
- 4) аналіз вартості протівірусної терапії,
- 5) порівняльний аналіз загальної вартості лікування.

При визначенні загальної вартості лікування хворих враховували вартість препаратів дослідження та вартість додаткової антибактеріальної терапії у випадку неефективного лікування антибіотиком дослідження (в тому числі і вартість засобів введення препаратів дослідження і вартість трудових витрат середнього медичного персоналу на введення препаратів дослідження), вартість іншої медикаментозної терапії (з урахуванням вартості засобів введення і трудових витрат), які застосовували за весь термін лікування пацієнта, витрати на всю медикаментозну терапію, лабораторні і діагностичні дослідження, а також на консультації фахівців.

Ефективність, безпека та переносимість лікування хворих на НП в підгрупах кожної групи була співставною ( $p < 0,05$ ), що дозволило застосувати метод «мінімізації вартості» для проведення фармакоеконічного аналізу.



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 (табл. 5.1 та рис. 5.1).

Таблиця 5.1

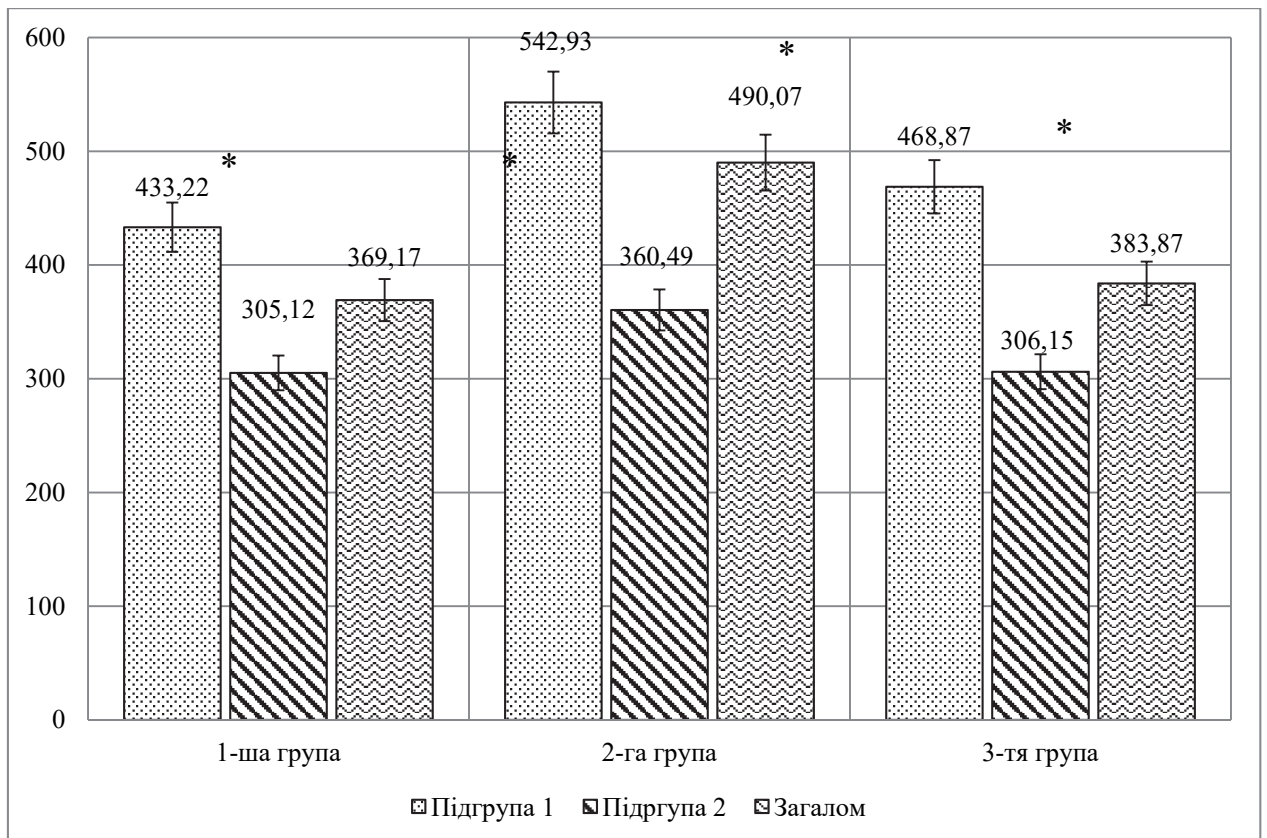
**Вартість лікування хворих на НП в підгрупах порівняння, (М ± m) грн.**

Підгрупа	Вартість медикаментозної терапії	Загальна вартість лікування
1.1	433,22 ± 14,30*	5265,94 ± 271,02
1.2	305,12 ± 9,82	5135,60 ± 269,30
2.1	542,93 ± 11,24*	6800,51 ± 131,07
2.2	360,49 ± 11,24	6902,49 ± 153,68
3.1	468,87 ± 11,45*	5661,84 ± 217,40
3.2	306,15 ± 6,54	5135,10 ± 141,37

Примітка. \* —  $p < 0,05$  порівняно з такою підгрупою 2 цієї ж групи.

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 % (табл. 5.1 та 5.2; рис. 5.1 та 5.2).

Оскільки між групами хворих була достовірно різною ефективність лікування для фармакоекономічного аналізу використали метод «вартість/ефективність». Загальна вартість лікування хворих 2-ї групи була достовірно більшою такої 1-ї та 3-ї груп за рахунок достовірно більшого терміну госпіталізації при однаковій загальній вартості медикаментозної терапії (таб. 5.2. та рис. 5.2).



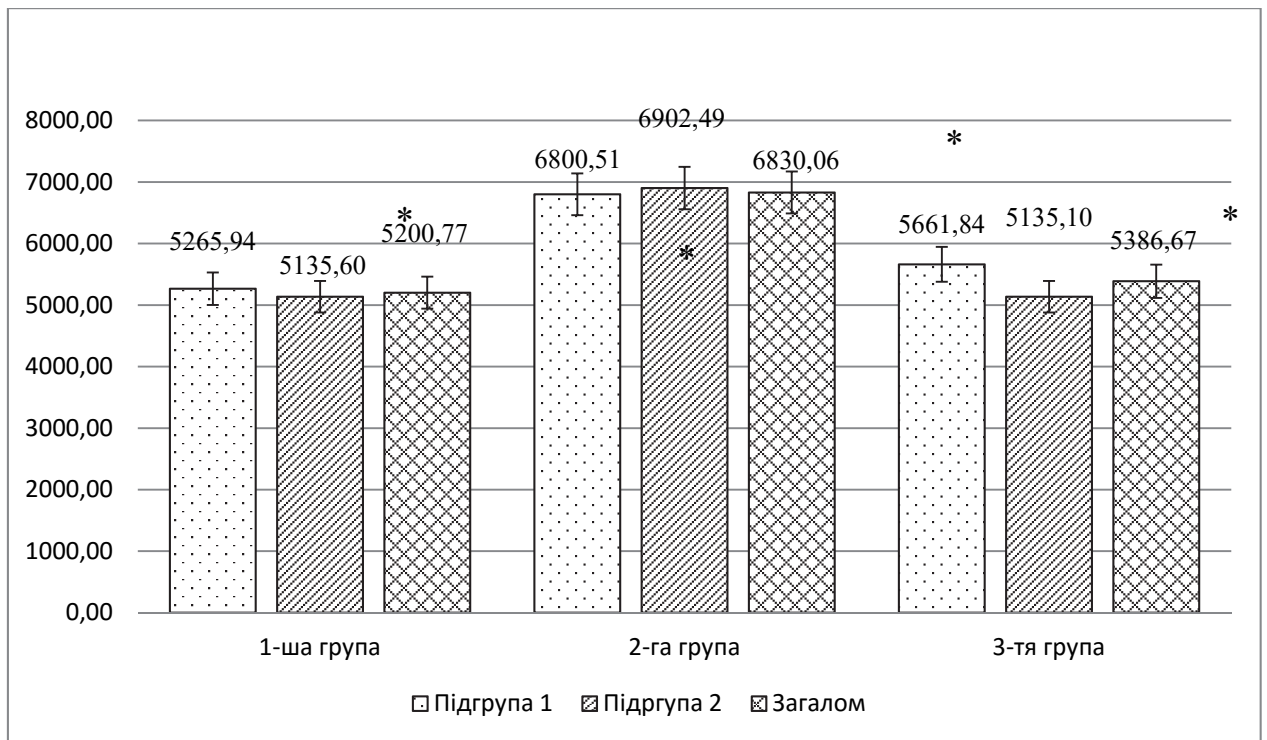
\* —  $p < 0,05$  порівняно з такою підгрупою 2 цієї ж групи.

Рисунок 5.1 — Загальна вартість медикаментозної терапії хворих на НП, (M ± m) грн.

Таблиця 5.2

**Вартість лікування хворих на НП в групах порівняння, (M ± m) грн.**

Показник	Група хворих		
	1-ша	2-га	3-тя
Вартість медикаментозної терапії	369,17 ± 12,55	490,07 ± 11,77	383,87 ± 11,91
Загальна вартість лікування	5135,60 ± 187,37	6830,06 ± 102,53	5386,67 ± 129,60



\* —  $p < 0,05$  порівняно з 2-ю групою.

Рисунок 5.2 — Загальна вартість лікування хворих на НП, ( $M \pm m$ ) грн.

Таким чином фармакоекономічно доцільним є призначення хворим на НП вірусно-бактеріальної етіології III клінічної групи ступінчастої антибактеріальної терапії левофлоксацином у поєднанні з противірусним препаратом тілорон, оскільки це призводить до зменшення витрат за рахунок скорочення терміну госпіталізації.

## АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пневмонія і на початку XXI століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, достатньо високими показниками інвалідизації та смертності, а також суттєвими економічними втратами внаслідок цього захворювання. 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, летальність — 1,08 % [1–4, 6]. Серед військовослужбовців строкової служби Збройних Сил України (ЗСУ) показник захворюваності склав 15,2 ‰, в порівнянні з Російською армією, коли в 2005–2008 рр. захворюваність склала 29,6–50 ‰, з приблизними щорічними економічними втратами більше 4 млн. доларів США. Ряд дослідників вказує на зростання в останні 10 років захворюваності на НП в ЗСУ на 50 %, при чому суттєвими екзогенними факторами ризику розвитку НП стали часті гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) і пневмонії в минулому, хронічні бронхіти, куріння, висока психоемоційне напруження. 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 ‰ [28, 51, 196]. За даними Медичного дослідницького центру Військово-морських сил США 25-30 % госпіталізацій в структурі інфекційної патології обумовлено саме НП.

Етіологічна структура НП відома і добре вивчена багатьма вітчизняними і зарубіжними дослідниками, але вона постійно зазнає змін в різних регіонах та має особливості в разі перебування людини в організованих колективах. Характер етіологічного агента визначає особливості клінічного перебігу пневмонії і лікувальну тактику, тому

дослідження етіологічної структури та клінічної симптоматики НП залишається актуальною проблемою.

Поряд із сезонним чинником, на захворювання НП військовослужбовців впливають соціальні фактори, зокрема перебування в умовах казарми, регулярне прибуття поповнення з різних регіонів країни.

У зв'язку з недостатньою вивченістю проблеми НП у військовослужбовців ЗС України метою нашої роботи стало визначення її етіологічної структури, залежності перебігу пневмонії від різних модифікуючих факторів. Для верифікації етіологічного агента НП поряд з традиційним культуральним дослідженням мокротиння були використані сучасні методи молекулярної і серологічної діагностики бактеріальних і вірусних патогенів: детекція респіраторних вірусів в мокроті і назофарингеальному слизі методом ПЛР.

Економічний аналіз витрат на діагностику та лікування є необхідною складовою системи охорони здоров'я, тому що, незалежно від того, наскільки багате суспільство, ресурсів на медицину недостатньо і конкурентний запит на них залишається необмеженим. Одним із найважливіших підрозділів економіки охорони здоров'я є фармакоекономіка — економічний аналіз результатів і вартості медичних (лікувальних, діагностичних та профілактичних) програм для визначення доцільності їх подальшого застосування. Впродовж останніх десятиліть відмічається невпинне збільшення фармацевтичних витрат, в зв'язку з цим підвищується значимість економічних аспектів фармакотерапії.

Практично всі наявні національні рекомендації, щодо лікування хворих на НП ґрунтуються на локальних (в межах країни) даних поширеності збудників та їх стійкості до антибактеріальних препаратів. Існують певні відмінності в підходах до планування, аналізу даних і представленні результатів цих досліджень в різних країнах, однак більш суттєвою є різниця в поширеності НП, вартості лікарських препаратів і медичних послуг, джерелах фінансування системи охорони здоров'я. Крім того, в кожній країні

мають місце свої особливості в підходах до лікування хворих на НП, в застосуванні та доступності антибактеріальних препаратів. Це обмежує можливості безпосереднього впровадження результатів зарубіжних фармакоеконімічних досліджень в систему охорони здоров'я України.

Неможливість вірусної або бактеріологічної верифікації діагнозу НП впродовж першої-другої доби від початку захворювання ускладнює вибір адекватної антибактеріальної терапії. Така ситуація виникає здебільшого із-за відсутності простого, швидкого, чутливого, специфічного, неінвазивного та недорогого методу мікробіологічної ідентифікації збудника недуги. Однак, навіть за умови використання усіх сучасних методів вірусологічного та мікробіологічного дослідження змивів з слизових оболонок, мокроти тощо, у 30–50 % випадків неможливо здійснити етіологічну верифікацію пневмонії

Останнім часом з'явилися нові діагностичні методи, які дозволяють в короткий термін (протягом 1 доби) встановити етіологію НП. Нажаль і до цього часу ні один з них не впроваджений в практику охорони здоров'я. Деякі методи, наприклад: полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) імуноферментний аналіз, достатньо вдосконалені з технічної точки зору, однак не однозначно трактується їх роль в діагностиці. Головним чином це стосується труднощів інтерпретації отриманих результатів. Другим чинником, що гальмує впровадження нових технологій, є їх висока вартість, як пряма (вартість реактивів), так і опосередкована (потреба висококваліфікованого персоналу, спеціального устаткування та приміщень). З огляду на ці речі залишається невизначеною доцільність впровадження нових методів етіологічної діагностики НП.

В реальних умовах етіотропна терапія пацієнтів з НП практично завжди емпірична і базується на даних про ймовірну етіологію захворювання та підтверджену результатами контрольованих клінічних досліджень ефективність препаратів при лікуванні хворих на НП із встановленою етіологією. У зв'язку з цим особливого значення набувають дані

епідеміологічних досліджень, при яких визначались етіопатогени НП в сучасних умовах.

Важливе значення мають відомий клінічний та прогностичний поліморфізм НП і такі чинники, як вік хворого, наявність чи відсутність супутніх захворювань, стан імунної системи, ступінь тяжкості перебігу легеневого запалення. Аналіз цих даних дозволяє зробити правильний вибір антибактеріального та противірусного препарату, а у разі отримання результатів мікробіологічного та/або вірусологічного дослідження внести корективи в лікування пацієнта.

До цього часу залишається актуальним удосконалення тактики антибіотикотерапії та противірусної терапії хворих на НП. Подальша обґрунтована раціоналізація тактики лікування (вибір противірусного препарату, антибіотика; монотерапія чи комбінована терапія; лікування амбулаторне чи в умовах стаціонару; тривалість терапії і т.п.) дає можливість підвищити ефективність лікування хворих на НП.

Останнім часом при виборі препаратів для проведення хіміотерапії у хворих на НП все більше значення надається фармакоекономічним аспектам. Це зумовлено в значній мірі збільшенням кількості та доступності препаратів, невпинним збільшенням витрат на лікування, недостатнім фінансуванням системи охорони здоров'я. Для зменшення вартості терапії хворих на НП використовують програми, що спрямовані на підвищення якості діагностики та лікування цієї недуги, використання більш раціональних методів лікування, зниження витрат на перебування хворих в стаціонарі або їх амбулаторне лікування, обмеження використання антибактеріальних чи супутніх препаратів і т.п. Фармакоекономічні дослідження дозволяють оцінити результати та вартість методів лікування та прийняти рішення про вибір найбільш ефективного методу за найменших витрат, що дає можливість проводити більш раціональну, високоефективну та економічно виправдану терапію.

Мета даного дослідження - покращання якості ведення пацієнтів із вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією III клінічної групи серед військовослужбовців Збройних Сил України шляхом розробки оптимальних схем етіологічної діагностики та застосування протівірусних та імуномодельюючих засобів у комплексному лікуванні хворих з цією патологією.

Завдання дослідження:

1. Розробити алгоритм етіологічної діагностики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних сил України.
2. Дослідити спектр та частоту етіопатогенів вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії III клінічної групи у військовослужбовців Збройних сил України.
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 III клінічної групи з урахуванням особливостей клінічного перебігу.
5. Провести фармакоеконімічне дослідження антибактеріальної та протівірусної терапії військовослужбовців Збройних сил України, хворих на вірусно-бактеріальну негоспітальну пневмонію III клінічної групи.

В дослідження включали хворих лише за умови їх добровільної згоди з метою та об'ємом запланованих обстежень, необхідністю призначення антиінфекційної терапії та можливим ризиком виникнення її побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 18 років та більше; наявність клінічних та рентгенологічних ознак пневмонії, яка виникла у них в амбулаторних умовах та мала нетяжкий перебіг, але потребувала



госпіталізації до соматичного стаціонару (терапевтичного або пульмонологічного).

Критерії виключення: наявна або передбачувана непереносимість препаратів дослідження; проведення антибактеріальної терапії НП препаратами дослідження впродовж останніх 3 міс з приводу будь-якого захворювання; вагітність або лактація; тривале лікування системними глюкокортикостероїдами (прийом преднізолону в дозі 10 мг/добу та вище); захворювання на туберкульоз; наявність бронхоектазів; злоякісні новоутворення; ВІЛ/СНІД; алкогольна та/або наркотична залежність.

Для вирішення задач дослідження обстежили та пролікували 224 хворих на НП, 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). Діагноз негоспітальної пневмонії встановлювали відповідно до рекомендацій, наведених в Наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. (Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», 2007).

Пацієнти — чоловіки віком від 18 до 48 років, середній вік яких становив  $(19,5 \pm 1,3)$  року.

Всі хворі на НП в залежності від результатів вірусологічного дослідження були розподілені на 3 групи.

До складу 1-ї групи включили 50 хворих із наявністю вірусного збудника, який був ідентифікований за результатами швидких тестів на момент призначення етіотропної терапії. Ці пацієнти антибактеріальну терапію поєднували з протівірусною – тилорон (Лавомакс, Stada, Німеччина) 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).

До складу 2-ї групи увійшли хворі ( $n = 107$ ), з негативним результатом «швидкого тесту», які отримували емпіричну антибактеріальну терапію, але у яких був позитивний результат щодо наявності вірусних етіопатогенів за допомогою ПЛР. З технічних причин (віддаленість лікувальних закладів від центральної лабораторії) результат ПЛР отримували значно пізніше моменту вибору лікування хворих, ці дані використали для ретроспективного аналізу.

До складу 3-ї групи увійшли хворі ( $n = 67$ ) у яких жодним доступним нам методом не було виявлено ознак вірусної інфекції та призначили тільки антибактеріальну терапію.

В залежності від отриманої антибактеріальної терапії в кожній з груп хворих на НП нетяжкого перебігу, що потребували госпіталізації у терапевтичний стаціонар (III група), рандомізували (методом конвертів) на 2 підгрупи.

Пацієнти підгрупи 1.1 ( $n = 25$ ), 2.1 ( $n = 76$ ) та 3.1 ( $n = 32$ ) в якості антибактеріальної терапії отримували комбінацію амоксициліну/клавуланату (Аугментин, ГлаксоСмітКляйн, Великобританія) 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 (ступінчаста терапія) та азитроміцин (Сумамед, Pliva, Словенія) у дозі 500 мг 1 рази на добу протягом 3 діб.

Пацієнти підгрупи 1.2 ( $n = 25$ ), 2.2 ( $n = 31$ ) та 3.2 ( $n = 35$ ) в якості антибактеріальної терапії отримували монотерапію левофлоксацином (Лефлацин, «ЮРІЯ-ФАРМ», Україна) спочатку внутрішньовенно у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 – 5 діб, а потім перорально (Леволет, Dr. Reddy's, Індія) у дозі 500 мг 1 раз на добу.

Тривалість антибіотикотерапії зазвичай становила 7 – 10 днів.

Оцінку загального стану та клінічних ознак НП проводили до початку, через 48–72 год та по закінченню лікування антибіотиком, але не пізніше 15 днів. До початку лікування та на 10–15-й день усім хворим проводили

клінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, рентгенографію органів грудної клітки в 2-х проекціях та електрокардіографію.

Для виявлення основних етіопатогенів НП проводили мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу (мокротиння, змиви або мазки із носової порожнини, кров) з урахуванням його інформативності та особливості інфекційного процесу (наказ МОЗ України № 30 від 09.02.98 та № 128 від 19.03.2007 р., наказ МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 р.).

Кількісну оцінку мікробної популяції в мокротинні проводили кількісним методом за Dixon та Miller в модифікації Л. Г. Селіної шляхом засіву на відповідні щільні поживні середовища. Виділені культури мікроорганізмів ідентифікували за допомогою тест-систем API («bioMariae», Франція). Чутливість виділених мікроорганізмів до антибіотиків визначали дискодифузійним методом (BBL США) на поживних середовищах Мюллер-Хінтон агар («bioMariae», Франція).

Лабораторну діагностику здійснювали по відношенню до вірусу грипу людини А і В, 4 типів вірусу парагрипу, коронавірусу 1 і 2 типу, 32 серотипів аденовірусу та РС-вірусу, риновірусу 1 і 2 типу за допомогою класичних вірусологічних досліджень (виділення та ідентифікація вірусу в культурі клітин, реакція гальмування гемаглютинації, реакція гемадсорбції, серологічні дослідження у парних сироватках крові) та сучасних експрес-методів індикації вірусів та вірусних антигенів (імуоферментний аналіз, метод флуоресціюючих антитіл у прямому варіанті, «швидкі» тести на основі імунохроматографічного аналізу та полімеразну ланцюгову реакцію з фіксацією результату або в реальному часі (realtime-PCR) або з використанням агарозного гелю та забарвлення зразків ДНК бромідом етидію).

Клінічну ефективність терапії визначали за результатами аналізу комплексу клініко-лабораторних та рентгенологічних показників пацієнтів, які закінчили курс лікування препаратом дослідження, а також тих, що припинили прийом препаратів дослідження внаслідок їхньої неефективності

та/або розвитку серйозних небажаних явищ. Клінічно ефективним лікування вважали, якщо після завершення дослідження повністю зникали (одужання) або значно зменшувались (покращення) вираженість симптомів та рентгенологічних ознак захворювання.

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 виникло у пацієнта під час лікування незалежно від того, пов'язано воно чи ні з прийомом даного препарату дослідження. Для аналізу безпеки та переносимості антибіотиків дослідження використали результати обстеження усіх пацієнтів, які прийняли хоча б одну дозу препарату дослідження.

Фармакоеконічний 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).

Аналіз результатів досліджень проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної. Описова статистика (кількість спостережень, середнє значення, помилка середнього значення, частота, процент) наведена для усіх показників аналізу з урахуванням їхнього типу (кількісний, якісний). Достовірність змін показників у процесі дослідження для кожної групи перевіряли з використанням парного t-критерію Стьюдента, критерію Фішера та критерію Менна-Уїтні. Всі статистичні тести виконували для двобічного рівня статистичної значущості ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні мокроти, за умови її відповідної інформативності, у 168 хворих виділили 109 штами етіопатогенів ((64,9 ± 4,6) %). Основним проблемним збудником НП у хворих виступав *S. pneumoniae* – у (23,8 ± 4,1)

% випадків, з яких резистентними до пеніцилінів та амінопеніцилінів були 8,6 % штамів. На другому місці за частотою була *H. influenzae* – (12,0 ± 2,6) % хворих, причому резистентність її до амінопеніцилінів була клінічно не значущою (10,3 % штамів). На другому місці за частотою була *H. influenzae* – (12,5 ± 3,2) % хворих, причому резистентність її до амінопеніцилінів була клінічно не значущою (10,3 % штамів). Також виявили *M. catarrhalis* – у (10,1 ± 2,9) % хворих, резистентними до пеніцилінів було 80,0 % штамів; *S. aureus* – у (11,3 ± 3,0) % хворих, резистентними до пеніцилінів було 81,5 % штамів, проте вони були чутливими до захищених амінопеніцилінів і цефалоспоринів, *K. pneumoniae* – у (7,1 ± 2,5) % хворих, резистентними до пеніцилінів були 75,0 % штамів, до цефалоспоринів I – IV покоління – 25,0 % штамів.

Дані мікробіологічного дослідження дають змогу стверджувати, що провідним бактеріальним збудником НП залишається пневмокок. Визначення чутливості найбільш актуальних бактеріальних збудників НП III клінічної групи у військовослужбовців ЗС України свідчать про відсутність клінічно-значущих рівнів антибіотикорезистентності до рекомендованих препаратів для лікування хворих на НП.

Встановлено однакову високу інформативність методів експрес-діагностики — імуноферментного аналізу (ІФА) та імунохроматографічного аналізу (ІХА), в порівнянні з класичним вірусологічним методом виділення вірусів грипу в культурі клітин — 100 %.

Для вірусологічного дослідження в усіх хворих проводили забір біоматеріалу:

- мазок або змив з носової порожнини;
- парні сироватки крові (перша проба — при надходженні до стаціонару, друга — через 14 діб).

Лабораторну діагностику вірусної інфекції здійснювали по відношенню до вірусів грипу людини А і В, 4 типів вірусів парагрипу, коронавірусів 1 і 2 типу, 32 серотипів аденовірусів та РС-вірусу, риновірусів 1 і 2 типу.

Відбір сироваток крові здійснювали у стерильні бактеріологічні пробірки. Мазки з носу відбирали сухими стерильними зондами з ватними тампонами. Для ПЛР-дослідження після взяття матеріалу тампон (робочу частину зонда з ватним тампоном) поміщали в стерильну одноразову мікропробірку з 500 мкл стерильного транспортного середовища. Кінчик зонда відламували або відрізали з розрахунку можливості щільно закрити кришку пробірки. Пробірку із транспортним середовищем та частиною зонду закривали, поміщали у спеціальний штатив та транспортували до лабораторії.

Для запобігання інактивації вірусів мазок з носової порожнини вміщували в пробірку з 2,0 – 3,0 мл спеціального вірусного транспортного середовища (ВТС) або у фізіологічний розчин. Матеріал (змив або мазок із носової порожнини та сироватку крові) для дослідження транспортували у контейнерах з холодоагентом при температурі + 4 °С.

Для експрес-діагностики грипу А и В, аденовірусу та РС-вірусу використовували прості/швидкі тести «Cito Test Influenza A&B» (Фармаско, Україна). В основі їх дії лежить метод імунохроматографічного аналізу (ІХА) — специфічної взаємодії антигенів і антитіл на хроматографічній мембрані тесту після її змочування рідиною досліджуваного зразка від хворого. Така взаємодія відбувається внаслідок дифузного переміщення індикаторного імуного компоненту, забарвленого колоїдним золотом (КЗ), заздалегідь нанесеного на мембрану, та антигенів досліджуваного зразка після нанесення останнього на мембрану. Для візуального виявлення специфічної імуної реакції в певній зоні-смугі хроматографічної мембрани попередньо жорстко сорбовані необхідні компоненти, які дозволяють сконцентрувати барвник у вигляді забарвленої смуги. Матеріалом для дослідження служили мазок з носу або змив носоглоткового секрету.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити співставність специфічності та чутливості досліджених методик, що дало можливість запропонувати для використання в розробленому алгоритмі етіологічної діагностики НП найбільш зручні та швидкі з них – швидкі ІХА тести та

мультиплексна ПЛР у реальному часі. Крім того, для ідентифікації бактеріальних патогенів були використані бактеріоскопія зафарбованого за Грамом мокротиння і, в разі її інформативності, посів матеріалу на поживні середовища з визначення антибіотикорезистентності виділених штамів бактерій.

У 224 хворих на НП військовослужбовців ЗСУ, яки потребували госпіталізації у терапевтичне відділення загалом було ідентифіковано 162 штам вірусів у 157 (70,1 %) пацієнтів (табл. 3.3). Найчастішим виявленим вірусним збудником був вірус грипу А ( $34,6 \pm 3,7$ ) % випадків, причому у ( $10,5 \pm 2,4$ ) % випадків ідентифікували штам вірусу типу H1N1 California. Другим за частотою виявився вірус парагрипу типу 2 – ( $10,9 \pm 1,8$ ) % випадків. Третім за поширеністю виявились РС-вірус типу В та ріновірус – по ( $8,2 \pm 1,6$ ) % випадків. Поєднання вірусних збудників ми спостерігали у 3,2 % хворих (у більшості випадків це були вірус грипа А та ріновірус).

Таким чином у ( $70,1 \pm 2,4$ ) % хворих на НП військовослужбовців ЗСУ, що лікувались в умовах терапевтичного стаціонару встановили наявність вірусних етіопатогенів.

В ( $15,7 \pm 2,1$ ) % випадків ми спостерігали поєднання вірусних та бактеріальних патогенів. Найбільш частою комбінацією було ідентифікація вірусу грипу А та виділення *S. pneumoniae* або *S. aureus*.

Виявлено наявність двох максимумів захворюваності – більш виражений в грудні, та другий у квітні. Причому квітневий підйом захворюваності на ГРВІ (і, як слід, на кількість випадків НП) має значні відмінності щодо спектру вірусних збудників. Якщо основним збудником у грудні виявляли вірус грипу А ( $59,0 \pm 7,9$ ) %, то у квітні у ( $38,1 \pm 10,6$ ) % випадків виявили вірус парагрипу. На нашу думку, це пов'язано з особливостями функціонування ЗСУ, зокрема прибуття молодого поповнення до навчальних центрів.

Бактеріоскопія мокроти була інформативною у 168 хворих на НП. У цього контингенту виділили 109 ( $64,9 \pm 3,2$  %) штамів етіопатогенів.

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

Запропонований алгоритм етіологічної діагностики НП III клінічної групи на основі нових технологій із використанням мультиплексної ПЛР в режимі реального часу, експрес тестування швидкими ІХА тестами, а також бактеріоскопії пофарбованого за Грамом мазка мокротиння і, в разі її інформативності, посівом на поживні середовища з визначення антибіотикорезистентності виділених штамів, дає можливість встановити причину захворювання в 78,6 % випадків.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена антибактеріальна терапія (поєднання амоксициліну/клавуланату з мідекамціном або монотерапія левофлоксацином) сприяла досягненню однаково ( $p > 0,05$ ) високих позитивних результатів у пацієнтів усіх підгруп 1-ї групи (в підгрупі 1.1: одужання — у  $(86,1 \pm 5,8)$  % хворих, покращання — у  $(13,9 \pm 5,8)$  %, в підгрупі 1.2 —  $(84,8 \pm 6,2)$  і  $(15,2 \pm 6,2)$  %, відповідно), 2-ї групи (в підгрупі 1.1: одужання — у  $(88,0 \pm 6,5)$  % хворих, покращання — у  $(12,0 \pm 6,5)$  %, в підгрупі 1.2 —  $(84,0 \pm 7,3)$  і  $(16,0 \pm 7,3)$  %, відповідно), 3-ї групи (в підгрупі 3.1: одужання — у  $(67,1 \pm 5,4)$  % хворих, покращання — у  $(28,9 \pm 5,2)$  %, в підгрупі 2.2 —  $(71,0 \pm 8,2)$  і  $(25,8 \pm 7,9)$  % відповідно) та 4-ї групи (в підгрупі 4.1: одужання — у  $(96,9 \pm 3,1)$  % хворих, покращання — у  $(3,1 \pm 3,1)$  %, в підгрупі 3.2 —  $(97,1 \pm 2,8)$  і  $(2,9 \pm 2,8)$  %).

Таким чином, антибактеріальна терапія амоксициліну/клавуланатом (спочатку внутрішньовенно у дозі 1,2 г 3 рази на день протягом 3–5 діб, а потім перорально у дозі 625 мг 3 рази на добу або у дозі 1000 мг 2 рази на добу (ступінчаста терапія)) у поєднанні з азитроміцином (перорально у дозі



500 мг на добу 3 дні) або левофлоксацином (спочатку внутрішньовенно у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3–5 діб, а потім перорально у дозі 500 мг 1 раз на добу (ступінчаста терапія)) однаково ( $p > 0,05$ ) є високоефективною та безпечною у хворих на НП III клінічної групи як з наявністю, так і за відсутності вірусних етіопатогенів.

У хворих на НП військовослужбовців ЗСУ III клінічної групи з ідентифікованим вірусним етіопатогеном поєднання емпіричної антибактеріальної терапії з противірусним препаратом арбідол або тілорон дозволило прискорити динаміку зникнення інтоксикаційного синдрому, достовірно ( $p < 0,05$ ) поліпшити ефективність лікування (одужання хворих 1-ї групи у  $(85,5 \pm 4,2) \%$ , 2-ї – у  $(86,0 \pm 4,9) \%$  та покращання у  $(14,5 \pm 4,2) \%$  і  $(14,0 \pm 4,9) \%$  відповідно, порівняно з одужанням у  $(68,2 \pm 4,5) \%$  та покращанням у  $(28,0 \pm 4,3) \%$  — 3-ї ) та скоротити термін госпіталізації (з  $(21,2 \pm 2,0)$  дня у пацієнтів 3-ї групи до  $(16,1 \pm 1,9)$  дня — 1-ї і  $(15,9 \pm 2,3) \%$  - 2-ї).

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної та противірусної терапії не виявили достовірних відмінностей відносно частоти виникнення небажаних явищ під час лікування між групами та підгрупами порівняння, які зареєстрували у 7–20 % 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.

Ефективність лікування хворих на НП в підгрупах кожної групи була співставною ( $p < 0,05$ ), що дозволило застосувати метод «мінімізації вартості» для фармакоеконічного аналізу. В усіх підгрупах вартість комбінованої антибактеріальної терапії амоксицилін/клавуланатом та мідекамціном 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 %.

Оскільки між групами хворих була достовірно різною ефективність лікування для фармакоеконічного аналізу використали метод «вартість/ефективність». Загальна вартість лікування хворих 2-ї групи була достовірно більшою такої 1-ї та 3-ї груп за рахунок достовірно більшого терміну госпіталізації при однаковій загальній вартості медикаментозної терапії.

Це дозволяє припустити, що одним із ефективних способів зниження загальної вартості лікування хворих на НП є скорочення терміну госпіталізації.

Таким чином, основу лікування військовослужбовців ЗСУ, хворих на НП, повинна складати антибактеріальна терапія, яка завжди є емпіричною, наявності супутньої патології та попереднього прийому антибактеріальних засобів впродовж 3 міс. до початку захворювання. Слід використовувати комбіновану ступеневу антибактеріальну терапію: парентерально амоксициліну/клавуланат в поєднанні з пероральною формою макролідів. Після досягнення позитивних результатів парентеральна форма антибіотика замінюється на пероральну. В якості альтернативи доцільно використовувати ступеневу респіраторний фторхінолон.

У хворих з вірусно-бактеріальною НП фармакоеконічно доцільним є додаткове призначення до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії противірусного засобу тилорон, що дозволяє достовірно зменшити строки госпіталізації, а також підвищити ефективність лікування.

## 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 і імуномодулюючого 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 приймають участь у виникненні та розвитку захворювання у  $(70,1 \pm 2,4)$  % випадків, серед яких найпоширенішими є віруси грипу А та парагрипу, риновіруста 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*, *S. aureus* та *H. influenzae*.

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 ступінчастої терапії з протівірусним та імуномодуючим препаратом тилороном, що дозволяє достовірно збільшити на 17,8% частоту одужання та скоротити термін перебування в стаціонарі в середньому на 5,3 доби.

6. За результатами фармакоекономічного 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 вірусно-бактеріальної 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 імуномодулюючим препаратом тилороном.

3. Хворим на вірусно-бактеріальну НП III клінічної групи військовослужбовцям ЗСУ фармакоеконімічно обґрунтованим є призначення ступінчастої терапії левофлораксацином 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фещенко, Ю. И. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] / под ред. Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшиной // Справочник врача Пульмонолог-фтизиатр. – К. : Доктор–Медиа, 2007. – 430 с.
2. Фещенко, Ю. И. Национальные рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии [Текст] / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 59–62.
3. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». [Текст] // Київ : ТОВ "Велес". – 2007. – 148 с.
4. Дзюблик, О. Я. Эффективность та безпечність антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію хворих з нетяжким перебігом [Текст] / О. Я. Дзюблик, О. О. Мухін // Український пульмонологічний журнал. – № 1. – 2005. – С. 21–24.
5. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2007 [Текст] / під ред. Ю. І. Фещенко. – Київ : [б. в.], 2008. – 47 с.
6. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Смоленск: Амипресс, 1996. 320 с.
7. Панченко, Л. О. Негоспітальна пневмонія у військовослужбовців: аналіз ендогенних і екзогенних факторів ризику розвитку захворювання [Текст] / Л. О. Панченко, Н. Г. Попова, І. В. Короваєва [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2012. – № 18. – С. 144-146.

8. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, И. Е. Тюрин, С. А. Рачина. – М. : М-Вести, 2010. – 84 с.
9. Гучев, И. А. Влияние химиопрофилактики на заболеваемость пневмонией в организованном коллективе [Текст] / И. А. Гучев, А. Л. Раков, А. И. Синопальников [и др.] // Воен.-мед. журнал. – 2003. – № 3. – С. 54-61.
10. Зайцев, А. А. Внебольничная пневмония нетяжелого течения у военнослужащих, проходивши службу по призыву: фармакоэпидмиологический анализ [Текст] / А. А. Зайцев, В. Е. Мулярчик [и др.] // Воен.-мед. журнал. – 2006. – № 10 (Т. 327). – С. 76-77.
11. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у военнослужащих [Текст] / А. И. Синопальников, О. И. Ключков, А. А. Зайцев // Воен.-мед. журнал. – 2007. – № 2 (Т. 328). – С. 94-95.
12. Дяченко, В. В. Поширеність і особливості перебігу хвороб органів дихання у різних категорій військовослужбовців Збройних Сил України [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Дяченко Віктор Вікторович. – К. : Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України, 2003. – 26 с.
13. Мельниченко, П. И. Эпидемиология и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих на современном этапе. Пневмония у военнослужащих [Текст] / П. И. Мельниченко // Воен.-мед. журнал – 2003. – С. 7-14.
14. Дзюблик, Я. О. Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології [Текст] / Я. О. Дзюблик, О. П. Слесаренко // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 4. – С. 19–25.
15. Слесаренко, О.П. Оптимізація діагностики і профілактики спалахів негоспітальної пневмонії, що виникає на тлі гострих респіраторно-вірусних

інфекцій серед військовослужбовців строкової служби [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Слесаренко Олександр Петрович. – К. : Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України, 2008. – 32 с.

16. Чучалин, А. Г. Пневмония [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский. – М. : Медицинское информационное агентство, 2006. – 464 с.

17. Фещенко, Ю. И. Пневмония сегодня: клинические варианты, этиология, и этиотропная терапия [Текст] / Ю. И. Фещенко // Лікування та діагностика. – 2000. – № 2. – С. 18–24.

18. Дзюблик, О. Я. Место макролидов для парентерального введения в лечении пациентов с внебольничной пневмонией [Текст] / О. Я. Дзюблик // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – С. 32–33

19. European Lung White Book, 2003. [Електронний ресурс] Режим доступу : <http://www.ersnet.org>

20. Российский статистический ежегодник – 2006. М. : Статистика России, 2007 – 785 с.

21. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №128 від 19.03.2007 р. “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія” [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – К. : Велес, 2007. – 148 с.

22. Показники здоров'я населення та використаних ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2008 – 2009 роки / під ред. З. М. Митника. – К. : [б. в.], 2010. – 329 с.

23. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей [Текст] / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, И. Е. Тюрин, С. А. Рачина. – М. : М-Вести, 2010. – 84 с.



24. Гучев, И. А. Влияние химиопрофилактики на заболеваемость пневмонией в организованном коллективе [Текст] / И. А. Гучев, А. Л. Раков, А. И. Синопальников [и др.] // Воен.-мед. журнал. – 2003. – № 3. – С. 54-61.
25. Зайцев, А. А. Внебольничная пневмония нетяжелого течения у военнослужащих, проходивших службу по призыву: фармакоэпидмиологический анализ [Текст] / А. А. Зайцев, В. Е. Мулярчик [и др.] // Воен.-мед. журнал. – 2006. – № 10 (Т. 327). – С. 76-77.
26. Синопальников, А. И. Внебольничная пневмония у военнослужащих [Текст] / А. И. Синопальников, О. И. Ключков, А. А. Зайцев // Воен.-мед. журнал. – 2007. – № 2 (Т. 328). – С. 94-95.
27. Дяченко, В. В. Поширеність і особливості перебігу хвороб органів дихання у різних категорій військовослужбовців Збройних Сил України [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Дяченко Віктор Вікторович. – К. : Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України, 2003. – 26 с.
28. Мельниченко, П. И. Эпидемиология и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих на современном этапе. Пневмония у военнослужащих [Текст] / П. И. Мельниченко // Воен.-мед. журнал – 2003. – С. 7-14.
29. Бойчак, М. П. Современные принципы антибактериальной терапии внегоспитальных пневмоний [Текст] / М. П. Бойчак, С. С. Симонов // Клиническая антибиотикотерапия. – 2000. – № 5. – С. 23-26
30. Асаулюк, И. К. Пневмонии: Практическое руководство [Текст] / И. К. Асаулюк, М. П. Бойчак – К. : Варта, 2000. – 488 с.
31. Белевитин, А. Б. Организационно-методические аспекты профилактики внебольничной пневмонии в воинских коллективах [Текст] / Белевитин А. Б., Акимкин В. Г., Мосягин В. Д. // Воен.-мед. журнал. – 2009. – № 9. – С. 56-63.
32. Пульмонология. Клинические рекомендации [Текст] / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Гэотар-медиа, 2009. – 330 с.

33. Фещенко, Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей [Текст] / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик. // Укр. пульмонологічний журнал – 2009. – № 4. – С. 5-8.
34. Синопальников, А. И. Атипичная пневмония [Электронный ресурс] Режим доступа : <http://www.rmj.ru/rmj/t10/n23/1080.htm>.
35. Andrews, J. Community-acquired pneumonia [Text] / J. Andrews, B. Nadjm, V. Gant [et al.] // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2003. – Vol. 9 (3). – P. 175–80.
36. Бородулин, Б. Е. Летальность от внебольничной пневмонии в условиях многопрофильной больницы за 10 лет / Б. Е. Бородулин, Г. Ю. Черногаева, Е. А. Бородулина, Л. В. Поваляева // Мед. альманах. – 2012. – № 2. – С. 34-36.
37. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю на Україні 1997–1998 [Текст] / під ред. Ю. І. Фещенко. – К. : [б.в.], 2000. – 35 с.
38. Дзюблик, Я. О. Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів: технології етіологічної діагностики та оптимізація антимікробної хіміотерапії [Текст] : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.27 / Дзюблик Ярослав Олександрович. – К.: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України», 2015. – 39 с.
39. Клягін, В. Я. Особливості діагностики і лікування вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії у хворих III клінічної групи [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 / Клягін Всеволод Ярославович. – К. : ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України», 2014. – 20 с.
40. Шепеленко, А. В. Внебольничная пневмония у новобранцев: алгоритм двухэтапного комплексного восстановительного лечения [Текст] / А. Ф. Шепеленко, Р. В. Шульжевский, А. В. Коньков, В. Л. Хацкевич // Воен.-мед. журнал. – 2005. – №12. – С. 24-30.

41. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective [Text] / T. T. Bauer, T. Welte [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2238-46.
42. Гучев, И. А. Современные принципы ведения внебольничной пневмонии. Взгляд североамериканских экспертов [Текст] / И. А. Гучев, Е. В. Мелехина // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 24-28.
43. Черняев, А. Л. Внебольничная пневмония в стационаре: анализ ведения больных [Текст] / А. Л. Черняев, Е. П. Лукашенко, С. Ю. Чикина // Пульмонология. – 2009. – № 1. – С.44-50.
44. Яценко, А. В. Оценка качества ведения больных внебольничной пневмонией в условиях пульмонологического стационара Москвы [Текст] / А. В. Яценко, А. И. Синопальников // Фарматека. – 2007. – № 20. – С. 80-85.
45. Линденбратен, Л. Д. Медицинская рентгенология [Текст] / Л. Д. Линденбратен, Л. Б. Наумов // М. : Медицина, 1984. – 384 с.
46. Community-acquired pneumoniae [Text] / T. J. Marrie // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 18. – P. 501-513.
47. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumoniae [Text] / B. Muller, S. Harbarth, R. Bingisser [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2007. – Vol. 7. – P. 10-17.
48. Procalcitonin levels are lower in intensive care unit patients with H1N1 influenza A virus pneumonia [Text] / E. Piacentini, B. Sánchez, V. Arauzo, E. Calbo, E. Cuchi, J. Nava // J. Crit. Care. – 2010. – Vol. 9. – P. 508-12.
49. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumoniae [Text] / M. Christ-Crain, M. Christ-Crain, S. Opal // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14(1). – P. 203-205.
50. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead, et al. // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26 (6). – P. 1138-80.

51. Носач, Е. С. Этиологическая структура внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста в закрытых коллективах [Текст] / Е. С. Носач, С. В. Скрыль, Н. В. Кулакова, А. В. Мартынова // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. – № 7. – С. 35-38.
52. Outpatient treatment of pneumonia [Text] / С. С. Grant // N. Z. Med. J. – 2000. – Vol. 1104. – P. 58-62.
53. Rapid identification of nine microorganism causing acute respiratory tract infections [Text] / Grondahl B., Puppe W., Hoppe A., Kuhne I. // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – P. 1-7.
54. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia [Text] / D. R. Murdoch // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – P. 1162-70.
55. Diagnostic and prognostic testing in pneumonia [Text] / В. Karnath, J. Luh // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139 (11). – P. 955-56.
56. Фесенко, О. В. Современные подходы к оценке степени тяжести внебольничной пневмонии [Текст] / О. В. Фесенко, А. И. Синопальников // Клин. мед. – 2011. – № 6. – С. 26-33.
57. Community acquired pneumonia in a hospitalized community: etiological study [Text] / М. Fernandez [et al.] // Rev. Med. Chil. – 2003. – Vol. 131 (5). – P. 498-504.
58. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults [Text] / L. C. Jennings, T. P. Anderson, K. A. Beynon [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 42-48.
59. Березняков, И. Г. Внебольничные пневмонии [Текст] / И. Г. Березняков. – Харьков. : Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 160 с.
60. Гриппи, М. А. Патопфизиология легких [Текст] / М. А. Гриппи // изд. 2-е испр. – М. ; Спб. : Издательство БИНОМ, Невский Диалект, 1999. – 344 с.
61. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия [Текст] / под ред. Г. Б. Федосеева. – СПб. : Нордмед-издат., 1998. – 688 с.

62. Скопинцев, М. А. Патогенетические аспекты формирования системного воспалительного ответа у больных внебольничной пневмонией [Текст] : Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Максим Анатольевич Скопинцев. – Кемерово, ГОУ ВПО КемГМА, 2006. – 24 с.
63. Evaluation of outcomes in community-acquired pneumonia: a guide for patients, physicians and policy-maters [Text] / G. D. Barlow, D. L. Lamping, P. G. Davey, D. Nathnani // *Lancet Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 3. – P. 476-88.
64. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patients Outcomes Research Team cohort study [Text] / E. M. Mortenson, C. M. Coley, D. E. Singer [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 1059-64.
65. Pneumonia in military recruits [Text] / D. E. Amundson [et al.] // *Mil. Med.* — 1994. – Vol. 159 (10). – P. 629-31.
66. Кириллов, М. М. Диагностика и лечение пневмоний у военнослужащих в госпитале, дислоцированом в зоне вооруженного конфликта (Северо-Кавказский военный округ) [Текст] / М. М. Кириллов, Д. В. Соснюк // Саратов: [б.и.], 2006. – 135 с.
67. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults [Text] / A. de Roux, M. A. Marcos, G. Garsia [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 125 (4). – P. 1343-48.
68. Early switch and early discharge in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis / D. C. Rhew, G. S. Tu, J. Ofman.] [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 161. – P. 722-7.
69. Epidemic viral pneumonia and other emerging pathogens [Text] / K. A. Marcos // *Clin. Chest. Med.* – 2011. – Vol. 32 (3). – P. 451-67.
70. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumoniae [Text] / N. Johansson, M. Kalin, J. Hedlund // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 43 (8). – P. 609-15.

71. How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia [Text] / H. von Baum, B. Schweiger, T. Welte [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37 (5). – P. 1151-7.
72. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction [Text] / K. E. Templeton, S. A. Scheltinga, W. C. van den Eeden // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41 (3) –345-51.
73. Чучалін, А. Г. Белая книга. Пульмонология [Текст] / А. Г. Чучалін. – М. : [б.и.], 2003. – 67 с.
74. Treatment costs of community-acquired pneumonia in an employed population [Text] / G. Colice, M. Morley, C. Asche [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 2140-45.
75. Severe community-acquired pneumonia [Text] / S. Ewig, A. Torres // *Clin. Chest. Med.* – 1999. – Vol. 20. – P. 575-587.
76. Парсонз, П. Э. Секреты пульмонологии [Текст] / пер. с англ. А. И. Синопальников и др.; под общ. ред. О. Ф. Колодкиной. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 648 с.
77. Дворецкий, Л. И. Пневмонии в пожилом и старческом возрасте: диагностика и лечение [Текст] / Л. И. Дворецкий // *Consilium med.* 2003. – № 12. – С. 691-695.
78. Пневмология в пожилом и старческом возрасте [Текст] / под ред. А. Н. Кокосова. – СПб. : Мед Масс Медиа, – 2005. – 712 с.
79. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns [Text] / M. Woodhead // *Eur. Respirat. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 20-27.
80. Новиков, Ю. К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии [Текст] / Ю. К. Новиков // *Рус. мед. журнал.* – 2006. – Т.14., № 7. – С. 537-543.

81. Вишнякова, А. В. Бактериальный воспалительный процесс при различных острых и хронических заболеваниях бронхов и легких. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия [Текст] / под ред. Г. Б. Федосеева. СПб. : Нордмед-издат, – 1998. – С. 67-82.
82. Atypical pathogens and respiratory tract infections [Text] / F. Blasi // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 171-182.
83. Новиков, Ю. К. Грамотрицательные пневмонии [Текст] / Ю. К. Новиков // Рус. мед. журнал. – 2004. – Т. 12., № 2. – С.251-254.
84. Синопальников, А. И. Тяжелая внебольничная пневмония: этиологическая структура [Текст] / А. И. Синопальников // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – № 6. – С.6-11.
85. Emergence of a novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in humans [Text] / F. S. Dawood, S. Jain, L. Finelli [et al.] // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1-10.
86. Дзюблик, О. Я. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, Р. Є. Сухін, Гончаров К.А. [та ін.] // Укр. пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 27-30.
87. Луцик, Б. Д. Патоморфологічні особливості вірусних і бактеріальних пневмоній [Текст] / Б. Д. Луцик та ін. // Львів. мед. часопис. – Л., 2010. – Том 16, №1. – С. 83-88.
88. The induction of meningeal inflammation by components of the pneumococcal cell wall [Text] / E. Tuomanen, H. Liu, B. Hengstler [et al.] // J. Infect. Dis. – 1985. – Vol. 151. – P. 859-68.
89. Multicenter screening of Chlamydia pneumoniae pneumonia by ELISA method [Text] / T. Ishida, T. Hashimoto, M. Arita [et al.] // Kansenshogaku Zasshi. – 1999. – Vol. 73 (1). – P. 70-75.
90. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia in Singapore [Text] / Y. K. Tan, K. L. Khoo, S. P. Chin [et al.] // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 2. – P. 113-118.

91. Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics [Text] / G. M. Jong, T. R. Hsiue, C. R. Chen [et al.] // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 214-.
92. Clinical and epidemiologic investigation of two *Legionella-Rickettsia* co-infections [Text] / M. Huerta, H. Castel, I. Grotto [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2003. – Vol. 5 (8). – P. 560-3.
93. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection [Text] / C. P. Black // *Respir. Care.* – 2003. – Vol. 48. – P. 209-31.
94. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome [Text] / P. A. Rota, M. S. Oberste, S. S. Monroe [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 300. – P. 1394-8.
95. Лузина, Е. В. Клинико-патологоанатомические сопоставления при гриппе А (H1N1) [Текст] / Е. В. Лузина, Н. В. Ларина, М. А. Гончарова // *Клин. мед.* – 2011. – Том 89, № 4. – С. 64-67.
96. Clinical study concerning the relationship between community-acquired pneumonia and viral infection in northern Thailand [Text] / K. Hara, K. Yahara, K. Gotoh [et al.] // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50 (9). – P. 991-8.
97. Нагоев, Б. С. Функционально-метаболическая активность лейкоцитов при пневмониях бактериальной и вирусной этиологии [Текст] / Б. С. Нагоев, Е. Б. Губжокова // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – М., 2006. – № 2. – С. 32-35.
98. Застосування швидких тестів у лабораторній діагностиці інфекційних хвороб [Текст] : методичні рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України. – К. : [б.в.], 2007. – 34 с.
99. Дзюблик, І. В. Використання cito test influenza a+b у вірусологічній практиці для діагностики грипу [Текст] / І. В. Дзюблик, С. Г. Вороненко, А. П. Міроненко // *Лабораторна діагностика.* – 2007. – №3. – С.39-41.



100. Дзюблик, О. Я. Фармакоєкономічний аналіз антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію [Текст] / О. Я. Дзюблик, С. С. Сімонов, О. О. Мухін [та ін.] // Сімейна мед. – 2005. – № 2. – С. 30-35.
101. Сімонов, С. С. Фармакоєкономічні аспекти антибактеріальної терапії позалікарняної пневмонії [Текст] : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.27 : / Сергій Сергійович Сімонов // Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. – К., 2001. – 139 с.
102. Розенсон, О. Л. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии [Текст] / О. Л. Розенсон, Л. С. Страчунский // Русский мед. журнал. – 1998. – Т.6. – №4. – С. 251-258.
103. The Joint Commission and the Centers for Medicare and Medical Services. Specifications Manual for National Hospital Quality Measures. Version 2.6b. April 2009 [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.medscape.com/medline/abstract/17278083>.
104. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов [и др.] // М. : Медицина, – 2007. – 381 с.
105. Назаренко, Г. И. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний (анализ литературы и собственных данных, клиническая эффективность рекомендаций) [Текст] / Г. И. Назаренко, А. Н. Антипин // Пульмонология. – 2004. – №4. – С. 60-66.
106. Lim W. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009 [Text] / W. Lim. // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 1083-1155.
107. Effectiveness of beta-lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: a meta-analysis [Text] / G. Mills, M. Oehley, B. Arrol // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1068-76.

108. Azithromycin Extended Release: A review of its use in the treatment of acute bacterial sinusitis and community acquired pneumonia in the US [Text] / T. Swainston Harrison, S. Keam // *Drugs*. – 2007. – Vol. 67. – P. 773-92.
109. Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community acquired pneumoniae [Text] / R. Lee, S. Lindstrom // *Respirology*. – 2007. – Vol. 12. – P. 111-6.
110. Мілевич, В.М. Современные принципы диагностики и лечения негоспитальной терапии [Текст] / В. М. Мілевич // *Внутрішня медицина*. – 2007. – №3 – С. 70-76.
111. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumoniae [Text] / J. Johnstone, D. Eurich, J. Minhas, T. Marrie // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51 (1). – P. 15-22.
112. Vaccines for preventing influenza in healthy adults [Text] / V. Demicheli, D. Rivetti [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003.
113. Федосеенко, М. В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции [Текст] / М. В. Федосеенко // *Русский мед. журнал*. – 2009. – № 1. – С. 36–41.
114. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines [Text] / S. Black, J. Eskola, C. Whitney // *Vaccines* 5th ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008. – P. 531-567.
115. Комплексная вакцинопрофилактика гриппа и внебольничных пневмоний у военнослужащих [Электронный ресурс] / В. В Рихтер, Режим доступа: <http://medi.ru/doc/15b3206.htm>.
116. Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland [Text] / K. Jahnz-Rózyk // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2010. – Vol. 29 (169), – P. 37-40.
117. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumoniae [Text] / D. Lieberman, A. Shimoni, Y. Shemer-Avni, A. Keren-Naos, R. Shtainberg // *Chest*. – 2010. – Vol. 138 (4). – P. 811-6.

118. A single-center prospective study of viral infection in community-acquired pneumonia in adults [Text] / T. Ishiguro, N. Takayanagi, T. Takahashi, K. Yoneda [et al.] / *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. – 2011. – Vol. 49 (1). – P. 10-9.
119. Viral pneumonia [Text] / O. Ruuskanen, E. Lahti, L. C. Jennings, D. R. Murdoch // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377 (9773). – P. 1264-75.
120. Про затвердження “Протоколу діагностики і лікування нового грипу А (H1N1) – Каліфорнія у дорослих”. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.05.2009 р. № 189-Адм. – Електрон. дан. (1 файл). – 2011. – [Електронний ресурс]: Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).
121. Бова, А. А. Пневмонии у военнослужащих: особенности течения и фармакоэкономические аспекты [Текст] / А. А. Бова, С. М. Метельский, Д. М. Лагун // *Мед. новости*. – 2001. – №8. – С. 65-68.
122. H1N1 influenza pneumonia and bacterial coinfection [Text] / E. Calbo, A. Robles, A. Sangil [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 75. – P. 567-71.
123. Etiological diagnosis of pneumonia in military conscripts by combined use of bacterial culture and serological methods [Text] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1988. – Vol. 7. – P. 348-54.
124. Кириллов, М. М. Пульмонология войн и катастроф [Текст] / М. М. Кириллов // *Пульмонология*. – 2000. – Т.7, №1. – С. 154-156.
125. Адаптация молодого воина к условиям воинской службы и профилактика дизадаптационных расстройств [Текст] / МО СССР; сост.: П. О. Вязицкий, М. М. Дьяконов, Б. В. Ендальцев [и др.]. – М. : [б.и.], 1990. – 28 с.
126. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults [Text] / M. A. Marcos, M. Camps, T. Pumarol [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2006. – Vol. 11. – P. 351-359.
127. Viral pneumoniae [Text] / M. A. Marcos, M. Angelesa, A. Torres [et al.] // *Respiratory infections*. – 2009. – Vol. 22. – P. 143-147.

128. Viral infection in adults hospitalized with community acquired pneumonia: prevalence, pathogens and presentation [Text] / J. Johnstone, S. R. Majumdar, J. D. Fox, T. J. Marrie // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – P. 1141-8.
129. Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14: a new respiratory threat? [Text] / J. K. Louie, A. E. Kajon, M. Holodniy, L. Guardia-LaBar [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46 (3). – P. 421-5.
130. Outbreak of severe respiratory disease associated with emergent human adenovirus serotype 14 at a US air force training facility in 2007 [Text] / J. E. Tate, M. L. Bunning, L. Lott [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 199 (10). – P. 1419-26.
131. Abrupt emergence of diverse species B adenoviruses at US military recruit training centers [Text] / D. Metzgar, M. Osuna, A. E. Kajon [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196 (10). – P. 1465-73.
132. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome [Text] / L. L. Poon, Y. Guan, J. M. Nicholls [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 4 (11). – P. 663-71.
133. Viral pneumonia in recipients of solid organ transplants [Text] / D. J. Anderson, M. C. Jordan // *Semin. Respir. Infect.* – 1990. – Vol. 5 (1). – P. 38-49.
134. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation [Text] / R. M. Kotloff, V. N. Ahya, S. W. Crawford // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170 (1). – P. 22-48.
135. Epidemiology of adenovirus respiratory infections in military recruit populations [Text] / M. R. Hilleman // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1957. – Vol. 67 (8). – P. 262-72.
136. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975 [Text] // H. M. Foy, M. K. Cooney, I. Allan, G. E. Kenny // *JAMA*. – 1979. – Vol. 241 (3). – P. 253-8.

137. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community [Text] / M. A. Woodhead, J. T. Macfarlane, J. S. McCracken [et al.] // *Lancet*. – 1987. – Vol. 12. – P. 671-674.
138. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study [Text] / J. Almirall, I. Bolibar, J. Vidal [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 4. – P. 757-763.
139. Шепеленко, А. Ф. Клинико-диагностическая картина внебольничной пневмонии у пожилых больных [Текст] / А. Ф. Шепеленко, Ю. К. Дмитриев, В. А. Иващенко, В. К. Дуганов // *Врач*. – 2006. – № 4. – С. 43–46.
140. Antibacterial class is not obviously important an outpatient pneumonia: a meta-analysis [Text] / N. Maimon, C. Normaneejumrusle, T. K. Marras // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1068-76.
141. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatient (Review) / L. M. Bjerre, T. M. Verheij, M. M. Kochen [Электронный ресурс] Режим доступа : [www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com).
142. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower reapiatory tract infections (LRTI) in primary care [Text] / D. D. Creer, J. P. Dilworth [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61 (1). – P. 75-79.
143. Решедько, Г. К. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России [Текст] / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – С. 32-46.
144. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumoniae [Text] / J. P. Metlay, M. J. Fine // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 109-18.
145. Pneumonia: most patients receive treatment for double the recomended time [Text] / S. Aliberti [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 128-34.
146. Березин, А. Е. Биологические прогностические факторы риска у пациентов с внебольничной пневмонией [Текст] / А. Е. Березин // *Укр. мед. часопис*. – 2010. – № 3. – С. 19-22.

147. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis [Text] / M. J. Fine, M. A. Smith, C. A. Carson [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 275 (2). – P. 134-141.
148. Community-acquired pneumonia: strategies for management [Text] / T. M. File // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1991-2001.
149. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly [Text] / V. Kaplan, D. C. Angus [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care. – 2002. – Vol. 165. – P. 766-72.
150. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia [Text] / M. Christ-Crain, D. Stolz, R. Bingisser [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care. – 2006. – Vol. 174. – P. 84-93.
151. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea [Text] / M. Potocki, T. Breidhardt [et al.] // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 213-220.
152. Proadrenomedulin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [Text] / M. Christ-Crain, N. G. Morgentaller, D. Stolz [et al.] // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10 (3). – P. 96-99.
153. Monoclonal antibodies versus reverse transcription-PCR for detection of respiratory viruses in a patient population with respiratory tract infections admitted to hospital [Text] / F. Rovida, E. Percivalle, M. Zavattoni [et al.] // J. Med. Virol. – 2005. – Vol. 75. – P. 336-347.
154. Ариэль, Б. М. Методология изучения пневмонии (опыт двух столетий) [Текст] / Б. М. Ариэль, Ю. А. Барштейн // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С. 56-58.
155. Козачок, Н. Н. Актуальные вопросы лечения пневмонии [Текст] / Н. Н. Козачок, М. Н. Селюк, С. А. Бычкова // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2007. – № 5 – С. 39-47.
156. Фещенко, Ю. І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення [Текст] / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Укр. хіміотер. журнал. – 2010. – №1-2. – С. 4-10.

157. Acute respiratory disease in the military / G. C. Gray // *Federal Practitioner*. – 1995. – Vol. 12 (1). P. 27-33.
158. Effects of food restriction in military training on T-lymphocyte responses [Text] / R. J. Moore, T. R. Kramer, R. L. Shippee [et al.] // *Int. J. Sports Med.* – 1997. – Vol. 18 (1). – P. 584-90.
159. Мельниченко, П. И. Особенности эпидемиологии и профилактики пневмоний у военнослужащих в условиях локальных войн и вооруженных конфликтов [Текст] / П. И. Мельниченко, П. И. Огарков, С. Д. Жоголев [и др.] // *Воен.-мед. журнал*. – 2001. – Т. 322, № 8. – С. 54-61.
160. Лукьянов, С. А. Грипп А (H1N1), осложненный пневмонией: прогнозирование течения и исхода заболевания [Текст] / С. А. Лукьянов // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания : Сборник трудов конгресса; под. ред. акад. А. Г. Чучалина. – М. : ДизайнПресс, 2011. – 512 с.
161. Борисов, И. М. Сравнительный анализ тяжести течения внебольничной пневмонии у военнослужащих в организованных воинских коллективах [Текст] // И. М. Борисов, П. Е. Крайнюков, Т. Г. Шаповалова // *Воен.-мед. журнал*. – 2010. – Т. 331, № 10. – С. 12-17.
162. *Managing Influenza in Primary Care* [Text] / K. G. Nicholson. – Oxford : Blackwell Science, 1999. – 106 p.
163. Influenza virus pneumonia: pathogenesis, treatment, and prevention [Text] / P.A. Piedra // *Semin. Respir. Infect.* – 1995. – Vol. 10. – P. 216-23.
164. Influenza [Text] / D. Stamboulia, P. E. Bonvehi, F. M. Nacinovich, N. Cox // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 14. – P. 141-66.
165. Авдеев, С. Н. Пневмония при гриппе [Текст] / С. Н. Авдеев // *Русский мед. журнал*. – 2000. – № 13-14. – С.545-547.
166. Viral pneumonias. Epidemic respiratory viruses [Text] / J. W. Chien, J. L. Johnson // *Postgrad. Med.* – 2000. – Vol. 107. – P. 41-52.

167. Co-infection with pandemic H1N1 and seasonal H3N2 influenza viruses [Text] / N. Lee, P. K. Chan, W. Y. Lam [et al.] // *Ann. Inter. Med.* – 2010. – Vol. 152 (9). – P. 618-9.
168. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection [Text] / G. Beutel, O. Wiesner, M. Eder [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 80-82.
169. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza [Text] / G. Chowell, S. M. Bertozzi, M. A. Colchero [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (7). – P. 674-9.
170. Pneumonia hospitalizations in the US Navy and Marine corps: rates and risk factors for 6522 admission, 1981-1991 [Text] / G. C. Gray, B. S. Mitchell, J. E. Tueller [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1994. – Vol. 139 (8). – P. 793-802.
171. Clinical and epidemiologic investigation of two Legionella-Rickettsia co-infections [Text] / M. Huerta, H. Castel, I. Grotto [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2003. – Vol. 5 (8). – P. 560-3.
172. Home management of mild to moderately severe community-acquired pneumonia: a randomised controlled trial [Text] / D. A. Richards, L. J. Toop, M. J. Epton [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2005. – Vol. 183 (5) – P. 235-8.
173. Яковлев, С. В. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии [Текст] / С. В. Яковлев, В. П. Яковлев. – М. : [б.в.], 2002. – 127 с.
174. Accuracy of clinical diagnosis in a Canadian teaching hospital [Text] / W. M. Thurlbeck // *Canad. Med. Assoc. J.* – 1981. – Vol. 125 (5) – P. 443-7.
175. Black, white, and shades of gray: common abnormalities in chest radiographs [Text] / M. A. Connolly // *AACN Clin. Issues.* – 2001. – Vol. 12 (2) – P. 259–269.
176. The impact of routine chest radiography on ICU management decisions: an observational study [Text] / P. E. Marik, M. L. Janower // *J. Crit. Care.* – 1997. – Vol. 6 (2). – P. 95-8.



177. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients [Text] / D. Lieberman, F. Schlaeffer, I. Boldur [et al.] // *Thorax*. – 1996. – Vol. 51 (2) – P.179-184.
178. Rapid detection of bacterial atypical pneumonia agents by multiplex PCR [Text] // A. Pinar, N. Bozdemir, T. Kocagoz [et al.] // *Cent. Eur. J. Public Health*. – 2004. – Vol. 12 (1) – P. 3-5.
179. Viral pneumonia in older adults [Text] / A. Falsey, E. Walsh // *Clin. Infect. Dis*. – 2006. – Vol. 42 – P. 518-524.
180. Нейко, Є. М. Вірусні та вірусно-бактеріальні пневмонії: світовий досвід та напрацювання медицини Прикарпаття в умовах пандемії грипу штаму H1N1 у 2009 році [Текст] / Є. М. Нейко, І. О. Савеліхіна, Л. С. Малофій // *Галицький лікарський вісник*. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 141-148.
181. Viral pneumonias in adults: Radiologic and pathologic findings [Text] / E. A. Kim, Lee K. Soo, S. L. Primack [et al.] // *Radiographics*. – 2002. – Vol. 22 – P. 137-149.
182. Старшов, П.Д. Особенности клинического течения гриппа А и В во время эпидемических вспышек последних лет [Текст] / П. Д. Старшов, Е. Б. Чепик, З. Н. Касаткина // *Советская медицина*. – 1979. – № 4. – С. 11-16.
183. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR) [Text] / R. Menéndez, A. Torres, J. Aspa [et al.] // *Arch. Bronconeumol*. – 2010. – Vol. 46 (10). – P. 543-458.
184. Ряпис, Л. А. Проблема пневмококковых инфекций в России [Текст] / Л. А. Ряпис, Н. И. Брико // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2010. – №1. – С. 4-8.
185. Мікробіологічний скринінг збудників негоспітальної пневмонії [Текст] / О. Я. Дзюблик [та ін.] // *Матеріали науково-практичної конференції “Перспективні технології діагностики і лікування терапевтичних захворювань”*/ Харків, 21 жовтня 2010 р.: Тез. доп. – Харків, 2010. – С. 165.

186. Посібник з медичної вірусології [Текст] / В. М. Гирін [та ін.] ; під ред. В. М. Гиріна – К. : Здоров'я, 1995. – 368 с.
187. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения [Текст] : методичні рекомендації / КНИИФП. – К., 1988. – 18 с.
188. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств [Текст] / пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина, Л. С. Страчунского. – Смоленск : Амипресс, 1996. – 320 с.
189. Testing Strategies in the Initial Management of Patients with Community-Acquired Pneumonia [Text] / J. P. Metlay, M. J. Fine // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138. – P. 109-118.
190. Value of dilute inocula in cultural examination of sputum [Text] / J. M. S. Dixon, D. C. Miller // Lancet – 1965. – Vol. 2. – P. 1046-1048.
191. Практические аспекты современной клинической микробиологии [Текст] / Л. З. Скала [и др.] – М. : Лабинформ, 1997. – 184 с.
192. ПЦР в реальном времени [Текст] / под ред. Д. В. Ребрикова. – М. : Бино, 2009. – 223 с.
193. Пневмонии и их удельный вес в структуре смертности больных фтизиопульмонологического профиля [Текст] / И. В. Лискина, С. Д. Кузовкова, Л. М. Загаба // Сборник трудов конгресса. XX национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 16-19 ноября 2010. – М., 2010. – С. 222.
194. Меркина, Е. С. Факторы риска развития внебольничной пневмонии у военнослужащих [Текст] / Сборник трудов конгресса. XXII Национальный конгресс по XX по болезням органов дыхания; под. ред. акад. А. Г. Чучалина – М. : ДизайнПресс, 2012. – с. 209-210.
195. Сімоняк, Л. С. Дослідження фармацевтичного ринку антибактеріальних препаратів для лікування постгрипозної пневмонії [Текст] / Л. С. Сімоняк // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4 (24). – С. 120-123.

196. Акимкин, В. Г. Особенности эпидемиологии и профилактики внебольничных пневмоний в воинских коллективах на современном этапе [Текст] / В. Г. Акимкин, В. Д. Мосягин, С. И. Коротченко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 8-13.
197. Ефимов, Е. И. Совершенствование профилактики внебольничных пневмоний в воинских коллективах [Текст] / Е. И. Ефимов, С. Д. Жоголев, П. И. Огарков [и др.] // Вестник Рос. Воен.-мед. академии. – 2008. – № 22(2). – С. 272-276.
198. Жоголев, С. Д. Развитие эпидемического процесса внебольничных пневмоний среди военнослужащих [Текст] / С. Д. Жоголев, П. И. Огарков, Е. И. Ефимов [и др.] // Вестник Рос. воен.-мед. академии. – 2008. – № 22(2). – С. 268-272.
199. Жоголев, С. Д. Эпидемиология пневмоний у военнослужащих и совершенствование их профилактики в войсках [Текст] : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Жоголев Сергей Дмитриевич. – СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 2003. – 39 с.
200. Харитонов, М. А. Особенности пневмонии у военнослужащих в условиях боевой деятельности. Вопросы организации терапевтической помощи и профилактики в войсках [Текст] : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.30 / Харитонов Михаил Анатольевич. – СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 2003. – 40 с.
201. Ananda-Rajah, R. Comparing the pneumonia severity index with CURB-65 in patients admitted with community acquired pneumonia [Text] / M. R. Ananda-Rajah, P. Charles, S. Melvani // Scand. J. of Inf. Dis. – 2007. – Vol. 40 (4). – P. 293-300.
202. Грищук, А. В. Анализ заболеваемости острыми болезнями органов дыхания и опыт проведения противоэпидемических мероприятий в Ленинградском военном округе [Текст] / А. В. Грищук, П. И. Огарков, С. Д. Жоголев [и др.] // Воен.-мед. журнал. – 2009. – Том 330, № 4. – С. 48-53.

203. Muller, F. Procalcitonin levels predict bacteriemia in patients with community acquired pneumonia [Text] / F. Muller, M. Christ-Crain, T. Bregenzer // Chest. – 2010. – Vol. 138. – P. 121-129.
204. Маев, И. В. Адаптационные реакции при пневмонии в различные сезоны года [Текст] / И. В. Маев, Г. А. Бурасова // Сб. рез.: 11-й нац. конгр. по болезням органов дыхания. М., 2001. – № 36. – С. 200.
205. Шаповалова, Т. Г. Клиническая характеристика внебольничных пневмоний у военнослужащих вакцинированных пневмококковой вакциной [Текст] / Т. Г. Шаповалова, И. М. Борисов, П. Е. Крайнюков [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 78-81.
206. Zapalenie płuc pozaszpitalne – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczna [Text] / R. Chazan // Therapia: pneumonologia. – 2012. – Vol.6 (258). – P. 7-14.
207. Багатка, С. С. Особенности иммунного статуса пациентов с вирусной пневмонией [Текст] / С. С. Багатка, О. И. Светлицкая, Г. И. Иванчик // Мед. иммунология. – 2011. – № 4-5. – С. 378-379.
208. Жоголев С. Д. Оценка эффективности арбидола на фоне вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами для профилактики внебольничных пневмоний и острых респираторных инфекций [Текст] / С. Д. Жоголев, К. Д. Жоголев, О. Е. Удальцов // // Мед. иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4-5. – С.388-391.
209. Фещенко, Ю. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) частина I [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров, О. Я. Дзюблик [та ін.] // Укр. пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 5-17.
210. Фещенко, Ю. І. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) частина I [Текст] / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К.

- А. Гончаров, О. Я. Дзюблик [та ін.] // Укр. пульмонологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 5-17.
211. Фесенко, О.В. Крупозная пневмония: история изучения (от С. П. Боткина до наших дней) [Текст] / О. В. Фесенко, А. И. Синопальников // Клин. мед. – 2012. – № 9. – С. 24-28.
212. Свистунов, В. В. Современная характеристика крупозной пневмонии по материалам патологоанатомических вскрытий [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / Свистунов Владимир Владимирович. – СПб.: СПбМАПО, 2010. – 120 с.
213. Impact of Rapid Microbiological Testing on the Management of Lower Respiratory Tract Infection / D. R. Murdoch // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41. – P. 1445–7.
214. Gaunt, E. R. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method [Text] / E. R. Gaunt, A. Hardie, E. C. Claas, P. Simmonds // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48(8). – P. 2940-7.
215. Barenfanger, J. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study [Text] / J. Barenfanger, C. Drake, N. Leon, T. Mueller // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 2824-8.
216. Woo, P. C. Cost-effectiveness of rapid diagnosis of viral respiratory tract infections in pediatric patients [Text] / P. C. Woo, S. S. Chiu, W. H. Seto, M. Peiris // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35. – P. 1579-81.
217. Impact of Rapid Detection of Viral and Atypical Bacterial Pathogens by Real-Time Polymerase Chain Reaction for Patients with Lower Respiratory Tract Infection [Text] / J. Oosterheert, A. M. van Loon, R. Schuurman [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41(10). – P. 1438-1444.
218. Щерба, Ю. В. Новые этиологические, эпидемиологические и клинические характеристики современной внебольничной пневмонии [Текст] / Ю. В. Щерба, И. В. Гончарова // Поликлиника. – 2005. – № 2. – С. 8-16.

219. Champunot, R. Impact of Pandemic Influenza (H1N1) Virus-Associated Community-Acquired Pneumonia among Adult in Tertiary Hospital in Thailand [Text] / R. Champunot, S. Tanjatham, A. Kerdsin // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 63. – №4. – P. 251-256.
220. Покровский, В. И. Коронавирус SARS возбудитель атипичной пневмонии / В. И. Покровский, В. В. Малеев, О. И. Киселев // *Информационный экспресс-бюллетень.* – СПб.; М., 2003. – 56 с.
221. Респираторная медицина: руководство в 2 т. [Текст] / под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1.: Бактериальная пневмония // Синопальников А. И. – С. 474-510.
222. Gambarino, S. Lower respiratory tract viral infections in hospitalized adult patient [Text] / S. Gambarino, S. Mantovani, S. Astegiano [et al.] // *Minerva Med.* – 2009. – Vol. 100; № 5. – P. 349-355.
223. Falsey, A. R. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults [Text] / A. R. Falsey, D. Erdman [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187(5). – P. 785-90.
224. Marcos, M. A. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults [Text] / M. A. Marcos, M. Camps, T. Pumarola [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2006. – Vol.11. – P. 351-359.
225. Перцева, Т. А. Шкалы для оценки тяжести состояния больных внегоспитальной пневмонией [Текст] / Т. А. Перцева, В. В. Дмитриченко // *Укр. пульмонологічний журнал.* – 2013. – № 1. – С. 24–30.
226. Validation of SMART-COP: a pneumonia severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS) [Text] / P. G. P. Charles, M. J. Fine, J. A. Ramirez [et al.] // 47th ICAAC, Chicago, 2007 Abstr.: L1156a.
227. Onozuka, D. Impact of weather factors on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [Text] / D. Onozuka, M. Hashizume, A. Hagihara // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 507–511.

228. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality [Text] / S. Ewig, N. Birkner, R. Strauss [et al.] // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64(12). – P. 1062-1069.
229. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH [Text] / F. Blasi, J. Garau, J. Medina, [et al.] // *Respiratory Research*. – 2013. – Vol. 1. – P. 14-44.
230. Kothe, H. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment [Text] / H. Kothe, T. Bauer, R. Marre // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 139–46.
231. Яковлева О. О. Тактика вибору антибіотиків: навчальний посібник [Текст] / О. О. Яковлева, І. Ф. Іванова, І. Ф. Семененко [та ін.] ; під ред. О. О. Яковлевої. – Вінниця : Нова книга, 2012. – 224 с. : іл.
232. Серебрякова, О. М. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом А(Н1N1) [Текст] / Серебрякова О. М., Е. Н. Романова, А. В. Говорин // *Клин. мед.* – 2012. – № 6. – С. 29-31.
233. Верхнев, В. А. Опыт организации лечения больных вирусной пневмонией [Текст] / В. А. Верхнев // *Российский мед. журнал.* – 2012. – № 5. – С. 29-31.
234. Перцева Т. А. Особенности течения, діагностики и лечения пневмонии при наличии модифицирующих факторов : практ. пособие [Текст] / Т. А. Перцева, Л. И. Конопкина, Т. В. Киреева [и др.]. – К. : РПХ-Ферзь, 2012. – 69 с. ISBN 978-966-2443-09-7.
235. Маркович, І. Ф. Сучасна та прогнозна потреба військовослужбовців в амбулаторно-поліклінічній допомозі за територіальним принципом її надання [Текст] / І. Ф. Маркович, Л. А. Чепелевська // *Військова медицина України.* – 2005. – №2. – С. 32-37.

236. *Staphylococcus aureus*, community-acquired pneumonia during the 2006 – 2007 influenza season [Text] / A. J. Kallen [et al.] // *Annals of Emergency Medicine*. – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 358–365.
237. Зеренков, П. А. Состояние здоровья молодых воинов в период адаптации к условиям военной службы на Дальнем Востоке [Текст] / П. А. Зеренков, С. Ф. Половов, М. В. Антонюк // *Воен.-мед. журн.* – 2008. – № 3. – С. 100-102.
238. Махнёв, М. В. Медико-социальные аспекты адаптации военнослужащих [Текст] / М. В. Махнев, А. В. Махнев // *Воен.-мед. журнал.* – 2000. – № 9. – С. 57-64.
239. Лучанинов, Э. В. Особенности клинической картины внебольничной пневмонии у военнослужащих срочной службы [Текст] / Э. В. Лучанинов, С. Ф. Половов, В. Б. Акименко // *Тихоокеанский мед. журнал.* – 2006. – № 2. – С. 41-43.
240. Агапитов, С. А. Заболеваемость внебольничной пневмонией среди военнослужащих по призыву [Текст] / С. А. Агапитов // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2007. – № 25. – С. 7-11.
241. Казанцев, В. А. Клиническая картина внебольничной пневмонии в зависимости от фактора перемещения личного состава [Текст] / В. А. Казанцев, А. Б. Богомолов // *Вестник Российской Воен.-мед. академии. Приложение.* – 2009. – №1 (25). – С. 669-670.
242. Лебедева, М. Н. Первичная диагностика внебольничной пневмонии у военнослужащих - современные методы визуализации [Текст] / М. Н. Лебедева, Стрельцова Е. В.1, Хацкевич В. Л. // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2011. – №1. – С. 44-46.
243. Райчева, М. В. Влияние нового вируса гриппа А (H1N1) на частоту госпитализации по поводу пневмонии в организованных коллективах [Текст] / М. В. Райчева, Т. Н. Биличенко, И. В. Шубин, [и др.] // *Медицинский вестник МВД.* – 2013. – № 1. – С. 57-61.



244. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции:эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия [Текст] / Под ред. О. И. Киселева. – СПб. : Медицина, 2003. – 245 с.
245. Тітов, І. І. Алгоритми надання невідкладної допомоги у критичних станах: навчальний посібник / Видання 4-е, доповнене / І. І. Тітов, О. В. Волошинський, Л. В. Глушко, О. І. Дацюк. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 292 с. : іл.
246. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабич П.М. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : МОРИОН, 2000. 320 с.
247. Gutierrez, F. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumoniae [Text] / F. Gutierrez, M. Masia // *Drugs Aging*. – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 585–610.
248. Influenza-associated pneumonia in a Turkish area with endemic avian influenza [Text] / B. Ozbay [et al.] // *Respirology*. – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 444–446.
249. White, A. R. Augmentin® (amoxicillin/clavulanate)in the treatment of community-acquired respiratory tractinfection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobialagent [Text] / A. R. White et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. i3–i20.
250. WHO Weekly Epidemiological Record, 2007 [Електронний ресурс] / World Health Organization. Режимдоступу: <http://www.who.int/wer>.
251. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: whypenicillin plus Doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy [Text] / P. G. P.Charles [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1513–1521.
252. Human metapneumovirus pneumonia in adults: results of a prospective study [Text] / J. Johnstone [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46. – P. 571–574.

253. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults [Text] / L. C. Jennings [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 42–48.
254. Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia [Text] / J. Johnstone [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – P. 1141–1148.
255. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults [Text] / L. C. Jennings [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 42–48.
256. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults [Text] / A. M. Marcos [et al.] // *Antivir Ther*. – 2006. – Vol. 11 (3). – P. 351–359.
257. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens [Text] / A. Diaz [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 131 (3). – P. 779–787.
258. Detection of respiratory viruses and *Legionella spp.* by real-time polymerase chain reaction in patients with community acquired pneumonia [Text] / B. M. Diederer [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis*. – 2009. – Vol.41 (1). – P. 45–50.
259. Community-acquired pneumonia associated with influenza virus [Text] / J. C. Mirete Ferrer [et al.] // *Med. Clin. (Barc)*. – 2002. – Vol. 118 (16). – P. 622–626.
260. Marcos, M. A. Viral pneumonia [Text] / M. A. Marcos, M. Esperatti, A. Torres // *Curr. Opin. Infect. Dis*. – 2009. – Vol. 2. – P. 143–147.
261. Wilson, P. A. Severe community-acquired pneumonia: an Australian perspective [Text] / P. A. Wilson, J. Ferguson // *Intern. Med. J*. – 2005. – Vol. 12. – P. 699–705.
262. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care [Text] / D. D. Creer [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 1. – P. 75–79.
263. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia [Text] / D. Lieberman [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 138 (4). – P. 811–816.

264. Falsey, A. R. Viral pneumonia in older adults [Text] / A. R. Falsey, E. E. Walsh // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42 (4). – P. 518–524.
265. Effectiveness and cost – effectiveness of antibiotic treatments for community acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) [Text] / F. Lavoie [et al.] // Can. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 212–217.
266. Розенсон, О. Л. Об унификации фармакоэкономических терминов [Текст] / О. Л. Розенсон, Л. С. Страчунский // Клин. фармакол. и терапия. – 1997. – № 1. – С.22–23.
267. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике [Текст] / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь. – 2000. – 280 с.
268. Стальная, И. Д. Определение диеновых конъюгатов ацетилгидроперекисей // Современные методы в биохимии [Текст] / Под ред. В. Н. Орехова. – М. : Медицина. – 1997. – С. 63–64.
269. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты [Текст] / И. Д. Стальная, Т. Г. Гарнашвили ; под ред. В. Н. Орехова // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина. – 1997. – С. 66–68.
270. Тимочко, М. Ф. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль [Текст] / М. Ф. Тимочко, Л. І. Кобилінська // Медична хімія. – 1999. – Т. 1. – С. 19–25.
271. Аналіз стану здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України за показниками 2001-2009 рр.: інформ.-аналіт. Матеріали [Текст] / Р.Х. Камалов, М.Ю. Антомонов, Є.Б. Лопін [та ін.]; ВМД МО України, НДІ ПВМ ЗС України. – К., 2011. – 176 с.
272. Лапицкий, Д. В. Внебольничная пневмония в учреждениях закрытого типа [Текст] / Д. В. Лапицкий, П. С. Кривонос // Белорусский медицинский. – 2005. – № 1. – С. 63-66

273. Ершов, Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) [Текст] / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 277 с.
274. Козько, В. М. Ефективність препарату арбідол-менс у профілактиці та лікуванні хворих на грип і ГРВІ / В. М. Козько, Д. В. Кацапов, М. І. Краснов // Інфекційні хвороби. – 2004. – №1. – С. 35-37.
- Hayden, F. G. Antiviral Management of Seasonal and Pandemic Influenza [Text] / F. G. Hayden, A. T. Pavia // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194, Suppl. 2. – P. 119–26.